

BULLETIN de la



SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

Fondé en 1864

1/06



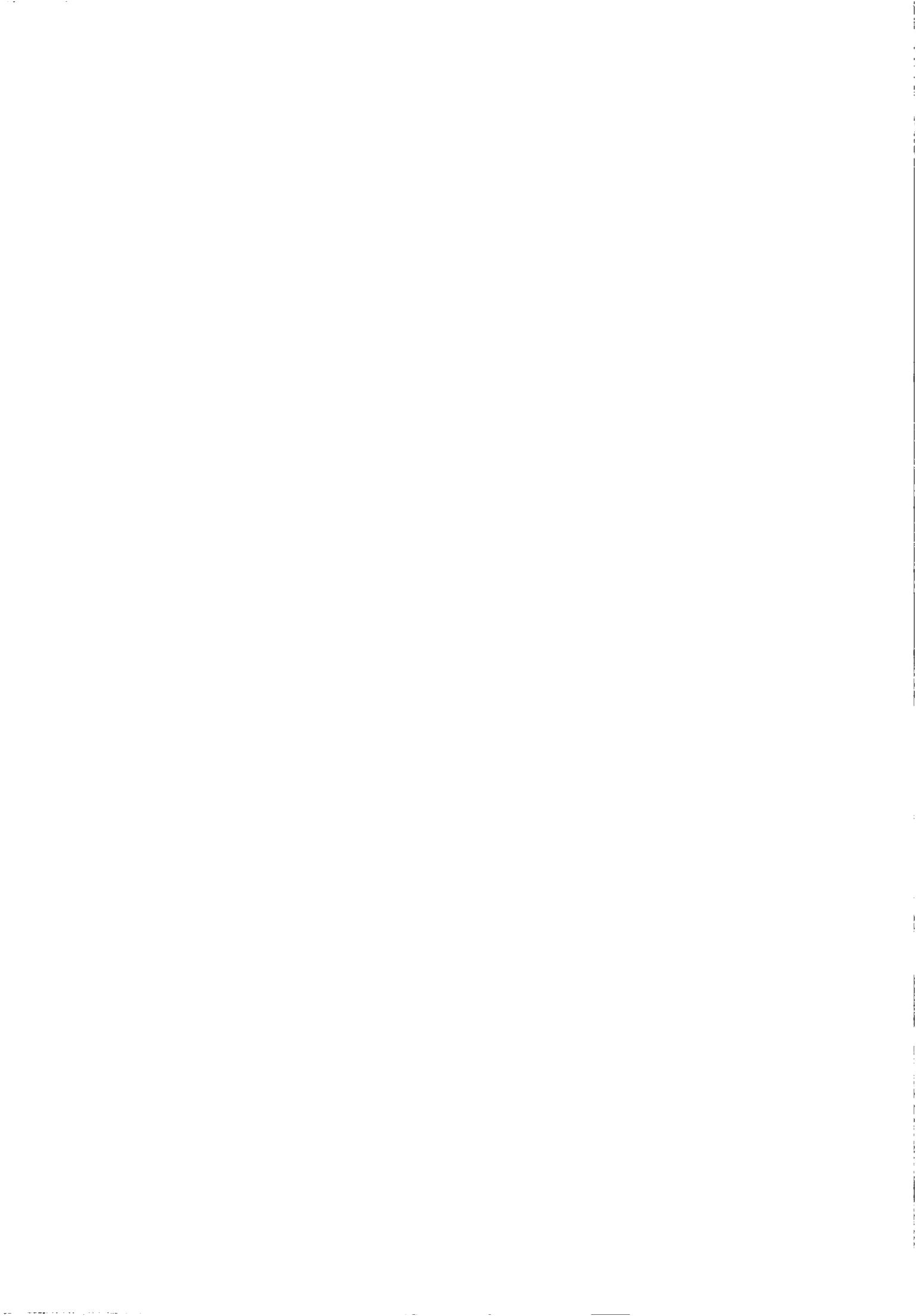
BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales
du Grand-Duché de Luxembourg

1

2006



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; Prof. Ch. Pull;
Dr R. Stein; Dr G. Theves; Dr R. Welter.
Dr R. Blum; Dr P. Burg.

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@hotmail.com
Compte en banque:
Dexia LU14 0024 1014 1150 0000
CCPL LU 1111 0004 4860 0000

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

Copyright 2006 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg.

Impression: saint-paul luxembourg



Sommaire

- **La prescription d'activité physique en cardiologie: indications classiques et nouvelles** 7
Ch. Delagardelle et P. Feiereisen
- **Involvement of the RNase L gene in prostate cancer** 21
N. Kieffer; M. Schmitz, R. Scheiden, M. Nathan and J.-C. Faber
- **Évolution du traitement médicamenteux du diabète au Luxembourg** 29
M. Perquin, M. Keipes, R. Wirion, N. Haas, C.E. de Beaufort et G.H. Michel
- **Implications et particularités de la responsabilité des radiologues lecteurs en dépistage organisé** 37
R. Demuth, V. Hazebroucq, M. Schwebag
- **Asthme et haute altitude** 65
C. Weber
- **Plus d'un siècle de thérapies biologiques en psychiatrie** 75
M. Van den Berghe
- **Die Ideengeschichte psychiatrischer Versorgung** 87
H. Häfner
- **Vignette historique: Les «pestes aviaires» et leur longue histoire** 109
Jean Blancou
- **Europäisches Referenzzentrum der Weltgesundheitsorganisation in Luxemburg: Arbeitstreffen der WHO am Institut für Immunologie** 131
- **Les publications des médecins à l'étranger** 135
- **Fédération Européenne des Académies de Médecine** 148
Henri Metz
- **In Memoriam Arthur Flies** 153
Henri Metz
- **Revue de livres** 155
L. Schiltz, R. Schaus, G. Theves



La prescription d'activité physique en cardiologie: indications classiques et nouvelles (Revue à partir des données de la médecine factuelle)

Charles Delagardelle et Patrick Feiereisen*

Résumé

Les données de la médecine factuelle concernant la prévention primaire de la maladie coronarienne sont excellentes. Pour la prévention secondaire ces données sont encore acceptables. Alors qu'ils constituent un nouveau groupe cible pour le traitement par activité physique, il n'existe à ce jour pas de données favorables pour le seul traitement par activités physiques des enfants ou adolescents présentant un syndrome d'obésité, sédentarité et malnutrition. Dans presque toutes les études dans ce domaine l'activité physique est intégrée dans des programmes diététiques et d'interventions comportementales.

Dans le cadre de la santé publique les recommandations suivantes peuvent être faites: chaque adulte devrait s'entraîner au moins une demie heure par jour et chaque enfant ou adolescent une heure entière.

L'activité physique est la réponse logique au mode de vie sédentaire et à la nutrition hypercalorique qui sont en train de s'étendre dans le monde entier depuis 3 décades. Il s'agit d'une thérapie excellente pratiquement dépourvu d'effets secondaires.

Mots clé: Maladie coronarienne, syndrome d'obésité-sédentarité-malnutrition (OSM), prévention primaire et secondaire, activité physique.

Abstract

Prescription of physical activity in cardiology: classical and new indications (A review based on evidence based data).

Evidence based data of physical activity in primary prevention of coronary heart disease are excellent. For secondary prevention these data still are acceptable.

Although it is an important new target group for physical therapy, there are so far no favourable data for exclusive training therapy in children or adolescents presenting a syndrome of obesity, sedentary lifestyle and bad nutrition. In nearly all the studies in this field physical activity is integrated in nutrition counselling and behavioural therapy.

* Service de cardiologie, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg

The following recommendations for public health can be made: Each adult should exercise at least half an hour and each child or adolescent one hour a day.

Physical activity is the logical response to the sedentary lifestyle and hyper caloric food intake which are continuously spreading all over the world since 3 decades. It is an excellent therapy with nearly no side effects.

Keywords: coronary disease, obesity sedentarity malnutrition syndrome, primary and secondary prevention, physical activity.

Introduction

Parallèlement avec l'évolution technique d'après guerre la maladie coronarienne s'est développée en vraie pandémie dans les pays industrialisés de l'ouest pour y devenir la première cause de morbidité et de mortalité. Un fait marquant dans l'épidémiologie récente de cette pathologie est la remontée considérable des pays de l'est et du tiers monde dans la hiérarchie des pays avec une grande incidence de maladie coronarienne.

Fin des années 1950 et début 1960 les facteurs de risque (FR) de la maladie coronarienne ont été décrits: le tabagisme, l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle; ensuite l'obésité, le diabète, les antécédents familiaux, le stress et l'inactivité physique (ou la sédentarité). Celle-ci a été reconnue comme FR de deuxième ordre, avec la particularité cependant d'être un FR modulant d'autres FR de premier ordre comme l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle et, partiellement, le tabagisme.

Le rôle important de l'activité physique dans la **prévention primaire** de la maladie coronarienne a déjà été démontré pendant les années 1950-1980. Dans une grande étude épidémiologique rétrospective sur presque 17000 anciens étudiants de l'université de Harvard on a trouvé que le risque d'incident cardio-vasculaire diminue avec la dépense croissante en énergie (mesurée en kcal) par semaine (1).

L'activité physique et l'entraînement ont également été introduits de façon systématique dans le traitement de la maladie coronarienne à partir des années 1970. Suivant une recommandation de l'organisation mondiale de la santé de 1968 on a organisé l'application de l'activité physique en **prévention secondaire** en 3 phases, la première étant la phase de réhabilitation intra-hospitalière, la deuxième celle de réentraînement à l'effort en milieu spécialisé. Le sport pour cardiaques, représentant la troisième phase, a pris un essor considérable également au Grand-Duché de Luxembourg.

L'avènement du syndrome «Obésité/Sédentarité/Malnutrition» (OSM)

Dans les années 1980 et 1990 l'inactivité physique, combinée à un changement radical de la nutrition, a progressivement atteint la population de jeunes et d'ado-

lescents. Ce phénomène a commencé aux Etats-Unis, à l'instar de la maladie coronarienne, pour s'étendre rapidement dans le monde entier, y inclus dans les pays en voie de développement. Le combat de cette pandémie constitue aujourd'hui un des plus grands défis de la santé publique. Elle a 2 causes principales: d'un côté une nutrition hypercalorique et mal équilibrée («malbouffe») et, de l'autre côté, un style de vie absolument sédentaire causé par le développement de nouveaux média: télévision, jeux d'ordinateurs etc. C'est ainsi que 20-25 % de nos jeunes passent plus de temps par semaine devant la télévision qu'en classe.

La prévalence dans le monde entier de jeunes et adolescents avec un syndrome OSM est de 20 et 25%, ce qui est considérable. Parmi eux 15-20 % ont une surcharge pondérale (body mass index BMI: 25-30) et à peu près 5 -10 % ont une vraie obésité (BMI > 30). Actuellement il y a parmi la population mondiale de 6.5 milliards d'individus 1.1 milliard avec surcharge pondérale.

Les enfants issus de milieux défavorisés sont beaucoup plus souvent atteints que les enfants des classes sociales élevées.

L'incidence de surcharge pondérale et d'obésité chez les adultes et les jeunes a doublé voire triplé dans le monde entier depuis 25 ans. Plusieurs études montrent que des jeunes obèses deviennent très souvent également des adultes obèses qui souffriront des maladies associées à l'obésité comme le diabète de type II, la maladie coronarienne et également quelques cancers (2). L'accroissement dans le monde entier, surtout dans les pays en voie de développement, du diabète de type II constitue un des plus grands défis de l'organisation mondiale de la santé et est étroitement lié à l'OSM car les causes sont identiques.

L'évolution la plus péjorative de l'OSM est le développement d'un syndrome métabolique. Ce syndrome comporte plusieurs FR dont la somme du risque est nettement plus élevée que la seule addition des différents éléments qui sont:

1. adiposité abdominale
2. triglycérides élevés
3. diminution du HDL-cholestérol
4. hypertension artérielle et
5. glycémie élevée.

Il suffit que 3 de ces critères existent pour poser le diagnostic de syndrome métabolique (3).

La survie moyenne des personnes avec une obésité à l'âge de 40 ans est diminuée de 7 ans (4). Plusieurs experts ont prédit que l'espérance de vie de la génération des enfants actuels est diminuée en comparaison avec celle de leurs parents (5).

Dans la pathogénie de presque toutes ces maladies l'absence d'activité physique et une nutrition inappropriée agissent de façon synergique. En fait, ces deux conditions agissent au niveau des mêmes axes métaboliques. Voilà pourquoi qu'une activité physique adaptée et une nutrition correcte doivent être ciblées dans les politiques actuelles de santé et implémentées dans les stratégies développées pour améliorer la santé publique.

A part les nombreuses conséquences négatives sur le plan physique il faut souligner les importantes conséquences psychologiques pour les enfants concernés.

L'obésité constitue un stigmate négatif pour ces enfants induisant toute une panoplie d'effets péjoratifs tels manque de considération, isolement, insécurité, manque d'estime propre et dépression (6). Voilà pourquoi la prise en charge de ces enfants par les éducateurs, entre autres les enseignants d'éducation physique, est très importante et devra faire l'objet d'une formation spécifique dans leur cursus.

Il est évident que le syndrome OSM ne pourra être combattu qu'avec une approche multidisciplinaire. Dans cet article nous parlerons en premier lieu du traitement par le sport tout en sachant que la malnutrition et les facteurs psychosociaux devront être abordés en parallèle.

Difficultés de définition du type de prévention

Théoriquement la différence entre prévention primaire et secondaire semble être très simple. Toute **prévention primaire** s'adresse à des personnes «saines» non atteintes de maladies cardiovasculaires ou autres. En pratique les cliniciens ne voient que rarement des personnes qui remplissent ces critères de la prévention primaire. Pour eux le rôle d'une information et d'une éducation bien menées est prépondérant. On constate cependant peu d'actions vraiment valables dans ce domaine. De plus, souvent ces interventions ciblent un public au delà de trente ans, l'âge où les maladies cardio-vasculaires commencent à trouver leurs manifestations cliniques. Cependant, en constatant l'avancée de l'obésité (et tous les facteurs de risque qui y sont associés) chez les jeunes, il semble capital de cibler les actions de prévention primaire sur la population des enfants.

La **prévention secondaire** par contre s'adresse à des patients qui ont déjà été atteints d'une maladie et, qui continuent à vivre avec cette maladie chronique. L'interprétation de la définition peut être ambiguë: pour certains, elle s'intéresse à la prévention de récurrences de la maladie coronarienne, pour d'autres, certains des FR constituent déjà une vraie maladie en elle-même. Depuis quelques années le diabète de type II, autrefois considéré comme «simple» facteur de risque, a été assimilé à une maladie coronarienne confirmée parce que les diabétiques ont un pronostic comparable à celui des coronariens avérés (7). Dans cet ordre d'idées on peut s'imaginer qu'il n'y a pas de différences énormes entre ces diabétiques et les tabagiques actifs, les porteurs d'hypercholestérolémie significative non traités et les obèses morbides, sans parler des porteurs d'un syndrome métabolique. On sait par ailleurs que l'âge constitue pour de nombreuses maladies dégénératives un facteur de risque. La même réflexion s'applique aux enfants et adolescents avec un syndrome OSM, car on sait que même chez les jeunes l'obésité et la sédentarité induisent déjà d'importantes altérations de la fonction endothéliale (8).

Exercice physique et prévention primaire de la maladie coronarienne

Dans la littérature il y a plus de 30 bonnes publications provenant du domaine de la prévention primaire incluant plus de 240000 personnes. La période d'observa-

tion moyenne est de 10 ans. Il en résulte que les recommandations de la médecine factuelle concernant l'activité physique et le sport pour la prévention primaire ont le plus grand degré d'évidence, classe I A.

Parmi les 30 études on citera quelques unes devenues célèbres par la suite:

La première étude systématique analysant le rapport entre l'activité physique et les maladies cardio-vasculaires a été publiée par Morris en 1953. Cet auteur a trouvé que les chauffeurs de bus de Londres ont une incidence coronarienne nettement plus importante que les contrôleurs, qui ont une activité physique plus intensive, car ils montent et descendent d'innombrables fois par jour dans les bus à double étage (9).

Une autre étude importante a été l'étude MRFIT (10). Il s'agit d'une étude prospective randomisée incluant plus de 12800 hommes. Ceux-ci ont été randomisés soit dans un groupe d'intervention soit dans un groupe contrôle. L'intervention a consisté en un régime, des cours d'arrêt de tabac et des recommandations pour des activités physiques. Dans cette étude, le taux de mortalité parmi les hommes actifs, en comparaison avec les non actifs, a pu être réduit de 63 %.

L'étude la plus connue est celle, déjà mentionnée, de Paffenbarger dans laquelle 16936 anciens étudiants de l'université de Harvard ont été analysés de façon rétrospective. On a mesuré la dépense calorique par semaine moyennant un questionnaire détaillé et il ressortait que les anciens étudiants dépensant en moyenne 2000 kcal par semaine en activités sportives pouvaient diminuer de moitié leur risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaire en comparaison avec les non actifs. Plus l'entraînement physique, exprimé en calories dépensées par semaine, était important, meilleur était l'effet de prévention primaire (1).

Une autre étude bien connue est celle concernant les chemins de fer des Etats-Unis publiée en 1989. Dans cette étude, incluant plus de 3000 personnes en bonne santé, les auteurs ont trouvé que les personnes inactives ont un risque significativement plus haut d'être atteintes d'une maladie coronarienne que les actives. Le risque le plus petit se trouvait chez les personnes très actives qui dépensaient, en pratiquant du sport, 3000 Kcals par semaine; ce qui équivaut à peu près à une heure d'entraînement d'intensité moyenne par jour. Ce que cette étude a montré de surcroît c'est que les activités sportives très intensives pendant une durée relativement courte sont équivalentes à une intensité d'activité faible à moyenne pendant une période plus longue (11).

Une étude importante, plus récente, a été publiée par Myers en 2002. Dans cette étude on n'a pas étudié la dépense calorique mais la fitness, c.-à-d. la capacité de travail. Elle a été exprimé, comme d'habitude aux EU en METS*. Plus de 6000 hommes qui avaient été adressés pour une épreuve d'effort sur tapis roulant ont été observés pendant plus de 6 ans. On trouva une corrélation négative linéaire entre la capacité de travail, c.-à-d. la fitness et la mortalité coronarienne. Il ressort de cette étude que les hommes présentant une capacité de travail faible, inférieure

à 5 METS sur tapis roulant, avaient le pronostic le moins bon. Pour chaque augmentation de la capacité de travail de 1 MET, la mortalité a pu être diminuée de 12 %. La capacité de travail, reflétant la fitness, était un meilleur prédicteur de la survie que les autres facteurs de risque connus tels le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité, etc.(12).

Une étude réalisée exclusivement chez des femmes a confirmé les données précédentes également pour les femmes (plus de 5700 femmes asymptomatiques ont été examinées). Dans cette étude l'augmentation de la capacité de travail de 1 MET, a induit une diminution de la mortalité de 17 % (13).

Plus la qualité et la quantité de l'entraînement sont importantes, plus il est efficace en terme de prévention de mortalité et de morbidité.

Le grand problème de l'entraînement préventif en prévention primaire n'est pas la reconnaissance scientifique de son efficacité ni son niveau d'évidence factuelle, mais sa mise en pratique.

Il existe une formule simple pour transformer METS en Kcal: $\text{METS} \times 3.5 \times \text{poids corporel en kg}/200 = \text{Kcal/min}$ (23).

Exercice physique dans le syndrome OSM

Malgré une vraie pléthore d'articles venant d'abord des Etats-Unis et, depuis quelques années, du monde entier il n'existe à ce jour pas de consensus concernant la prise en charge des jeunes obèses sédentaires pour obtenir une réduction durable de la surcharge pondérale. Il est important que l'enfant (adolescent), le clinicien et la famille collaborent pour choisir et définir les buts réalisables du régime hypocalorique et de l'activité physique. Les stratégies comportent des régimes pauvres en graisses et hydrates de carbone, l'intégration d'activité physique dans la vie quotidienne et la participation à des activités sportives assez intensives. Il est nécessaire d'y ajouter une thérapie comportementale pour réduire les habitudes sédentaires (14).

Dans ces publications il y a toujours plusieurs interventions parallèles ce qui rend difficile l'interprétation concernant l'efficacité d'une intervention spécifique.

* Un MET correspond à une consommation de 3.5 ml d'O₂ par minute et par kg. c.-à-d. la consommation d'O₂ d'une personne normale au repos. Il prend en considération le poids corporel de la personne examinée. Voilà pourquoi on doit, si on veut convertir les METS en Watts indiquer des Watts/kg.. Un patient de 75 kg qui, dans une épreuve graduée de 25W / 2min, réalise 150 Watts fait 2 W/kg. Ceci correspond à 8.2 METS. Par contre un patient de 100 kg qui réalise les mêmes 150 W fait 1.5 W/kg et ceci correspond à 6.6 METS.

Entre-temps il existe des revues de ces articles destinées à établir des critères de médecine factuelle. On distingue entre publications concernant des populations définies, p. ex. une communauté scolaire («population –based strategy») et des vraies études cliniques («treatment strategies»). Ni pour le premier type d'études, ni pour le deuxième, l'apport d'évidence est convaincant (15).

Une revue systématique des études randomisées contrôlées analysant des interventions de mode de vie dans le traitement du syndrome OMS a conclu que la plupart des études sont trop petites. En plus le nombre des études n'était pas suffisant pour comparer l'efficacité des différentes composantes des interventions (16).

Comme des données objectives manquent il faudra recourir aux données des études expérimentales chez les enfants, ou bien aux données provenant d'interventions chez des adultes obèses.

Si on veut savoir quel est l'impact de la **seule** activité physique dans l'approche thérapeutique multidisciplinaire du syndrome OSM on reste actuellement sur sa faim. Pour étudier cela il faudrait réaliser une étude randomisée contrôlée avec un grand nombre de sujets qui pratiqueraient exclusivement une activité physique quantifiée.

Exercice physique dans la prévention secondaire de la maladie coronarienne

Au niveau de la prévention secondaire les données de la médecine factuelle concernant les effets sur la mortalité et la morbidité sont nettement moins abondantes que pour la prévention primaire. Malgré de nombreuses études publiées depuis plus de 50 ans il n'existe pas de grandes études randomisées dans ce domaine et les évidences sont souvent dérivées de méta-analyses (17,18).

Récemment en 2004 une méta-analyse regroupant 48 études a été publiée (19).

Comme les autres méta-analyses elle regroupe de nombreuses études relativement petites, dont le design laisse souvent à désirer. Les patients repris de ces petites études étaient très souvent des hommes, avec un risque global petit et d'un âge moyen. Souvent les patients opérés, les femmes, les minorités raciales et les patients âgés n'ont pas été inclus.

En résumé: ces méta-analyses ont certes montré des effets favorables concernant la mortalité sans pour autant avoir montré une réduction significative de récidives d'infarctus ou de syndromes coronariens aigus. Leur valeur dans l'échelle de la médecine factuelle est inférieure à celles de la prévention primaire.

Il existe cependant une grande étude Canadienne, issu d'un seul centre, où le pronostic à long terme concernant 12169 patients cardiaques (Infarctus, pontages et insuffisance coronarienne) a été étudié. Tous avaient subi une spiro-ergométrie avec détermination de la VO₂ peak au début d'une rééducation cardiaque. Ces patients ont été suivis en moyenne sur 7.1 ans. Ceux qui présentaient la meilleure VO₂ peak avaient le meilleur pronostic vital et celle-ci constitue un facteur de pronostic puissant. En pratique 3 niveaux de VO₂ peak ont été

mis en évidence. 1) >22 2) 15-22 3) < 15: ml/kg/min. Cette étude confirme, une fois de plus, l'importance de la fitness, dont la VO₂ peak est actuellement le meilleur marqueur (20).

Dans les années 90 d'importantes améliorations dans le traitement interventionnel et médicamenteux de la maladie coronarienne ont été réalisées de sorte que les études précédant cette période ne sont plus comparables avec les études plus récentes.

Mécanismes cellulaires des effets de l'entraînement

En pratique il faut distinguer entre l'amélioration de la survie et amélioration de la qualité de vie. Par exemple: une activité physique régulière et adaptée chez un patient avec une arthrite ne va pas entraîner une guérison, mais par contre, augmenter, souvent de façon considérable, sa qualité de vie.

Plus les maladies chroniques sont fréquentes, plus les effets de l'activité physique sont importants pour la santé publique et le coût de cette santé. Voilà pourquoi l'activité physique joue un rôle tellement important dans la maladie coronarienne et de ses facteurs de risque, car elle reste la plus fréquente en termes de mortalité et de morbidité.

Soulignons que depuis quelques années, on a mis en évidence les bienfaits de l'activité physique également dans certains cancers, comme le cancer du colon et le cancer du sein.

Alors que ces bienfaits du sport sont connus depuis longtemps, les mécanismes physiopathologiques intervenant le sont beaucoup moins. C'est seulement depuis une quinzaine d'années, que l'on commence à les comprendre. Dans le temps, on pensait que l'activité physique dans la maladie coronarienne agirait sur la diminution du tonus sympathique élevé, la collatéralisation des coronaires et les facteurs de risque.

C'est surtout grâce au développement de la biologie moléculaire et à la découverte progressive des fonctions endothéliales que l'on commence à comprendre les mécanismes fondamentaux. La biologie moléculaire nous a appris comment la répétition d'un exercice musculaire induit une sécrétion locale, au niveau de la cellule musculaire, d'IGF (insuline like growth factor) qui entraîne, via une transcription dans le noyau cellulaire, la production de protéines musculaires spécifiques (21)

De l'autre côté l'endothélium forme un organe qui est réparti dans tous les vaisseaux du corps humain et qui pèse à peu près 3 kg. Il est constitué de cellules très actives sécrétant des hormones locales, des cytokines et encore d'autres substances. Les cellules endothéliales règlent, via la production de NO (monoxyde d'azote), le diamètre vasculaire et le flux sanguin. Dans l'insuffisance cardiaque, une des maladies les plus fréquentes dans nos régions, par ailleurs en nette progression, il y a une importante diminution du flux sanguin dans la musculature périphérique causée par une dysfonction endothéliale associée à une activation

du système nerveux sympathique et du système rénine-angiotensine. Cette diminution du flux sanguin diminue le métabolisme musculaire entraînant à long terme une cachexie musculaire. La dysfonction endothéliale est caractérisée par une production insuffisante de NO. On peut la mesurer de façon quantitative par la réponse locale à l'acétylcholine, un puissant médiateur endocrine de la production de NO. Un autre stimulant mécanique de cette sécrétion sont les forces de cisaillement («shear stress»). C'est en activant ces forces de cisaillement que l'entraînement améliore la dysfonction endothéliale (22).

Dosage en intensité et en temps de l'activité physique

En pratique il importe de savoir quelle est la quantité d'exercice physique nécessaire pour obtenir un bénéfice. Aujourd'hui il y a un large consensus pour affirmer que la dépense calorique de l'activité physique ajoutée à la dépense calorique de la vie courante, doit atteindre au moins 1000 kcal/semaine pour induire un effet bénéfique. Si jadis on préconisait même 1500 à 2000 kcal/semaine, il semble que la dépense calorique minimale requise est de 1000 kcal/semaine. Il faut cependant souligner que plus la dépense énergétique résultant de la somme des exercices hebdomadaires sera élevée, plus les effets en terme de diminution du risque cardiovasculaire seront significatifs (23).

La question que se pose la personne en prévention primaire ou le patient cardiaque en prévention secondaire: comment doit-on procéder pour atteindre cet objectif de 1000 kcal/semaine? Les experts se sont exprimés de manière assez extensive, mais pour le retenir facilement: pour les **adultes** une marche à pied (ou une autre activité physique à base d'endurance) de 30 minutes tous les jours, ou la plupart des jours de la semaine, à une allure d'une intensité moyenne, est suffisante. Il s'ajoute, et ce concept est relativement récent, que ces **30 minutes** d'exercice ne doivent pas nécessairement être fournies en une seule séance, mais pourront aussi se faire en plusieurs fractions de 8-10 minutes au cours de la journée. Une certaine intensité d'entraînement est requise pour induire des adaptations et plusieurs études ont montré l'importance du facteur **fitness**. A côté de la dépense énergétique globale il semble donc que le facteur intensité ne doit plus être négligé (23).

Pour des **jeunes** sédentaires, les recommandations suivantes comptent: chaque personne de 5 à 18 ans doit avoir une activité physique ou sportive pendant **une heure par jour**. Ces recommandations sont basées certes sur moins d'évidence, mais elles sont importantes dans la mesure où elles donnent des objectifs quantifiables qui peuvent être atteints en un temps raisonnable sans efforts exagérés et sans coûts spéciaux

Le type d'activité à réaliser afin d'obtenir ces effets positifs peut être variable, cependant les experts insistent sur le caractère aérobie, c.-à-d. entraînement d'endurance. Il peut s'agir soit d'activités sportives à proprement parler (vélo, course à pied, natation, ski de fond etc.) soit d'activités de la vie quotidienne, comme des

marches rapides, la montée et descente d'escaliers, le jardinage, le bricolage ou bien toute autre activité domestique.

Aperçu du coût énergétique de quelques activités est donné dans le tableau qui suit (exemple pour une personne pesant 80kg)

	Dépense énergétique approximative
Marche normale (5-6 km/h)	300 Kcal/h
Marche rapide (7-7.5 km/h)	450 Kcal/h
Vélo > 20 km/h	600 Kcal/h
Jogging 8 km/h	600 Kcal/h
Course à pied > 10 km/h	800 Kcal/h
Ski de fond	800 Kcal/h
Natation	600 Kcal/h
Tennis	700 Kcal/h

Pour encourager une personne obèse on peut faire le calcul suivant: on recommande de marcher 1 heure/jour ce qui fait 300 Kal/jour. En un mois ce seront $30 \times 300 = 9000$ kcal. Si on prend en considération qu'un kilo de graisse équivaut à ~ 7000 Kcal on voit qu'avec cette marche journalière on arrivera à dépenser 12×9000 c.-à-d. 108000 Kcal/an et à perdre 15 kg de graisse par an à condition, bien sûr, de maintenir l'apport calorique constant.

Commentaires et perspectives

En analysant de façon critique l'apport de l'activité physique, respectivement du sport, dans les différentes situations et maladies chroniques, les données de la médecine factuelle sont de loin les plus convaincantes pour la prévention primaire de la maladie coronarienne. Concernant la prévention secondaire de cette maladie, provenant surtout de méta-analyses de petites études, elles sont encore rassurantes, mais leur niveau d'évidence est moindre. Concernant l'OSM, il n'y a à l'heure actuelle pas de données factuelles favorables à la seule activité physique. Il est intéressant d'analyser le pourquoi de cette diminution du niveau d'évidence. Le sport appliqué en prévention primaire constitue une vraie valeur ajoutée. Dans la plus célèbre des ces études, celle de Paffenbarger on a analysé les effets d'un surplus d'activité physique pendant une période de 16 ans et ceci parmi une très grande population de plus de 16000 personnes. Cette analyse présente une vigueur statistique énorme avec laquelle les autres études de prévention secondaire ne peuvent se mesurer. Pour la plupart ce sont des petites études limitées dans le temps (3 à 6 mois maximum 1 an) et se greffant souvent sur d'autres traitements ou interventions.

L'activité physique régulière engendre de nombreux effets qui améliorent la santé et la fitness générale. La plupart d'entre eux sont prédictibles et peuvent être généralisés pour de nombreux sous-groupes de la population. Beaucoup des effets biologiques de l'entraînement régulier modéré engendrent une diminution du risque de la maladie coronarienne, des maladies cérébro-vasculaires, de l'hypertension artérielle, du diabète non-insulinodépendant, de la surcharge pondérale et de l'obésité, de l'ostéoporose et également de quelques maladies cancéreuses.

Les mécanismes complexes par lesquels l'activité sportive induit ces effets favorables sont uniques et ne peuvent pas être remplacés par d'autres interventions médicamenteuses où même invasives. En analogie avec certains médicaments il semble justifié de parler d'effets pleiotropiques de l'activité sportive. Par ailleurs il existe pour l'activité physique une nette relation dose-réponse et une grande partie des bénéfices commencent à se manifester dès que l'activité physique dépasse le niveau sédentaire. Les effets positifs continuent à croître quand l'intensité et le volume de l'activité physique augmentent.

A partir de ces connaissances fondamentales, des recommandations pour la santé publique concernant l'activité physique peuvent être faites d'une façon générale: chaque adulte devrait réaliser 30 minutes d'activité physique de degré modéré, préférablement chaque jour de la semaine. Les jeunes devront réaliser le double, une heure entière par jour. Un exemple d'une telle activité physique est la marche à pied à allure assez rapide (5 à 6 km/heure) qui rendra le protagoniste légèrement dyspnéique mais toujours capable de parler. Un tel exercice de marche à pied peut être accumulé en plusieurs séances journalières et peut ainsi être facilement intégré dans la vie de tous les jours. Pour les personnes très sédentaires on recommande qu'elles commencent progressivement pour atteindre ce but de 30 minutes en ajoutant régulièrement quelques minutes chaque jour. Ceci également dans l'optique de diminuer le risque de blessures musculo-squelettiques. Une fois que ces standards sont achevés on peut bénéficier davantage en augmentant soit la durée, soit l'intensité de l'activité physique, par exemple en faisant du jogging au lieu de la marche.

Il faut souligner que l'activité physique est également très importante pour le contrôle du poids. En pratique le poids corporel est déterminé par la balance entre régime et activité physique. Si l'activité physique diminue et que l'énergie consommée devient plus grande que l'énergie dépensée, on assiste au développement d'une surcharge pondérale. Tel est le mécanisme classique et il s'ajoute que, depuis une vingtaine d'années, la nourriture est devenue très hypercalorique et souvent mal équilibrée. De nombreuses études ont montré que sans ajout d'une activité physique régulière, une normalisation du poids corporel ne peut pas être atteinte. D'un autre côté, l'activité physique **seule** n'est pas particulièrement performante pour entraîner une perte de poids substantielle, mais elle est effective dans la prévention du regain de poids (24). C'est ainsi que l'activité physique est

à recommander comme partie intégrante dans les programmes intégrés de diminution de la surcharge pondérale.

Prescrire aux personnes à risque et aux patients une activité sportive régulière c'est donner une **réponse logique** à toute une série de maladies provoquées par un style de vie non adapté à l'espèce humaine. Une prescription parallèle d'un régime adapté agit de façon synergique. Surtout pour les patients diabétiques et obèses, notamment pour les jeunes avec un syndrome OSM, un régime adapté est particulièrement important. L'activité physique régulière a des effets positifs dépassant de loin les bénéfices de la plupart des médicaments.

Littérature

- (1) Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL et al. «Physical activity, all cause mortality and longevity of college alumni» N Engl J Med 314: 605-613, 1986.
- (2) Dietz W «How to tackle the problem early? The role of education in the prevention of obesity» Int J Obes Relat Metab Disord 23: 7-9, 1999.
- (3) NCEP (National cholesterol education program) Third report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high cholesterol in adults. NIH publications N.93, 3095, 2001.
- (4) Haslam DW, James WP «Obesity» Lancet 366: 1197-1209, 2005.
- (5) Jain A «Fighting obesity»,BMJ, 328:1327, 2004.
- (6) Waters EB and Baur LA «Childhood obesity: modernity's scourge» MJA 178, 9,: 422-423, 2003.
- (7) American Diabetes Association «Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes» Diabetes Care; 21: 1551-1559, 1998.
- (8) Woo KS, Chook P, Chung W et al «Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children» Circulation; 109:1981-1986, 2004.
- (9) Morris J, Heady JA, Raffle PAB et al «Coronary artery disease and physical activity of work» Lancet: 1053-1057, 1953.
- (10) «Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results» JAMA 248:1465-1477, 1982.
- (11) Slattery ML, Jacobs DR, Nichaman MZ et al «Leisure time physical activity and coronary heart disease death. The US railroad study» Circulation 79: 304-311, 1989.

- (12) Myers J, Prakash M, Froelicher V et al «Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing» *N Engl J Med* 346: 793-801, 2002.
- (13) Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF et al «Exercise capacity and the risk of death in women. The St James Women Take Heart Project» *Circulation* 108: 1554-1559, 2003.
- (14) Dietz HD and Robinson TN «Overweight children and adolescents» *N Engl J Med* 352: 2100-2109, 2005.
- (15) Fowler-Brown A and Kahwati LC «Prevention and treatment of overweight in children and adolescents» *Am Fam Physician*, 69: 2591-2598, 2004.
- (16) Summerbell CD, Ashton V, Campbell KJ et al «Interventions for treating obesity in children Cochrane Database» *Syst Rev* 3: CD001872, 2003.
- (17) Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME et al «Cardiac rehabilitation after myocardial infarction: combined experience of randomized clinical trials» *JAMA*; 260: 945-950, 1988.
- (18) O'Connor GT, Buring GT, Yusuf S et al «An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction» *Circulation*; 80: 234-244, 1989.
- (19) Taylor RS, Brown A, Ebrahim S et al «Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials» *Am J Med*, 116: 682-692, 2004.
- (20) Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF et al «Prediction of long-term prognosis in 12169 men referred for cardiac rehabilitation» *Circulation*, 106:666-671, 2002 .
- (21) WD Mc Ardle, FI Katch, VL Katch «Essentials of exercise physiology» Textbook Lippincott, Williams and Wilkins, 2. ed., 2000.
- (22) Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C et al «Regular physical activity corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure» *Circulation*; 98: 2709-2715, 1998.
- (23) American College of Sports Medicine Guidelines for exercise testing and prescription 6. edition, 2000.
- (24) Maffeis C, Talamini G et al «Influence of diet, physical activity and parents' obesity on children's adiposity: a four year longitudinal study» *Int J Obes*, 22: 758-764, 1999.



Review article

Involvement of the RNase L gene in prostate cancer

Nelly Kieffer, Martine Schmitz, °René Scheiden, +Michel Nathan,
and °°Jean-Claude Faber.

Abstract:

Prostate cancer is one of the most common cancers among men and has long been recognized to occur in familial clusters ⁽¹⁾. Identification of genetic susceptibility loci for prostate cancer has however been extremely difficult, and only in 1996 was the first prostate cancer susceptibility locus HPC1 mapped to chromosome 1q24-25 ⁽²⁾. Since, several additional putative loci have been identified by genetic linkage analysis on chromosome 1, 17, 20 and X (reviewed in ⁽³⁾). For three of these loci, family-based studies have identified three genes associated with inherited prostate cancer: the 3' processing endoribonuclease ELAC2/HPC2 gene ⁽⁴⁾, the macrophage scavenger receptor 1 gene (MSR1) ⁽⁵⁾, and the endoribonuclease RNase L gene (RNase L/HPC1) ⁽⁶⁾. Here we will focus our review on the RNase L gene and its involvement in prostate cancer and other diseases.

Keywords: Prostate, cancer, RNASEL

The RNase L gene

The RNASEL gene codes for a 80 kDa endoribonuclease, RNase L, composed of an N-terminal ankyrin rich repeat, a protein kinase homology domain and a C-terminal ribonuclease domain. The functional role of RNase L is to counteract viral infection by virtue of its unique ability to degrade both viral and cellular single stranded RNA (ssRNA), and to initiate a cellular stress response that leads to apoptosis ⁽⁷⁾. In mammalian cells, viral infections initiate an innate immune response predominantly mediated by type I interferons (IFNs), that regulate the expression of a number of proteins involved in blocking viral replication ⁽⁸⁾. One of these proteins is the RNase L endoribonuclease, a major actor of the 2'-5'-phosphodiester-linked oligoadenylate (2'-5' oligoA) pathway of the innate immune response (Figure 1).

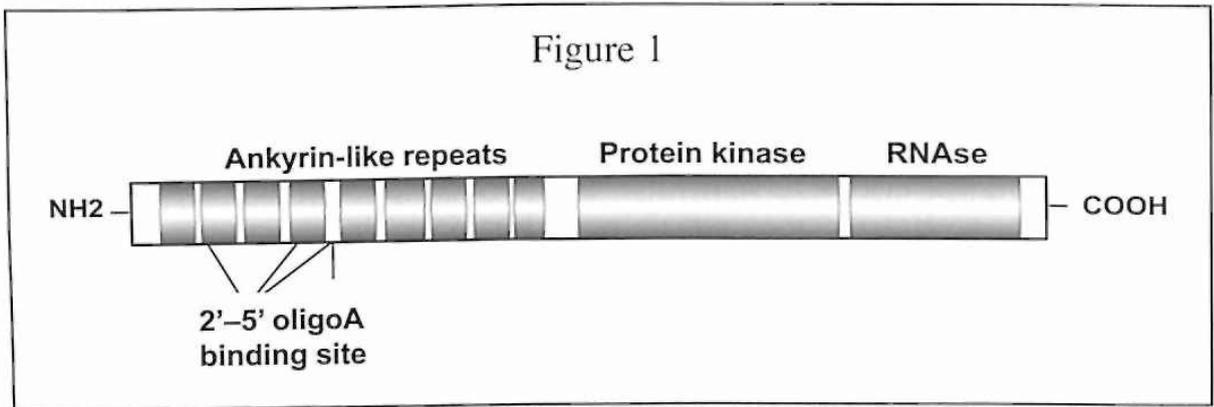
Laboratoire de Biologie et Physiologie Intégrée (CNRS/GDRE-ITD), Université du Luxembourg;

°Division d'Anatomie Pathologique, Laboratoire National de Santé, Luxembourg;

+Service d'Urologie, Centre Hospitalier Emile Mayrisch, Esch-sur-Alzette; et

°°Service de la Transfusion Sanguine, Croix Rouge Luxembourgeoise, Luxembourg.

Figure 1

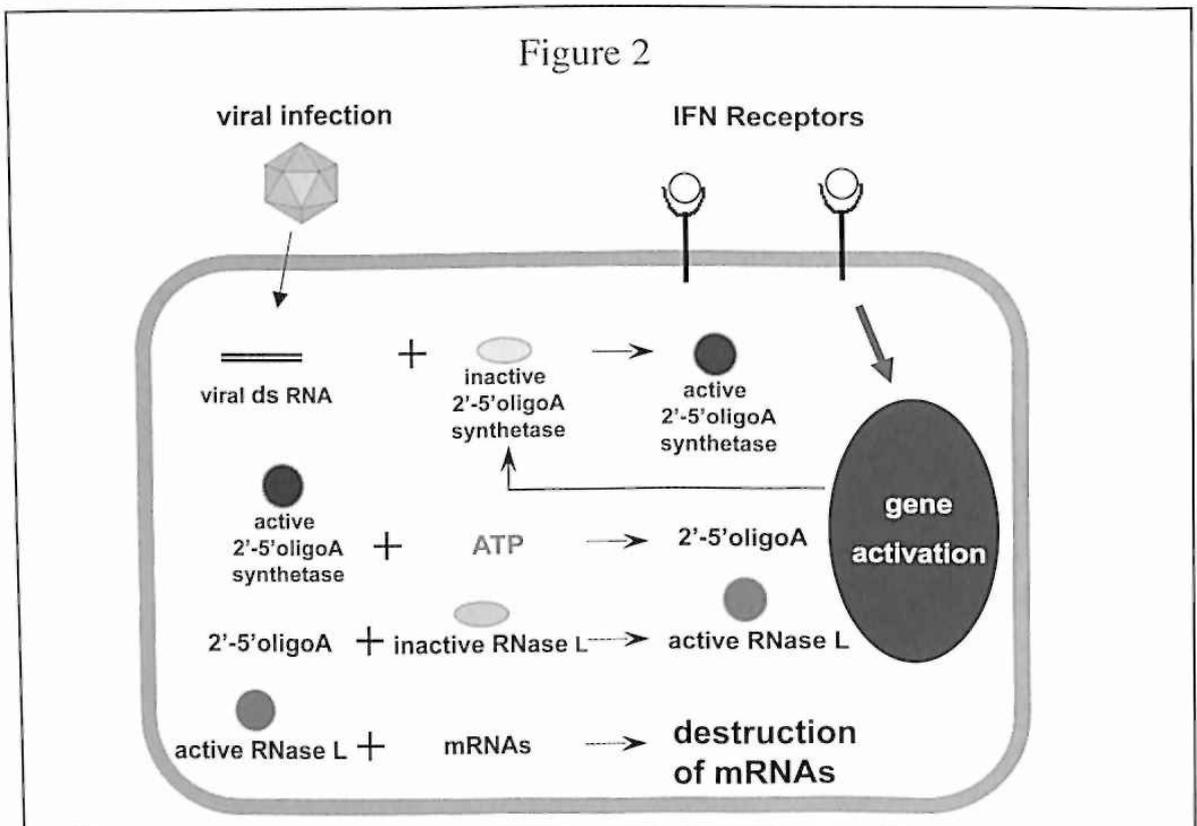


Structural organization of RNase L. Gray shaded boxes correspond to functional domains

RNase L and the 2'-5'oligoA pathway

In the 2'-5'oligoA pathway shown in figure 2, treatment of cells with IFN induces the expression of 2'-5'-linked oligoadenylate synthetases (OASs) ⁽⁹⁾. The OASs are activated by binding to double stranded RNA ⁽¹⁰⁾, a frequent byproduct of viral infection. The activated OASs then convert cellular ATP into short oligoA molecules with a very unusual 2'-5' phosphodiester bond, in contrast to the typical 5'-3' bond normally present in DNA and RNA. This 2'-5'oligoA functions as an activator of the RNase L enzyme, which then cleaves viral as well as cellular RNA, thus inhibiting protein synthesis and viral replication. In its inactive state, RNase L is bound to an inhibitory protein, called the RNase L inhibitor.

Figure 2



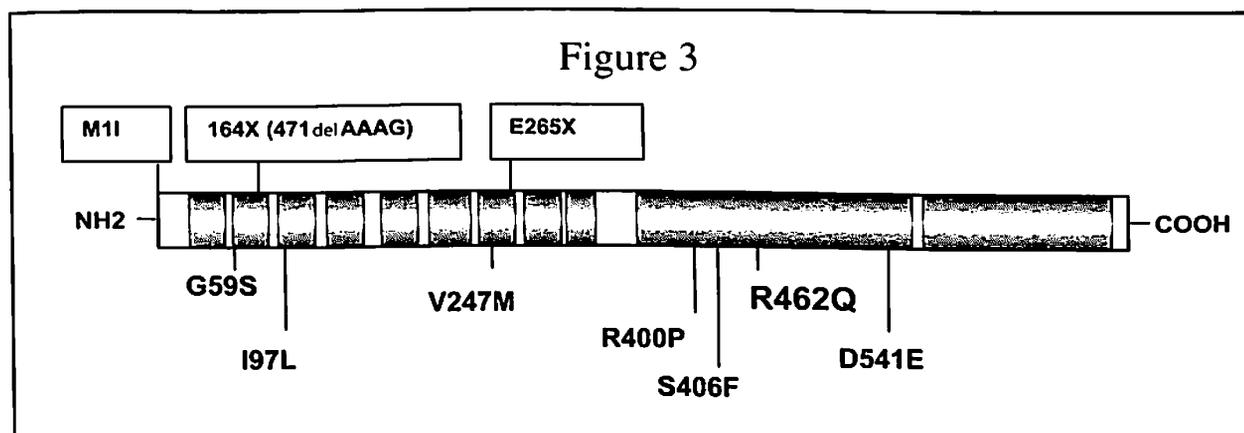
The 2'-5'oligoA signaling pathway

Deleterious mutations identified in the RNASEL gene in hereditary prostate cancer families.

RNAse L became directly implicated as a candidate HPC1 gene following the identification of 3 deleterious mutations in families at high risk for prostate cancer. Two rare germline mutations in the *RNASEL* gene, a truncating mutation E265X (NCBI/SNP rs486907) and an initiation mutation (M11) cosegregated within two types of hereditary prostate cancer families linked to HPC1 and studied in the US ⁽⁶⁾. The E265X mutation was found in a Caucasian pedigree, while the M11 mutation was identified in a family of African-American descent. A third 4 bp deletion mutation, at codon 157 in exon 1 (471delAAAG) and resulting in a premature stop at codon 164 has been identified in Ashkenazy individuals with hereditary prostate cancer but has not been observed in other population studies.

RNASEL polymorphisms associated with sporadic prostate cancer.

In addition to these 3 rare inactivating germline mutations that only account for a minor portion of familial prostate cancer linked to HPC1, a series of single nucleotide polymorphisms (SNP) have been identified in the RNASEL gene and reported to be associated with prostate cancer risk. Of these, the Arg462Gln polymorphism (R462Q; NCBI/SNP: rs486907) has attracted major attention, as it is the only polymorphism located in the kinase domain that is responsible for a 3-fold reduction of the enzyme activity of RNAse L ⁽¹¹⁾ (Figure 3).



The inactivating germ line mutations of RNAse L reported to segregate with prostate cancer in HPC-1 linked families are indicated in boxes. The missense polymorphisms are shown under the RNAse L protein's diagram.

Based on this inhibitory effect of the R462Q polymorphism on the biological activity of RNAse L, the hypothesis arose that this polymorphism might be involved in a substantial percentage of prostate cancer cases regardless of family history. Indeed, the initial findings by Casey *et al.* suggested that approximately 13 % of prostate cancer cases might be attributable to this mutation, making R462Q one of the most frequent genetic alterations in any of the common cancers ⁽¹²⁾. On the other hand, Rökman *et al.* reported a positive association of the R462Q polymor-

phism with hereditary prostate cancer in the Finnish population but no association in patients unselected for family history of prostate cancer [Rökman, 2002]. However, despite these impressive results, more recent studies did not confirm the findings, and two studies found an inverse association of the more common variant (⁴⁶²R) with familial prostate cancer ^{(13),(14)}, while two other studies from Sweden ⁽¹⁵⁾ and Germany ⁽¹⁶⁾ did not find a significant association between the R462Q polymorphism and prostate cancer (table 1).

Table1: The RNase L R462Q polymorphism frequency in controls and prostate cancer cases (hereditary or sporadic)

RNase L R462Q polymorphism		Allele Frequency			
		Total	Q/Q	Q/R	R/R
Rökman et al. ⁽¹⁵⁾	Finland				
Control		176	0.131	0.477	0.392
Sporadic PC		167	0.144	0.497	0.359
Familial PC		66	0.227	0.348	0.424
Casey et al. ⁽¹²⁾	US				
Control		454	0.11	0.45	0.44
Familial PC		423	0.15	0.47	0.38
Wang et al. ⁽¹³⁾	US				
Control		493	0.136	0.473	0.392
Sporadic PC		485	0.134	0.472	0.394
Familial PC		433	0.086	0.457	0.457
Wiklund et al. ⁽¹⁵⁾	Sweden				
Control		796	0.144	0.482	0.373
Sporadic PC		1238	0.153	0.483	0.364
Familial PC		384	0.151	0.469	0.380
Maier et al. ⁽¹⁶⁾	Germany				
Control		207	0.178	0.470	0.350
Sporadic PC		227	0.160	0.450	0.390
Familial PC		136	0.170	0.500	0.330
Nakazato et al. ⁽¹⁴⁾	Japan				
Control		105	0.076	0.240	0.676
Familial PC		101	0.000	0.317	0.683

Frequency of the RNase L R462Q polymorphism in the Luxembourg population.

Investigation of the R462Q polymorphism in case/control studies in different countries has revealed a rather important heterogeneity of the R462Q allele frequency in the population control groups, suggesting that ethnic differences have to be considered in the evaluation of the R462Q polymorphism in relation with prostate cancer risk. Interestingly, the 462Q allele is almost non-existent in African populations and its frequency in the Asian population is rare (Table 2). In addition,

as shown in table 1, variations have also been reported for control populations of different European countries.

Table 2: Allele frequency of the RNase L R462Q and platelet HPA-1 polymorphisms in the Luxembourg population

RNase L R462Q polymorphism		Allele Frequency		
	Total	Q/Q	Q/R	R/R
HAPMAP Project				
CEU European	120	0.133	0.550	0.317
HCB Asian (China)	90	0.067	0.467	0.467
JPT Asian (Japan)	88	0.068	0.386	0.545
YRI-Sub-Saharan Africa (Nigeria)	120	0.000	0.117	0.883
Luxembourg	135	0.141	0.548	0.311

Integrin β 3 HPA-1 polymorphism		Allele Frequency		
	Total	HPA-1A	HPA-1A/1B	HPA-1B
Luxembourg	255	0.869	0.240	0.131
France	6192	0.848	-	0.152
Germany	1583	0.840	-	0.160

We have been interested in studying the RNase L R462Q polymorphism in the frame of a research project on prostate cancer funded by the FNR, Luxembourg. As an initial approach to this study, we have determined the RNase L R462Q frequency in a population control group in parallel with an unrelated polymorphism in the platelet integrin β 3 gene (HPA-1) and implicated in post-transfusion thrombocytopenia and feto-maternal allo-immunisation. Analysis of these polymorphisms was performed on DNA extracted from peripheral blood leukocytes of anonymous healthy male blood donors of the Luxembourg Red Cross. The allele frequencies were determined by Taqman Real Time PCR and compared to the allele frequencies reported in the HAPMAP database (www.hapmap.org).

As shown in table 2, the allele frequency of the RNase L R462Q polymorphism in the Luxembourg population is in accordance with the frequency reported for the general European population (HAPMAP project). However, when comparing this allele frequency with data reported in the literature for individual European countries (see table 1), a slight increase in the frequency of the ⁴⁶²R allele is observed in the Luxembourg population, while the allele frequency of the HPA-1 polymorphism is close to that reported for other European countries (EMBL-EBI/IPD-HPA database). Analysis of the RNaseL R462Q polymorphism in patients with sporadic prostate cancer in Luxembourg will now be initiated, although this study will rely on the availability of a large patient cohort necessary for statistically meaningful data.

RNAse L and prostate cancer

Prostate cancer has a complex etiology influenced by androgens, diet, as well as environmental and genetic factors. Although there is some evidence that *RNAse L* may play a role in prostate cancer etiology, the conflicting literature makes it difficult to infer a biologically plausible role of this gene from the association study data. However, Bettoun *et al.* have recently reported an intracellular crosstalk between interferon and androgen signaling that involves RNAse L ⁽¹⁷⁾ and that could provide the molecular basis to understand how mutated RNAse L can account for the earlier tumor onset observed in a subset of HPC1 patients ⁽¹⁸⁾. And finally, the recent identification of a novel gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for the R462Q polymorphism raises the question on a possible relationship between exogenous infection and cancer development in genetically susceptible individuals ⁽¹⁹⁾.

The RNAse L R462Q polymorphism as risk factor in other diseases

Since RNAse L has been shown to function as a tumor suppressor gene ⁽²⁰⁾, studies have been performed to test whether the R462Q polymorphism could be associated with other cancer types. In a large patient/control study of breast cancer patients, no correlation could be demonstrated ⁽²¹⁾. In contrast, in a recent study by Krüger *et al.*, the R462Q polymorphism was investigated in 251 patients with hereditary non-polyposis colorectal cancer, as compared to 439 healthy blood donors. Their data showed a significant, dose dependent association between sequence variation in R462Q and age of onset of colorectal cancers in patients with hereditary non-polyposis colorectal cancer who have pathogenic MSH2 and MLH1 germline mutations. Similarly, in familial pancreatic cancer, patients with the ⁴⁶²Q phenotype had more aggressive tumors with more high grade cancers and more distant metastases than patients with the ⁴⁶²R phenotype ⁽²²⁾

Summary

The data published to date provide evidence that RNAse L can only account for a minor portion of familial prostate cancer linked to HPC1. The E265X mutation is the only deleterious mutation identified in the Caucasian population. At present, the M11 inactivating mutation has only been identified in a single family of African-American descent, while the frameshift mutation 471DelAAAG is a founder allele restricted to the Ashkenazy Jewish population. Specific variants, particularly the R462Q, may be involved in prostate cancer etiology outside the hereditary prostate cancer setting. However, the absence in many studies of major differences in genotype frequencies between patients and controls suggests that the RNAse L R462Q has no role in tumor initiation. A trend in the age of onset across groups in patients was observed in several studies, suggesting that the wild type ⁴⁶²R phenotype mediates tumor destruction more efficiently than does the ⁴⁶²Q phenotype, which has a reduced or undetectable apoptotic activity in re-

sponse to 2'-5' oligoA stimulation⁽¹¹⁾. The recently reported intracellular crosstalk between interferon dependent RNase L and androgen signaling could explain this link between mutated RNase L and the earlier tumor onset reported in a subset of HPC1 patients. Finally, considering the important functional role of RNase L in the innate immune response to viral infections, it will be of interest to test whether the RNase L R462Q polymorphism is linked to other diseases of viral origin.

Acknowledgements

This work is supported by Grant FNR 01/04/06 of the Fonds National de la Recherche, Luxembourg, a grant of the Fondation "Aide aux Enfants Atteints d'un Cancer", Luxembourg, and the University of Luxembourg.

References

1. Morganti G, Gianferrari L, Cresseri A, Arrigoni G, Lovati G. Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate. *Acta Genet Stat Med* 1956;6:304-5.
2. Smith JR, Freije D, Carpten JD, et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 1996;274:1371-4.
3. Ostrander EA, Stanford JL. Genetics of prostate cancer: too many loci, too few genes. *Am J Hum Genet* 2000;67:1367-75.
4. Tavtigian SV, Simard J, Teng DH, et al. A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. *Nat Genet* 2001;27:172-80.
5. Xu J, Zheng SL, Komiya A, et al. Germline mutations and sequence variants of the macrophage scavenger receptor 1 gene are associated with prostate cancer risk. *Nat Genet* 2002;32:321-5.
6. Carpten J, Nupponen N, Isaacs S, et al. Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. *Nat Genet* 2002;30:181-4.
7. Castelli JC, Hassel BA, Maran A, et al. The role of 2'-5' oligoadenylate-activated ribonuclease L in apoptosis. *Cell Death Differ* 1998;5:313-20.
8. Sen GC. Viruses and interferons. *Annu Rev Microbiol* 2001;55:255-81.
9. Chebath J, Benech P, Hovanessian A, Galabru J, Revel M. Four different forms of interferon-induced 2',5'-oligo(A) synthetase identified by immunoblotting in human cells. *J Biol Chem* 1987;262:3852-7.
10. Hovanessian AG, Brown RE, Kerr IM. Synthesis of low molecular weight inhibitor of protein synthesis with enzyme from interferon-treated cells. *Nature* 1977;268:537-40.

11. Xiang Y, Wang Z, Murakami J, et al. Effects of RNase L mutations associated with prostate cancer on apoptosis induced by 2',5'-oligoadenylates. *Cancer Res* 2003;63:6795-801.
12. Casey G, Neville PJ, Plummer SJ, et al. RNASEL Arg462Gln variant is implicated in up to 13% of prostate cancer cases. *Nat Genet* 2002;32:581-3.
13. Wang L, McDonnell SK, Elkins DA, et al. Analysis of the RNASEL gene in familial and sporadic prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2002;71:116-23.
14. Nakazato H, Suzuki K, Matsui H, Ohtake N, Nakata S, Yamanaka H. Role of genetic polymorphisms of the RNASEL gene on familial prostate cancer risk in a Japanese population. *Br J Cancer* 2003;89:691-6.
15. Wiklund F, Jonsson BA, Brookes AJ, et al. Genetic analysis of the RNASEL gene in hereditary, familial, and sporadic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:7150-6.
16. Maier C, Haeusler J, Herkommer K, et al. Mutation screening and association study of RNASEL as a prostate cancer susceptibility gene. *Br J Cancer* 2005;92:1159-64.
17. Bettoun DJ, Scafonas A, Rutledge SJ, et al. Interaction between the androgen receptor and RNase L mediates a cross-talk between the interferon and androgen signaling pathways. *J Biol Chem* 2005;280:38898-901.
18. Rokman A, Ikonen T, Seppala EH, et al. Germline alterations of the RNASEL gene, a candidate HPC1 gene at 1q25, in patients and families with prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2002;70:1299-304.
19. Urisman A, Molinaro RJ, Fischer N, et al. Identification of a Novel Gammaretrovirus in Prostate Tumors of Patients Homozygous for R462Q RNASEL Variant. *PLoS Pathog* 2006;2:e25.
20. Hassel BA, Zhou A, Sotomayor C, Maran A, Silverman RH. A dominant negative mutant of 2-5A-dependent RNase suppresses antiproliferative and antiviral effects of interferon. *Embo J* 1993;12:3297-304.
21. Sevinc A, Yannoukakos D, Konstantopoulou I, et al. Lack of association between RNASEL Arg462Gln variant and the risk of breast cancer. *Anti-cancer Res* 2004;24:2547-9.
22. Bartsch DK, Fendrich V, Slater EP, et al. RNASEL germline variants are associated with pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2005;117:718-22.

Évolution du traitement médicamenteux du diabète au Luxembourg

M. Perquin¹, M. Keipes², R. Wirion², N. Haas³, C.E. de Beaufort⁴
et G.H. Michel⁴.

Résumé:

Objectif: Le but de cette étude a été d'estimer la prévalence du diabète au Luxembourg, de la comparer à celle rapportée en 1991 et d'évaluer les éventuels changements dans les conduites thérapeutiques.

Méthodes: La prévalence du diabète a été estimée grâce aux données sur les ventes de médicaments antidiabétiques. Les paramètres-clés, comme la quantité totale d'antidiabétiques vendus en un an et la dose quotidienne moyenne ou Dose Journalière Prescrite (DJP), ont été obtenus respectivement par l'Union des caisses de maladie (UCM) et par un questionnaire standardisé envoyé à tous les praticiens généralistes, internistes et endocrinologues du Grand-Duché.

Résultats: La DJP a été calculée à partir de 2.402 questionnaires, chaque questionnaire correspondant à un patient diabétique différent. La procédure a également permis d'obtenir la proportion de patients exclusivement soignés par un régime alimentaire approprié. La quantité totale de biguanides prescrite a augmenté de quatre fois par rapport aux données de 1991 et un pourcentage important de traitements combinés a été rapporté. La prévalence du diabète au Luxembourg a été estimée à 3,05 % de la population totale.

Conclusions: La prévalence du diabète a augmenté de 63 % par rapport à 1991, ce qui semble principalement résulter du nombre de patients diabétiques de type 2. En effet, les patients diabétiques sous traitement oral exclusif ont pratiquement doublé (de 1,16 % à 2,11 %). Un changement substantiel des prescriptions anti-

1. CRP-Santé, CES, Service d'Epidémiologie clinique et de Santé Publique
2. Clinique Ste Therese
3. Soc. Scientifique Luxembourgeoise de Médecine Générale
4. Centre Hospitalier de Luxembourg

Auteur correspondant:

Magali Perquin, CRP-Santé, CES, Service d'Epidémiologie Clinique et de Santé Publique
BP 2021, L- 1020 Luxembourg, LUXEMBOURG

Phone: +352 45 32 13 44

Fax: +352 45 32 19

E-mail: magali.perquin@crp-sante.healthnet.lu

diabétiques a pu être observé, ce qui suggère l'influence positive d'études telles que l'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study).

Mots-clés: Épidémiologie, Diabète, Prévalence, Conduite de prescription, Pharmacologie.

Abstract:

Objectives: The aims of the study were to estimate the prevalence of diabetes in Luxembourg in 2002, to compare it to the prevalence reported in 1991 and to evaluate if prescription attitudes have changed since 1991.

Methods: The prevalence of diabetes was estimated using the drug sales data. The key parameters, total amount of antidiabetic drugs sold in one year and the average daily dose or Prescribed Daily Dose (PDD), have been obtained from the National Social Security Organization and by a standardized questionnaire sent to all general practitioners and all internists and endocrinologists of the country.

Results: The PDD was calculated on 2, 402 questionnaires on individual diabetic patients. By this mean, the proportion of patients only treated with appropriate diet could also be obtained. Compared to 1991, the total amount of antidiabetic drugs showed a four-fold increase in biguanides tablet prescriptions. A high percentage of combined treatments was found. The prevalence of diabetes in Luxembourg was found to be 3.05% of the total population.

Conclusions: Compared to the status in 1991, prevalence of diabetes increased by 63%, which seems mainly due to type 2 diabetic patients as orally-treated diabetic patients almost doubled (2.11% vs 1.16%). A substantial change in prescriptions for diabetes has occurred, suggesting a positive influence of studies like the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS).

Keywords: Epidemiology, Diabetes, Prevalence, Prescription attitudes, Pharmacology.

Introduction

La prise en charge du diabète a été revue à la suite des deux études de cohortes DCCT et UKPDS qui se sont principalement intéressées à l'apparition et à l'aggravation des complications de la pathologie, à l'intensification des thérapies normalisant les taux de glycémies et d'hémoglobine glycosylée, ainsi qu'à l'intensification des contrôles glycémiques. L'étude DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial, 1993*) (1), menée aux États-Unis de 1983 à 1993 sur des patients diabétiques de type 1, a permis de confirmer (a) qu'une glycémie rigoureusement et fréquemment contrôlée, la plus proche possible de la normale, permet de réduire la fréquence d'apparition des complications liées au diabète et d'en ralentir l'évolution, et (b) que ces complications sont favorisées par une hyperglycémie chronique. Ces observations ont pu être corroborées par l'étude UKPDS (*United*

Kingdom Prospective Diabetes Study) (2), conduite au Royaume-Uni de 1977 à 1997 sur des patients diabétiques de type 2. Elle a montré (a) que l'hypertension aussi favorise les complications, (b) qu'il faut améliorer à la fois le contrôle glycémique et le contrôle tensionnel pour réduire la fréquence des complications cardiovasculaires, et (c) que pour atteindre ces deux objectifs, des combinaisons d'antidiabétiques et/ou d'antihypertenseurs sont nécessaires pour traiter la très grande majorité des patients diabétiques de type 2 à qui l'insuline est souvent nécessaire après une dizaine d'années d'évolution.

En 1991, l'étude menée par De Beaufort *et al* (3), basée sur la consommation d'antidiabétiques au Luxembourg, rapportait une prévalence du diabète de 1,87%, dont 1,34% de personnes non traitées par l'insuline et 0,53% de personnes traitées par l'insuline. Au regard de ces résultats, une nouvelle étude transversale a été conduite en 2002 au Grand-Duché afin d'évaluer les éventuels changements dans la prévalence du diabète et la prescription de traitements antidiabétiques (4).

Patients et Méthodes

La prévalence du diabète a été estimée grâce aux données sur les ventes de médicaments antidiabétiques, selon le principe initialement décrit par Fontbonne *et al* (1986) (5). Celui-ci repose sur deux paramètres essentiels, à savoir le caractère chronique de la pathologie étudiée et la spécificité de son traitement. Dans le cas présent, les données obtenues sont la quantité totale d'antidiabétiques vendus en un an et la prise quotidienne moyenne ou dose journalière prescrite (DJP) de ces médicaments.

Les quantités totales d'antidiabétiques prescrits en 2002 (T) ont été obtenues et déduites des remboursements effectués par l'Union des Caisses de Maladie, couvrant quasiment 100% des patients au Luxembourg. Les données permettant de calculer la DJP pour chaque médicament ont été recueillies par un questionnaire standardisé envoyé à tous les médecins généralistes (n=373), internistes et endocrinologues (n=105) du Grand-Duché. Pendant 3 mois, du 15 septembre au 15 décembre 2002, les praticiens participants ont rempli un questionnaire pour chaque patient diabétique vu en consultation. Ce questionnaire a permis de recueillir de nombreuses données dont l'âge, le sexe, le poids, la taille, la durée du diabète, le type et le dosage des médications antidiabétiques prescrites, ainsi que d'éventuels traitements associés comme les antihypertenseurs et les hypolipidémiants. Pour chaque antidiabétique, les DJP individuelles ont ainsi pu être calculées. Par recoupement, ces données ont également permis de déterminer le groupe de patients soignés exclusivement par un régime alimentaire adapté, sans recourir à un traitement médicamenteux.

La prévalence et l'intervalle de confiance à 95% correspondant, calculé à partir de la variance estimée en utilisant la méthode d'inférence classique (Rao, 1973) (6), ont été déterminés selon le principe initialement décrit par Fontbonne *et al* (5)

et généralisé à k classes de médicaments par Sartor & Walckiers (1995) (7). En effet, un patient est rarement concerné par une seule classe de médicaments, et les patients diabétiques en particulier sont généralement traités par la combinaison de différents types d'antidiabétiques. Dans le cas présent, $k=4$, quatre classes d'antidiabétiques sont utilisés (insuline, biguanides, sulfonylurées, glitazones). Ainsi, pour minimiser le risque de surévaluation, la prévalence du diabète médicalement traité a été calculée à partir de la quantité d'antidiabétiques vendus, la taille de la population totale, la DJP des antidiabétiques prescrits et les proportions de patients traités par une seule classe ou par la combinaison des différentes classes de médicaments.

Résultats

Quarante médecins (16 internistes et endocrinologues, 24 médecins généralistes) ont renvoyé 2.402 questionnaires concernant leurs patients diabétiques. Ces patients, d'âge moyen de 58 ans \pm 17, sont à 52,6% des hommes et à 47,4% des femmes. Un quart de cette population est âgée de moins de 50 ans et la tranche d'âge la plus représentée au-delà est celle des personnes de 60 à 69 ans (26,7% des cas). L'indice de masse corporelle moyen est de 29,3 kg/m² \pm 6,1, avec 36,3% de ces patients en surpoids et 39,9% obèses.

D'après ce même questionnaire, au moins 46% de ces patients diabétiques prennent également des antihypertenseurs et 30% des hypolipémiants. Enfin, 6,83 % de ces patients sont traités par le seul régime, à l'exclusion de tout traitement médicamenteux.

Par ailleurs, en utilisant les données recueillies, les DJP moyennes des différents traitements antidiabétiques ont été calculées et comparées à celles retrouvées en 1991 (tableau 1). Les valeurs obtenues en 1991 et en 2002 sont proches. Par contre, un traitement antidiabétique oral est prescrit en association chez 26,5% des patients traités à l'insuline. Les traitements oraux associés à l'insuline ont plus que doublé en onze ans (26,5% contre 11%).

La prévalence du diabète médicalement traité est calculée à partir des données rapportées dans les tableaux 1 et 2, ajustées à la population luxembourgeoise de 448.300 habitants au 1^{er} janvier 2003 (Statec). Parmi les 4 classes d'antidiabétiques considérées au travers de cette enquête (insuline, biguanides, sulfonylurées, glitazones), la proportion des patients traités par la combinaison de 2 classes sur 4 est de 30,8%, celle des patients traités par 3 des 4 classes est de 7,1% alors que ceux traités simultanément par les 4 classes est de 0,2%. Ainsi, la prévalence du diabète traité par médicaments antidiabétiques Pdt est estimée à 2,84% de la population luxembourgeoise, soit 12.738 habitants, dont 0,73% sont traités par l'insuline. Par ailleurs, les 6,83% des patients qui sont exclusivement traités par un régime alimentaire adapté représentent 0,21% de la population, soit 934 individus. Par conséquent, la prévalence globale du diabète au Luxembourg ($P = Pdt/0,93$)

est de 3,05%, ce qui représente 13.671 habitants (IC95: 1,91-3,77%, soit 8.600 – 17.000 habitants).

Discussion

La prévalence du diabète au Luxembourg a augmenté de 63% ces 11 dernières années (1,87 à 3,05%). Les résultats du tableau 2 montrent que cette augmentation est principalement le reflet de l'accroissement du diabète de type 2, traité par les antidiabétiques oraux (82%). Cependant, le nombre de patients traités à l'insuline a également augmenté de 38%. L'augmentation du nombre de patients diabétiques ne peut résulter du vieillissement accentué de la population entre 1991 et 2002, car la proportion des personnes de plus de 60 ans est similaire (19,1% contre 18,7%, STATEC).

Il est cependant nécessaire de considérer les biais inhérents à la méthodologie utilisée. En effet, les différences entre les quantités de médicaments prescrits, achetés et pris ont déjà été décrits, et peuvent engendrer une sous-estimation du nombre de patients, en particulier ceux consommant des antidiabétiques oraux pour un diabète de type 2.

Cependant, l'augmentation de la prévalence du diabète observée au Luxembourg est du même ordre de grandeur que celle retrouvée dans les autres pays européens (Mooy *et al.*, 1995) (9). Les biais de sélection dus au très faible taux de réponse (8,4%) des médecins doivent être considérés également. Cependant, les DJP des différents médicaments correspondent tout à fait aux valeurs de DJP rapportées dans d'autres pays et sont très proches de celles publiées au Luxembourg en 1991. De plus, la comparaison entre les DJP des médecins généralistes et des spécialistes, en particulier pour l'insuline, ne montre aucune différence significative (Mann-Whitney Wilcoxon, $p > 0.6$).

En 1997, une campagne nationale de dépistage du diabète organisée au Luxembourg a abouti à une recrudescence de la vigilance envers la pathologie et les risques associés, et donc à un diagnostic plus précoce (Michel *et al.*, 1998) (10). Dans cette campagne, en considérant les nouveaux critères de diagnostic de 1997 (11), 7% de patients diabétiques supplémentaires ont pu être comptés, variation qui ne peut à elle seule expliquer l'augmentation des patients diabétiques entre 1991 et 2002.

Un taux élevé de traitements combinant plusieurs antidiabétiques suggère un traitement intensifié et plus précoce des patients diabétiques, comme l'a recommandé l'UKPDS (UKPDS 33, 1998) (2). Le nombre de patients traités à l'insuline a augmenté, alors que l'incidence du diabète de type 1 restait constante au Luxembourg (EURODIAB ACE Study Group, 2000) (12). Il est intéressant de noter qu'en 2002 la quantité d'insuline ultrarapide prescrite était pratiquement égale à celle de l'insuline ordinaire. Enfin, nous avons constaté un quadruplement en 11 ans de la quantité totale prescrite de biguanides, dont le bénéfice a été clairement

démontré pour les personnes obèses diabétiques de type 2 par l'étude UKPDS (UKPDS 34, 1998) (13).

En conclusion, la prévalence du diabète à Luxembourg a considérablement augmenté, reflétant principalement celle du diabète de type 2. Au cours des 11 dernières années, une évolution marquée dans les prescriptions a pu être notée, suggérant l'impact utile d'études comme l'UKPDS. Il reste désormais à évaluer si les complications du diabète pourront effectivement être réduites par une thérapie plus intense et un diagnostic plus précoce.

Remerciements – Cette étude a été réalisée avec la contribution du CRP-Santé, Luxembourg. Les auteurs souhaitent citer et remercier tous les médecins ayant participé à cette étude en renvoyant les questionnaires ayant permis de calculer la DJP: S. Adam-Becker, E. Bauler, J. Berg, M. Besch, A. Birget, C. De Beaufort, F. Engels, P. Fernandes Lourenço, G. Fischer, MA. Goedert-Bové, N. Haas, A. Hanck-Conter, J. Hensen, J. Hoffelt, M. Jacqué, P. Jates, M. Keipes, M. Ketfi-Jungen, J. Klees-Schumacher, J. Kraus, F. Leboutte-Adam, G. Loos, M. Mangen, JM. Mangeot, R. Meyers, G. Michel, S. Mladinovic, F. Modert, F. Muller, R. Nosbaum, S. Rausch, A. Ripp, I. Rollinger-Holzinger, M. Scholtes, I. Spitters, C. Steichen, R. Stein, P. Tabouring, C. Weber, R. Wirion.

Tableau 1 - Comparaison entre les DJP de 1991 et celles de 2002

	1991*	2002
Insuline (UI/jour) (UI/kg/jour)	47 ± 15 –	49,9 ± 26,7 0,65 ± 0,32
Biguanides (comprimés/jour)	1,7 ± 0,7	1,93 ± 0,69
Sulfonylurées (comprimés/jour)	1,9 ± 0,9	1,99 ± 0,93
Glitazones (comprimés/jour)	–	1,07 ± 0,27

* d'après Papoz (1993) (8) et De Beaufort *et al* (1991) (3)

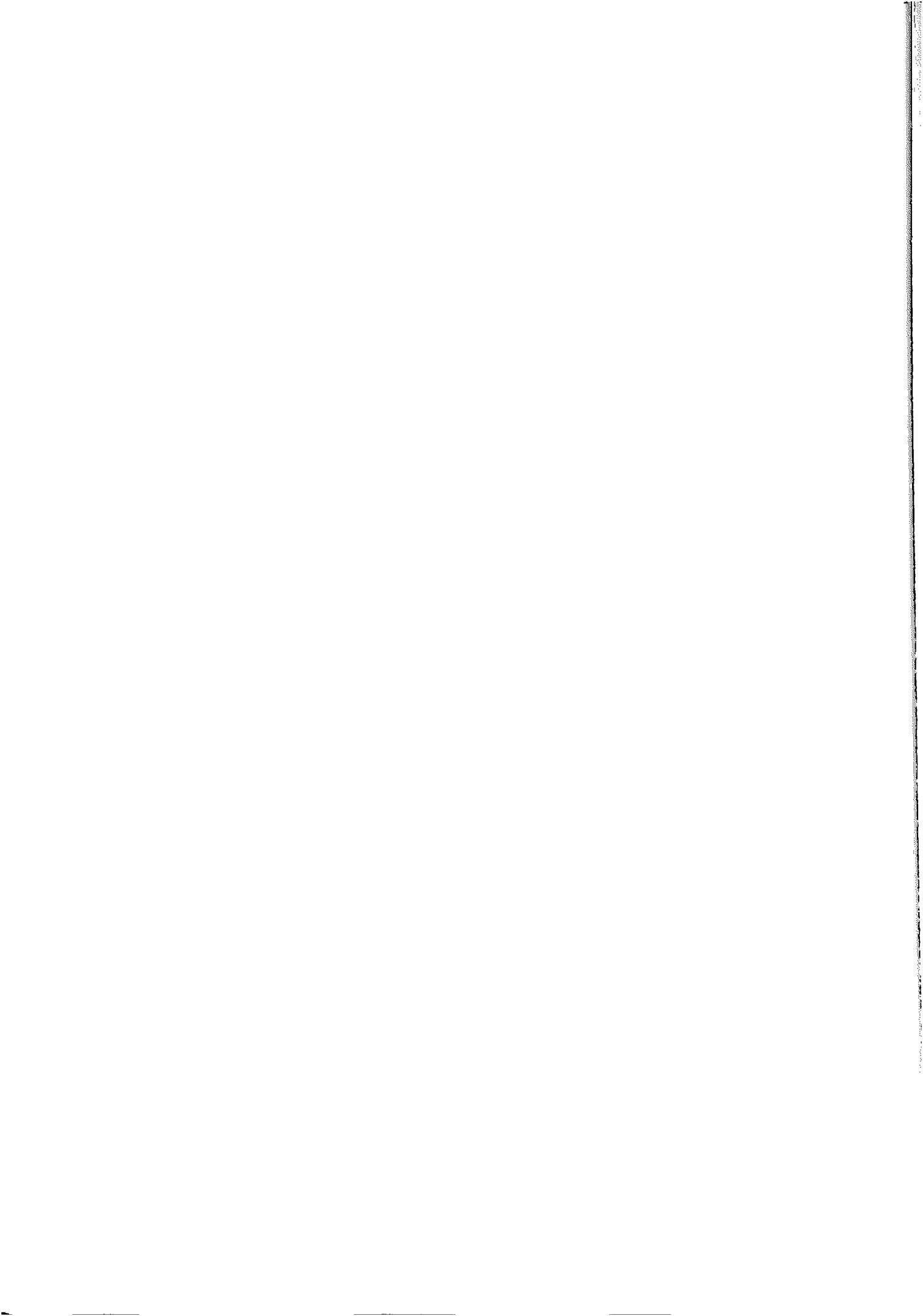
Les quantités d'antidiabétiques totales vendues en 1991 et en 2002 sont consignées dans le tableau 2. Celles-ci sont considérablement plus élevées en 2002 qu'en 1991, avec un facteur allant jusqu'à 4 pour les biguanides en 2002.

Tableau 2 - Quantités d'antidiabétiques totales vendues en 1991 et en 2002

	1991	2002
Insuline (UI)	34.524.400	59.697.500
Biguanides (comprimés)	965.250	4.018.040
Sulfonylurées (comprimés)	2.812.630	5.992.610
Glitazones (comprimés)	-	512.596

Références

1. The Diabetes Control and Complications Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 1993, 329, 977-86.
2. UKPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with Type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, 352, 837-53.
3. De Beaufort C, Michel G, Haas N, Wirion R, Glaesener G. Consommation des médicaments anti-diabétiques au Grand-Duché de Luxembourg. *Bull Soc Sci Med Grand Duché de Luxembourg*, 1991, 2, 5-9.
4. Perquin M, Michel G H, de Beaufort C, Keipes M, Wirion R, Haas N. Changes in diabetes treatment in Luxembourg. *Diabetes Metab* 2005;31:499-502.
5. Fontbonne A, Papoz L, Eschwege E. Drug sales data and prevalence of diabetes in France. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 1986, 34, 100-5.
6. Rao CR. *Linear statistical inference and its applications*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc, 1973.
7. Sartor F, Walckiers D. Estimate of disease prevalence using drug consumption data. *American Journal of Epidemiology*, 1995, 141, 782-7.
8. Papoz L. Utilization of drug sales data for the epidemiology of chronic diseases: the example of diabetes. The EURODIAB Subarea C Study Group. *Epidemiology*, 1993, 4, 421-7.
9. Mooy JM, Grootenhuis PA, De Vries H, *et al*. Prevalence and determinants of glucose intolerance in a Dutch caucasian population: The Hoorn study. *Diabetes Care*, 1995, 18, 1270-3.
10. Michel G, Giuliani A, Keipes M, Steil S, Hansen D. Screening for non-insulin-dependent diabetes in Luxembourg. *Diabetologia*, 1998, 41 (Supplément 1), A122.
11. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 1997, 20, 1183-97.
12. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet*, 2000, 355, 873-6.
13. UKPDS. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998, 352, 854-65.



Implications et particularités de la responsabilité des radiologues lecteurs en dépistage organisé

Ce document est diffusé avec la collaboration conjointe de:

Dr Rémy Demuth, Président de la Société Luxembourgeoise de Radiologie;

Dr Vincent Hazebroucq, maître de conférences à l'Université Paris V René
Descartes, expert agréé par la Cour d'appel de Paris en radiodiagnostic et imagerie
médicale;

M. Mike Schwebag, Attaché de Gouvernement, service juridique du Ministère
de la Santé'.

Résumé:

Responsabilité Médicale en Dépistage de Masse organisé.

Un programme national de dépistage du cancer du sein par mammographie a été
initié au Grand Duché de Luxembourg par le Ministère de la Santé depuis 1992:
depuis ses débuts il fait référence aux European Guidelines.

Ce screening est de type décentralisé: les mammographies analogues sont ef-
fectuées dans 9 services de radiologie hospitalière, puis adressées au Centre de
Coordination pour encodage et 2^e lecture; il y a une troisième lecture consensuelle
des cas discordants. Le Centre de Coordination assure le suivi régulier des cas
dépistés, l'ensemble de l'assurance-qualité, la formation continue et l'évaluation
du programme.

Radiologues et Auxiliaires Techniques Médicaux (ATM) doivent renouveler ré-
gulièrment leur agrément. Dans le cadre de l'élaboration d'un Guide de Bonnes
Pratiques pour chacun des intervenants, une réflexion commune a été menée sur
la responsabilité des radiologues lecteurs, ainsi que des ATM, des secrétaires,
administrations des hôpitaux, et du Centre de Coordination lui-même.

Ce débat a réuni les radiologues concernés et les représentants du Ministère de
la Santé dont un juriste, présidé par un expert auprès des Tribunaux de Paris, lui-
même radiologue-sénologue de formation.

* Les opinions exprimées sont personnelles, n'engagent pas le Ministère de la Santé, ni ne préjugent des vues
officielles en la matière.

La conclusion essentielle qui s'est dégagée de cette démarche est la responsabilité fondamentale et entière du radiologue premier lecteur, dans l'exercice d'un acte médical soumis à des procédures bien spécifiques prédéfinies.

Abstract:

Medical responsibility in screening activities.

In 1992 a national breast cancer screening programme was launched by the ministry of health in Luxembourg. This programme refers to the «European Guidelines for quality assurance in mammography».

This screening is non-centralised: the analog mammograms are performed in 9 Hospital radiology departments. The first reading is done in the hospital department by a radiologist. The mammograms are then sent to the Coordination Centre for encoding and a second reading. If needed, a decision is reached by consensus in a third reading. The Coordination Centre is in charge of tracking positive cases, follow-up of quality assurance, training and epidemiological evaluation of the programme.

Radiologists and radiographers are requested to renew their certification on a regular basis. In the frame of elaborating guidelines for good practice for all participants, radiologists have organised a debate about the legal responsibility of radiologists who are participating as first or second readers. The same was done for radiographers, secretaries, hospital administrators and the staff of the Coordinating Centre.

This debate has brought together all radiologists and representatives of the ministry of health, comprising a legal adviser and an external expert acting for the Court of Paris, being himself a radiologist which specific medical training and activities in mammography.

The main conclusion of this debate is the entire responsibility of the first reader in the frame of this medical activity, which is taking place under well specified predefined procedures.

Modalités de la réunion

1.1 Présents à la réunion:

Radiologues: Dr Del Fabbro, Dr Gratia, Dr Janssens, Madame Dr Forgeard, Dr Ch. Wagnon; Dr Vuillemin, Dr Wildanger; Dr Weyrich, Dr Demuth, Dr Madame Nagoda, Dr Kaiser, Dr Thill;

PM: Dr Madame Wagnon, Mme Sharpantgen, Mme Robert;

Ministère de la Santé: Mr Mike Schwebag.

Expert invité: Docteur Vincent Hazebroucq, radiologiste des hôpitaux de Paris, maître de conférences à l'Université Paris V René Descartes, et expert agréé par la Cour d'appel de Paris.

1.2 Début de la réunion à 14h30.

Présentation du Dr Hazebroucq suivie d'un tour de table permettant à chacun de se présenter et d'exprimer ses attentes envers la réunion et ses questions:

Dr Janssens: *Avez-vous pris connaissance de la charte (guide des bonnes pratiques) rédigée par les Radiologues et concernant le PM? Si oui, quelle en est votre appréciation générale?*

Dans votre carrière, avez-vous déjà été confronté à des problèmes de dépistage? Si oui, mise en parallèle avec le Luxembourg.

Dr Hazebroucq: *Actuellement, en France, je n'ai pas encore connaissance d'affaires qui aient été jugées définitivement mais en revanche il y a plusieurs affaires en cours, dont quelques expertises dont j'ai été chargé par divers tribunaux de la région parisienne ou de province.*

Dr Ch. Wagnon: *Y a-t-il déjà eu en France des procès intentés au radiologue dans le cadre du dépistage organisé? Y a-t-il jurisprudence ?*

Dr Vuillemin: *même question sur la Charte.*

Dr Weyrich: *pas de question particulière.*

Dr Wildanger: *pas de question particulière.*

Dr Thill: *relations et responsabilité 1er / 2ème lecteur? Critères trop individuels. Un confrère peut-il être amené à devoir donner son avis au tribunal? Qui peut-être expert? Ses compétences et qualifications?*

Dr Kaiser: *pas de question particulière.*

Dr Del Fabbro: *Quel est l'état actuel de la mammographie digitalisée en France?*

Dr Gratia: *pas de question particulière.*

Dr Demuth: – n°1: *Comment peut-on définir les responsabilités personnelles des différents acteurs dans le cadre du programme organisé de dépistage de cancer du sein, inclusivement des organismes administratifs, des différents acteurs sur le terrain (secrétariat, admission, ATM radiologie, radiologues de 1^{ère}, 2^e, et 3^e lecture, médecin traitant) et plus particulièrement des organismes et personnes fixant les procédures, normes et recommandations?*

– n°2: *Quelles sont leurs responsabilités respectives en cas de désavantage, erreur, faute professionnelle subie par un patient?*

– n°3:

a) *Qui est juridiquement et déontologiquement habilité à évaluer et à contrôler la qualité des actes médicaux d'un prestataire dans un système de santé et de sécurité sociale à conventionnement obligatoire des prestataires et à activité libérale ?*

b) *Est-ce que cet organisme contrôleur peut être le même que celui qui fixe les normes?*

– n°4:

a) *Comment sont réparties les responsabilités en cas de retrait d'agrément à un acteur du système. Qui pourrait être responsabilisé pour les diminutions de revenu d'un radiologue premier lecteur qui remplit toujours les conditions d'agrément, alors que l'hôpital ou bien un seul acteur ou facteur technique de la chaîne ne correspond plus aux conditions et que le radiologue perd alors son «marché»?*

b) *Quelles seront alors les responsabilités des organismes établissant et/ou contrôlant les normes?*

Dr Hazebroucq: *Sur ce dernier point, actuellement, j'ai l'impression qu'il reste un secteur de flou juridique: ces questions se posent et se règlent en avançant... Mais il faut bien savoir que plus les normes seront établies collectivement, en suivant de près l'évolution des connaissances scientifiques ainsi que les bonnes pratiques médicales et la déontologie classiques, moins le risque sera grand d'une suite judiciaire désagréable.*

Dr M^{me} Wagon: *La Charte, la voyiez-vous comme une Contrainte ou une Assurance? – Rôle du Ministère, du PM, des ATM?*

Madame le Dr Forgeard: *pas de question particulière.*

2 Introduction générale par le Dr Hazebroucq:

Avant d'entrer dans le détail des réponses aux questions posées, il semble utile de faire quelques remarques générales:

2.1 La profession de radiologue est une profession à haute responsabilité.

Il serait délicat de trop vouloir l'encadrer par des écrits car chaque situation, chaque relation *médecin-patient* est différente, et tout écrit normatif serait réducteur, et parfois incompatible avec la réalité clinique.

Par ailleurs, pour faire référence à une des questions de M. le Dr Demuth, que je remercie d'avoir exprimé autant d'interrogations intéressantes à discuter, il faut rappeler que les prestations de santé ont une nature spécifique, qui les distingue radicalement d'autres types de prestations de service, notamment commerciales...: la médecine s'adresse en effet à ce que l'être humain a de plus intime, sa santé, son corps et son esprit, souvent dans des situations de particulière vulnérabilité, ou de fragilité temporaire.

Il me semble donc nécessaire de rejeter une application pure et simple des textes prévus pour régir les autres types de prestations de service et, par exemple, de dénier à l'Organisation mondiale du commerce (OMC) le droit d'étendre son domaine de compétence aux prestations de santé (ainsi d'ailleurs qu'aux prestations d'éducation).

2.2 D'autre part, il est à noter que le Conseil d'État Français

(la plus haute instance française du droit administratif et le conseiller juridique du Gouvernement de la République) **considère la liberté thérapeutique du médecin (affirmée notamment par la loi dans l'article 1666-2 du Code de la sécurité sociale) comme un principe général du droit français.**

Mais cette *liberté thérapeutique* (également parfois dénommée, de façon impropre, '*liberté de prescription*') est comme l'une des facettes d'une pièce: l'autre facette est la *responsabilité*. On peut d'ailleurs dire la même chose des *droits*, parfaitement indissociables des *devoirs*.

Pour formuler les choses autrement, *plus on revendique une grande liberté plus on doit de ce fait assumer de grandes responsabilités*. Et je crois que le médecin doit revendiquer, dans l'intérêt des patients une très grande liberté, donc revendiquer aussi une très grande responsabilité.

2.3 Les situations de mise en cause devant la justice de la responsabilité médicale traduisent habituellement une double déception du patient:

La déception du résultat d'un acte de santé, compliquée d'une rupture secondaire de la confiance du patient dans le médecin.

Lorsque ce dernier élément manque, il n'y a généralement pas de conflit; nous avons certainement tous rencontré bien des cas où nous avons pensé, parfois reconnu, n'avoir pas parfaitement réussi ce que nous voulions faire, sans que le patient ne nous en veuille. Mais il y a d'autres situations où, après un «pépin médical» (plus ou moins grave, parfois même plus ou moins réel), survient en outre un problème relationnel, un défaut de communication, une maladresse bien souvent, qui contribuent à faire perdre au patient sa confiance, et le mène à saisir la justice. Dans un tel contexte, il faut tenir compte de trois points de vue:

Celui du MEDECIN,

Celui du PATIENT,

Celui du JURISTE.

Chacun a ses particularités, son état d'esprit, sa façon de voir et de concevoir les choses, et trop souvent, le patient se sent comme coincé entre les points de vue du médecin et celui du juriste, un peu comme entre le marteau et l'enclume.

La situation du dépistage: c'est une activité spécifique de Santé Publique, lors de laquelle le patient ne s'est pas spontanément livré à la médecine; bien au contraire «on est allé le chercher chez lui, alors qu'il ne demandait rien».

Contrairement aux situations habituelles de la relation traditionnelle médecin - malade, le patient n'a pas ici choisi de consulter un médecin après avoir ressenti ou cru ressentir quelque chose qui l'a inquiété, après s'être demandé si quelque chose «clochait» chez lui:

Lors du dépistage ce sont les «autorités» au nom de la Société, qui décident de faire subir à une population une certaine pratique médicale, sans demande initiale des personnes, au motif que l'on pense que collectivement, la mesure sera globalement bénéfique.

Ce changement de paradigme, qui pourrait sembler au premier regard peu important, a en réalité d'importantes conséquences sur l'attente du patient vis-à-vis des actes proposés, ainsi que sur ce qu'il est prêt à en accepter comme conséquences.

Dès lors, ceux qui prennent l'initiative de cette action de santé publique et ceux qui y contribuent doivent fournir un surplus de garanties sur leurs actions, sur l'organisation de la mesure, afin de pouvoir certifier à la population cible que l'on a fait le maximum pour limiter les effets délétères et garantir la qualité de l'action de santé publique que l'on envisage de faire subir à toute une population. Et non seulement il faut prendre toutes ces garanties mais il faut se préparer à en répondre, à démontrer qu'on a fait son maximum.

L'organisation du dépistage est de ce fait radicalement différente de l'organisation classique de l'acte médical, avec une obligation de qualité aussi pour l'autorité publique, puisque c'est elle qui a la charge de mettre en place des règles collectives,

et de garantir devant le citoyen la qualité globale du système. Ceci évidemment ne diminue en rien l'obligation pour le médecin d'avoir une conduite individuelle de qualité, et d'en répondre à un patient donné; toutefois, la façon dont on juge le niveau de qualité varie, comme on va le voir ci-après.

3 Débat avec les radiologues

Dr Demuth: *Reprenant l'analogie avec la pièce de monnaie, on peut donc reformuler les choses en disant que si on se donne le DROIT d'inviter les patients, on doit se donner le DEVOIR de mettre tout en place. Il faut alors se garder de faire des promesses que l'on ne pourra tenir!*

Dr Hazebroucq: Tout à fait. Nous avons le DEVOIR de tout faire pour éviter les effets délétères, le DEVOIR de donner le meilleur de ce que l'on peut lui proposer, le DEVOIR de ne pas promettre ce que l'on ne pourra pas tenir!

Dr Demuth: *Montrant l'affiche de la nouvelle campagne du Programme mammographie qui indique «la mammographie peut détecter une tumeur d'aussi petite taille!», le Dr Demuth se demande si cette affiche ne promet pas trop, n'est-elle pas abusive?*

Dr Hazebroucq: Pour répondre à cette interrogation, il faut considérer que le but de la publicité est évidemment d'interpeller le lecteur, de provoquer sa réaction, pour retenir son attention et lui passer un message. Sur un plan juridique, et en prenant en compte cette nécessaire «provocation», cette affiche n'est pas mensongère, puisqu'elle indique l'objectif réel qui est de dépister ce type de tumeur, et qu'elle prétend que le programme PEUT et non DOIT diagnostiquer d'aussi petites lésions! Mais bien sûr on peut considérer que l'on joue sur les mots, et que le patient croira avoir lu que l'on DOIT trouver les toutes petites lésions. C'est là que le rôle du médecin retrouve son importance pour rétablir la nuance et parfaire l'information de la patiente et de son entourage.

Dr Demuth: *Prenons un cas pratique: si une patiente présente une tumeur de 3 cm, que l'on regarde ses anciens clichés, et que l'on voit qu'il existait déjà une tumeur de 5mm, quelle va être la réaction du tribunal?*

Dr Hazebroucq: Avant de sauter directement au tribunal, il faut se rappeler qu'il y a encore dans cette situation une place pour une médecine de qualité: il faut expliquer à la patiente que notre but est d'essayer de détecter, mais que l'on ne peut garantir le résultat, mais 'seulement' – ce qui est déjà beaucoup – garantir que l'on fait le maximum pour y arriver, et ce, avec les moyens disponibles, et

si cela est possible. En règle générale, les patients et les patientes sont autant sensibles à ce que l'on fait au plan clinique qu'à ce que l'on fait et dit au plan humain.

Dr Demuth: *Souvent, ce serait donc le relationnel qui influence l'éventuelle décision du patient d'aller en justice?*

Dr Hazebroucq: En effet et ce pour deux raisons complémentaires:

- le jour où il nous arrive un «pépin» (c'est-à-dire une situation qui est radicalement contraire à tout ce que l'on cherche à faire quand on a la vocation de soigner, d'aider les gens), on se sent mal à l'aise, malheureux, et de ce fait, nous sommes souvent maladroits et nous avons une tendance naturelle à nous refermer sur nous mêmes. Mais cette tendance naturelle, lorsqu'on y réfléchit et que l'on a un minimum de connaissance de psychologie élémentaire n'est pas comprise comme cela par le patient, qui à cet instant ne s'occupe pas de ce que vit le médecin, mais de ce qu'il vit et attend lui: le patient, ou son entourage, interprète alors inévitablement cette réaction de fuite, de retrait, comme du mépris, une culpabilité, une réaction hautaine, et cela entraîne chez lui une révolte qui peut le conduire au procès.
- L'attitude de nos chers confrères ne facilite pas toujours les choses, et bien des conflits juridiques commencent par une maladresse d'un collègue «*Oh, celui-là, comment est-ce possible qu'il n'ait pas vu ça!*» Une telle réflexion, pas nécessairement malveillante, qui pourrait ne signifier qu'une incompréhension devant ce qui semble une erreur manifeste, peut porter dramatiquement préjudice au premier praticien, alors même que le second n'a pas conscience des dégâts qu'il vient de causer. Et je passe évidemment sous silence les cas, rares mais pas inexistantes où s'expriment alors des rivalités, de réelles mesquineries, ou une volonté avérée de 'faire le malin' ou de nuire à son prochain....

Dr Kaiser: *Quel est le cas juridiquement le plus dangereux: Faux Négatif (FN) ou Faux Positif (FP)?*

Dr Hazebroucq: L'un comme l'autre sont dangereux. Il me revient, en réponse à votre question, qu'actuellement en France, un procès pour un FP est en cours. Il s'agit d'une patiente opérée plusieurs fois pour un aspect radiologiquement toujours plus inquiétant d'un cliché sur l'autre après une image stellaire devenue une cicatrice rétractile de plus en plus grosse, à chaque fois réopérée dans la crainte que la précédente opération soit passée à côté du cancer, sans que

l'on ne trouve jamais de cancer à l'histologie. De nos jours, sans doute que l'IRM apporterait une partie de solution...

Dr M^{me} Wagnon: *Il faut respecter les procédures pré-opératoires avec histologie afin de diminuer au maximum les risques et être en conformité avec l'obligation de moyens et, de même, s'assurer de la concordance des résultats entre eux.*

Revenons sur la spécificité du dépistage, lors duquel la femme ne vient pas d'elle-même, puisque l'on «va la chercher». Reste t-on dans le cadre de la responsabilité contractuelle?

Dr Hazebroucq: C'est une excellente question, à laquelle il faut sans doute répondre affirmativement. Les juristes français, belges ou luxembourgeois ont sur ces questions une attitude parfaitement analogue, pour considérer que la relation médecin – malade répond, sauf exception, à un contrat tacite (depuis le fameux arrêt Mercier du 20 mai 1936 de la Cour de cassation française, et des décisions comparables mais que je serais bien en peine de citer précisément pour le Grand-Duché). Il existe cependant, pour un programme de dépistage, une nuance, sur la façon d'apprécier les obligations contractuelles, puisqu'ici le contrat est écrit, précisément défini par le protocole de la campagne de dépistage.

Comme je l'ai indiqué en préambule, le contexte du dépistage présente la double particularité suivante:

1. on est allé chercher le patient (invitation).
2. on est dans le cadre d'une action de Santé Publique, dont l'intérêt est validé non pas au plan individuel mais au plan collectif.

De ce fait, la façon dont on va apprécier les droits et devoirs du Médecin, est différente du cas de l'acte individuel. Ici on peut se fonder prioritairement sur des écrits qui précisent à l'avance ce que l'on doit faire.

À ce point du propos, il faut souligner que *dans le contexte d'une campagne de dépistage la liberté du médecin radiologue subsiste*, puisqu'il a trois voies possibles:

1. Considérer que le protocole le choque, est contraire pour telle ou telle raison à son éthique, à ses convictions scientifiques. Logiquement il doit alors décider de ne pas participer
2. Inversement, considérer que le protocole est satisfaisant et conforme à ses idées; il peut alors décider de participer sans réserves
3. Il a aussi une voie intermédiaire, lorsque rien ne le choque de façon insupportable, mais que le programme pourrait être

encore amélioré. Il peut alors choisir d'adhérer au programme et de s'impliquer dans des instances, pour tenter d'améliorer le système (Je suppose que c'est le cas des radiologues luxembourgeois qui font partie de la CST).

Pour tout vous dire, à un moment, j'ai personnellement considéré que le programme français avait une qualité trop inférieure à mon standard de qualité et que je ne saurais y adhérer. Les choses ont changé depuis, avec le 2nd cahier des charges national, qui pose comme principe que les normes qualitatives du programme ne doivent aucunement être inférieures au dépistage individuel, et qu'au contraire, la double lecture et la démarche qualité devraient renforcer la sécurité des patientes, pour un tarif identique de la mammographie.

Précisons également que de ce fait, *l'Assurance maladie et les syndicats médicaux français se sont entendus pour décider qu'un radiologue qui choisirait de refuser de participer au programme de dépistage organisé n'aura plus le droit à terme de faire du dépistage individuel...*

4 Rappel de notions élémentaires de droit médical par le Dr Vincent Hazebroucq

Pour aller plus loin dans nos discussions, il est sans doute utile de rappeler que ce que l'on nomme globalement «responsabilité» du radiologue est en fait un ensemble de responsabilités de plusieurs ordres selon l'objectif poursuivi par la demande d'explications: (Le verbe latin *respondere* signifiait simplement *répondre aux questions, répondre de ses actes*)

La responsabilité peut être considérée au plan **pénal**, avec la préoccupation de réprimer des actions considérées par la Société comme répréhensibles et donc interdites. Par exemple «*Tu ne tueras pas*».

Un vieil adage du droit romain¹ a posé un principe encore appliqué de nos jours: un acte est pénalement répréhensible s'il existe un texte pour définir l'infraction et prévoir un quantum de peine (c'est-à-dire le montant de la punition, amende ou prison). En règle générale, il faut une loi pour définir les infractions au moins les plus graves, par exemple l'homicide, les coups et blessures volontaires ou involontaires, etc.

La responsabilité peut aussi être considérée au plan **indemnitaire**, avec pour objectif de compenser le plus parfaitement possible un dommage.

¹ Sur l'adage '*Nullum crimen, nulla poena, sine lege*' et son histoire voir: H. Roland et L. Boyer, *Les adages du droit français*, 4 éd., Litec 1999, no. 279. En droit luxembourgeois ce principe est ancré aux articles 12 et 14 de la Constitution.

La responsabilité civile peut juridiquement reposer sur deux fondements. En présence d'un contrat liant les parties à un litige, le fait à la base d'un dommage peut consister dans l'inobservation d'un engagement contractuel. Le juriste applique alors le droit commun de la responsabilité contractuelle, qui trouve son fondement dans les articles 1146 et suivants du Code civil². On parle alors de *responsabilité contractuelle*.

Les articles 1382 et 1383 du code civil napoléonien traitent de ce que l'on appelle classiquement chez les juristes la **responsabilité délictuelle ou quasi-délictuelle** puisqu'elle fait référence à une faute volontaire ou involontaire³ en l'absence d'un contrat liant les parties.

La médecine n'a pas toujours été soumise à ce principe de responsabilité de droit commun puisque le médecin affirmait traditionnellement, à l'instar d'Ambroise Paré «*Je l'ai soigné, Dieu l'a guéri*»; en cas de résultat défavorable, cela était imputé à la Divine providence. Un arrêt du Parlement de Paris «habillait» juridiquement cette irresponsabilité du médecin, le 26 juin 1696, en considérant que «*le malade doit supporter les inconvénients relevant de son médecin puisque c'est lui-même qui l'a choisi*».

En fait, depuis le **20 mai 1936** en France et un peu plus tard en Belgique et au Grand-Duché, le patient et le médecin sont désormais liés par un **Contrat de soin**, lors duquel le médecin promet non pas de guérir mais de soigner de son mieux. Selon la formule consacrée, le médecin s'engage à «*...donner des soins non pas quelconques, mais consciencieux, attentifs, et réserve faite de circonstances exceptionnelles, conformes aux données acquises ou actuelles de la science*».

² Les articles 1146 et suivants précisent le régime de la responsabilité contractuelle. En vertu de l'article 1134 le contrat «*fait loi*» entre parties et doit, sauf cas particulier (une disposition légale contraire et d'ordre public) ou de force majeure, être exécuté. L'article 1135 précise que «*Les conventions obligent non seulement à ce qui y est exprimé, mais encore à toutes les suites que l'équité, l'usage ou la loi donnent à l'obligation d'après sa nature*» de sorte à conférer un large pouvoir d'interprétation aux juridictions saisies de déterminer s'il y a eu violation d'une obligation contractuelle ou non.

³ Art. 1382 C. Civ. – *Tout fait quelconque de l'homme, qui cause à autrui un dommage, oblige celui par la faute duquel il est arrivé à le réparer.* (= responsabilité «délictuelle», pour une faute volontaire)

Art. 1383 C. Civ. – *Chacun est responsable du dommage qu'il a causé non seulement par son fait, mais encore par sa négligence ou par son imprudence.* (= responsabilité «quasi-délictuelle», pour une faute involontaire)

Art. 1384 C. Civ. – *On est responsable non seulement du dommage que l'on cause par son propre fait, mais encore de celui qui est causé par le fait des personnes dont on doit répondre, ou des choses que l'on a sous sa garde.*

Le père et la mère, en tant qu'ils exercent le droit de garde, sont solidairement responsables du dommage causé par leurs enfants mineurs habitant avec eux.

Les maîtres et les commettants du dommage causé par leurs domestiques et préposés, dans les fonctions auxquelles ils les ont employés. (= responsabilité du fait d'autrui, par exemple pour le radiologue, l'ATM).

Les hôpitaux luxembourgeois sont en majorité des **hôpitaux ouverts**. Les médecins qui sont agréés à l'hôpital font admettre leurs patients⁴. Dans cette situation l'hôpital ouvert met à disposition du médecin son personnel et son environnement matériel. Le personnel devient pendant l'accomplissement du traitement médical proprement dit le préposé occasionnel du médecin. En milieu ouvert il se forme un deuxième contrat, appelé **contrat d'hospitalisation et de soin**, entre la personne hospitalisée et l'hôpital. Le contrat d'hospitalisation ne comporte non seulement le logement, l'alimentation etc., mais aussi «la prestation de *soins accessoires au traitement médical proprement dit*, tel que l'administration de médicaments, piqûres, relevés de température et la garde du malade» (Lux, 27 mai 1981, Pas. 25, p. 311)

Certains hôpitaux sont des **hôpitaux fermés**, dans lesquels les médecins sont salariés et n'ont pas de patients propres. Il est généralement admis en doctrine et dans la jurisprudence luxembourgeoise⁵ et belge qu'en pareil cas il ne se forme qu'un contrat d'hospitalisation et de soins médicaux, appelé **contrat-all-in** par certains auteurs⁶, qui inclut les prestations médicales. En pareil cas la responsabilité du médecin à l'égard du patient est délictuelle, celle de l'hôpital est contractuelle. En France la jurisprudence est plus rare⁷ à cet égard car la plupart des établissements hospitaliers disposant de médecins salariés sont publics et relèvent du droit administratif⁸.

C'est cette formule du 20 mai 1936 de la Cour de cassation française, qui a été largement reprise par les tribunaux des pays de droit latin (et pas les anglo-saxons), qui guide la façon dont le Juge va fonder son jugement sur la demande du patient. Celui-ci doit, en principe, pour gagner son procès et obtenir une indemnisation, démontrer l'existence cumulative de trois éléments juridiques:

- une faute
- un dommage
- une relation de causalité directe et certaine entre la faute et le dommage.

Remarque: En présence d'une **obligation de résultat**, l'on assiste à un allègement de la charge de la preuve du patient. Il lui suffit alors de démontrer

⁴ Voir l'article 31 de la loi du 28 août 1998 sur les établissements hospitaliers qui rend obligatoire un contrat-type d'agrément des médecins hospitaliers.

⁵ Voir: G. Ravarani, *La responsabilité civile des personnes privées et publiques*, no. 404.

⁶ Thierry VANSWEEVELT, *La responsabilité civile du médecin et de l'hôpital*, no. 11 et suiv.

⁷ Il a cependant été jugé dans le cadre d'un établissement privé par la Cour de Cassation que «*nonobstant l'indépendance professionnelle inaliénable dont le médecin bénéficie dans l'exercice de son art, un établissement de santé peut sans préjudice de son action récursoire, être déclaré responsable des fautes commises par un praticien à l'occasion d'actes médicaux d'investigations ou de soins pratiqués sur un patient, c'est à la condition que ce médecin soit son salarié*» (Civ. 1ère, 26 mai 1999, Bull. n° 175).

⁸ En Belgique et au Luxembourg le contentieux indemnitaire n'est jamais du ressort des juridictions administratives. Le contentieux administratif français suit des particularités propres et n'est ainsi pas nécessairement transposable en droit luxembourgeois et belge.

que le résultat n'a pas été atteint pour engager la responsabilité du débiteur de l'obligation.

Si d'une façon générale le médecin n'a qu'une obligation de moyens, la jurisprudence a déduit de l'obligation du médecin de fournir des soins médicaux «non pas quelconques, mais consciencieux, attentifs, et, réserve faite de circonstances exceptionnelles, conformes aux données acquises de la science» l'existence d'un certain nombre d'obligations contractuelles implicites de résultat, en particulier à l'égard d'un acte ne présente plus aucun aléa quant à son résultat⁹.

Pour juger – et le Juge a une **obligation légale** de juger les litiges qu'on lui soumet – il peut se faire assister pour les questions techniques par un **expert**, qui va éclairer le tribunal sur les aspects purement médicaux du litige: établir ce qui a été fait, préciser ce qui aurait dû être fait dans les circonstances précises de l'affaire, expliquer, si possible l'écart entre la conduite du médecin mis en cause et la conduite théorique conforme aux *Bonnes pratiques médicales*.

Pour revenir à notre sujet du programme de mammographie du GDL, le Juge et l'expert devront considérer tous les documents qui définissent le PM: Convention, Charte, Guide de Bonnes Pratiques, etc. Ces documents seront soigneusement étudiés et appréciés pour fonder la conviction intime qui servira au Juge pour asseoir sa décision. Le juge, comme l'expert, regardera attentivement tout ce qui est écrit dans l'ensemble des documents qui définit le cadre dans lequel a été commise la faute.

L'expert, tout comme le Juge civil, doit limiter son travail aux questions qui lui sont posées. Pour sa part, un bon expert ne JUGE pas: il doit s'interdire toute appréciation juridique ou morale et rester au niveau de la technique et des devoirs professionnels, pour laisser les éléments moraux et juridiques au Juge. Ajoutons que ce dernier n'est pas lié par les conclusions de l'expert, qu'il peut désavouer, en désignant une contre-expertise, ou tout simplement en statuant différemment, si cela lui chante (c'est globalement rare, et généralement lié à une incursion imprudente de l'expert dans le domaine juridique...)

Un bon expert doit donc associer d'indéniables compétences professionnelles, et si possible une ancienneté, une expérience reconnue par ses pairs, mais aussi suffisamment de connaissances juridiques pour respecter les règles de procédures judiciaires et tenir sa place, toute sa place mais rien que sa place.

Une récente réforme du statut des experts en France leur impose désormais une inscription provisoire durant 3 ans au terme desquels l'expert doit fournir la preuve d'une grande qualité de son travail, d'une diligence suffisante et d'une

⁹ Par exemple pour la détermination correcte du groupe sanguin et l'administration de sang conforme (T.A. Lux., 25 juin 1980, Pas. 25, 151) ou pour l'utilisation de certaines techniques et de certains matériaux (Voir notamment Thierry VANSWEEVELT, *La responsabilité civile du médecin et de l'hôpital*, no. 106 suiv., G. Ravarani, *La responsabilité civile*, no. 408 suiv.).

participation régulière à des actions de formations sur l'aspect juridique et la conduite du procès.

Cette réforme a eu lieu parce que les experts étaient globalement insuffisamment bons. Leur inscription sur les listes des tribunaux a longtemps plus résulté de la qualité de leur réseau relationnel, que d'une réelle qualification professionnelle. En outre de nombreux experts refusaient systématiquement les expertises, et ne s'étaient fait inscrire que pour le prestige du titre.

5 Réponses aux questions soumises par les radiologues luxembourgeois.

5.1 Sur les responsabilités de chacun des acteurs d'une campagne de dépistage organisé.

Ainsi, le Juge va prendre les divers documents en sa possession pour établir qui est responsable de la faute, et ce, en fonction de sa nature: en gros, les médecins radiologues verront leurs actes étudiés en fonction de ce qu'ils étaient censés faire selon la documentation du programme, dans le domaine médical, alors que le Centre coordinateur sera examiné en fonction de son rôle propre. Le Centre coordinateur ne pratique pas la médecine et ne sera donc pas mis en cause pour une erreur médicale, mais pour un dysfonctionnement administratif.

Pour la responsabilité du Centre Coordinateur: Le juge prendra en considération l'organisation du programme telle qu'elle a été établie par la Convention du 13 octobre 2003 entre l'État et l'UCM portant organisation d'un programme permanent de dépistage précoce du cancer du sein par mammographie (Mémorial A - N° 167 du 19 novembre 2003, page 3295). Si le dysfonctionnement touche l'une des tâches entrant dans les responsabilités du Centre de Coordination, c'est l'État du Grand-Duché qui en répondra devant le Tribunal et qui le cas échéant pourrait être condamné à indemniser la patiente¹⁰.

Pour la responsabilité du Lecteur 1: Le juge et l'expert devront prendre en considération la Convention, le manuel du Guide des Bonnes Pratiques, l'ensemble des textes juridiques caractérisant les professions de Santé (notamment la loi modifiée du 29 avril 1983 concernant l'exercice des professions de médecin, de médecin-dentiste et de médecin vétérinaire).

À cet égard il est intéressant de signaler que la définition juridique du rôle du médecin découle d'une lecture *a contrario* de la définition de l'exercice illégal de la médecine, telle que prévue à l'art. 7 de la loi luxembourgeoise modifiée du 29 avril 1983 concernant l'exercice des professions de médecin, de médecin-dentiste et de médecin vétérinaire. En résumé, le médecin est celui qui a le monopole (1) de l'établissement d'un diagnostic en matière de santé et (2) de la planification d'un traitement. Des exceptions légales à ce monopole permettent au médecin de

¹⁰ Le cas échéant sur base de la loi du 1^{er} septembre 1988 relative à la responsabilité civile de l'Etat et des collectivités publiques (Mémorial A – No. 51 du 26 septembre 1988).

déléguer certains gestes et actes à d'autres professions de santé «dans la limite de leurs attributions fixées par les lois et règlements qui régissent ces professions». Pour les ATM, il s'agit du règlement grand ducal du 9 mai 2003.

Rappelons que la façon d'apprécier la responsabilité du radiologue dans le cadre du PM n'est pas tout à fait identique à celle qui survient dans une situation contractuelle classique: le médecin doit avant tout faire ce qui est inscrit dans le protocole qu'il a signé.

5.2 Définition des obligations du radiologue dans le programme de mammographie du GD du Luxembourg: le respect des procédures

Pour savoir si chacun des acteurs du dépistage a bien travaillé comme il le devait, on ne regarde ici pas tant l'état de la science dans l'absolu mais plutôt le protocole du PM, lequel d'ailleurs est censé avoir été établi selon l'état de l'art (en particulier les recommandations européennes ainsi que celles de la Commission scientifique et technique, CST du PM).

Dès lors, il n'est pas juridiquement raisonnable, sous peine de se placer dans une situation d'instabilité juridique extrême, de considérer: *«je fais partie du PM mais je ne respecte pas les procédures»*

Madame le Dr Wagon: *On a observé cette année 33 erreurs d'étiquetage des clichés? Qu'en est-il de la responsabilité?*

Dr Hazebroucq: À mon sens, les radiologues premiers lecteurs en sont clairement responsables puisque c'est sous leur responsabilité et leur contrôle que travaillent, au plan médical, les ATM (et tous les autres auxiliaires médicaux, p.ex. les secrétaires) et qu'ils sont censés attester, en interprétant leur cliché, qu'il correspond bien à l'identité prétendue. C'est bien le radiologiste qui engage sa responsabilité professionnelle sur l'exactitude de son interprétation, dans tous ses aspects, à commencer par l'identité du patient.

5.3 Sur la responsabilité propre de l'ATM (assistant technique médical) de radiologie

En droit luxembourgeois, l'ATM est habilité à régler et déclencher les appareils émetteurs et/ou récepteurs de rayonnements ionisants et des appareils nécessaires dans la chaîne de l'imagerie¹¹, même en l'absence du radiologue.

L'ATM doit faire son travail de façon consciencieuse et professionnelle et est susceptible d'engager sa responsabilité indépendamment de la responsabilité de l'hôpital ou du médecin.

¹¹ Règlement grand-ducal du 9 mai 2003 portant sur l'exercice de la profession d'assistant technique médical de radiologie (Mémorial A - N°66 du 20 mai 2003, page 1084).

Lorsque l'ATM travaille en l'absence du radiologue, l'ATM se substitue à ce dernier, avec la permission de la loi et l'assentiment du radiologue.

Depuis la réforme de 2003, le RGD fixant le statut des ATM précise que les actes et soins relevant de son annexe II (les examens simples, sans produit de contraste) peuvent être réalisés par l'ATM «*en dehors de la présence physique du radiologue*». Le RGD fixe cependant deux conditions: (1) que ces actes soient prestés selon un protocole écrit, daté et signé établi par le médecin, incluant les mesures de radioprotection et les paramètres techniques, et (2) qu'il existe une procédure, fixée par l'hôpital, à suivre en cas de nécessité d'une intervention immédiate du praticien.

Juridiquement, la question qui en découle est de savoir si dans ces conditions le médecin reste ou non responsable à l'égard du patient de l'intégralité des actes de l'ATM, en tant que médecin-commettant occasionnel de l'ATM employé par l'hôpital? Si ce n'est pas le cas, le médecin est-il pour autant à décharger à l'égard du patient?

Plusieurs points de vue peuvent être défendus; en l'absence de jurisprudence, il est difficile de prédire quel sera le chemin juridique choisi par les juges qui seraient saisis d'un tel dossier:

- Si l'on considère que l'ATM a été 'autonomisé' par la réforme de 2003 et qu'il agit dans le cadre du contrat hospitalier, comme préposé de l'hôpital, et n'est plus dans un lien de subordination à l'égard du médecin, l'ATM n'engage plus la responsabilité du médecin sur base de l'article 1384 al. 3 du Code civil. Le médecin n'est plus son commettant occasionnel de la même façon qu'il ne l'est pas du personnel paramédical habilité à administrer des soins courants, par exemple des médicaments;
- On peut penser à l'inverse que le radiologue conserve l'entière responsabilité de son choix de se substituer une autre personne, pour un acte médical qui est accessoire à l'acte spécifique de diagnostic dont il a l'exclusivité légale et qui reste pratiqué selon le protocole qu'il doit établir, dater et signer.

En effet, le radiologue ne s'engage-t-il pas à l'égard du patient à assurer une consultation radiologique entière, même si pour certains aspects techniques il choisit de se faire remplacer? Le patient ne fait-il pas confiance au médecin de son choix pour qu'il organise l'ensemble de l'opération?

À notre avis c'est le cas, ceci d'autant plus que le radiologue a les qualifications nécessaires pour réaliser l'intégralité de l'acte. L'on peut, dans cette hypothèse, considérer que le médecin reste responsable de l'acte qu'il a abandonné à l'ATM parce qu'il s'agit *par nature* d'un acte médical relevant de la relation de confiance qui le lie au patient et non d'un acte relevant plutôt de la sphère de compétence de l'hôpital.

Ce raisonnement permet au patient de n'avoir qu'un seul garant, le radiologue. Bien sûr, en cas de malfaçon technique, le médecin pourra naturellement, dans

un second temps, se retourner contre l'hôpital ou contre l'ATM, mais cela ne le dégage pas de sa responsabilité envers le patient.

Avant la réforme de 2003 la jurisprudence consacrait la responsabilité du médecin dans des situations comparables. Aujourd'hui la question ne semble pas définitivement résolue.

Quoiqu'il en soit, si le médecin constate que l'ATM n'a pas travaillé correctement ou qu'il a connaissance de problèmes répétés, alors il reste au médecin à faire lui-même le travail ou à ne pas le faire du tout, sauf à engager sa responsabilité pour ne pas avoir agi avec toute la prudence et diligence nécessaires.

Ainsi, de mon point de vue, la question des erreurs d'identification est extrêmement importante et nous impose de mettre en place un système de vigilance. Des systèmes de correction doivent être prévus, ce qui implique la nécessité d'un reporting des incidents et le suivi des actions correctrices: un système sûr n'est pas un système sans incident (cela n'existe pas dans notre planète) mais ce peut être un système qui repère et corrige ses erreurs.

5.4 Les responsabilités 's'ajoutent' et ne se 'partagent' pas

Cet autre point essentiel est à bien comprendre lorsque l'on parle de la responsabilité commune de plusieurs personnes, par exemple plusieurs médecins:

- chacun assume intégralement le poids de sa faute; se mettre à 5 pour une faute punissable de 5 ans de prison n'aboutit jamais à ce que chacun des 5 fasse un an de prison... chacun peut au contraire prendre 5 ans, et souvent le fait de se mettre à plusieurs pour une infraction serait plutôt un facteur aggravant...
- Cependant, une fois la question de la responsabilité tranchée, lorsqu'il s'agit d'indemniser, alors la charge de l'indemnisation peut se partager, avec la limite indiquée plus haut du principe de solidarité.

Dans le cadre du PM, ce qui est le plus important, c'est que le maximum soit fait afin de définir le cadre et les modalités de travail de chacun. C'est comme cela que le juge / l'expert pourront établir les différents niveaux de compétences et de responsabilités.

Il faut aussi rappeler, indique Mike Schwebag, que d'une façon générale, lorsque plusieurs coresponsables existent, il y a une responsabilité in solidum: si divers acteurs provoquent en commun une faute, il y a «solidarité» à l'égard de la victime pour l'intégralité de la dette, ce qui signifie que la victime peut demander l'intégralité de la réparation à chacun d'eux. Le coresponsable peut se faire rembourser par les autres auteurs du dommage leur quote-part respective par le mécanisme juridique de l'action récursoire (il y a une différence entre l'obligation à la dette et la contribution à cette même dette).

5.5 Sur les lignes de conduite européennes

Dr Demuth: *Les Guidelines européennes sont des recommandations générales mais non encore ancrées dans la loi luxembourgeoise.*

Dr Hazebroucq: Il faut bien distinguer, au plan juridique les «*directives européennes*», établies par la Commission au terme d'un long processus d'élaboration avec les gouvernements des états membres et les «*Guidelines européennes*» qui sont des recommandations élaborées par des groupes de travail techniques, par exemple pour nous, les guidelines européennes pour la démarche qualité d'un programme de dépistage du cancer du sein.

Les Directives européennes, par exemple en ce qui nous concerne directement la directive Euratom 97-43 relative à la radioprotection des patients ont force de loi dans toute l'Union européenne, même avant d'être transposées dans le droit national de chacun des états membres. Elles peuvent donc être utilisées comme source de droit par un Juge notamment dans l'hypothèse où l'État luxembourgeois a insuffisamment décrit le cadre de Travail du Dépistage.

Mike Schwebag: Les guidelines européennes sont des lignes directrices, elles donnent une structure, elles sont un guide.

Il n'y a pas d'obligation de les suivre à la lettre. Mais attention, si on ne suit pas ces recommandations, le juge aura tendance à considérer a priori que le fait de suivre les lignes directrices éditées au niveau communautaire correspond à ce que l'on peut attendre d'un médecin normalement diligent → le médecin doit se poser la question: est-ce que cette déviation est justifiée? → si oui, quelle en est la raison? Il est impératif de pouvoir le justifier. Les lignes directrices sont l'exemple type de ce que l'on peut appeler du «droit mou», elles ne sont pas obligatoires au sens strict, mais si vous déviez → Vous augmentez votre liberté mais vous augmentez votre responsabilité!

Dr Hazebroucq: Les radiologues ont donc le droit de ne pas accepter le cahier des charges du Programme de Dépistage et de ne pas le pratiquer. Mais s'ils acceptent de faire partie du Programme, ils déclarent adhérer au cahier des charges et s'engagent à le respecter et à s'y référer!

Précisons encore au passage une autre notion juridique importante dans notre métier et qui est liée à notre liberté de prescription: les *Recommandations de bonne pratique*, les lignes guide sont des textes normatifs; elles ne nous contraignent pas

absolument, mais si on décide de ne pas les respecter, alors on a la double obligation formelle de:

1. Informer le patient de notre choix de ne pas appliquer la recommandation, de lui expliquer pourquoi et d'obtenir son accord.
2. Enregistrer soigneusement par écrit (donc avant toute demande d'explication), la ou les raisons de ce choix ainsi que le fait que le patient a donné son accord à cette exception à la règle de bonne pratique.

Si, après avoir respecté scrupuleusement ces formalités, le médecin s'est trompé, son erreur d'appréciation ne sera, a priori, pas sanctionnée. En effet, le juge ne condamne pas pour une 'simple' erreur d'appréciation, il faut qu'elle soit fautive pour être punissable: c'est à dire par exemple que le médecin n'a pas clairement marqué le pourquoi ou qu'il n'en a pas informé le patient.

5.6 Sur l'obligation d'indication et de rapport

La directive 97/43/Euratom (5) dans son art.3 «justification» rappelle que tout acte 'irradiant' doit être justifié et que son indication doit être écrite. Le praticien doit communiquer les indications au radiologue qui doit les reprendre intégralement et obligatoirement dans son compte-rendu / rapport d'examen. S'il y a discordance dans la justification de l'examen, c'est l'avis de celui qui le réalise qui prévaut.

(Ici, dans le cadre du programme de dépistage, l'indication = fiche d'invitation mammographie, le rapport = le résultat inscrit).

Selon la «Nomenclatures des actes (6)» du GDL, le radiologue a obligation de rapport pour tout acte technique effectué:

- * art.17: le tarif de l'acte comprend obligatoirement la rédaction d'un rapport
- * art.18: un rapport écrit est obligatoire pour tout acte technique de diagnostic.

Obligation de suivi, c'est-à-dire de communiquer les résultats:

– Loi luxembourgeoise du 10 Août 1983 concernant l'utilisation médicale des rayonnements ionisants:

Art.7: Tout médecin détenteur d'un résultat ou d'un cliché d'un acte radiologique d'un patient est tenu de mettre ce résultat ou cliché, sur demande, à la disposition de tout médecin qui examine ce patient ultérieurement.

– Convention du 19 novembre 2003 portant sur l'organisation d'un programme de dépistage du cancer du sein:

Art.1: *À ces fins le ou les médecins fourniront au médecin responsable du programme les données nécessaires concernant la mise au point diagnostique, la procédure thérapeutique, et l'évolution médicale de la patiente.*

– Loi luxembourgeoise du 29 avril 1983 concernant l'exercice des professions de médecin,...

Art.3 (1): *Le médecin autorisé à exercer doit veiller à la continuité des soins aux patients dont il a la charge...*

5.7 Sur le contrôle de qualité et l'évaluation

Dr Demuth, question n°3: *Qui est juridiquement et déontologiquement habilité à évaluer et à contrôler la qualité des actes médicaux d'un prestataire dans un système de santé et de sécurité sociale à conventionnement obligatoire des prestataires et à activité libérale? Est-ce que cet organisme contrôleur peut être le même que celui qui fixe les normes?*

Qui exerce l'initiative du programme? → L'État luxembourgeois.

L'instance habilitée à le faire appliquer? → Le PM mais en tenant compte des European Guidelines¹² ainsi que des structures propres et internes au pays.

Ici, il s'agit d'une démarche d'ordre administratif et non juridique. Les règles du «procès équitable» ne s'appliquent donc pas. Il n'y a donc aucun obstacle juridique à ce que l'organisme qui contrôle le respect des règles les ait préalablement édictées. Mais je note que ces règles sont en réalité fixées par une discussion avec la profession, dans les limites réglementaires et celles de la démarche qualité inhérente à une telle action de santé publique.

5.8 Sur la responsabilité en cas de retrait d'agrément à un radiologue?

Dr Hazebroucq: Le juge va regarder la nature des liens qui lient le radiologue et l'hôpital. Y a-t-il un contrat? Que dit ce contrat?

Si le radiologue fait tout correctement pour être conforme, mais que son hôpital lui n'est pas en conformité avec les règles du PM, le radiologue peut en théorie assigner l'hôpital devant la justice. Le juge aura alors comme référence le contrat qui existe entre le médecin-radiologue et l'hôpital auprès duquel il est habilité à exercer. Si le contrat est violé par l'un des deux interlocuteurs, le Juge peut en théorie le condamner à indemniser l'autre. Mais le montant de cette indemnisation dépendra de la libre appréciation du Juge, sauf s'il était préalablement prévu dans le contrat. Mais

¹² European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening, Third edition, jan 2001 (4th edition, on printing)

lorsque l'hôpital n'est pas fautif et a tout mis en œuvre pour pouvoir garder l'agrément, l'on peut penser qu'il ne peut être tenu responsable.

5.9 Sur la relation et les responsabilités respectives de L1, L2 et du Centre de Coordination

Pour établir les responsabilités respectives de chacun, le juge et l'expert vont regarder:

1. ce qui est mis dans les textes!
2. ce que l'expert aurait fait à la place de chacun des médecins, en se considérant comme un radiologiste moyen mis à la place de son confrère. Formulé différemment, l'expert doit indiquer au Juge ce qu'auraient probablement fait la majorité des radiologues, s'il n'y a qu'une réponse ou bien les différentes options raisonnables.

5.10 Est-ce que le cancer était déjà visible sur la mammographie? Le fait de ne pas le signaler est-il nécessairement critiquable?

Non. En France, actuellement il y a un cas où:

- L1 interprète la mammographie comme négative;
- L2, lui, la considère comme positive et note même «*Cancer certain*»
- Une troisième lecture a lieu, sous la forme d'une lecture consensuelle entre L1 et L2 et les deux concluent finalement à la négativité du test.

18 mois plus tard un cancer est découvert et il est recommandé à la patiente de se faire délivrer son dossier pour apprécier l'évolutivité de la lésion; le cancer s'est précisément développé à l'endroit de l'image de cancer évoquée par L2.

Apprenant cela la patiente est furieuse et consulte un avocat qui attaque tout le monde: L1 pour ne pas savoir «*lire correctement les radios qui montraient un cancer évident*», L2 parce qu'il serait un «*incapable qui a reconnu le cancer avec certitude et n'a pas été fichu ensuite de savoir quoi faire pour sauvegarder la santé de la patiente*», et la structure de dépistage qui laisse des diagnostics de cancers non signalés à la patiente. Cette dernière se dit, en effet, choquée d'avoir seulement reçu un courrier type indiquant que le test était négatif et de ne pas avoir été informée de l'ensemble de la situation.

5.11 Sur la Charte/ Guide des Bonnes Pratiques pour les Radiologues du PM

Dr Hazebroucq: pour conclure, dans l'ensemble, votre texte me semble bien fait et plutôt protecteur pour les radiologues. Cependant, il serait souhaitable, en plus des textes actuels, que chaque centre, chaque hôpital, définissent en interne leurs lignes de conduite en venant

s'appuyer sur les textes de la Convention et du Guide des Bonnes Pratiques afin de transposer au mieux les choses sur le terrain.

Rien ne paraît venir fragiliser le radiologue dans la mesure où l'on ne peut écrire tous les faits, toutes les situations. Il faut faire attention de ne pas non plus trop cloisonner tout dans un écrit, sinon, le risque d'en sortir augmente avec l'obligation de s'en justifier!

En résumé, nous sommes ici dans une action de Santé Publique et non dans un Colloque Singulier Médecin/Patient: tout doit être notifié afin d'éviter qu'en l'absence d'une référence, le juge applique les exigences du colloque singulier.

5.2 Sur la durée de la prescription de la responsabilité du médecin

Dr Vuillemin: *Quelle est la durée de la prescription de la responsabilité du médecin?*

Dr Hazebroucq: En France elle est désormais, depuis la loi du 4 mars 2002, de 10 ans après la consolidation du dommage. C'est à dire non pas le moment à partir duquel on a la connaissance d'un problème mais le moment à partir duquel ce problème n'est plus susceptible d'évoluer. Attention, les assurances ne couvrent pas toujours ce délai qu'il convient donc de vérifier auprès de l'assureur puisque de plus en plus les patients ou les familles tendent à 'réveiller' des dossiers très anciens, parfois même après la fin d'activité du praticien, voire son décès...

Mike Schwebag: Au GDL et en Belgique cette durée de prescription est celle du droit commun, c'est à dire trente ans depuis l'acte ayant donné lieu à la genèse du dommage. Elle ne court pas à l'égard des mineurs, ce qui signifie que le délai de 30 ans commence seulement à leur majorité. Certains considèrent que cette durée est excessivement longue. Il est en tout cas important de le savoir, notamment au moment de souscrire une assurance couvrant le risque professionnel.

6 Complément: échange de courriels entre Dr Demuth et Dr Hazebroucq

6.1 Précisions sur le consentement éclairé

Dr Demuth: *À la lecture de l'article spécifique sur votre site web¹³ que vous aviez la gentillesse de nous recommander, j'ai eu cependant encore quelques informations supplémentaires qui provoquent les*

¹³ <http://www.hazebroucq.net>

*raisonnements suivants, que je vous prie de bien vouloir commenter et/ou redresser le cas échéant: concernant: **le consentement éclairé des patients (en dépistage):** Le patient recevant son invitation avec les documents officiels du centre de coordination, et qui prend rendez-vous à un certain centre de dépistage pour y faire réaliser sa mammographie préventive est sensé avoir compris les informations qu'on lui a adressées et les affiches et publicités qu'il a vues en public. Il témoigne à mon avis également de son consentement en remplissant le questionnaire établi qui lui a été envoyé (Ou est-ce que la situation serait plus claire s'il devait signer un papier sur lequel il y a une indication spécifique comme: «Par la présente je donne mon consentement à participer au programme de dépistage....., et je confirme que j'ai eu assez d'information sur le but de l'examen et les conditions de participation»)?*

Dr Hazebroucq: Sur le consentement éclairé, un sujet que j'ai particulièrement travaillé, je ne crois pas que le fait que la patiente se présente à l'invitation suffise à sceller sa volonté de participer à un programme collectif.

Toutes les personnes qui ont étudié cette question, notamment en prenant en compte les avis de représentantes d'associations de patientes, convergent vers la conclusion qu'il n'est quasiment pas possible d'informer correctement *par écrit* les patientes sur les différences distinguant la mammographie individuelle du dépistage organisé: Il faudrait un long développement que la plupart des gens ne liraient pas plus que leur contrat d'assurance ou celui de leur carte bancaire.... et pourtant les patientes et surtout les juges exigent un consentement parfaitement éclairé, d'autant plus renforcé que comme je vous le disais, la patiente, initialement ne demandait rien et que l'on est allé activement la chercher chez elle en lui adressant une invitation. Et comme vous vous en doutez, notamment avec l'exemple du contrat de la carte bancaire, le fait de signer «lu et approuvé» ou une autre formule telle que celle que vous proposez ne garantira pas plus que la dame a vraiment lu, et encore moins compris... En revanche, si la procédure du centre, telle qu'indiqué dans le règlement local dont je vous ai parlé, précise qui doit faire quoi, comment on informe, comment on recueille le consentement... et si chacun de ces acteurs atteste, par exemple par une simple case à cocher informatique que le travail a été fait, ce sera pour le juge un bon argument de présomption... tout en sachant évidemment que l'on peut évidemment cocher sans faire... Mais le juge peut

aussi interroger des proches ayant suivi le même parcours, voire se prêter lui- (elle)- même à une petite vérification téléphonique, cela s'est vu...

6.2 Sur les erreurs éventuelles d'une secrétaire

Dr Demuth: *La secrétaire (employée de l'hôpital, et donc hiérarchiquement soumise à sa direction administrative) est sensée travailler avec professionnalisme dans son domaine et appliquer les règlements internes pour la fixation des rendez-vous de dépistage et le traitement administratif des dossiers et documents radiologiques, règlements dont elle a été dûment informée par ses supérieurs. En fait le radiologue (prestataire libéral) lecteur de mammographies ne possède aucun pouvoir hiérarchique sur le personnel salarié de la structure hospitalière! Je ne vois donc pas de responsabilité directe du radiologue en cas d'erreur d'identité de patiente par exemple, erreur qui peut se produire exclusivement dans le domaine d'activité administratif! En plus le radiologue n'est pas obligé de voir la patiente (bien au contraire, on recommandait lors du lancement de l'initiative de dépistage de **ne pas voir la patiente!**) et il ne saurait donc pas vérifier l'identité! Cette possible source d'erreur ne sera à mon avis certainement pas à négliger, le personnel administratif étant également de plus en plus victime des rationalisations économiques et donc soumis à plus de tâches diverses et plus de stress au lieu de travail.*

Dr Hazebroucq: Sur la **secrétaire**, je partage votre analyse: elle est évidemment sensée faire convenablement son travail, selon les procédures qui lui sont fixées... raison de plus pour les écrire dans le fameux règlement intérieur que je préconise vigoureusement...

6.3 Sur les responsabilités de l'ATM

Dr Demuth: *De façon un peu similaire l'ATM de radiologie est intégré(e) hiérarchiquement dans le département des soins hospitaliers alors que le médecin est tout au plus subordonné au directeur médical de l'hôpital dans lequel il exerce, et la même question de responsabilité professionnelle se pose pour l'ATM, surtout aussi dans le cadre de ses attributions professionnelles définies par le Règlement Grand-Ducal du 9 mai 2003 (voir copie attachée). Je me demande surtout comment la responsabilité du radiologue (praticien de l'art de guérir) peut être engagée en son absence et sous condition, bien-sûr, que toutes les règles du jeu soient observées, surtout en application des art.4 et surtout 6 pt.3 du RGD cité, règlement dont je suppose que vous ignoriez le contenu lors*

de notre réunion. Je suis conscient que cette disposition légale n'a certainement pas l'intention de disculper le médecin praticien, mais qu'elle pourrait être défavorable aux ATM en cas de préjudice infligé à un patient. Il serait donc important d'informer le cas échéant les ATM (et secrétaires) sur leur responsabilité respective.

Dr Hazebroucq: Sur l'ATM, je vous remercie de l'envoi de l'extrait du Mémorial qui confirme parfaitement à mes yeux ce que je pensais et voulu dire. Sans doute n'ai-je pas été suffisamment explicite. Il y avait tant à dire en si peu de temps. Le texte que vous m'adressez reprend à l'identique la formule utilisée en France: l'ATM travaille «*sous la responsabilité et sous la surveillance d'un praticien en mesure de contrôler l'exécution et d'intervenir immédiatement*»... pour la plus grande partie des actes qui relèvent du monopole médical. Le règlement grand-ducal a cependant le mérite de dire plus clairement et plus simplement que le Code de la santé publique français que l'ATM peut aussi, de façon dérogatoire, prester certains actes de radiodiagnostic simples, en application d'un protocole écrit daté et signé par le praticien (qui en assurera l'interprétation et la responsabilité globale).

En somme, de mon point de vue, le radiologiste qui décide de ne pas exercer un contrôle physique et effectif accepte, par le simple fait d'être absent ou de ne pas faire l'acte lui-même, d'assumer la responsabilité de faire confiance à l'ATM ou à l'équipe. Tout ceci ne déresponsabilise pas, notamment au plan pénal, l'ATM ou la secrétaire qui ne ferait pas son travail, ni l'organisation hospitalière qui serait manifestement désorganisée, mais cela n'enlèvera rien de la responsabilité propre du radiologiste. Il y a même eu en France des condamnations plus sévères de médecins qui pensaient pouvoir trouver avec cet argument un peu de clémence et à qui on a répondu en substance qu'ils étaient particulièrement imprudents ou désinvoltes d'accepter de faire confiance à une structure ou à une équipe qu'ils savaient justement ne pas être fiables...

Tout ceci dit, il me semble à titre personnel que le meilleur équilibre entre les exigences juridiques d'une part, l'attente des patientes d'autre part, et enfin la qualité pratique et déontologique nécessite que le radiologiste puisse rencontrer et examiner la patiente, et même la réexaminer par exemple en échographie (quitte à ne pas facturer l'examen s'il a déjà été fait par un confrère gynécologue) afin de bénéficier pour sa première lecture d'un maximum de données complémentaires aux images observées. Et cette entrevue, qui peut parfois être rapide, permet en quel-

ques mots (j'en ai l'expérience, évidemment) d'informer et de recueillir un consentement éclairé, de vérifier l'identité (plusieurs erreurs rattrapées par semaine dans ma pratique personnelle à Cochin, à partir du moment où j'en pris conscience!). En plus j'ai pour idée de mon métier que j'ai décidé de faire la médecine pour rencontrer des gens, et pas seulement des kilomètres de surface sensible sur un rolloscope (j'en ai aussi l'expérience... et si c'est plus rapide, plus «rentable» en terme de nombres de radios facturées à l'heure, cela ne me satisfait guère.

Faire de la médecine comme Henri Ford construisait des automobiles n'est pas tout à fait dans mon optique individuelle, et je crois sincèrement que la qualité s'en ressent inévitablement. Je préfère faire un peu moins d'actes, exiger qu'ils soient convenablement rémunérés et optimiser leur qualité, plutôt que de m'adapter à une 'industrialisation' aboutissant à la multiplication d'actes individuels de moins en moins bien tarifés et de moins en moins fiables et utiles...

6.4 Sur la responsabilité du responsable du PM quant au suivi des dossiers positifs

Dr Demuth: *Je peux comprendre votre critique indirecte de notre système (que j'ai cru sous-entendre), système qui dissocie le dépistage du cancer du sein en plusieurs actes et acteurs médicaux: mammographie, examen clinique, communication du résultat et initiation d'éventuelles suites nécessaires. Cette situation est née du compromis lors de la création du système de dépistage, comme vous savez. Est-ce que cette situation particulière du système luxembourgeois (encore une) ne responsabilise pas de façon plus prononcée qu'en France le médecin coordinateur responsable du programme de dépistage quant au suivi du dossier positif (cf. votre chapitre web Responsabilité propre de la structure de gestion de la campagne de dépistage organisé, de son coordinateur médical et de son président)?*

Dr Hazebroucq: Si j'ai pu paraître critiquer, même indirectement, votre système du GDL, c'est que j'ai été maladroit et je vous en demande pardon, car ce n'est pas ma pensée. Je ne crois pas que la France fasse mieux (et je dirais probablement là l'inverse qu'on a voulu, pour une raison respectable, s'adapter à la multiplicité des formes d'exercice de la radiologie libérale et hospitalière, ce qui nous a conduit à une diversité extrême dont on ne fait pas suffisamment le *reporting* et l'évaluation pour savoir ce qui est valable et ce qui est délétère...).

Enfin, je crois que la responsabilité principale d'une **structure de pilotage** centralisée se situe au niveau collectif pour garantir à la population et au contribuable que l'action menée a la meilleure efficacité possible avec le rapport (bénéfices / [coûts + effets délétères]) le plus optimal.

Bien sûr, cela n'ôte en rien la responsabilité individuelle du coordinateur médical en cas de défaut de suivi d'un cas pathologique, ni la responsabilité civile de l'organisme en cas d'une erreur administrative qui conduirait par exemple à imputer à tort à une femme le résultat d'une autre, alors que les clichés auraient été convenablement étiquetés et interprétés... Et il y a aussi une responsabilité envisageable pour une organisation sub-optimale, surtout si elle s'écartait sans justification valable des lignes guides scientifiques et notamment européens.

Bref, tout ceci est complexe, comme vous l'avez bien perçu, et comme toujours, pour gérer cette complexité il faut revenir aux choses simples essentielles, ici au nombre de deux: l'une est qu'*une chaîne complexe est limitée par son maillon le plus faible* et l'autre qu'*un système vraiment robuste (ou fiable) n'est pas un système qui n'aurait pas de dysfonctionnements, mais un système où les principaux dysfonctionnements possibles ont été prévus et contrôlés par des sécurités de rattrapage...* Je mets ma ceinture de sécurité bien que je fasse tout pour ne pas avoir d'accident...

7 Références

7.1 Sur le programme mammographie

1. Le site Internet du Programme: <http://www.mammographie.public.lu/>
2. La Convention du 13 octobre 2003 entre l'État et l'UCM portant organisation d'un programme permanent de dépistage précoce du cancer du sein par mammographie (Mémorial A - N° 167 du 19 novembre 2003, page 3295).
3. La Loi modifiée du 29 avril 1983 concernant l'exercice des professions de médecin, de médecin-dentiste et de médecin vétérinaire. http://www.legilux.public.lu/leg/textescoordonnes/compilation/code_sante/17_PROFESSIONS/A_MEDECINS/I_DISPOSITIONS_GENERALES.pdf
4. Règlement grand-ducal du 9 mai 2003 portant sur l'exercice de la profession d'assistant technique médical de radiologie (Mémorial A - N°66 du 20 mai 2003, page 1084)
5. Directive 97/43/Euratom du Conseil du 30 juin 1997 relative à la protection sanitaire des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants lors d'expositions à des fins médicales, remplaçant la directive 84/466/Euratom

6. Nomenclatures des actes et services des médecins et médecins-dentistes: dispositions générales et tarifs 2005.
7. European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening, Third edition, jan 2001 (4th edition, on printing)

7.1 Sur la responsabilité médicale

1. L. Schiltz, Chr. Hennau-Hublet, G. Neu et G. Meisch, La responsabilité médicale en droit luxembourgeois, 2^e Conférence de la Fondation Bibliothèque du Droit Luxembourgeois, Ed. Bruylant, Bruxelles, 1992.
2. G. Ravarani, La responsabilité civile des personnes privées et publiques, Ed. Pasicrisie luxembourgeoise, Luxembourg, 2000, nos. 403 à 414.
3. G. Vogel, Les grands principes du droit médical et hospitalier, Ed. Promoculture, Luxembourg, 2000.

Case Report

Asthme et haute altitude

Évaluation médicale d'un asthmatique à l'ACONCAGUA - 6962m -

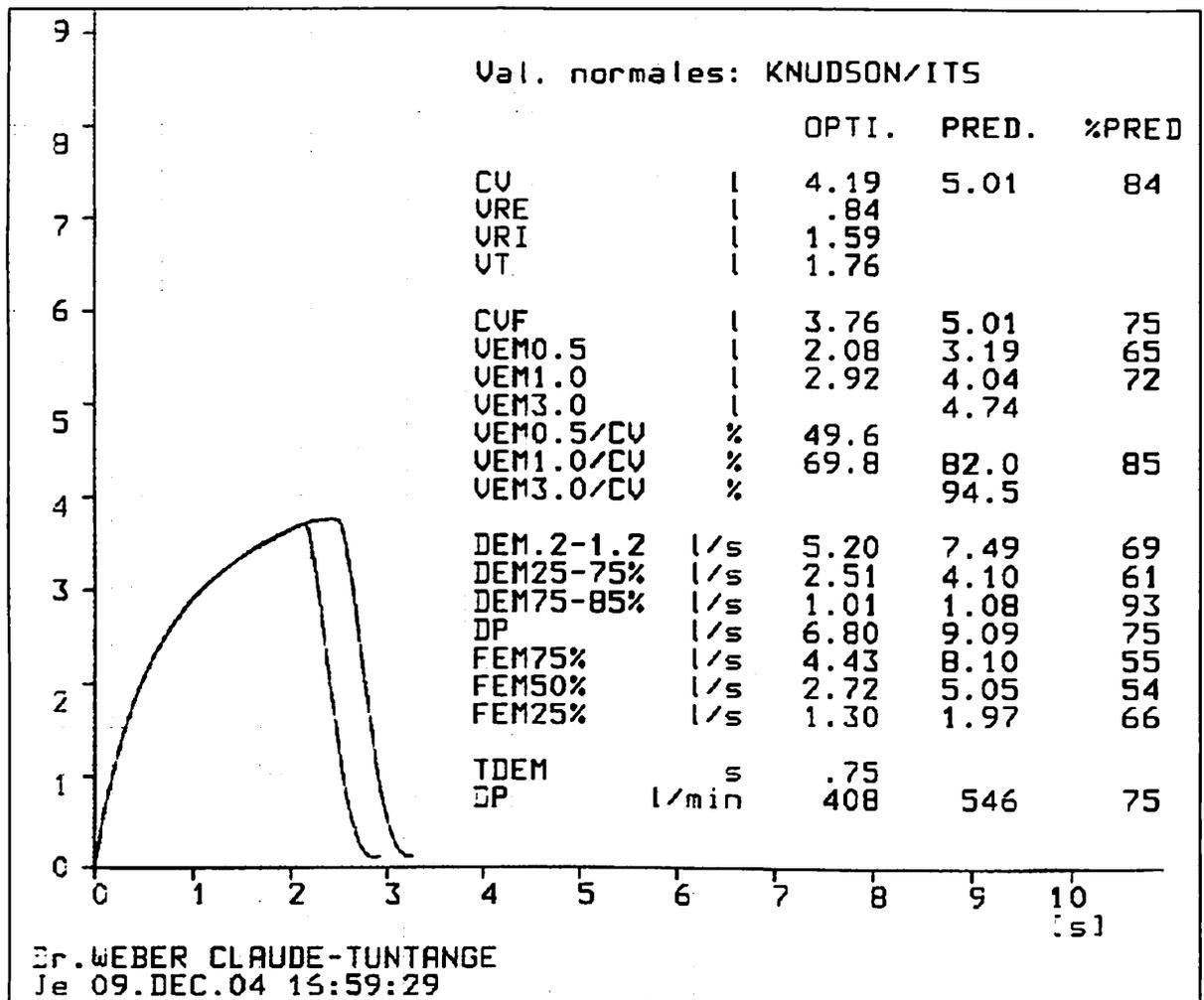
Claude Weber

Abstract: High altitude with low oxygen pressure and subsequent low blood saturation is known to lead eventually to HACE (High Altitude Cerebral Edema) and HAPE (Hi.Alt.Pulmonary Edema) even in healthy well-trained alpinists. Asthma is usually well tolerated in higher altitudes but still might be referred to as a predisposal to HAPE unless treated. The author reports a case of a 45 y.o.male asthmatic of Caucasian origin followed up to 6962m (highest spot on American continent between Chile & Argentina) with measurement of O₂saturation-B.P.-H.R-PEV&Peak-Flow-.

Keywords: asthma, high altitude, O₂ saturation, measurement.

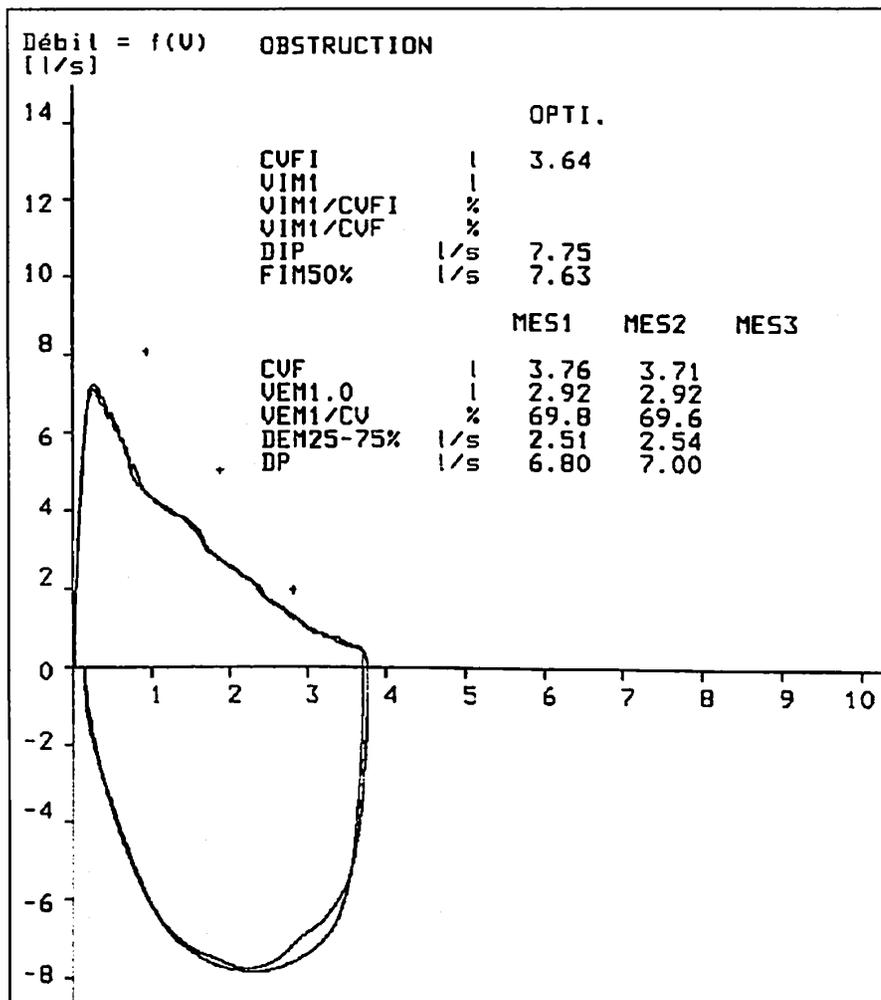
Résumé: La haute altitude avec basse pression d'oxygène et en conséquence une désaturation du sang en oxygène est connue à provoquer des pathologies spécifiques d'œdème cérébral et/ou d'œdème pulmonaire même chez des alpinistes en apparente bonne santé et bien entraînés. L'asthme est généralement bien toléré en haute montagne mais pourrait compter parmi les facteurs prédisposant à l'OPHA. L'auteur rapporte le cas d'un homme de 45ans, asthmatique, d'origine caucasienne suivi sur le sommet le plus haut des Andes (Aconcagua 6962m) avec détermination de mesures de saturation d'O₂- T.A. - F.c. – Débit de pointe et VEMS.

Mots-clés: asthme, haute altitude, saturation d'O₂, mesure.



Spirométrie 1

L'équipe était constituée de 15 alpinistes dont 13 allemands, 1 français et 1 luxembourgeois. Comme seul médecin j'ai pu faire plusieurs observations étonnantes qui dépassent le cadre de cet article qui se restreint au suivi du patient asthmatique, caucasien, fumeur (25cig/j-12P.A.), T:1,77m et P: 65kg. De ce patient une épreuve d'effort cardiaque allant par palliers jusqu'à 400W était sans aucun problème électrophysiologique et il y avait une parfaite tolérance tensionnelle restant < 150-90 et de la fréquence cardiaque soit 148cpm = <90% de la Fcmax (220-45=175); cependant sa spirométrie était pathologique, cf. EFR ci-dessous – Spirométrie 2 – montrant une claire obstruction avec un Tiffeneau (VEMS: CV de 2.92:4.19 soit 69.8%) – déjà une Capacité vitale réduite à 4.39 litres pour une valeur prédite de 5,1 litres mais restant >80% donc normal par définition – Spirométrie 1 –. Un autre paramètre anormal est le DEM25-75% qui traduit le débit expiratoire maximal à 25-75% de la capacité vitale expiratoire forcée (CVF) très diminué à 61% de la norme au même titre que le DEFo.2-1.2 qui est le débit mesuré entre 200 et 1200 ml de la CVF traduisant tous les deux une importante obstruction par résistance des voies aériennes (Réf. 3), compatible avec l'asthme allergique et familial du patient. Lors de l'ascension, je veillais à la prise correcte

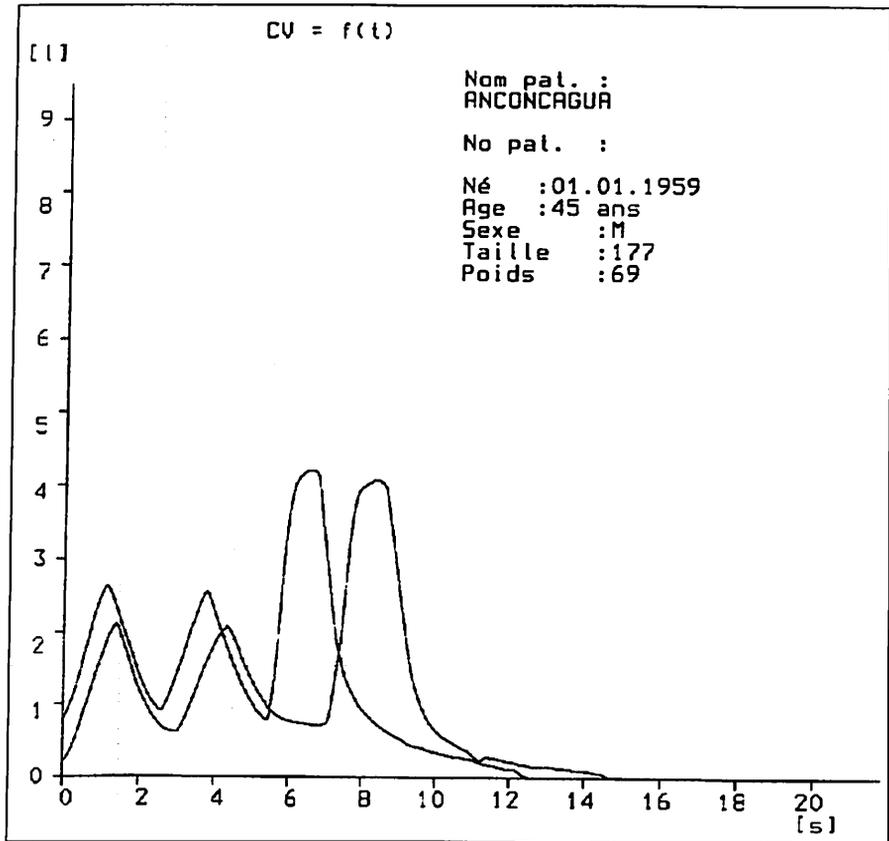


Spirométrie 2

de 1 bouffée de Budesonid/Formoterol 320/9 microg et de Montelukast 10mg dont le choix était empirique, n'ayant retrouvé aucune référence quant au meilleur choix de médication utilisable.

Matériel utilisé:

- L'altitude, la Patm, la température en degrés Celsius, la Fc (pouls) ont été mesurés par une montre *Suunto advizer*, ajustée à un point connu à Santiago de Chile et fonctionnant en fonction de la pression atmosphérique, ajustée aux variations de température.
- La TA (tension artérielle en mmHg) a été mesurée/tensiomètre conventionnel ERKA et stéthoscope.
- Le DEP (débit expiratoire de pointe ou Peak-flow) exprimé en litres/minute et le VEMS (Volume expiratoire maximal/seconde) ont été déterminés par un ONE FLOW Tester de Clement Clarke Intl. fonctionnant par une mesure de variation de pression avec un coefficient d'altitude de 0.62%/100m ayant l'avantage de ne peser que 170g piles alcalines incluses, avec une précision de 3% ou 0.1 litre pour le VEMS et 6% ou 10 lit. pour le DEP.



Spirométrie 3

- Le pulsoxymètre utilisé était le N-20/P de Nellcor Puritan Bennett Inc. qui est lourd (700g) et cher (1200 Euros), mais s'autocalibre à chaque utilisation et le seul à garantir des valeurs exactes de -20°C à 50°C et jusqu'à une altitude de 6200m.

En théorie l'asthme provoqué par le froid est la seule formelle contre-indication pour un asthmatique de monter au-delà de $>2500\text{m}$, car l'hypoxie et le froid font augmenter les ventilations-minute et l'inhalation d'air sec et froid peut provoquer des crises; de $3500\text{-}5500\text{m}$ ces conditions persistent et la compensation hyperventilatoire s'accroît. Pugh et al. ont montré en 1964 (9) une diminution de 66% de l'absorption de l' O_2 d'un alpiniste à 7440 m (300Torr). Durant l'effort le volume de ventilation augmente à $120\text{-}150\text{l}'$ pour ensuite diminuer jusque $50\text{l}'$ pour un alpiniste sur les hauteurs de l'Everest (8848m). Ceci se trouve légèrement au-dessus de la consommation d' O_2 pour le métabolisme basal; on s'imagine la prouesse de l'exploit des alpinistes (tels Messner&Habeler 1979) à y monter sans O_2 . En ce qui concerne l'appareil circulatoire, l'augmentation de la pression de l'artère pulmonaire et du débit cardiaque lors de la phase d'acclimatation s'amenuisent et se retrouvent à 5800 m aux mêmes valeurs qu'à 0 m, une fois acclimaté (9).

Résultats mesurés sous forme de «Tableau des valeurs»à l'ascension en 2005

date	Hauteur (m)	Patm (mB)	°C	TA	Fc/'	Fresp/'	DEP	VEMS	satO ₂ %
7-1	800	920	22	118/75	68	8	475	2.95	96
8-1	2740	745	5-30	146-88	68	8	430	2.6	93
9-1	2800	720	7-32	144-72 138-80	113 88	14 7	415 435	2.35 2.60	91 95
10-1	3240	690	2-28	152-82	86	11	385	2.15	86
11-1	3705	650	-1à26	141-87	87	10	415	2.20	86
12/13	3705	648	Id	150-90	54	10	430	2.45	90
14	4450	620	-5à27	130-80	76	13	425	2.2	84
15	4860>4450	593	-3à25	126-70	98	16	465	2.25	80
16	4860	564	-3à13	120-70	70	14	425	2.25	82
17	4860	565	-6à8	130-70	54	14	480	2.40	84
18	5335>4860	564	-9à 8	145-90	72	18	410	2.10	79
19/20	5335	522	-15à6	136-80	53	12	370	2	80
21/22	5335	535matin	-20à0	120-60	49	10	410	2.00	76
	5960	492soir		136-90	80	16	400	1.85	67
23	6000	470	-30	160-98	114	13	385	1.85	72
	6600		-5	142-84	124	16	355	1.7	74
	6962	408	-8		112	17	325	1.55	54à67
24	4500	615	2-15	126-78	63	9	390	1.95	86

Pour un asthmatique, les hauteurs de 1500-2000m sont en principe bénéfiques de par la réduction voire l'absence de pollens et polluants, ce qui diminue l'inflammation bronchique chronique. A ces hauteurs les éosinophiles sanguins diminuent et se normalisent après 2 mois, de même que (5) les valeurs de diminution de l'inflammation qui sont comparables à de fortes doses de corticostéroïdes inhalés. Les études scientifiques d'asthmatiques en hauteur ont rarement été réalisées (4,5,6,9), mais certaines dont celle de Prof. A. Cogo (5) dans les Alpes-Margherita et aux Treks de l'Everest ont plutôt montré une bonne tolérance des asthmatiques à la hauteur et n'ont pas montré un risque particulier à un œdème pulmonaire de haute altitude dont la physiopathologie n'est pas relevante pour l'asthme. Ils étudiaient 11 asthmatiques au niveau de la mer et jusqu'à 5050m et trouvaient une nette réduction du VEMS à 0m (28%, de 4,32->3,11 litres) et à un moindre degré en altitude (7,2% de 4,41->4,1 litres). Les dosages concomitants des catécholamines et du cortisol sanguin endogènes montraient une augmentation des valeurs lors du stress de l'hypoxie lié à la haute altitude ce qui expliquerait cette bonne tolérance.

En comparant les valeurs de sat O₂ et de débit de pointe de 5 asthmatiques en Himalaya, entre 2500-4100m, Paré et co.(6) ont montré une réduction significative

du DEP lié à la hauteur, sans diminution supplémentaire accrue par l'effort chez les asthmatiques. Cependant la saturation en O₂ chutait après l'effort (course de 200m à 4000m d'altitude) chez les asthmatiques et non chez les non-asthmatiques. A des hauteurs moindres 1500m (simulé en chambre hypobare) et à 0 m -Matsuda (7) a examiné 20 asthmatiques (<19ans); il n'a constaté aucune différence des VEMS au repos, mais lors de l'effort, la fréquence resp. était > en hauteur comparé au niveau de mer.

Les scientifiques Russes utilisent un procédé de chambre hypobare et les Autrichiens aussi ont une expérience de quelques 19000 séances thérapeutiques de patients asthmatiques depuis 1995 en soumettant les patients à une pression de 680mB où l'O₂ de l'air ambiante est réduite de 19 à 14% (réf. 2)

L'on peut proposer aujourd'hui un test à l'hypoxie au repos et à l'effort avec de l'O₂ à 11.5% à l'air inspiré pour évaluer la tolérance à l'altitude d'un sportif, touriste, ou malade pulmonaire.

Les symptômes cliniques de l'œdème pulmonaire d'altitude (1) particulièrement redouté pour le patient sont: diminution brutale de la force musculaire, dyspnée

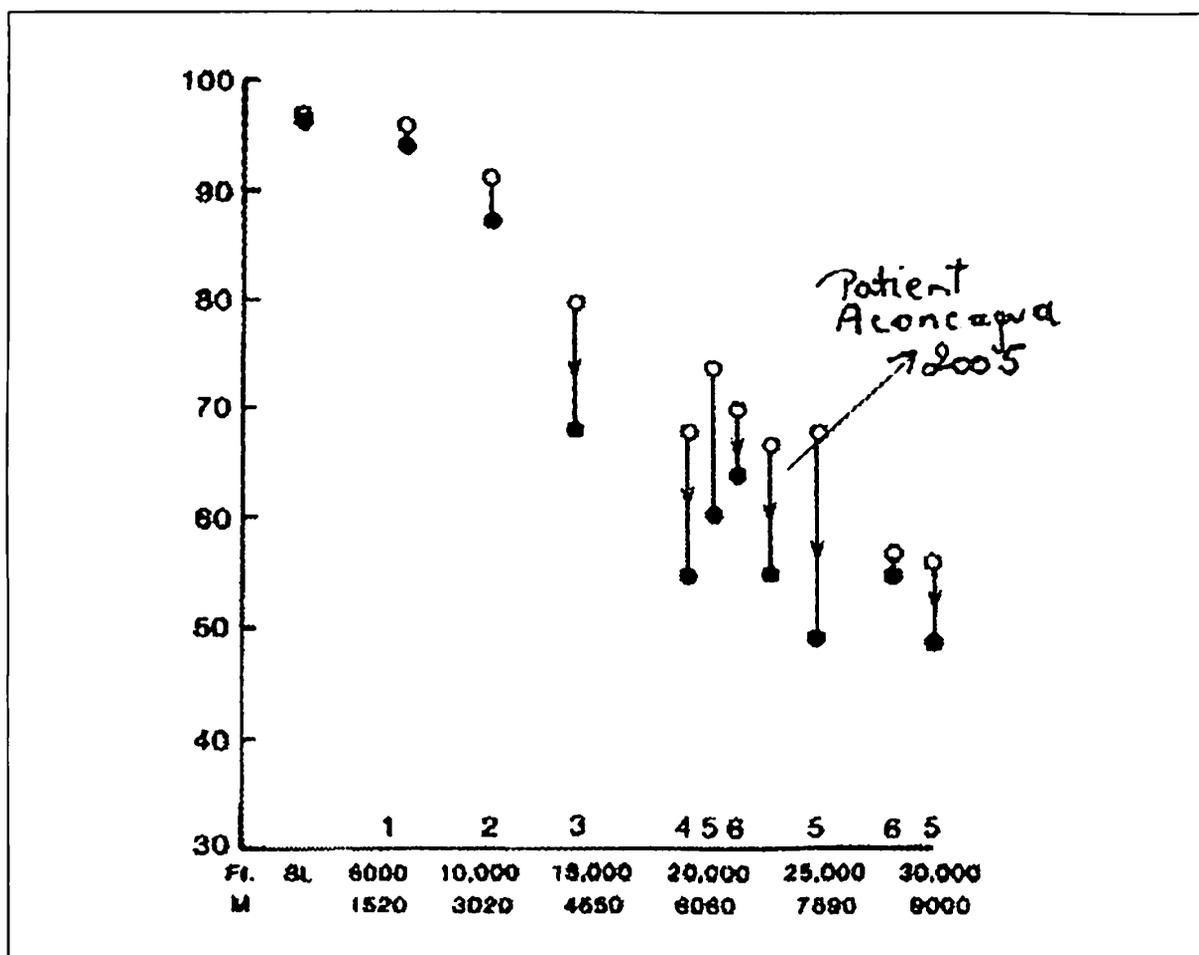


Tableau montrant la saturation d'O₂ en fonction de l'altitude et de l'état au repos (cercle creux) et à l'effort (cercle plein) (Réf.1)

d'effort, puis aux stades avancés dyspnée de repos, tachycardie, cyanose, d'abord toux sèche puis aux stades avancés expectoration mousseuse et sanguinolente avec crépitations auscultatoires-oppression thoracique-vomissements et hyperthermie $<38,5^{\circ}\text{C}$.

Quelques notions importantes en rapport avec la surveillance de la satO_2 :

- La saturation d' O_2 en état acclimatisé est $t_j >$ à l'exposition aigue à l'altitude
- Une différence de satO_2 de 15% ou plus entre repos et effort est t_j pathologique
- La satO_2 au repos à 3000 m doit t_j dépasser 90%, et à 5000 m les 75%
- Une $\text{satO}_2 < 50\%$ amène à une perte de connaissance et il y a un risque vital aigu
- Une thérapie réussie en cas d'OAP ou de mal des montagnes sévère est telle si la SatO_2 est $> 90\%$

A aucun moment le patient souffrait de ces symptômes certes grâce à une parfaite acclimatisation à l'altitude. Ceci se voit bien avec les valeurs de la TA et de la Fc qui sont parfois élevées à l'arrivée, mais se normalisent en dedans qqes dizaines de minutes; et pourtant j'ai été étonné des valeurs de saturation si basses que 54% au sommet; si on compare aux données de la littérature cf. tableau 2 ceci reste absolument comparatif, mais il ne faut pas oublier que ces chiffres ont été réalisés sur des athlètes en parfaite condition physique.



L'auteur en vue de l'Aconcagua - 6962 m, le sommet le plus haut des Andes

Les valeurs de saturation d'O₂ sont authentifiées exactes jusqu'à 6200m encore que Yamaha (8) a trouvé une plus grande sensibilité de l'oxymétrie en utilisant des capteurs frontaux comparé aux capteurs digitaux tels que je l'utilisais.

Si le patient avait fait un OAP, j'aurais eu à ma disposition un arsenal thérapeutique, notamment de l'oxygène, la Nifédipine, un dispositif hyperbare. La Nifédipine (ADALAT R) qu'on peut utiliser à raison de 20mg toutes les 6 hrs, la DXM (dexaméthasone) étant totalement inefficace contrairement à son 1^{er} choix en cas de maladie aigüe de montagne ou d'œdème cérébral d'altitude. Aussi faut-il redescendre le plus vite possible ou en cas d'impossibilité (tempête e.a.,) utiliser le sac hyperbare mobile. Il s'agit d'un sac dépliant dans lequel on place le patient hermétiquement clos et à l'aide d'une pompe manuelle on fait une surpression jusqu'à 220mB-ce qui correspondait p.ex. en notre cas de simuler à 6000m une hauteur de 3240m pour laquelle le patient était bien acclimatisé. Ce sac permet aussi d'adjoindre de l'oxygène 2-4litres/' , ce que l'on fait par ailleurs aussi sans sac hyperbare si le patient dispose d'assez de réserves énergétiques afin de pouvoir descendre de suite. Par contre l'utilisation de diurétiques est dangereuse, vu l'état de déshydratation et la non possibilité de contrôle de l'homéostasie (Anurie-Hypokaliémie...)

Conclusion: Malgré le fait d'être cité parmi les facteurs de risque d'œdème pulmonaire de haute altitude, de par un risque plus élevé d'hypoxie, l'asthme modérément sévère traité (budénosid/formoterol-Montelukast) permet l'ascension sans oxygène jusque 6962m, tel notre cas si le patient est bien entraîné et se prend le temps d'une bonne acclimatisation à la hauteur.

Références:

- 1/ Trekking&Expeditionsmedizin 6. Auflage 2004 de Franz Berghold /Wolfgang Schaffert.
- 2/ Institut für Klimakammertherapie, 1090 WIEN, Julius Tandlerplatz.
- 3/ Guide interprétatif des E.F.R.-AYERS M.D. WHIPP M.D.ZIMENT M.D.
- 4/ Asthma in medium altitude-exercice-induced bronchoconstruction in hypobaric environment in subject with asthma. S. Berntsen, T. Stensrud, F. Ingjier, A.Vilberg K-H. Carlsen, Allergy 2005;60:1308-1311.
- 5/ Cogo A,Basnyat B,legnani D,Allegra L. Bronchial asthma and airway hyper-responsiveness at high altitude. RESPIRATION 1997; 64:444-449.
- 6/ Louie D., Paré PD,. Physiological changes at altitude in non-asthmatic and asthmatic subjects. Canadian Respiration Journal 2004; 11:197-199.
- 7/ Matsuda S.,Onda T,Iikura Y. Bronchial response of asthmatic patients in an atmosphere-changing chamber.Effects of exercice at high altitude. Int. Arch. Allergy Immunol 1995;107: 402-405.

- 8/ Yamaha Y.,Bogaard HJ.,Wagner PD,Niizeki K.,Hopkins SR. Validity of pulsoxymetry during maximal exercise in normoxia, hypoxia and hyperoxia. J Appl Physiol 2002; 92:162-168.
- 9/ West JB. Respiratory and circulatory control at high altitudes. J Exp Biol 1982; 100:147-157.

Sites internet intéressants:

- 4/ www.bexmed.de (Deutsche Gesellschaft Berg & Expeditionsmedizin)
- 5/ www.alpinmedizin.org (Österreich " " & " ")
- 6/ www.cliniquedusouffle.com



Symposium Saar-Lor-Lux du 19.10.2005 au CHNP à Ettelbruck

Plus d'un siècle de thérapies biologiques en psychiatrie

M. Van den Berghe*

Résumé: Le conférencier passe en revue l'histoire, où le hasard a su mettre son grain de sel, de la découverte des principales classes de médicaments psychotropes: Neuroleptiques, Antidépresseurs et Anxiolytiques.

L'exposé rappelle les balbutiements des méthodes biologiques avant ces découvertes décisives. Il conclut par les perspectives de la neuropsychopharmacologie au XXI^e siècle.

Mots-clés: thérapies de choc et psychochirurgie / chlorpromazine / lithium / IMAO / tricycliques / ISRS / méprobamate / benzodiazépines.

Abstract: the author reviews the history (where chance was certainly playing a part) of the discovery of the principal groups of psychoactive medications: Neuroleptics, Antidepressants and Tranquillizers.

The lecture reminds us of the first stages in biological therapies before these discoveries. It ends with an outlook on neuropsychopharmacology in the 21st century.

Keywords: convulsive therapies and neurosurgery / chlorpromazine / lithium / MOI / tricyclics / SNRI / meprobamate / benzodiazepines.

Marc Van den Berghe, M. Sc. Pharm

Missionaristei 27, B-2970 SCHILDE

Membre fondateur, ancien président et membre d'honneur du BCNBP,

"Belgian College of Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry".

marc.van.den.berghe@skynet.be

tel. 0032 3 383 1440 / fax. 0032 3 383 1440.

Il faut reconnaître que dans le siècle passé, la psychiatrie ne disposait de peu de thérapeutiques jusqu'au moment où en 1952 la chlorpromazine (Largactil®) fut découverte comme prototype des neuroleptiques qui ont révolutionné le traitement des malades psychotiques. Cette découverte est aussi à l'origine du développement extraordinaire de la psychopharmacologie moderne.

Avant 1950 les thérapeutiques psychiatriques comme: l'électrochoc, les comas insuliniques, ou encore la psychochirurgie, étaient toutes indirectes. Il n'y avait guère de médicaments ayant une action directe sur le système nerveux à l'exception de quelques substances d'origine naturelle, connues par l'homme depuis très longtemps. Ainsi Pinel utilisait en 1795 l'opium pour calmer les psychotiques. En 1773, Albrecht Von Haller donnait une description de l'effet de l'opium sur son état dépressif. En 1845, Moreau de Tours a publié sur le hachisch et l'aliénation mentale.

À partir de la deuxième moitié du XIX^e siècle, le développement de l'industrie chimique permettait l'utilisation de diverses substances synthétiques pour essayer de traiter les troubles mentaux. Ainsi Locock en Angleterre, préconisait en 1851 l'utilisation des sels de brome, comme la bromure de potassium, dans le traitement de l'épilepsie. En 1892, E. Kraepelin a publié un livre intitulé: «*Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel*» dans lequel il mentionnait l'utilisation de la morphine, l'alcool, l'éther, l'hydrate de chloral et la paralaldéhyde, tous des produits sédatifs. Malgré la découverte des principes actifs contenus dans les produits végétaux comme la morphine, la strychnine, la caféine, la cocaïne etc., de même que les produits issus de la chimie de synthèse, aucun produit n'avait eu d'effet spectaculaire sur l'évolution des maladies mentales. En 1917 à Vienne, Julius Von Jauregg montre qu'en inoculant le paludisme aux paralytiques généraux, provoquant ainsi un choc thermique, l'on obtient une réduction des troubles psychiques chez ces malades. Cette méthode fut le premier traitement biologique efficace en psychiatrie et Von Jauregg en fut récompensé en 1927 par le Prix Nobel.

D'autres techniques de choc ont suivi. A Vienne en 1933, Manfred Sakel introduisait l'insuline en pratique psychiatrique. Il montrait que la provocation d'états hypoglycémiques répétés, accompagnés de coma et parfois de convulsions, avait un effet favorable sur les symptômes de la schizophrénie. Presque parallèlement en 1934, Lasslo von Meduna, directeur de l'hôpital psychiatrique de Budapest, partant de l'idée fautive qu'il existait un antagonisme entre épilepsie et schizophrénie, provoquait des convulsions par une injection de l'huile camphrée, remplacée plus tard par le cardiazol. Cette thérapie de choc donnait des résultats favorables dans un certain pourcentage de schizophrènes, mais fut abandonnée rapidement à cause de l'intensité brutale des convulsions toniques, qui, le patient ne perdant pas connaissance immédiatement, étaient très mal vécues.

Ugo Cerletti travaillant à l'université de Rome, était très intéressé par l'épilepsie et faisait des expérimentations chez le chien qui consistaient à déclencher une

crise convulsive généralisée par le passage, durant quelques dixièmes de seconde, d'un courant électrique de 125 volts. Inspiré par les travaux de von Meduna sur le choc au cardiazol, il appliquait sa technique du choc électrique du chien pour la première fois en 1938, chez un patient schizophrène en utilisant un appareil plus approprié, développé par son collaborateur Bini. Cette technique donnait chez ce patient, après 11 séances d'électrochoc, un résultat spectaculaire. Comme on avait constaté que les contractions musculaires n'avaient aucune importance pour l'effet thérapeutique, Bennet préconisait en 1940, l'utilisation du curare comme myorelaxant, à fin de prévenir les convulsions. L'électrochoc, dont la méthode actuellement utilisée a considérablement évolué, est toujours d'application aujourd'hui dans des cas bien précis, comme la dépression mélancolique qui n'a pas répondu à un traitement par antidépresseurs, ou les états dépressifs graves avec risque suicidaire prégnant.

La dernière méthode biologique développée dans le courant de cette première moitié du XX^e siècle est la psychochirurgie sous la forme de leucotomie ou de lobotomie préfrontale, pratiquée p.ex. chez des malades obsessionnels graves. C'est le neurologue portugais Antonio Egas Moniz qui a appliqué cette technique, avec l'aide du neuro-chirurgien Almeida Lima, pour la première fois en 1935. Moniz qui était aussi l'inventeur de l'artériographie cérébrale, a obtenu pour ses travaux sur la psychochirurgie le Prix Nobel 1949. Cette technique fut largement appliquée aux USA mais est devenue très controversée et n'est pratiquée que très exceptionnellement aujourd'hui. Au premier congrès mondial de psychiatrie, tenu à Paris en 1950, l'intérêt pour les thérapies biologiques était principalement axé sur les trois thérapeutiques de choc: les comas insuliniques (Sakel), la convulsivothérapie au cardiazol (von Meduna) et l'électrochoc (Cerletti). C'étaient les seules thérapeutiques biologiques utilisées en psychiatrie jusqu'en 1950.

En 1952, la découverte de la chlorpromazine (*Largactil*®), premier neuroleptique antipsychotique, va révolutionner la thérapeutique psychiatrique du XX^e siècle. Cette découverte est aussi à l'origine de la naissance de la psychopharmacologie moderne qui va prendre un essor extraordinaire avec la découverte d'une série de nouveaux médicaments psychotropes tels que: le *Largactil*® en 1952, suivi par d'autres neuroleptiques dérivés de la phénothiazine; le Halopéridol (*Haldol*®) en 1958, prototype des neuroleptiques de la famille des butyrophénones; le lithium, introduit en thérapeutique psychiatrique par l'australien John Cade en 1949, et grâce aux travaux de Mogens Schou au Danemark, reconnu en 1955 comme premier agent antimaniaque et thymorégulateur; l'iproniazide (*Marsilid*®) en 1957, premier antidépresseur IMAO; aussi en 1957 l'imipramine (*Tofranil*®), premier antidépresseur tricyclique, inhibiteur du recaptage des mono-amines; la chlordia-zepoxyde (*Librium*®) en 1960, premier dérivé benzodiazépinique, anxiolytique et myorelaxant. Ce sont tous des produits découverts par la recherche psychopharmacologique dans la période de 1950 à 1960, qui vont changer totalement la vie des malades mentaux ainsi que la face de la psychiatrie du XX^e siècle. Il est donc

intéressant, après cinquante ans, de tracer l'histoire de ces grandes découvertes en psychopharmacologie.

La découverte du Chlorpromazine ou LARGACTIL®, premier neuroleptique.

La chlorpromazine (CPZ) est le prototype des neuroleptiques et sa découverte en 1952, a donné naissance à la psychopharmacologie moderne et en même temps a contribué largement à l'essor extraordinaire de la neurophysiologie et de la neurochimie que l'on connaît aujourd'hui. La CPZ appartient au groupe des dérivés du noyau de la phénothiazine, structure chimique de base de nombreux produits pharmaceutiques tels que: antihistaminiques, antiémétiques, antiparkinsoniens et antipsychotiques. La phénothiazine, structure de base de la CPZ est déjà synthétisée en 1883 par le chimiste allemand Bernthsen, mais son intérêt resta théorique jusqu'en 1934 où l'on commença à utiliser ses propriétés toxiques dans la fabrication d'insecticides. En 1938 on a découvert son action antihelminthique en médecine vétérinaire. Un autre dérivé, le bleu de méthylène, était aussi utilisé comme antiseptique en médecine humaine.

En 1944, deux équipes de chercheurs, travaillant indépendamment, l'une en France à la société Rhône-Poulenc, et l'autre aux USA sous la direction de Golman, eurent l'idée d'investiguer le potentiel antimalarique comme trypanocides, d'une série de dérivés de la phénothiazine. Les travaux de Golman aux USA se révélèrent négatifs, mais du fait de la guerre, la publication en juin 1944 de ces résultats négatifs, fut ignorée de l'équipe française qui continue ses travaux engagés, mais qui eux aussi devaient également aboutir à un échec. Néanmoins Rhône-Poulenc décide de poursuivre ses travaux de synthèse des amines dérivés de la phénothiazine en les orientant vers d'autres objectifs thérapeutiques et en particulier la recherche des antihistaminiques qui venait de commencer très activement dans leurs laboratoires. C'est donc fin 1944 que les dérivés de la phénothiazine, synthétisés dans le cadre de la recherche d'antimalariques, furent examinés dans la batterie de tests en vue de déceler une activité antihistaminique. Ces travaux ont abouti en 1945, à la découverte par B. Halpern et R. Ducrot, de la prométhazine ou *Phénergan*®. Cet antihistaminique fut diffusé mondialement à partir de 1948.

En 1949, Sigwald, Durel et Pellerat décrivent l'activité sédatrice et hypnogène manifeste du *Phénergan*®, chez l'homme. Cette observation amène les chercheurs de Rhône-Poulenc à rechercher des produits possédant une activité centrale spécifique du même type que celle du *Phénergan*®, mais plus puissante. Pendant cette même période, Henri Laborit, chirurgien-physiologiste de la marine française, commence en 1948 à développer ses théories sur l'hibernation artificielle et sur l'utilisation des cocktails lytiques de médicaments dans les interventions chirurgicales, à fin de traiter le choc chirurgical. Il fut ainsi amené à utiliser en association à la morphine, puis à la péthidine(*Dolosal*®), des antihistaminiques destinés à corriger les effets vasculaires de l'histamine. Il nota aussi les propriétés

hypnogène, analgésique et antithermique nettes du *Phénergan*®. En 1950, Laborit publie dans le journal *La Presse Médicale*, un article sur le phénomène de la potentialisation des anesthésiques généraux par la prométhazine, dont il souligne tout l'intérêt pour diminuer la dose de l'anesthésique ce qui amoindrit les risques de toxicité et de choc. Comme Laborit était toujours intéressé à tester des produits plus puissants dans la classe des dérivés de la phénothiazine, la chlorpromazine (CPZ), synthétisée par P. Charpentier en 1950 et dont les propriétés pharmacologiques furent étudiées par S. Courvoisier, fut mise à la disposition de Laborit et de l'anesthésiste P. Huguenard en 1951. En 1952, ils publient un premier article spécifique sur la chlorpromazine et mentionnent l'observation d'un curieux état de «désintéressement psychique» des malades traités ce qui les incite à envisager la possibilité de l'utilisation de la chlorpromazine dans des indications psychiatriques.

Début 1952, Pierre Deniker, adjoint du Prof. Jean Delay à l'hôpital St. Anne à Paris, ayant été informé des travaux de Laborit et Huguenard, demande des échantillons de CPZ au département des études cliniques des laboratoires Specia, filiale de Rhône-Poulenc, et commence les premiers traitements des malades psychiatriques sous la direction du Prof. J. Delay. De mai à juillet 1952, Delay et Deniker présentent six communications dans lesquelles ils démontrent clairement l'action antipsychotique de la CPZ. Ce fut un événement extraordinaire et inattendu. En effet jusqu'au début de la seconde moitié du XX^e siècle, des thérapeutiques médicamenteuses vraiment actives dans le traitement des maladies mentales paraissaient fondamentalement illusoire; comme en témoigne l'opinion qui prévalait en 1950 lors du premier congrès international de psychiatrie tenu à Paris.

En 1955, J. Delay et P. Deniker proposent le terme «neuroleptique», qui comprend le profil pharmacologique clinique de la chlorpromazine comme modèle de cette nouvelle classe de psychotropes.

À partir de la découverte du *Largactil*®, de nombreux dérivés de la phénothiazine ont été développés et entrent dans cette classe des neuroleptiques.

En 1958, apparaît un produit, d'une structure chimique totalement différente de celle des dérivés de la phénothiazine: le halopéridol (*Haldol*®), prototype des butyrophénones. Découvert en Belgique par le Dr Paul Janssen, à partir de composés sélectionnés pour leur action analgésique centrale, dans le but de trouver des analgésiques narcotiques puissants. La batterie de tests de laboratoire, mesurant l'activité centrale de ces composés a permis à P. Janssen de déceler le profil neuroleptique très puissant de l'halopéridol. Le *Haldol*® est devenu l'antipsychotique le plus utilisé mondialement.

Deux ans après la première publication de Delay et Deniker sur la chlorpromazine, le psychiatre américain Nathan Kline présente en 1954, à la «New York Academy of Sciences», ses premières observations sur le traitement des psychoses par la réserpine. Cet alcaloïde, extrait de la plante *Rauwolfia Serpentina*, déjà largement

prescrit dans le traitement de l'hypertension artérielle, produisait à des doses décuplées, des effets thérapeutiques anti-psychotiques similaires à la chlorpromazine ainsi que des effets extrapyramidaux communs aux deux médicaments. Cette introduction de la réserpine en psychiatrie aura une grande importance sur l'évolution des connaissances du mode d'action des neuroleptiques, car elle a conduit en 1956-1958 à des études pharmacologiques sur les systèmes mono-aminergiques du cerveau. En effet ce sont les travaux de Shore et Brodie du National Institute of Health aux USA, et de A. Carlsson en Suède, qui ont démontré que la réserpine provoque une déplétion des monoamines cérébrales: dopamine, noradrénaline et sérotonine. En 1962, Arvid Carlsson (Univ. Gothenburg, Suède), Prix Nobel 2000, démontre que la chlorpromazine et les autres neuroleptiques, bloquent les récepteurs à la dopamine, et fonctionnent comme des antagonistes de la neurotransmission dopaminergique cérébrale.

En 1972, Paul Greengard (Univ. Yale, USA), Prix Nobel 2000, réussit à définir l'action biochimique de la dopamine sur les récepteurs dopaminergiques. En 1976, Philip Seeman (Toronto, Canada) montre que la chlorpromazine, le halopéridol et les autres neuroleptiques, se lient sélectivement aux récepteurs dopaminergiques du type DA2. Il constate aussi qu'il y a une corrélation linéaire spécifique entre l'affinité des neuroleptiques pour les récepteurs dopaminergiques- DA2 et leur activité antipsychotique en clinique. On constate également que l'affinité pour les récepteurs DA2 est aussi liée aux effets secondaires extrapyramidaux des neuroleptiques.

Grâce aux techniques de l'histochimie de fluorescence (Hillarp & Falck-1963), Bjöklund et Lindvall (1974) ont établi une cartographie des neurones dopaminergiques du cerveau et proposent une classification de quatre systèmes dopaminergiques. Le système dopaminergique mésolimbique serait impliqué dans les symptômes positifs de la schizophrénie: hallucinations et délires, tandis que les symptômes du type négatif proviendraient d'un trouble fonctionnel de la voie dopaminergique mésocorticale, se projetant sur le cortex préfrontal.

Un troisième système dopaminergique: le système nigrostriatal, serait impliqué dans la genèse des effets extrapyramidaux des neuroleptiques. Si l'expérience clinique montre que les neuroleptiques donnent de bons résultats dans le traitement des symptômes positifs de la schizophrénie ils sont par contre moins efficaces sur les symptômes négatifs. Il y a aussi un autre inconvénient des neuroleptiques classiques: c'est le risque d'effets indésirables extrapyramidaux sous forme de dyskinésies précoces et tardives.

Ces deux observations ont orienté la recherche psychopharmacologique vers la découverte de produits nouveaux, actifs tant sur les symptômes positifs que négatifs, tout en ayant un risque diminué d'effets extrapyramidaux. À partir de 1990, des recherches ont conduit au développement d'un groupe nouveau de produits psychotropes: les «antipsychotiques atypiques» dont le prototype est la clozapine ou *Leponex*®. Ces produits sont caractérisés par une bonne efficacité thérapeuti-

que tant sur les symptômes négatifs que positifs de la schizophrénie, tout en ayant un risque amoindri d'effets secondaires neurologiques.

Ces produits remplacent de plus en plus les neuroleptiques classiques comme traitement de base de la schizophrénie. En plus ils ont un terrain d'indication plus large avec notamment leur utilisation, en association avec des antidépresseurs ou thymorégulateurs, dans le traitement des cas résistants des troubles bipolaires ou de la dépression unipolaire.

La découverte des antidépresseurs

Le Lithium

Le lithium est introduit en thérapeutique psychiatrique en 1949 par le psychiatre australien John Cade. Grâce aux travaux cliniques assidus de Mogens Shou et de Poul Christian Baastrup au Danemark, le carbonate de lithium est reconnu mondialement en 1955 comme premier agent antimaniaque et thymorégulateur.

Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

La découverte de la chlorpromazine et de la réserpine incitait les laboratoires de recherche à élucider le mode d'action des produits capables de traiter les symptômes psychotiques, à fin de mieux comprendre l'origine des psychoses. Les études sur la réserpine avaient démontré que ce produit faisait disparaître presque totalement les monoamines du cerveau des animaux de laboratoire, et créa un état d'akinésie et de stupeur, analogue à l'effet sédatif et calmant de la réserpine sur l'excitation psychotique de la schizophrénie.

Le chercheur américain Bernard Brodie, avait découvert que chez le rat, des produits inhibiteurs de la monoamineoxydase (MAO), un enzyme responsable de l'inactivation des monoamines cérébrales, étaient capables de prévenir cette inactivation et d'augmenter sensiblement le taux des monoamines, ce qui provoquait une hyperactivité intense des animaux.

Certains produits inhibiteurs de la MAO comme l'iproniazide (*Marsilid®*), étaient aussi des médicaments utilisés comme tuberculostatiques, et des médecins avaient rapporté chez les tuberculeux un état euphorisant sous l'action de l'iproniazide. Cette observation a amené fin 1956 le Dr. Nathan Kline, psychiatre à New-York, à utiliser l'iproniazide dans le traitement de la dépression et d'observer dans le mois, une amélioration clinique impressionnante. Plusieurs inhibiteurs de la monoamineoxydase (IMAO) ont été développés, mais à ce jour, leur utilisation en clinique est limitée à cause des effets secondaires indésirables.

Les antidépresseurs tricycliques (ATC)

Cette fois c'est la chlorpromazine (CPZ) qui est à l'origine de la découverte des antidépresseurs tricycliques (ATC).

Vu le très grand succès de la CPZ-*Largactil*® comme neuroleptique antipsychotique, la société Geigy en Suisse, inspirée par la structure tricyclique phénothazinique du *Largactil*®, a développé l'imipramine (*Tofranil*®) dans le but de trouver un autre neuroleptique similaire au *Largactil*®. Le produit fut mis à la disposition de quelques psychiatres Zurichoïses et Bâloïses à fin de l'essayer comme traitement des états psychotiques. L'essai fut rapidement abandonné à cause des résultats insuffisants ou négatifs et largement inférieurs au *Largactil*®. À l'hôpital cantonal de Münsterlingen au lac de Constance, le psychiatre Roland Kuhn, malgré que lui aussi n'avait pas vu d'amélioration chez ses malades schizophrènes, avait néanmoins constaté de bons résultats chez quelques patients souffrants d'une dépression majeure. Suite à cette observation le Dr Domenjoz, directeur de la recherche pharmacologique des laboratoires Geigy, demandait au Dr Kuhn d'élargir son expérience avec l'imipramine dans la dépression. Le Dr Kuhn a publié les résultats de son étude en 1957 dans le *Journal Médical Suisse*, et les a également présentés la même année, au deuxième congrès international de psychiatrie à Zurich. Cette présentation ont assisté douze (!) personnes qui en plus étaient très peu enthousiasmées par les résultats de l'étude! En 1958, l'imipramine (*Tofranil*®), le prototype des antidépresseurs tricycliques (ATC) fut commercialisé et mondialement très largement prescrit.

En 1964, J. Axelrod, Prix Nobel 1970, et J. Glowinsky, ont démontré que l'imipramine et les autres antidépresseurs tricycliques, sont des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline au niveau de la synapse, augmentant ainsi le taux intrasynaptique du neurotransmetteur, mode d'action principal de l'effet anti-dépressif des ATC.

En 1969, Arvid Carlsson, Prix Nobel 2000, démontre que l'imipramine et les antidépresseurs tricycliques sont également des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine. Parmi les tricycliques ce sont surtout les amines tertiaires (imipramine, clomipramine, amitriptyline) qui étaient les plus prescrites comme antidépresseur, et d'après Carlsson ce serait dû à leur action préférentielle sur le recaptage de la sérotonine. Suite à ces idées de Carlsson les laboratoires pharmaceutiques ont développé des antidépresseurs à forte action inhibitrice et sélective du recaptage de la sérotonine. Les premiers produits de ce genre étaient: la Zimélidine des laboratoires Astra et le Citalopram-Lundbeck en 1972, suivis rapidement par la Fluoxétine-Lilly et la Fluvoxamine-Duphar, et encore plus tard par d'autres produits ayant une activité similaire. Ce nouveau groupe d'antidépresseurs, appelé: «Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine» ou ISRS, se différencie des ATC, surtout par une meilleure tolérance clinique à court et long terme, ce qui présente un réel avantage thérapeutique, vu la nécessité de la longue durée de traitement antidépresseur. En plus, ils ont un meilleur effet anxiolytique dans le traitement des troubles anxieux. Pour ces raisons les ISRS sont devenus les médicaments de première intention dans le traitement de la dépression et des troubles anxieux.

La découverte des anxiolytiques

La Méphénésine et le Méprobamate

Depuis l'antiquité, nos ancêtres ont réalisé que la boisson alcoolique ne servait pas uniquement à apaiser la soif mais, à dose modérée, produisait aussi un changement de l'humeur et un état d'euphorie et de relaxation. Ces propriétés psychopharmacologiques de l'alcool répondent très bien au profil d'activité d'un produit anxiolytique ou tranquillisant. Mais l'alcool, solvant organique, a un très grand inconvénient par le fait qu'il est, en fonction de la dose, un produit toxique du protoplasme cellulaire et particulièrement de la cellule nerveuse.

En 1945, Frank Berger, le pharmacologue tchèque, réfugié pendant la guerre à Londres, étudiait des produits de synthèse dans le but de trouver des molécules ayant des propriétés antibactériennes sur les germes gram-négatifs. Par le hasard il a découvert la méphénésine, un produit myorelaxant, produisant chez l'animal un état de calme; effet qu'il a appelé «tranquillisation». En modifiant la structure chimique de la méphénésine il a obtenu le méprobamate, produit doué d'un puissant effet anxiolytique et myorelaxant. Ce produit a connu rapidement un grand succès dans les années d'après guerre, mais l'administration prolongée provoquait le développement d'une dépendance proche de celle connue des hypnotiques barbituriques avec un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement. Pour cette raison le produit a été déconseillé et a été retiré du commerce dans beaucoup de pays, surtout depuis la venue en 1960 des substances benzodiazépiniques.

Les anxiolytiques benzodiazépiniques

Vu le très grand succès du méprobamate comme tranquillisant, la filiale américaine de la société Roche, cherchait à synthétiser des substances ayant des propriétés anxiolytiques au moins équivalentes à celles du méprobamate. Dans les années cinquante on ignorait totalement le mécanisme d'action de l'effet anxiolytique du méprobamate, et la firme Roche demandait à ses chimistes de synthétiser des produits de structure chimique différente et de les tester chez l'animal sur leurs propriétés anxiolytiques potentielles.

Leo Sternbach, un des chimistes de Roche avait, dans les années trente, lorsqu'il était attaché à l'université de Krakow en Pologne, étudié une série de produits appelés «quinazolines». Fin 1955, après deux ans de recherche, aucun dérivé de ce groupe des quinazolines n'avait donné des résultats positifs dans les tests de sélection. Quelques mois plus tard, en mettant de l'ordre dans son laboratoire, il tombe par hasard sur le dernier produit des quarante quinazolines qu'il avait synthétisé, et dans une impulsion soudaine remet le produit à Lowell Randall, responsable des études pharmacologiques chez Roche. Deux mois plus tard Randall annonce que le produit possède une excellente action anxiolytique. Sternbach surpris par ce résultat est devenu curieux de connaître les propriétés chimiques de cette molécule, et constate que ce produit n'est pas du tout un dérivé de la quinazoline mais

a une autre structure chimique. Ce changement de structure s'était produit lors des dernières réactions chimiques au cours de la synthèse de la substance, et a donné une molécule que l'on a appelé: chlordiazepoxide ou *Librium*®, prototype des benzodiazépines. Voilà encore un exemple d'une découverte où le hasard a joué un rôle non négligeable. Le *Librium*® fut commercialisé en 1960, suivi du *Valium*® en 1963. Depuis lors plus d'une vingtaine de dérivés de la benzo-diazépine sont venus sur le marché.

La recherche du mode d'action des benzodiazépines a conduit en 1977 à la découverte très importante, par Hans Möhler en Suisse, et Claus Braestrup et Richard Squires au Danemark, du site spécifique de liaison des benzodiazépines sur le complexe du récepteur GABA-A. Cette découverte a permis à W. Haefely en Suisse, de décrire en 1989 le mode d'action des benzodiazépines, qui consiste en une modification spécifique de la transmission gaba-ergique dans le sens d'une activation. Cette activation gaba-ergique est à la base des propriétés pharmacologiques des benzodiazépines c-à-d. les activités anxiolytique, sédatrice, hypnotique, myorelaxante et amnésiante. Ces activités pharmacologiques sont variables suivant les molécules et en fonction de leur affinité pour les sites accepteurs et de la répartition des neurones gaba-ergiques selon la structure neuronale.

Les tranquillisants benzodiazépiniques ont constitué pendant longtemps le seul traitement pharmacothérapeutique des manifestations de l'anxiété. Grâce à une meilleure compréhension de la neurobiologie de l'anxiété et de la dépression, les nouveaux antidépresseurs, et en particulier les sérotonergiques du type ISRS, sont devenus des produits de première intention dans le traitement du trouble panique, des troubles obsessionnels compulsifs, et plus récemment de l'anxiété généralisée et de la phobie ou anxiété sociale.

Perspectives d'avenir de la neuropsychopharmacologie dans le XXI^e siècle

La découverte des neuroleptiques, des antidépresseurs et des anxiolytiques a eu lieu dans la période de 1950 à 1960, une décennie qui a révolutionné la thérapeutique psychiatrique dans le siècle passé et qui a changé complètement la vie des malades mentaux. Depuis lors, il y a maintenant plus de quarante ans, il n'y a plus eu de tel progrès spectaculaire dans le domaine des médicaments psychotropes. Que peut-on donc attendre de la recherche neuropsychopharmacologique dans le XXI^e siècle?

Le but de la neuropsychopharmacologie est l'approche multidisciplinaire de l'étude de la neurobiologie et de la pharmacologie des maladies psychiatriques. Depuis plus de dix ans la recherche neuropsychopharmacologique a évolué vers l'étude des phénomènes biochimiques intracellulaires au delà des récepteurs. Ces connaissances nouvelles ont augmenté sensiblement la compréhension des mécanismes de la transduction du signal qui, à partir de son enregistrement au niveau des récepteurs cellulaires, est transmis par une cascade de réactions biochimiques

intracellulaires, vers les systèmes de régulation de l'expression génique. Cette expression génique est responsable de la synthèse biologique des différentes protéines cellulaires des neurones dans les différentes régions du cerveau.

Un autre domaine en pleine évolution, est la recherche des gènes impliqués dans la pathogénie des maladies mentales. Cette recherche très difficile à effectuer, sera rendue possible, grâce au support du projet du génome humain et à l'utilisation des technologies modernes de la génétique moléculaire. La description et l'identification des produits de l'expression génique permettront le développement d'un modèle animal de la maladie mentale, ce qui pourrait dévoiler les étapes et séquences neurobiologiques impliquées dans la pathogenèse de la maladie. Une meilleure compréhension de la pathogenèse peut conduire au développement d'un traitement causal, plus efficace et plus définitif.

L'avenir de la recherche en psychiatrie au XXI^e siècle, sera surtout situé dans les domaines de la génétique moléculaire et de la neurobiologie. L'avancement de la recherche de la génétique et de la biologie moléculaire concernant le système nerveux, en combinaison avec le progrès constant de l'imagerie cérébrale, changera de façon importante nos concepts actuels des aspects physiologiques, structurels et comportementaux des fonctions cérébrales. Les progrès multidisciplinaires de la neuropsychopharmacologie témoigneront d'ici la fin du siècle, d'une époque nouvelle de la psychiatrie, comme discipline scientifique de la médecine moderne.

Conférence faite au symposium psychiatrique Saar-Lor-Lux du 19 octobre 2005.

Bibliographie:

REVOL, L.: La thérapeutique par la chlorpromazine en pratique psychiatrique, Ed. Masson et Cie, Paris 1956.

PÖLDINGER, W: Kompendium der Psychopharmakotherapie, Ed. F. Hoffmann-La Roche & CO; Basel 1967.

PICHOT, P.: A century of Psychiatry, Ed.. R Dacosta, Paris 1983.

The Psychopharmacologists, interviewed by DAVID HEALY Ed. Chapman & Hill; 1996.

BAN T. A., D.HEALY, D., SHORTER.E: The Rise of Psychopharmacology, Editors: CINP, 1998.

THULLIER, j.: Ten years that changed the face of mental illness, Ed. Martin Dunitz Ltd, 1999.



Festvortrag

„150 ans Centre Hospitalier Neuro-Psychiatrique (CHNP)“ am 19.10.2005:

Die Ideengeschichte psychiatrischer Versorgung

H. Häfner*

Zusammenfassung: Der Vortrag integriert die Entwicklungsetappen des Ettelbrücker Jubilars in 2 Jahrhunderte europäischer Psychiatriegeschichte: von der gesellschaftlichen Marginalisierung im Sinne eines Michel Foucauld („Zentralhospiz“), über die „Heilanstalt“ und das psychiatrische Grosskrankenhaus zur Fachklinik mit speziellen Aufgaben in einer dezentralen gemeindenahen Versorgung. Meilensteine dieser Entwicklung sind: Die Isolierungsideologie des 19. und frühen 20. Jahrhunderts, Eugenik und Krankenmord im 3. Reich, die 2. psychiatrische Revolution nach dem 2. Weltkrieg und ihre Ausläufer in Luxemburg.

Schlüsselwörter: Psychiatrische Krankenhäuser, Psychiatrie und Strafrecht, Irren- und Tollhäuser, Isolierung, Enthospitalisierung, Behandlungsformen, Eugenik und Krankenmord, Zentralhospiz, Heilanstalt, Hôpital neuro-psychiatrique de l'Etat, Centre Hospitalier Neuropsychiatrique.

Abstract: The lecture incorporates stages of the Ettelbruck jubilee-hospital into european psychiatric history of the two last centuries. Beginning with social exclusion in the sense of a Michel Foucauld (“Central Hospice”), then turning into a typical large psychiatric hospital the CHNP is nowadays a specialized clinic with national tasks within the network of mental health community care. Milestones of this evolution are: the isolation theory of the 19th and beginning of the 20th centuries; eugenics and euthanasia on patients in Nazi-Germany; the second psychiatric revolution after World War 2 and it's impact in Luxembourg.

Keywords: psychiatric hospitals, psychiatry and criminal law, craziness asylums, isolation, de-hospitalisation, treatments in psychiatry, eugenics and euthanasia in Nazi-Germany, Central Hospice, Mental Hospital, State Neuropsychiatric Hospital, Centre Hospitalier Neuropsychiatrique.

* Prof. Dr Dr Dres. H.C. Heinz Häfner
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, D-68072 Mannheim
hhaefner@zi-mannheim.de / tel. 0049 621 1703 2951

150 Jahre Hospice Central Ettelbruck, nach mehreren Umbenennungen (seit 1999) Centre Hospitalier Neuro-Psychiatrique (CHNP), spiegeln eine bewegte Epoche der Psychiatrie Luxemburgs und seiner Nachbarländer wider.

Die Geschichte des CHNP wird deutlich machen, wie sehr der Umgang mit psychisch Kranken und psychiatrischen Institutionen von Kultur, Gesellschaft und Politik ihrer Zeit mitgeprägt waren und werden.

Das Großherzogtum Luxemburg hat nach glanzvoller Präsenz seines Herrschergeschlechts auf dem deutschen Kaiserthron im 14. Jahrhundert seine psychiatrische Zeitrechnung im 19. Jahrhundert in relativer Armut begonnen [08].

Der französische Sozialphilosoph Michel Foucault [13] hat gelehrt, die Psychiatrie sei von der bürgerlichen Gesellschaft erfunden worden, um von der Normalität abweichendes und störendes Verhalten mittels psychiatrischer Diagnosen abzustempeln und von der bürgerlichen Lebensgemeinschaft auszuschließen. Wir wollen sehen, wie weit und wie lange die historische Realität der Psychiatrie den Foucault'schen Grundsätzen folgte.

Historische Skizze des frühen Umgangs mit psychisch Kranken

Unterschiedliche Reaktionsmuster der Gesellschaft gegenüber Geisteskrankheit und Kriminalität, nämlich Psychiatrie und Strafrecht, sind heute ein Kernbestandteil jedes zivilisierten Staatswesens. Die Grenzen zwischen psychischer Krankheit und anderen Formen abweichenden Verhaltens jedoch waren lange unscharf. Die Fürsorge für psychisch Kranke war bis weit ins 19. Jahrhundert hinein vielerorts von der Fürsorge für andere Normabweichungen nicht getrennt [24].

Solch umfassende Wohlfahrtspolitik und ihre Motive spiegelt der Beschluss Wilhelms III., „durch Gottes Gnade König der Niederlande und Großherzog von Luxemburg“, vom 10.04.1855 wider, „*dass die Schaffung eines Zentralhospiz für die dürftigen Invaliden und Geisteskranken unseres Großherzogtums durch gebieterische Gründe von Menschlichkeit und öffentlicher Ordnung gefordert ist*“ («Pour des raisons impérieuses d'humanité et d'ordre public» [08].

Beide Motive, Menschlichkeit und Sicherung der öffentlichen Ordnung, die im herrscherlichen Gründungsgestus genannt werden, haben in vielen europäischen Städten den Anstoß zur Entwicklung von Hospitälern, Zucht-, Arbeits- und Tollhäusern gegeben, die sich der Unterbringung einer Vielfalt von unerwünschten und hilflosen Personen widmeten. Die ersten Irrenhäuser, die nur der Versorgung psychisch Kranker dienten, wurden aus Nächstenliebe von katholischen Orden oder auch von reichen Stadtgemeinden errichtet, beispielsweise 1409 in Valencia, 1412 in Barcelona, 1425 in Zaragossa, 1436 in Sevilla, 1438 in Toledo und 1562 das Doll-Huys in Amsterdam [23].

Das zweite Motivbündel, die Sicherung der öffentlichen Ordnung, kam dem Foucaultschen Paradigma einer „bürgerlichen Kontrollagentur“ näher [13]. Es hat eine charakteristische Vorgeschichte: Am 11.12.1846 wurde im Rahmen von vier

königlich-großherzoglichen Beschlüssen zum Wohltätigkeitswesen die Unterdrückung der Bettelei beschlossen [35].

Kriege, Seuchen und Hungersnöte hatten in den europäischen Städten ein Heer von Invaliden, Kranken, Armen und bettelnden Waisenkindern hinterlassen. Mit wachsendem Wohlstand erwartete die Bevölkerung fürsorgliches Handeln von den Regierungen oder ihren absolutistischen Herrschern. Der Aufbau effizienter Staatsverwaltungen lieferte die Instrumente. Es kam zu einer Welle sozialer Ordnungsmaßnahmen in Europa, die sich der WegschlieÙung der unerwünschten, sozial Gescheiterten, Hilfsbedürftigen und meist auch der Irren in sog. Zucht-, Arbeits- oder Armenhäusern widmeten. In Luxemburg erhielt das Armenhaus den bezeichnenden Namen „Bettlerdepot“ [33] [08].

Eine puritanische Ideologie, die vielerorts hinter dieser Sozialpolitik stand, brachte ein anonymes Augsburger „Patriot“ 1782 zum Ausdruck: *„Nichts ist dem Staat schädlicher, als wenn eine Menge seiner Bürger so im Müßiggange dahinlebt; – dadurch lässt der Staat ihnen Zeit und Gelegenheit, alle erdenklichen Laster auszusinnen und erhält sich unvermerkt eine Schlangenbrut an seinem eigenen Busen; – der Müßiggang hat ohnehin einen scheinbaren Reiz; – er verleitet zur Unordnung; dann zur Ausschweifung“* [36].

Die „Reinigung“ der bürgerlichen Gesellschaft von allerlei „unerwünschten“ Personen schuf einen enormen Bedarf an Einrichtungen zu ihrer „WegschlieÙung“. Auch die Gründung des L'Hospice Central geht auf diesen Anstieg des Bedarfs zurück, den das Bettlerdepot um die Mitte des 19. Jahrhunderts quantitativ und qualitativ nicht mehr decken konnte.

Ein Zitat aus dem „Allgemeinen Verwaltungsreglement vom 22.09.1855“, macht dies deutlich: Das Zentralhospiz ist dazu bestimmt *„die dürftigen Kranken und die Bettelkinder beider Geschlechter und, sobald es die Räumlichkeiten gestattet werden, auch die Geisteskranken aufzunehmen“* [35].

Während das Hospice Central noch mit der Unterbringung gestrauchelter, sozial unerwünschter und hilfsdürftiger Personen nach dem europäischen Zucht-, Arbeits- und Armenhausmodell begann, verfügte Luxemburg bereits über eine separate Einrichtung für psychisch Kranke, das Heiliggeisthospital in Pfaffenthal.

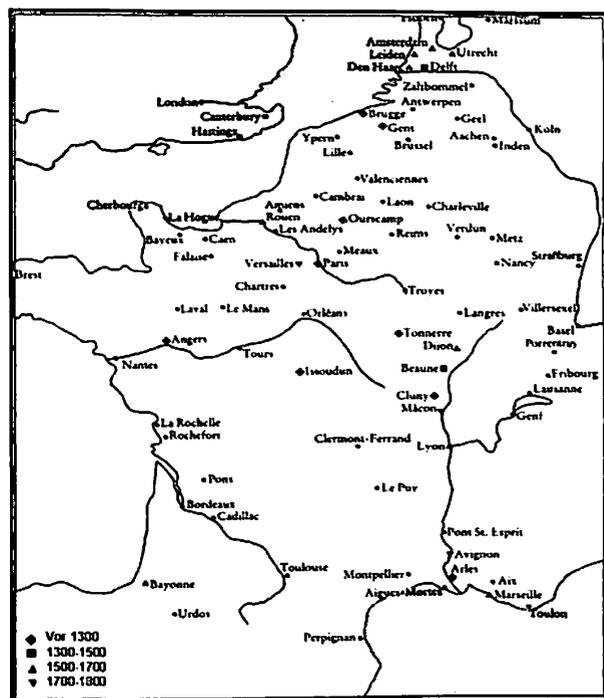


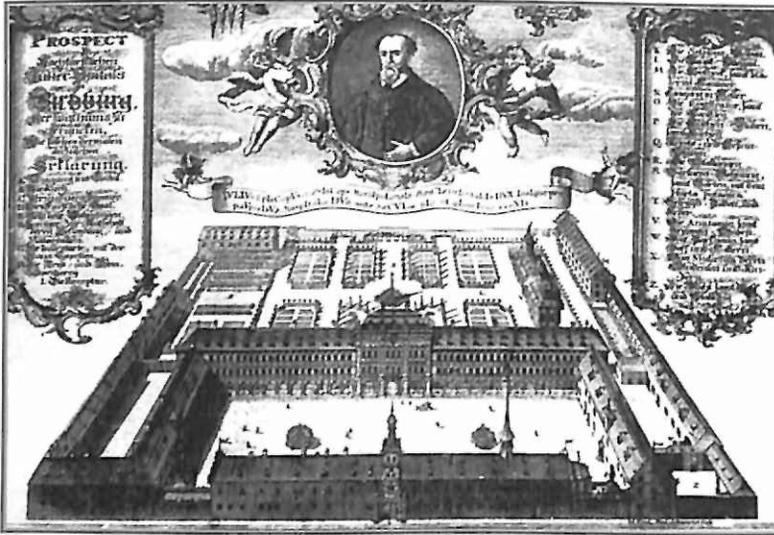
Abb. 1: Zucht- und Arbeitshäuser (linksrheinisch)
Quelle: D. Jetter, 1986

Die enorme Bedeutung der Zucht- und Arbeitshäuser im Sozialwesen jener Zeit wird daran deutlich, dass 1775 in Preußen bereits 22, in Österreich 16 und 1800 in den deutschen Staaten ohne Preußen bereits 77 existierten [36].

Abb. 1 zeigt die linksrheinischen Arbeits- und Zuchthäuser im Jahr 1800 und die Jahrhunderte ihrer Einrichtung [23].

Die Gründe, weshalb Luxemburg erst spät und bescheiden diesem sozialpolitischen Trend folgte, lassen ein paar Beispiele aus europäischen Residenzstädten erkennen.

Würzburg, Juliusspital mit dem neuen Nordflügel, 1700-1714



(Kupferstich von J.F. Riebt, 1764)

Quelle: D. Jetter, 1986

Das Juliusspital in Würzburg, 1508 von Bischof Julius Echter gegründet, sollte Pilger, Waisenkinder, Irre, Verkrüppelte, Schwangere und Kranke aufnehmen.

Noch großartiger ist das 1619 begonnene Hôpital de la Charité in Lyon und das 1693 gegründete Großarmenhaus zu Wien [23].

Der Vergleich dieser „Armenpaläste“ mit dem L'Hospice Central zu Ettelbrück spiegelt den Kontrast zwischen Arm und Reich.

Luxemburg war nicht auf der reichen Seite. Das Hospice Central wurde nach Abzug des preußischen Artilleriebataillons in der frei gewordenen Kaserne untergebracht.

L'Hospice Central

1855



Quelle: freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr J M Spautz, CHNP Ettelbruck

Dem Zentralhospiz in Ettelbrück war zusätzlich die Aufgabe zugewiesen worden, ansteckend Kranke aus dem gesamten Großherzogtum aufzunehmen. Der erste Direktor des Hospitals, Claude Müller, betonte 1857, die Räumlichkeiten seien so eng, dass an eine Isolierung ansteckend Kranker nicht gedacht werden könne. Wie groß die Not der Insassen damals war, wird daran erkennbar, dass die Oberin Anna de Lasaulx versuchte, die miserablen Unterbringungsbedingungen durch Spenden ihrer Familie und durch Decken und Kissen aus eigenen Mitteln zu verbessern [35].

Schon 1864 kam es in dem dicht belegten Hospice Central zu einer „Nervenfierepidemie“. Von den 236 Insassen verstarben 31. 1866 führte eine Choleraepidemie zu 11 Todesfällen [35].

In vielen europäischen Städten waren damals bereits „Pesthöfe“ als isolierte Einrichtungen für ansteckend Kranke eingerichtet worden, beispielsweise 1605 in Paris, 1606 in Hamburg und 1630 in Amsterdam [23]. Der „Entflechtung“ der verschiedenen Kategorien von Insassen, deren Notwendigkeit sich bei Epidemien mit höchster Dringlichkeit erwiesen hatte, stand beim L'Hospice Central wahrscheinlich der Geldmangel lange im Wege.

Auch die Schilderung der Innenwelt, die Dr. Adolf Buffet – von 1883 bis 1905 Direktor – gab, weist das Hospice Central des 19. Jahrhunderts dem europäischen Typus der Arbeits- und Zuchthäuser zu: „Lange Zeit hindurch blieb es nur ein Sammelplatz von einem unbeschreiblichen und uneingestehbaren Durcheinander, wo der Kranke und der Greis, die verlassene Gattin und das Waisenkind, alle in

jeder Hinsicht sympathiewürdig, mit dem strafwürdigen Landstreicher und dem abstoßenden Trunkenbold, der „fille-mère“ und der Straßendirne zusammenleben mussten“ [35].

Behandlung und Erziehung der Insassen

Was geschah nun eigentlich mit den nach Geschlecht, Alter und Problemfeldern extrem heterogenen Insassen der Zucht- und Arbeitshäuser? Das Zitat aus Augsburg hatte bereits die Tendenz erkennen lassen, die der Instruktionstext für den Anstaltspfarrer des Zuchthauses Pforzheim in Baden aktualisiert hat: *„.... die Züchtlinge auf eine bessere Lebens Art leiten und zur gründlichen Änderung ihres Sinnes zu bewegen und zu lenken durch die Erzeugung von wohlanständiger Sittsamkeit, Scham und Ehrbarkeit“ [36].*

Hinter diesem Ziel stand wohl das calvinistische Sittlichkeits- und Arbeitsethos der bürgerlichen Kultur, das auch auf katholischer Seite seine Entsprechung hatte. Die Ein- oder Rückführung in ein sitzames bürgerliches Leben war kein einfacher und auch kein durchwegs aussichtsreicher Auftrag.

Die Umsetzung dieser hehren Ziele in das Tagesprogramm eines Zucht- und Arbeitshauses (Pforzheim) [36] zeigt der nachstehende Tagesplan:

- 4.00 Wecken und Ankleiden
- 4.30- 7.00 Abführen in die Schaffstuben, Waschen, Gebet, anschließend Arbeit
- 7.00- 8.00 Ruhestunde und Frühstück
- 8.00-12.00 Arbeit
- 12.00-13.00 Mittagessen und Ruhe
- 13.00-16.00 Arbeit
- 16.00-17.00 Ruhestunde und Abendbrot
- 17.00-19.00 Arbeit
- 19.00-21.00 Nachtessen, anschließend Arbeit
- 21.00 Gebet, Abführen in die Zimmer, Nachtruhe

Das Schwergewicht des Tagesprogramms von 4.00 bis 21.00 Uhr liegt auf Beten und Arbeiten. Motivquellen und „Behandlungsprinzipien der Zucht- und Arbeitshäuser sind mit bescheidenen Modifikationen ziemlich nahtlos in die Versorgungs- und Behandlungsideologie der frühen Psychiatrie eingeflossen.

Am 13.1.1867 brannte das Heiliggeistspital in Pfaffenthal völlig aus, so dass 60 Irre von dort aufgenommen werden mussten [08] [23]. Damit hatte das Hospice Central den ersten Schritt zu einem psychiatrischen Krankenhaus getan. Im selben Jahr gelang die Verlegung der unmündigen und schulpflichtigen Waisenkinder, 80 an der Zahl, in eine andere, nicht gerade luxuriöse Kaserne. Die Auslagerung der Armen- und Krankenabteilung in neue Gebäude konnte erst 1893 realisiert

werden. Damit hatte die Psychiatrie im Ettelbrücker Zentralhospiz endlich den Primat erlangt [08] [23]. Nachdem seit 1868 alle Kategorien von Irren aus dem Großherzogtum im Zentralhospiz Aufnahme fanden, berichtete Direktor Müller, *„dass man in Ettelbrück weder Fesseln und Ketten, noch dunkle Zellen kenne und dass man die Irren mit Sanftmut und Milde behandle“* [35].

Müller hat offenbar frühzeitig versucht, die englische „Non-Restraint“-Bewegung, die Zwang und Gewalt gegen Kranke ablehnte, einzuführen. Doch die Realisierung dieses hehren Ziels war alles Andere als einfach [06].

Die Wärter – 1868 waren es drei, die jeweils von 6.00 Uhr morgens bis 9.00 abends Dienst hatten, – waren für ihre Tätigkeit nicht ausgebildet. Das Reglement schrieb vor, dass sie Säbel zu tragen hatten. Außer den drei Wärtern standen 5 Wärterinnen und die Hospitalschwestern der Hl. Elisabeth, ein Anstaltsseelsorger und max. 2 Ärzte für 200 und weiter steigende Zahlen von Insassen zur Verfügung. Veranlasst durch schwerwiegende Missstände hat die Zentraladministration des Großherzogtums am 7.7.1880 ein für die damalige Zeit fortschrittliches Gesetz über das Irrenregime erlassen.

Eine Aufsichtskommission hatte über Aufnahme von Kranken zu urteilen und die Irrenheilanstalt des Zentralhospizes zu beaufsichtigen. Nicht nur einmal wurde die mangelhafte Ernährung und der Personalmangel beanstandet.

Die Geschichte der Psychiatrie am Hospice Central, später „Maison de Santé“

Pinels Befreiung der Irren von ihren Ketten im Kontext der französischen Revolution am 24.5.1793 ging als Fanal des Aufbruchs einer humaneren, nicht mehr vom Foucault'schen Prinzip bestimmten Psychiatrie in die Geschichte ein. Pinels Beobachtung nach diesem Befreiungsakt hat einen Horizont eröffnet:

„Sogar mit denjenigen Verrückten, die vorher in einem Zustand anhaltender Erregung gewesen waren, konnte man jetzt plaudern, ohne sich dabei wie vorher in größte Gefahr zu bringen“ (Philippe Pinel, 1745-1826) [28].

Mindestens von da an wusste man, dass die Versagung sozialer Kommunikation und ein autoritär aggressiver Umgangsstil destruktive Kräfte wecken und Menschen mitunter gewalttätig werden lässt. Diese Erfahrung hätte man bei Einrichtung, Personalausstattung und Personalausbildung psychiatrischer Krankenhäuser berücksichtigen müssen. Es hat mehr als zwei Jahrhunderte gedauert bis diese Einsicht hinreichend umgesetzt wurde.

Die Psychiatrie des 19. und 20. Jahrhunderts

Die Not der Psychiatrie nach Pinels Wiedereröffnung ihrer humanitären Horizonte lag weiter darin, dass sie weder die Ursachen der großen psychischen Krankheiten noch wirksame Behandlungsmaßnahmen kannte. Man schickte die Kranken wei-

ter in dieselben Asyle, die nun nach Wilhelm Griesingers Vorschlag Heil- und Pflegeanstalten hießen [17].

Aus dem Hospice Central Ettelbrück wurde am 8.06.1901 das Maison de Santé. Die chronisch Kranken durften bleiben. Heilen aber blieb ein euphemistischer Begriff.

Es schien keine Alternative zur Fortsetzung der „Wegsperr“-Tradition des Zucht- und Arbeitshauses und ihrer Umsetzung in Arbeit, Disziplinierung und Gebet zu geben.

Die an Folter erinnernden Maßnahmen der Disziplinierung Unruhiger, etwa durch Zwangsjacke, Zwangssitzen oder Zwangsstehen sind nur als extreme Reaktionen auf diese Ohnmacht verstehbar. Glücklicherweise blieben sie Gegenstand einer ständigen Suche nach humaneren Verfahren. Die Hilflosigkeit aber währte lange [26].

Unmittelbar vor dem Ausbruch des 2. Weltkriegs, schrieb der deutsche Reichssparkommissar B. Barkey nach einer Begehung der Psychiatrischen Krankenhäuser des Landes Hessen in einem Gutachten für die Regierung: *„Eine Behandlung von Geisteskranken gibt es nicht. Deshalb kann von einer ärztlichen Tätigkeit in den Anstalten kaum die Rede sein. Die Tätigkeit des Pflegepersonals ist rein überwachend und dazu bedarf es keiner besonderen Ausbildung. Sie muß deshalb beendet werden. Für die Anstellung des Personals kommt nur die unterste Tarifgruppe des ungelerten Arbeiters infrage“*.

In diesen Worten artikulierte sich die persistierende Ideologie der Zucht- und Arbeitshäuser.

Hilflosigkeit aber schaffte verhängnisvolle Theorien.

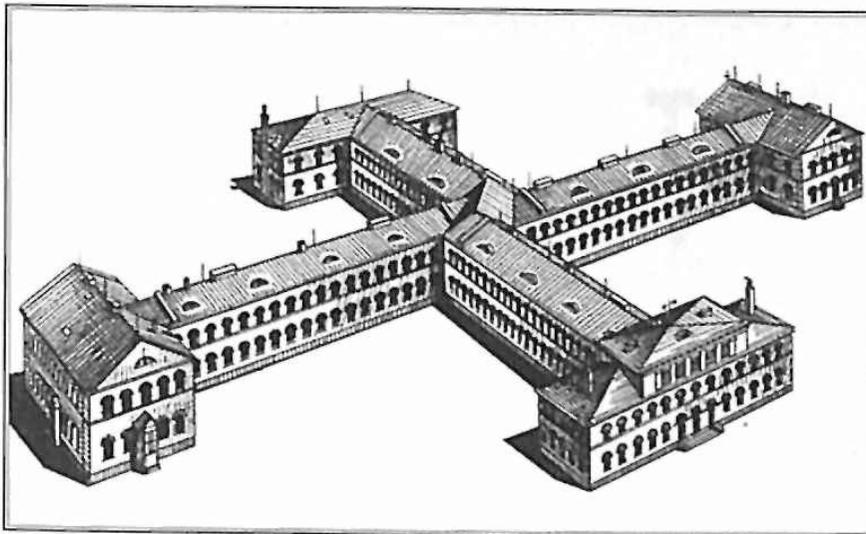
Den größten Erfolg damit hatte die Krankheitslehre des Heidelberger Psychiaters Christian Roller: *Die Ursachen der Verrücktheit, der Entordnung von Vernunft* (so verstand er in Kantischer Tradition die Geisteskrankheiten) *sind in fehlgeleiteter Erziehung, ungeordnetem Umgang in Familie und Umwelt und ausschweifender Lebensführung zu suchen* (C.F.W. Roller, 1832)

Auf dieses ätiologische Modell bauend forderte Roller: *„Jeder Seelengestörte muß von den Personen getrennt werden, mit welchen er früher Umgang pflog. Er muß an einen anderen, ihm unbekanntem Ort verbracht werden; die, welche in verpflegen, müssen ihm fremd sein. Er muß mit einem Wort gesagt, ISOLIERT werden“* [30].

Das ist eine geradezu fundamentalistische Formulierung von Behandlungsprinzipien. Das psychiatrische Krankenhaus als therapeutische Gegenwelt zur pathogenen Umwelt mutierte in der Theorie zu einer idealen Umwelt. Dort sollten die Kranken auf die rechten Wege des Denkens und Handelns zurückgeführt werden.

Eine solche ideale Institution hat der Direktor der Kreisirrenanstalt und Münchner Ordinarius K.A. von Solbrig 1858 beschrieben: *„Das Asyl ist ... Schule, Uebungsfeld für ein geordnetes Leben in der Familie und in der Gemeinde, ja geradezu ein aus mehreren Familien bestehendes Gemeinwesen selbst. In diesem Gemeinwesen gibt es keine Vereinsamung der Kranken. Es besteht eine feste Hausordnung, Arbeit und Erholung lösen einander in geregelter Folge ab unter Berücksichtigung der ‚sittlichen, beruflichen, wissenschaftlichen, künstlerischen und allgemein geselligen Instinkte‘ des Einzelnen....“* Als Rektor aber muss eine Persönlichkeit walten *„mit ebensoviel Macht als Wissen ausgerüstet, mit einem, weise gemischten Maß von Ernst und Geduld, Unerbittlichkeit und Milde“* [37].

**Panoptisches Modell: Königlich bayrische
Psychiatrische Heil- und Pflegeanstalt Erlangen
– vollendet 1846 –**



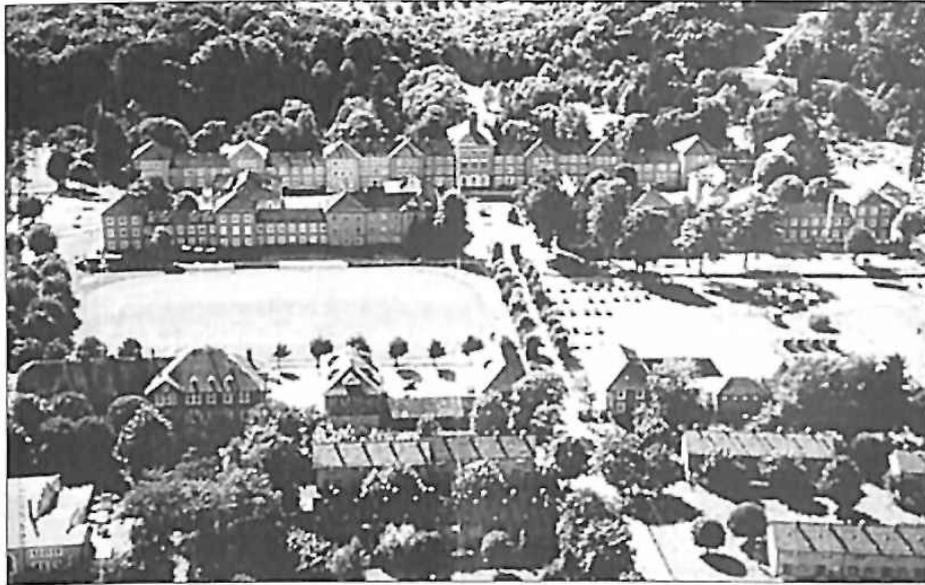
Quelle: Heubeck, 1946

Gegenüber dem einer optimalen Überwachung dienenden „panoptischen“ Grundriss, der noch zur gleichen Zeit mit der Erlanger Irrenanstalt realisiert wurde, umschlossen von einer 2 m hohen „Umfriedungsmauer“ [21], war Rollers pädagogische Anstalt Illenau ein architektonischer und ästhetischer Fortschritt.

Das Großherzogtum Baden hat die Musteranstalt Illenau in schöner Landschaft errichtet mit symmetrisch geordneter Architektur: Männer rechts, Frauen links, Direktion und Kirche in der Mitte [27].

Das Modell Illenau wurde zum Vorbild psychiatrischer Krankenhäuser in vielen Ländern. Auch der Ettelbrücker Direktor Müller hat sie zusammen mit dem Architekten E. Arendt 1863 besucht. Der Isolierungsideologie gemäß wurden sie meist in abgelegenen Gegenden errichtet [35].

Die großherzoglich badische Irrenanstalt ILLENAU
– geplant durch C.F.W. Roller, eröffnet 1842 –



Die Isolierungsideologie mit ihrer pastoralen Pädagogik blieb bis nahe an die Gegenwart erhalten. Sie schenkte ihren Repräsentanten ein unrealistisches, ideologiegetragenes Selbstbewusstsein – was wiederum Karl August Solbrig überzeugend formulierte: „*Der Arzt ist der Gott des Kranken, allgegenwärtig ... mit dem Schatz seines materiellen Wissens und Erfahrenseins ... mit der Macht seiner Phantasie, mit der Schärfe des historischen Weltverständes, mit dem Scherblick des religiösen Glaubens*“ [37].

Auch Isolierungsideologie und pastorale Pädagogik scheiterten schließlich an der Unheilbarkeit der schweren psychischen Erkrankungen.

40 Jahre nach Rollers Verkündung der Isolierungstheorie stellte Emil Kraepelin 1883 fest: „*Die Isolierung darf nicht länger als unbedingt nötig dauern, da sie sonst entschieden schädlich wirkt, die Verblödung und das Einwurzeln übler Angewohnheiten fördert*“ [18].

1929, wiederum fast ein halbes Jahrhundert später, beschrieb K. Wilmanns – ein Nachfolger Emil Kraepelins auf dem Lehrstuhl für Psychiatrie in Heidelberg – die Folgen der Isolierung drastischer: „*Es bereitete ungeheure Mühe, die durch chronische ISOLIERUNG völlig menschenfeindlichen, vertierten, mit Kot und Menstrualblut schmierenden, nackten, sträubenden Kranken an Ordnung im Wachsaaal zu gewöhnen ... Zum Teil mussten sie in Säcken ins Bad getragen werden*“ [18].

Pinels Beobachtungen wurden wieder entdeckt: Isolierung und soziale Deprivation der Kranken in der Anstalt führen zu Aktivitäts- und Sprachverarmung,

Selbstvernachlässigung und zum Verlust sozialer Kompetenz. Wir wissen inzwischen, dass auch die Isolierung des Krankenhauses der Sozialprognose der Kranken ernsthaft im Wege steht.

Die Anstaltspsychiatrie hatte sich, was der Reichssparkommissar deutlich zum Ausdruck gebracht hatte, mit der Isolierungsideologie ungewollt den Zucht- und Arbeitshäusern und ihrem inhumanen Stand vor der französischen Revolution wieder angenähert.

Gesellschaftlicher Wandel und wachsender Bettenbedarf um die Wende zum 20. Jahrhundert

Um die Wende zum 20. Jh. wurde die Psychiatrie erneut vom gesellschaftlichen Wandel eingeholt. Die Industrialisierung und der Übergang von der bäuerlichen Großfamilie zur städtischen Kleinfamilie haben die Möglichkeiten häuslicher Pflege radikal reduziert.

Zusammen mit der Bevölkerungsexplosion kam es zu einer enormen Welle des Bedarfs, die im Zeitalter der Medikalisierung den Bau psychiatrischer Krankenhäuser ankurbelte. Zwischen 1877 und 1913 stieg die Anzahl der öffentlichen Heilanstalten in Deutschland von 93 auf 233, die Zahl der Insassen 1880-1913 um das Fünffache von 47.228 auf 239.583 [20].

Diese Entwicklung und der gesellschaftliche Wandel vollzogen sich im Großherzogtum Luxemburg deutlich verzögert. Dennoch zwang auch hier der wachsende Kapazitätsmangel allmählich zum Handeln:

Im 20. Jahrhundert entstanden in den europäischen Städten immer mehr gut eingerichtete Allgemeinkrankenhäuser, die den Fortschritt der naturwissenschaftlichen Medizin zum Nutzen der körperlich Kranken umsetzten.

Die psychiatrischen Krankenhäuser aber lagen überwiegend von der Medizin isoliert in ländlichen Regionen. Der enorme Bedarf hatte überdies zu erheblicher Überbelegung psychiatrischer Krankenhäuser, auch des *Maison de Santé*, geführt. Der Mangel an wirksamer Therapie hatte lange Aufenthaltsdauern zur Folge.

Viele Kranke waren gezwungen unter unzumutbaren Bedingungen lange Perioden ihres Lebens nutzlos zu verbringen.

*Cellule d'isolement 1918
Ettelbruck*



Quelle: freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr J M Spautz, CHNP Ettelbruck

Noch in den Jahren 1987 bis 1989, als wir im Auftrag des Sozialministers des Großherzogtums Johnny Lahure eine Analyse der psychiatrischen Versorgung erarbeiteten, waren rund 60 % der Patienten länger als 2 Jahre und 40 % länger als 10 Jahre im HNP untergebracht [32]. 15 Jahre früher waren die Verhältnisse in Deutschland noch vergleichbar [18] [38]:

1972 betragen die mittleren Aufenthaltsdauern in den psychiatrischen Krankenhäusern der Bundesrepublik Deutschland (West):

1/3 der Kranken < 1 Jahre,

1/3 der Kranken 1-10 Jahre,

1/3 der Kranken > 10 Jahre

Der Umbruch zu einer offenen, humaneren Versorgung psychisch Kranker war in Deutschland – und so auch in Luxemburg – nicht mit der Einführung der Psychopharmaka ab 1952 erfolgt, obwohl zu dieser Zeit die Enthospitalisierung in den USA und Großbritannien schon begonnen hatte. Bis 1971 stieg die Zahl belegter Betten in Deutschland unaufhaltsam an. Erst die Behandlung des Themas im Deutschen Bundestag 1970 und die Berufung der Enquête-Kommission Psychiatrie 1971 brachte die Wende. Die Reform der psychiatrischen Versorgung bedurfte offensichtlich eines weiter greifenden Anstoßes und eines tiefer greifenden Mentalitätswandels.

Sozialdarwinismus, Eugenik und Krankenmord

Noch einmal müssen wir uns zurückwenden auf ein Kapitel der deutschen Psychiatriegeschichte, das zu den grauenhaftesten Entgleisungen einer kultivierten Gesellschaft zählt – die massenhafte Tötung psychisch Kranker.

Die Patienten des Maison de Santé sind auch in der Zeit der deutschen Besetzung durch den mutigen Widerstand der Ärzte und des Personals vom Einbruch dieser Barbarei verschont geblieben, was unsere Hochachtung verdient. Unglücklicherweise gelang es nicht, die psychisch Kranken jüdischen Glaubens, die im Maison de Santé untergebracht waren, vor dem Zugriff der NS-Schergen zu beschützen [34].

Der Krankenmord in Deutschland hat eine ideologische Vorgeschichte.

Theodor Haeckels (1868) und Herbert Spencers (1893) Weiterentwicklung der Evolutionstheorie zum Sozialdarwinismus bestimmte den Zeitgeist. Die Weitergabe positiven Erbguts durch die im Daseinskampf Erfolgreichen und die Minderung schlechten Erbguts durch geringere Fortpflanzung der Unterliegenden wurden als Voraussetzung der Höherentwicklung des „Volkskörpers“ oder der Rasse begriffen. Medizin, soziale Fürsorge und Behindertenpflege waren angeblich der Natur durch den „künstlichen Erhalt schlechten Erbguts“ in den Arm gefallen. Eine Reihe bedeutender Psychiater, etwa E. Bleuler, R. Gaupp und E. Kraepe-

lin, hing dieser Ideologie an: „... *Es konnte mir nicht entgehen, dass gerade der Grundsatz, den Starken, Verständigen und Gutwilligen eine weitgehende Fürsorge für die Schwachen, Törichten und Widerstrebenden aufzubürden, in vollem Gegensatz zu dem Verfahren steht, nach dem die Natur selbst bis dahin die Vervollkommnung ihrer Geschöpfe erreicht hat.* ...“[05].

Dieser Scheinkonflikt zwischen Natur und Humanität gebar die eugenische Bewegung. Der Begriff Eugenik wurde 1883 von Francis Galton (1822-1911), einem Vetter von Charles Darwin geprägt. Sein Ziel war die kontrollierte Auslese zur Förderung der Fortpflanzung der Begabten (hereditary talent and character), um die geistige Elite Großbritanniens zu vermehren [10].

In diesem Kontext wurde der enorme Anstieg der Aufnahmen in psychiatrische Krankenhäuser weithin als Zunahme der Geisteskrankheiten infolge der Entartung des Volkskörpers missdeutet.

Die wirtschaftlichen und sozialen Notlagen nach dem Ersten Weltkrieg verschärfen außerdem die ökonomischen Argumente, was die Propaganda der Nationalsozialisten rücksichtslos ausnutzte.

Ein erster radikaler Schritt zur Verminderung eugenisch unerwünschter Fortpflanzung, die Zwangssterilisierung von Erbkranken, wurde in 25 Staaten der USA, in der Schweiz, den skandinavischen Staaten und in der radikalsten Form durch die Nationalsozialisten mit dem Gesetz zur Verhinderung der Verbreitung erbkranken Nachwuchses 1935 eingeführt. Bis 1945 sind in Deutschland etwa 360.000 Menschen unter diesem Gesetz zwangssterilisiert worden.

Auch der fatalere Schritt zur Tötung unheilbar Kranker war lange vorbereitet worden.

Den stärksten Einfluss auf Hitlers verbrecherische Umsetzung der eugenischen Ideologie in den Holocaust an psychisch Kranken, dem etwa 250.000 Menschen zum Opfer fielen, hatte die 1920 erschienene Schrift „Die Freigabe der Vernichtung lebensunwerten Lebens“ des Leipziger Strafrechtlers Karl Binding und des Freiburger Psychiaters Alfred Hoche [02]. Sie lieferte pseudoethische Begründungen der Tötungsprogramme und Vorschläge für die rechtliche und praktische Realisierung.

Auf dem Reichsparteitag in Nürnberg 1938 verkündete Hitler die unheilvolle Vision seiner rassehygienischen Ideologie: „*Die größte Revolution hat aber Deutschland erlebt durch die in diesem Lande zum ersten Male planmäßig in Angriff genommene Volks- und Rassenhygiene. Denn sie schaffen einen neuen Menschen*“ [03].

Die zweite Revolution der Psychiatrie

Wie die französische Revolution vor 200 Jahren, so lenkte nach der Katastrophe des Zweiten Weltkriegs die Neubesinnung auf Menschen- und Bürgerrechte den

Blick auch auf jene unglücklichen Menschen, die zu Unrecht von der Gesellschaft ausgeschlossen waren. Soziologen und Journalisten – etwa Goffman [16] in seinem Bestseller „Asylums“ – berichteten aus teilnehmender Beobachtung über die unvorstellbaren Verhältnisse in den großen „State Mental Hospitals“ der Vereinigten Staaten. Unter dem Einfluss der von den Medien aufbereiteten Skandale und einer aufgebrachten Öffentlichkeit setzte ab 1954 ein radikaler Bettenabbau ein.

1961 stellte die vom Präsidenten berufene „Joint Commission on Mental Illness and Health“ [16]. ein nationales Reformprogramm für die USA vor, das sich Präsident Kennedy zueigen machte. 1963 forderte er unter Hinweis auf „*inhumane conditions in psychiatric hospitals*“ „*a bold new approach in mental health services delivery*“. Mit dem „Community Mental Health Centers Act“ folgte ein großzügiges, von der nationalen Regierung mitfinanziertes Aufbauprogramm.

Das Krankenhaus war nun nicht mehr Zentrum und Monopol der psychiatrischen Versorgung. Es wurde in ein der Wohngemeinde zugewandtes Netz von Vorsorge, Nachsorge und alternativen Behandlungseinrichtungen integriert. Ziel des neuen Systems war, die psychische Gesundheit so weit als möglich wiederherzustellen, die verbliebenen Lebensmöglichkeiten chronisch Kranker zu unterstützen und dabei jedes Übermaß an Freiheitsentzug und Bevormundung zu meiden.

In Luxemburg ereignete sich die zweite Wende des psychiatrischen Versorgungssystems wie erwähnt deutlich verspätet.

Im HNP (Hôpital Neuropsychiatrique de l'Etat) war die Zahl psychiatrischer Betten zunächst weiter angestiegen: von 683 im Jahr 1950 auf 1025 in 1970 und 860 in 1990, damals eine der höchsten Raten weltweit .

Die Notwendigkeit einer Reform war auch hier unabweisbar geworden [19].

In Deutschland hatte, angestoßen durch einen kleinen Kreis von Psychiatern (Kulenkampff, Häfner) um den CDU-Bundestagsabgeordneten Picard, die Regierung 1971 eine Sachverständigenkommission berufen und ihr die Analyse der psychiatrischen Versorgung und Empfehlungen für eine Reform aufgetragen [18].

Aus dem 1975 vorgelegten Kommissionsbericht will ich Ihnen nur eine Zusammenfassung der Prioritäten der Empfehlungen für die Reform der psychiatrischen Versorgung (Lit. Dt. Bundestag) präsentieren:

1. Auf- und Ausbau eines bedarfsgerechten, gemeindenahen Versorgungssystems mit ambulanten und komplementären Diensten
2. Koordination und Zusammenarbeit innerhalb der Versorgungssysteme und Standardversorgungsgebiete
3. Aus- und Aufbau ambulanter Dienste und psychiatrischer Abteilungen in Allgemeinkrankenhäusern
4. Förderung der Aus-, Weiter- und Fortbildung

5. Vorrangige Verbesserung der Versorgung psychisch kranker Kinder und Jugendlicher und Alkohol- und Suchtkranker
6. Gleichstellung körperlich und seelisch Kranker in rechtlicher, finanzieller und sozialer Hinsicht.

Kernthema war der Aufbau von Netzen gemeindepsychiatrischer Dienste und psychiatrischer Abteilungen an Allgemeinkrankenhäusern.

Mit diesen Empfehlungen, die nach Aussage der DGPPN [39] bis dato ihre Gültigkeit behalten haben, hat in Deutschland nicht nur eine rechtliche, administrative und organisatorische Reform, sondern, wie bereits angesprochen, auch ein tief greifender Mentalitätswandel der in der psychiatrischen Versorgung Tätigen eingesetzt [15].

Die Schwestern der hl. Elisabeth, Heilanstalt Ettelbruck 1955



Quelle: freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr J M Spautz, CHNP Ettelbruck

Erst dieser Mentalitätswandel hat es möglich gemacht, Abschied zu nehmen vom abgeschlossenen Großkrankenhaus, seiner patriarchalischen Führung und seinem kustodialen Umgangstil mit den Kranken.

An die Stelle der patriarchalisch-disziplinierenden Versorgungsmentalität, die seit den Tagen der Zucht-, Arbeits- und Tollhäuser die Psychiatrie beherrscht hatte, war endlich eine offene selbstbestimmte Partnerschaft zwischen Kranken und Angehörigen auf der einen Seite, behandelnden Ärzten, Psychologen, Sozialarbeitern und Pflegepersonen auf der anderen Seite getreten. Die Reform ist jedoch kein Endpunkt, sondern auch Offenheit für neues Wissen aus der Forschung und für neue Einsichten aus der Erfahrung der Kranken, ihrer Angehörigen und der Behandelnden.

Die therapeutische Revolution

Reform und Mentalitätswandel waren, wie sich zeigte, nicht die ersten Kinder des therapeutischen Fortschritts. Sie wären aber nicht im selben Maße möglich geworden, wäre nicht die uralte Resignation der Psychiatrie durch die Ankunft einer aktiv behandelnden therapeutischen Disziplin mit der Einführung der Psychopharmaka ab 1952 und praktikabler Psychotherapieverfahren abgelöst worden.

Wege der Reformen in Luxemburg und die Gegenwart des CHNP

Luxemburg hat sich früh, angestoßen durch engagierte Einzelpersonen, auf einige Wege der Psychiatriereform gemacht.

Der Neuropsychiater Dr. Hastert hat beispielsweise 1960 maßgeblich an der Gründung des Centre Santé Mental in Luxemburg/Stadt mitgewirkt und beharrlich notwendige Reformen des Versorgungssystems angemahnt.

Die luxemburgische Regierung hat mehrere Gutachter zur Modernisierung der psychiatrischen Versorgung der Bevölkerung eingeholt [31], die nachstehend mit einer Kurzfassung der Empfehlungen aufgelistet sind:

1958 WHO Reg. Office for Europe – Dr. Sunier:

Abwendung von der kustodialen Psychiatrie; Dezentralisierung, präventiv und sozialmedizinisch orientierte Organisation; HNP: Rehabilitation ausbauen, mehr Personal

1971 WHO Reg. Office for Europe – Dr. Bujaleu und Rösch:

3 neue psychiatrische Fachabteilungen, Bettenabbau im HNP, Psychiatrische Ambulanzen, Personalvermehrung

1992 Zentralinstitut für Seelische Gesundheit – Dr. H. Häfner:

Ausbau der Akutversorgung mit psychiatrischen Abteilungen an Allgemeinkrankenhäusern, Bettenreduzierung und Fokussierung des HNP auf Rehabilitation und Spezialaufgaben. Regional ausgewogener Ausbau der komplementären Dienste.

Der letzte Rapport wurde durch die Gesundheitskommission der Abgeordnetenkammer angestoßen. Aus der resultierenden Feststellung, die Umsetzung des „Häfner-Plans 1992“ sei wage und unzureichend erfolgt, beauftragte der Minister für Gesundheit, Di Bartolomeo, Prof. Rössler, Zürich, der schon an unseren Empfehlungen maßgeblich mitgewirkt hatte, mit einer Aktualisierung der teilweise überholten Planungsstudie von 1992. Diese Empfehlungen wurden 2005 zusammen mit U. Koch vorgelegt.

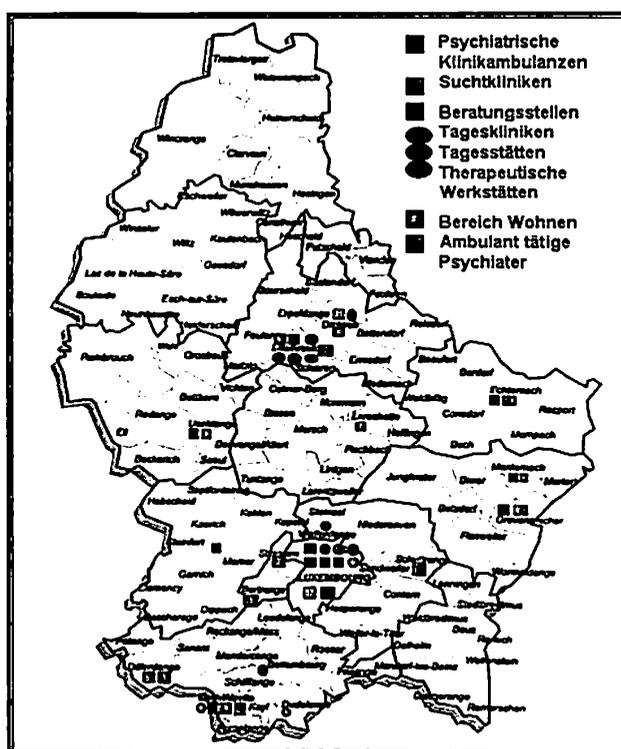
Erfreulicherweise sind unter den Empfehlungen einige Übereinstimmungen zu erkennen, die sich mit den Leitlinien der deutschen Psychiatrie-Enquête weitgehend decken.

Die sorgfältige Bestandserhebung vermittelt eine Versorgungslandschaft, die dem Modell eines gegliederten Netzes gemeindepsychiatrischer Dienste ent-

spricht und deutliche Fortschritte der Psychiatriereform erkennbar macht, wenn auch noch nicht das Optimum erreicht ist. Ich will mich auf ein paar offene Fragen beschränken und Ihnen die Darstellung bekannter Sachverhalte ersparen.

Die Kapazität der klinischen Akut- und Spezialversorgung psychisch Kranker und die Personalausstattung wurden im Rössler-Gutachten als unzureichend bezeichnet, Mängel, die wir schon 1992 angesprochen hatten [32].

Andere Gründe, zu denen ich mich nicht konkret äußern kann, haben Prof. Rössler und U. Koch genannt: "Der Transformationsprozess ist zögerlich, unsystematisch koordiniert und mangelhaft verlaufen" [31].



*Versorgungslandschaft Luxemburg
Quelle: W. Rössler, U. Koch, Psychiatrie Luxemburg,
Planungsstudie 2005*

Gründe:

- Fehlende politische Führung und Leitung
- Fehlende Planung des Übergangs
- Fehlende Ansprechperson in Entscheidungspositionen
- Fehlender wissenschaftlicher Beirat mit ausländischen Experten
- Divergierende Interessen und Uneinigkeit betreffend der Aufgaben (-verteilung)

Diese Aussagen, wenn sie richtig sind, bedeuten, dass ein neuer Aufbruch an konkreter Planung, an klarer Zielvorgabe, an politischer Initiative, Finanzierung und Realisierung und schließlich an Motivation und Mitwirkung aller Beteiligten dringend geboten ist.

CHNP

Am Ende kommen wir zum CHNP, dem Jubilar, der wegen der harschesten Kritik im Rössler-Bericht besonders zu Resignation und Verärgerung neigen soll. Wieso eigentlich? Die Reformleistungen, die der Leitung und den Mitarbeitern des CHNP abgefordert worden waren, kamen spät, aber sie haben mit Abstand die größten Opfer erfordert.

Ein Krankenhaus mit mehr als 1000 Betten in kurzer Zeit auf gut 259 abzubauen [31], während alle anderen aufbauen konnten, ist eine bewundernswerte Leistung!

Die stärkste Quelle von Resignation ist jedoch die Ungewissheit wie es weitergehen soll.

Offenbar gibt es mehrere Zukunftsentwürfe. Ich will am Ende nur ein paar Fragen am Rande aufwerfen:

Die psychiatrischen Abteilungen Luxemburgs leisten klinische Akutversorgung. Sie sind relativ klein, was der wachsenden Notwendigkeit von Spezialkenntnissen und Kompetenz, die sich durch die moderne morphologisch und funktionell bildgebende, genetische und epidemiologische Forschung dramatisch abzeichnet, nicht in vollem Umfang entgegen kommt. Wer soll in Luxemburg die spezialisierten psychiatrischen Leistungen vorhalten, die zunehmend überregional angeboten werden müssen? Einige rein praxisbezogene Schritte dazu sind vom CHNP eingeleitet und von Prof. Rössler befürwortet worden:

- 1) gegliederte klinisch rehabilitative Dienste für Abhängigkeitskranke
- 2) gegliederte klinische Rehabilitation chronisch psychisch Kranker und
- 3) der Aufbau der Psychogeriatric.

Notwendig ist weiter der Ausbau der Kinder- und Jugendpsychiatrie in Luxemburg. Wo soll er über die 15 Betten in Kirchberg hinaus erfolgen? Soll er sowohl Kinder als auch Jugendliche und Adoleszenten mit ihrer hohen sozialen und Drogenmorbidity an derselben Stelle versorgen?

Die für Ettelbrück vorgeschlagene Früherkennung und Frühintervention ist dagegen keine überregionale, sondern eine überall an der Front der Versorgung zu implantierende Strategie.

Schließlich braucht das Land – was Prof. Rössler auch so sieht – eine psychiatrisch forensische Klinik und ein sozialtherapeutisch-rehabilitatives Programm, die in Ettelbruck ausbaufähig bereits existieren.

Kann Luxemburg wirklich zulasten mehrerer kleiner Akutabteilungen auf ein überregionales, mit versorgungsintensiven Spezialdiensten ausgerüstetes psychiatrisches Zentrum verzichten?

Wenn nicht, dann meine ich, wäre das CHNP nicht schlecht positioniert. Aber es braucht eine nur teilweise bereits eingeleitete entscheidende Verbesserung seiner Bausubstanz, Infrastruktur und seiner Personalausstattung, es braucht die 24stündige Präsenz der Inneren Medizin und es braucht einen einzigen, klar umrissenen, vernünftig konzipierten Plan für seine zukünftige Entwicklung.

Lassen Sie mich schließen in der Hoffnung, dass die neu aufgebrochene Initiative des Parlaments und des Sozialministers für die Versorgung psychisch Kranker im

Großherzogtum Luxemburg und für die Zukunft des CHNP einen sinnvollen Plan hervorbringen wird, dem die mutige Umsetzung folgen wird.¹

Literatur

- [01] Beck C (1995). Sozialdarwinismus, Rassenhygiene, Zwangssterilisation und Vernichtung lebensunwerten Lebens, 2. Aufl. Bonn
- [02] Binding K, Hoche A (1920). Die Freigabe der Vernichtung lebensunwerten Lebens. Ihr Maß und ihre Form, 2. Aufl. Leipzig, 1922
- [03] Burleigh M (2002). Tod und Erlösung, Euthanasie in Deutschland 1900-1945, Pendo Verlag Zürich
- [04] Burgmaier W, Weber M (2002). König Otto von Bayern und die Münchner Psychiatrie um 1900. Sudhoffs Archiv, Band 86, Heft 1, F Steiner Verlag Wiesbaden
- [05] Burgmaier W et al. (2001). Emil Kraepelin – Persönliches (Edition Emil Kraepelin, Bd.1) München
- [06] Conolly J (1830). The Indications of Insanity. J Taylor, London
- [07] Crammer J (1990). Asylum history. Gaskell, Royal College of Psychiatrists, London.
- [08] De Smet Y, Spautz J M (2005). Création de l’Hospice central d’Ettelbruck. In: Die Warte, Luxemburger Wort vom 21.04.2005
- [09] Deutscher Bundestag (1975). Bericht über die Lage der Psychiatrie in der Bundesrepublik Deutschland zur psychiatrischen, psychotherapeutischen und psychosomatischen Versorgung der Bevölkerung. Bundesdrucksache 7/4200. Bonner Universitätsdruckerei: Bonn
- [10] Deutsches Ärzteblatt, Medizin im Nationalsozialismus – Rassenhygiene. Jg. 102, Heft 29, S. 1152
- [11] Dörner K (1969). Bürger und Irre. Zur Sozialgeschichte und Wissenschaftssoziologie der Psychiatrie. Europäische Verlagsanstalt, Frankfurt
- [12] Faulstich H (1993). Von der Irrenfürsorge zur “Euthanasie”. Lambertus, Freiburg im Breisgau.
- [13] Foucault M (1969). Wahnsinn und Gesellschaft. Suhrkamp, Frankfurt
- [14] Foucault M (1973). Die Geburt der Klinik. Fischer, Frankfurt
- [15] Fritze J (2002). Rahmenbedingungen der stationären und teilstationären Krankenhausleistung in den nächsten 5 Jahren. Psycho 28, 418-424.

¹ Ich danke Herrn Dr. Jean-Marie Spautz für seine vielfältige und wertvolle Hilfe bei der Beschaffung der Quellen.

- [16] Goffman E (1961). Asylums: Essays on the social situation of mental patients and other inmates. Anchor, Doubleday, Garden City (dt. 1972: Asyle. Über die soziale Situation psychiatrischer Patienten und anderer Insassen. Suhrkamp, Frankfurt a.M.)
- [17] Griesinger W (1861). Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten für Aerzte und Studierende. 2. Aufl. Adolph Krabbe, Stuttgart.
- [18] Häfner H (2001). Die Psychiatrie-Enquête – historische Aspekte und Perspektiven. In: Aktion Psychisch Kranke (Hrsg.) 25 Jahre Psychiatrie-Enquête, Band 1, Psychiatrie-Verlag, Bonn
- [19] Häfner H (1965). Dringliche Reformen in der psychiatrischen Krankenversorgung der Bundesrepublik. helfen und heilen 4, 1-8.
- [20] Hanrath S (2002). Zwischen Euthanasie und Psychiatriereform, Anstaltspsychiatrie in Westfalen und Brandenburg. Ein deutsch-deutscher Vergleich (1945-1964), Ferdinand Schöningh, Paderborn
- [21] Heubeck H (1946). Der Anstaltsbau als Organismus. In: W Leibbrand (1946) Um die Menschenrechte der Geisteskranken, Verlag die Egge/Nürnberg
- [22] Hippus H, Peters G, Ploog D (Hrsg.) (1983). Kraepelin, Emil: Lebenserinnerungen. Springer, Berlin.
- [23] Jetter D (1986). Das europäische Hospital – Von der Spätantike bis 1800, Du Mont Buchverlag Köln
- [24] Köhler E (1977). Arme und Irre. Die liberale Fürsorge – Politik des Bürgertums. Berlin
- [25] Kunze H (1990). Funktionswandel des psychiatrischen Krankenhauses. Enke-Verlag, Stuttgart
- [26] Kutzer M (1999). Die therapeutischen Institutionen in der Irrenanstalt des 19. Jahrhunderts. In: Vanja C, Haas S, Deutschle G, Eirund W, Sandner P (Hrsg.) Wissen und Irren. Eigenverlag des LWV Hessen, Kassel. Laehr H (1891) Die Heil- und Pflegeanstalten für Psychisch-Kranke des deutschen Sprachgebietes im. J. 1890, Druck u. Verlag Georg Reimer
- [27] Lötsch G (2000). Die Geschichte der Illenau von 1842-1940 – Von der Menschenwürde zum Lebensunwert, Achertäler Verlag
- [28] Pinel P (1801). Traité médico-philosophique sur l'alinéation mentale ou la manie. Ire édition 1801.
- [29] Platen-Hallermund A (2005). Die Tötung Geisteskranker in Deutschland. Mabuse Verlag Frankfurt
- [30] Roller CFW (1831). Die Irrenanstalt in allen ihren Beziehungen. C.F. Müller, Karlsruhe

- [31] Rössler W, Koch U (2005). Psychiatrie Luxemburg, Planungsstudie 2005
- [32] Rössler W, Salize H J, Häfner H (1993). Gemeindepsychiatrie – Grundlagen und Leitlinien, Planungsstudie Luxemburg. VIP-Verlag Innsbruck-Wien
- [33] Sachsse C, Tennstädt F (1986). Soziale Sicherheit und soziale Disziplinierung. Frankfurt
- [34] Spautz J M, Graas M, Hentgen P (2000). La Psychiatrie au Luxembourg; in: L'Information Psychiatrique No. 9, Nov. 2000
- [35] Spautz J M – übersandter Textauszug
- [36] Stier B (1988). Fürsorge und Disziplinierung im Zeitalter des Absolutismus – Das Pforzheimer Zucht- und Waisenhaus und die badische Sozialpolitik im 18. Jh.. Band 1. Thorbecke Verlag Sigmaringen
- [37] von Solbrig KA (1841) zitiert nach Eberstadt E (1946) K.A. von Solbrigs Liebe zu den Irren. In: Leibbrand W (Hrsg.) Um die Menschenrechte der Geisteskranken. Verlag Die Egge, Nürnberg, S. 31-49.
- [38] Zwischenbericht der Sachverständigenkommission. Bundestagsdrucksache 7/1124 vom 19.10.1973.
- [39] Berger M, Fritze J et al. (2005). Die Versorgung psychischer Erkrankungen in Deutschland. Springer Medizin Verlag Heidelberg



Vignette historique

Les «pestes aviaires» et leur très longue histoire

Jean Blancou*

Summary:

Avian influenza is a contagious disease of birds widely spread in wild fowl (namely ducks) and most feared in domestic birds, which may be infected with the highly pathogenic strains of the virus (HPAI). Some mammals, including human beings, may also be affected and die.

Specific tools for the diagnosis of HPAI were not available before 1955, but since then more than 25 outbreaks were reported throughout the world, with an unusual incidence in Asia and Europe after 2003.

However, before 1955 and since the Antiquity, numerous important outbreaks have been reported in Europe in domestic or wild birds, with high morbidity and mortality rates. Such outbreaks involved either poultry (including domestic geese or ducks) or wild birds (water fowl or land fowl). As far as the latter were concerned, some authors of the Middle-Ages attributed the large-scale deaths of birds to pitched battles between different avian species.

Many details are given on the places and dates of these outbreaks, as well as on their epidemiological features. The author recalls the need for strengthening the surveillance and control of HPAI to minimize any risk of pandemic following a genetic re-assortment of avian and human influenza viruses.

Keywords: Avian influenza – Birds – History – Poultry – Wildfowl.

* Dr Jean Blancou, Directeur general honoraire de l'Office international des epizooties, 11, rue Descombes 75 017 Paris (France). E-mail: jblancou@noos.fr

Introduction

Le titre de cet article est volontairement très large, car il est impossible de restreindre l'histoire de l'influenza aviaire hautement pathogène, aussi appelé peste aviaire vraie (les deux noms scientifiques de la fameuse «grippe du poulet», dont se sont emparés les médias) à celle de la maladie dûment diagnostiquée dans les laboratoires officiels depuis 1955.

Il est très probable que l'influenza aviaire hautement pathogène a existé bien avant cette date, même s'il est encore impossible de le prouver de façon définitive. C'est pourquoi, après d'indispensables rappels virologiques et épidémiologiques, nous traiterons l'histoire des «pestes aviaires» avant celle de la peste aviaire vraie.

Rappels sur les pestes aviaires

Les historiens de la médecine ont toujours su qu'ils devaient se méfier des noms attribués aux maladies aux différentes époques. Jadis, tout ce qui tuait massivement les animaux ou l'homme était une «peste», et les maladies des mammifères (charbon, clavelée, rage, fièvre aphteuse...) étaient fréquemment confondues avec celles des oiseaux: voir [tableau 1](#).

On disait aussi que ces oiseaux pouvaient contaminer l'homme: était-ce une affirmation fantaisiste ou était-elle fondée et anticipait-elle les découvertes microbiologiques modernes? Nul ne peut le dire aujourd'hui, car la peste aviaire vraie n'a été caractérisée et définie avec précision que depuis 1955 (1:7). Avant cette date, elle a été souvent confondue avec d'autres maladies et notamment avec la «pseudo peste aviaire», due à un virus différent mais pouvant entraîner des symptômes similaires.

Diagnostic clinique

L'incubation des différentes formes d'influenza aviaire peut varier de quelques heures à deux semaines selon les souches de virus et les espèces d'oiseaux atteints. Les symptômes de ces différentes formes seront très différents selon que le virus influenza est faiblement pathogène (IAFP) ou hautement pathogène (IAHP), et selon l'espèce d'oiseau touchée, l'âge des individus, leur statut immunitaire etc.: revue *in* (1: 5-15).

Les infections dues à des virus IAFP sont le plus souvent asymptomatiques chez les espèces qui servent de réservoir au virus, notamment les ansériformes (oies, canards) sauvages. Chez les volailles domestiques, l'atteinte du système respiratoire se traduit par de la toux, des râles, un écoulement nasal et du larmoiement. Plumes ébouriffées, apathie, perte d'appétit et parfois diarrhée sont aussi des signes évocateurs de l'infection des oiseaux. Lorsque l'évolution de la maladie est aiguë, les oiseaux ne perdent pas de poids. C'est le cas en revanche lors d'une évolution chronique, accompagnée d'infections secondaires (sinusite) par des

«germes de sortie»: les troubles respiratoires peuvent alors s'aggraver et entraîner la mort de 40 à 70% des individus du même élevage.

Chez les poules, pintades ou dindes, les premiers signes d'atteinte par un virus IAHP seront l'observation de la mort subite et sans prodromes de nombreux individus, puis la constatation d'une mortalité spectaculaire dans l'ensemble de l'élevage, qui pourra concerner 100% des oiseaux. Dans certains cas, la maladie est moins spectaculaire et l'éleveur a le temps d'observer des symptômes pendant quelques jours avant qu'une mortalité ne survienne. Les oiseaux atteints présentent des signes nerveux (ataxie, tremblements de tête, torticolis, opisthotonos et autres postures anormales), sont apathiques au point de ne plus pouvoir se tenir sur leurs pattes, ne crient plus, ne mangent et ne boivent plus ou très peu, et les femelles arrêtent rapidement de pondre. Les symptômes respiratoires (râles, toux, jetage, sinusite) sont moins sévères que dans le cas de l'influenza aviaire faiblement pathogène. La virémie a pour conséquence l'apparition de signes cutanés: œdèmes, congestion, microhémorragies puis nécroses. Ces dernières lésions sont particulièrement visibles au niveau de la tête (crête, barbillons) et des pattes, qui prennent une couleur bleue (cyanose). Selon l'âge des oiseaux et la souche de virus en cause, le taux de mortalité peut varier de 50 à 100 %, ce taux étant d'autant plus élevé que les oiseaux sont jeunes.

Remarque: les points soulignés sont ceux dont il est fait mention dans certaines descriptions historiques. Sans constituer bien évidemment la preuve de l'existence de la peste aviaire vraie à l'époque considérée, ces mentions peuvent y faire penser.

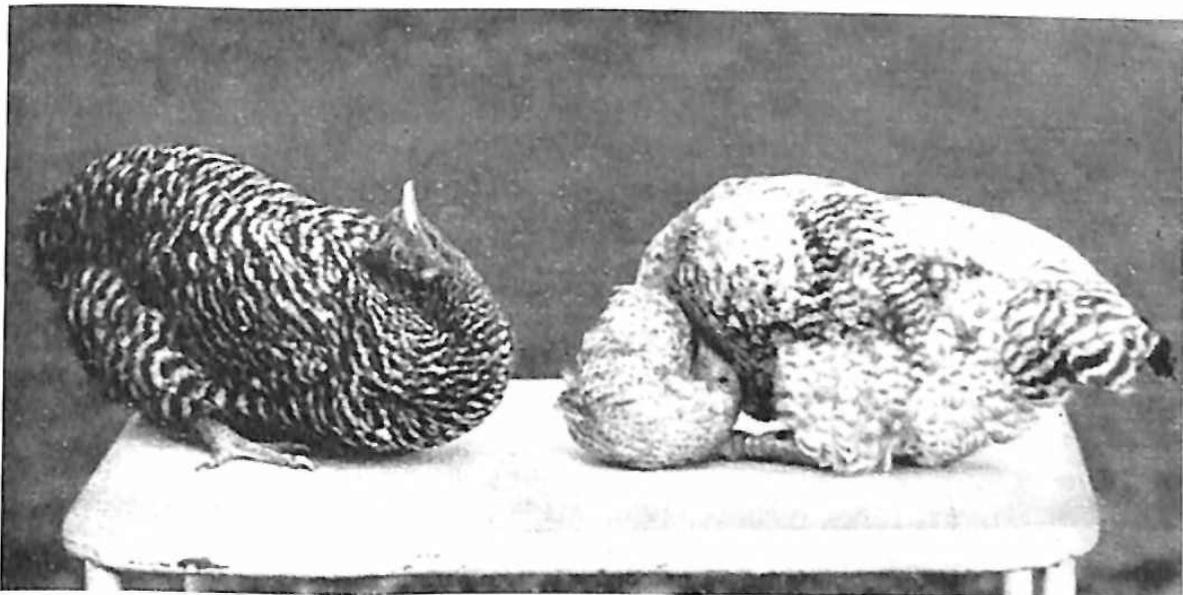


Fig.1: Peste aviaire (ou Maladie de Newcastle?) – signes nerveux (in: Manning/Mócsy, Traité des maladies internes des animaux domestiques, 1959).

Diagnostic nécropsique

Les lésions macroscopiques sont d'importance très diverse et peuvent siéger en des points très variés: revue *in* (1: 5-15). Dans certains cas d'atteinte sévère par le virus de l'IAHP, tous les organes sont touchés et des oedèmes ou nécroses sont observés sur les appareils respiratoire, intestinal, locomoteur et circulatoire. Parfois, la mort est si brutale que ces lésions n'ont même pas le temps d'apparaître, comme c'est parfois le cas chez les canards.

En cas d'atteinte par le virus de l'IAFP, les lésions observées sont surtout dues à des infection bactériennes secondaires par des pasteurelles ou des colibacilles: elles se caractérisent par des lésions inflammatoires séro-fibrineuses ou purulentes des poumons et des sacs aériens ainsi que par une péricardite.

Lors d'une infection par un virus IAHP, l'examen anatomo-pathologique peut révéler des œdèmes, des hémorragies et des foyers de nécrose dégénérative de tous les tissus atteints, parfois accompagnés de lésions d'encéphalite, mais ces lésions ne sont pathognomoniques de la peste aviaire vraie. En cas d'atteinte par le virus de l'IAFP, les lésions sont surtout de nature inflammatoire et nécrotique.

Diagnostic de laboratoire

Cette absence de symptômes, ou au contraire la multiplicité de signes non caractéristiques, fait que le diagnostic de certitude de maladie ne peut être posé qu'après avoir effectué des analyses de laboratoire (2). Un test ELISA permet de savoir très rapidement si l'agent causal de l'infection est un virus *Influenza*, et donc d'écarter d'autres maladies aviaires. S'il s'agit bien d'un virus *Influenza*, celui-ci est identifié par inoculation dans des oeufs embryonnés de poule de 9 à 11 jours, puis par mise en évidence de l'hémagglutination et un test d'immunodiffusion permet ensuite d'identifier plus précisément un virus de type A. La détermination du sous-type est alors effectuée à l'aide d'antisérums monospécifiques. La virulence de la souche est l'épreuve diagnostique la plus délicate: elle est réalisée en déterminant l'indice de pathogénicité par voie intraveineuse chez des poulets de 4 à 8 semaines, ce qui est assez long à réaliser. Des tests de biologie moléculaire *in vitro* (test «PCR»: réaction d'amplification en chaîne par polymérase) tendent cependant à remplacer ces test *in vivo*.

Méthodes de contrôle de la peste aviaire.

Il n'existe pas de traitements efficaces et économiques de la peste aviaire, et ces traitements sont interdits. La maladie ne peut donc être combattue que par des méthodes de prophylaxie médicale ou sanitaire (1,2).

La prophylaxie sanitaire consiste à éviter tout contact entre les volailles et les oiseaux sauvages, notamment les oiseaux aquatiques, à ne pas introduire d'oiseaux dans les élevages dont l'état sanitaire n'est pas connu et à éviter tous

contacts avec des personnes ou du matériel ayant pu être contaminé et non désinfecté. En cas d'apparition de la maladie, tous les oiseaux à risque sont immédiatement abattus, leurs cadavres sont détruits et le matériel et les locaux contaminés sont désinfectés. Aucun nouvel oiseau n'est réintroduit dans ces locaux avant trois semaines.

La prophylaxie médicale ne peut se fonder que sur une vaccination. Par le passé, on conseillait de ne pas utiliser de vaccins contre la peste aviaire, car certains individus vaccinés peuvent être tout de même contaminés et parfois disséminer des virus plus virulents car sélectionnés sous la pression immunitaire post-vaccinale. Cependant, lors des épisodes survenus récemment dans le monde, l'emploi de vaccins à virus inactivés a été autorisé (notamment dans l'Union Européenne) pour combattre rapidement la propagation de la maladie et réduire la circulation virale. C'est une méthode presque obligée dans la grande majorité des pays en voie de développement, dans lesquels les élevages avicoles sont de type familial: l'abattage massif de ces élevages serait ruineux pour les éleveurs, dangereux pour l'approvisionnement des populations humaines et très mal accepté sur le plan social (revue *in 2*).

Etiologie: les virus de l'influenza aviaire

Les virus de l'influenza aviaire, qui sont caractérisés et identifiés par leurs antigènes externes H (hémagglutinine) et N (neuraminidase), sont classés en virus faiblement ou hautement pathogènes (revue *in 3*).

Des *virus faiblement pathogènes* infectent en permanence des oiseaux sauvages de toutes les régions du monde et les individus infectés, notamment les canards, peuvent transporter ces virus sur de très longues distances lors de leurs migrations. Certains de ces virus faiblement pathogènes peuvent aussi occasionner des manifestations cliniques à dominante respiratoire: c'est notamment le cas chez la dinde, espèce particulièrement sensible à l'infection, qui peut présenter des syndromes respiratoires complexes, où les virus grippaux peuvent être isolés en association avec d'autres germes.

Les *virus hautement pathogènes*, responsables de la peste aviaire vraie sont à l'origine d'une maladie très contagieuse des oiseaux qui est éventuellement transmissible aux mammifères, dont l'homme, et peut entraîner leur mort. Cette transmission s'effectue le plus souvent par contact direct et étroit, ou par les matières infectieuses (sauf si le virus a été détruit par chauffage à 70°). Dans le cas particulier de l'homme, sa réceptivité était connue depuis 1943. Les personnes atteintes étant généralement atteintes d'affections oculaires, nerveuses ou respiratoires (4: 479-480). A partir de 1997, toutefois, des formes mortelles ont été observées, surtout en Asie, et près d'une centaine de décès humains ont été rapportés depuis.

Les risques possibles pour l'homme

Les virus influenza présentent une haute plasticité génétique qui permet, notamment, un réassortiment de leurs segments d'acides nucléiques avec ceux d'autres virus grippaux, dont certains peuvent infecter l'homme (revue *in* 3). Si ces virus «réassortants» pouvaient s'adapter ensuite à leur nouvel hôte, ils pourraient s'en suivre une panzootie, voire une pandémie, dans un délai qu'il est actuellement impossible de déterminer. D'après nombre de virologistes, ce réassortiment aurait en effet beaucoup plus de chances de se réaliser d'abord chez le porc, car les virus de la grippe porcine appartiennent aux mêmes sérotypes que les virus humains (H1N1 et H3N2).

Quoiqu'il en soit, le risque de réassortiment restera imprévisible. Trois pandémies de grippe humaine ont été recensées à ce jour: celle de 1918, due à un virus H1N1, aurait fait de 20 à 30 millions de morts; celle de 1957-58, due à un virus H2N2, a fait 62 000 victimes et celle 1968-59, due à un virus H3N2, a causé la mort de 28 000 personnes. Aucune de ces trois pandémies n'a fait suite à une épizootie chez la volaille, même si le virus en cause était probablement issu de cette espèce. Selon les dernières recherches effectuées par une équipe américaine, le virus responsable de la pandémie de 1918 était bien d'origine aviaire, mais il avait plus de différences que de ressemblance avec le virus H5N1 et, pour être aussi virulent, il avait dû acquérir au préalable des déterminants d'adaptation spécifiques.

A ce jour, le virus H5N1 hautement virulent n'est pas adapté à l'homme. Il n'est capable de se multiplier chez lui que dans des circonstances exceptionnelles: promiscuité avec des animaux malades massivement excréteurs, sans contagion directe d'homme à homme. La centaine de cas mortels chez l'homme rapportée à ce jour concerne des personnes ayant procédé à la préparation de volailles malades ou mortes, ou ayant été au contact direct de volailles ou de leurs produits. La consommation de viande de volaille, même contaminée, n'est pas dangereuse à condition que cette viande ait été portée quelques secondes à plus de 70°C (revue *in* 1 et 2).

Histoire des «pestes aviaires»

Jusqu'au XX^e siècle, les volailles n'avaient pas autant de valeur que les moutons (pour leur laine) les bovins (pour leur lait, leur travail, leur fumier, leur peau et leur viande) les chevaux (indispensable aux armées, aux transports ou aux travaux des champs) ou les chiens (pour la chasse, la guerre ou la garde des maisons et du bétail). Les maladies aviaires n'ont donc pas fait l'objet de descriptions détaillées des anciens auteurs, comme cela était le cas pour celles des autres espèces citées. Parlant de la terrible épizootie qui ravagea l'aviculture européenne durant les années 1763 et 1764 (voir ci-dessous), Jean-Jacques Paulet (1740-1826), docteur en médecine des Facultés de Paris et de Montpellier, écrit simplement en 1775: «(ces) années furent funestes aux chiens, aux pigeons etc. et à toute la volaille: leur mor-

talité fut assez générale en Europe» et il rajoute aussitôt, comme pour s'excuser: «mais on quitte ici la volaille, et tous les autres animaux moins intéressants que le bétail...» (5a: 396-397).

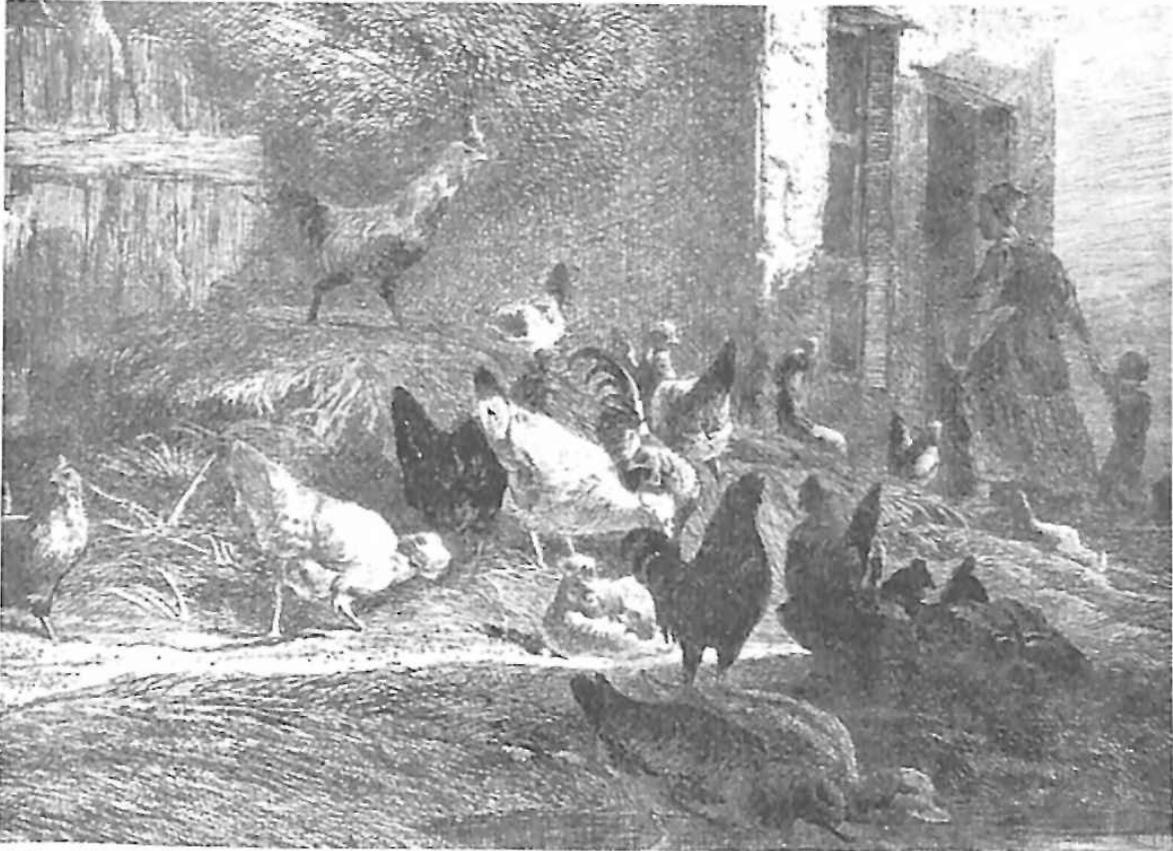


Fig.2: La basse-cour d'antan était du domaine de la fermière (in: E. Leclainche, *Histoire illustrée de la médecine vétérinaire*, Tome 2, page 204, 1955).

Cantonnés dans la «basse-cour», les volailles étaient en général confiées à la fermière, qui récoltait leurs œufs avant de mettre au pot les plus vieilles, malades y compris: lors de la grande épizootie de 1763 les poules malades furent mangées par les Espagnols sans conséquence fâcheuse, affirme le Dr Antonio Perez de Escobar en 1771 (6: 85): «y muchas (gallinas) murieron, sin que de haberlas comido se siguiese detrimento a nadie».

Même lorsque les chroniqueurs s'y ont intéressés (voir [tableau 1](#)), les descriptions cliniques qu'ils ont données ne permettent de reconnaître à coup sûr la peste aviaire vraie: rappelons que, même actuellement, il faut attendre plusieurs jours la confirmation du laboratoire pour porter un diagnostic de peste aviaire vraie, car ses symptômes ne sont pas toujours univoques. Force est donc de s'en tenir à l'histoire des épisodes de mortalité massive chez les oiseaux, qui ont pu être des épizooties de peste aviaire, mais aussi de pseudo peste aviaire, de variole ou de choléra aviaire (voir les rappels ci-dessus).

De tels épisodes ont été rapportés chez les oiseaux domestiques ou sauvages depuis des temps immémoriaux (7 : 259-260 et 328-329). Dès l'Antiquité les oiseaux ont

en effet fasciné l'homme, et leur observation par les augures était un vrai métier dans tout le bassin méditerranéen. C'est d'ailleurs à eux que se réfère le récit de Plutarque concernant la mort d'Alexandre le Grand (en 323 av. J.-C.). D'après deux auteurs américains, John Marr et Charles Callisbert (8: 1600-1602), l'observation rapportée par Plutarque de la mort de nombreux corbeaux atteints d'une maladie nerveuse et de celle du roi atteint des mêmes symptômes signerait une atteinte par le virus de la fièvre du Nil occidental (West Nile virus). Ceci prouve l'intérêt porté depuis des temps très reculés aux maladies des oiseaux et à leurs liens éventuels avec celles des hommes.

Dans le volume second de son ouvrage *Recherches de pathologie comparée* Charles Frédéric Heusinger (1792-1883), professeur de médecine et d'histoire de la médecine à Jena, Würzburg et Marburg (9: LXXXIX) cite plusieurs autres écrits de l'Antiquité relatifs à une mortalité d'oiseaux survenue avant notre ère, souvent en même temps que celle du bétail ou de l'homme. Chez les poules, Berytius (200-100 av. J.-C.) parle de *vertigo* (peste aviaire?), Columelle (en l'an 40) de «charbon de la tête» (peste aviaire?) et «d'angine gangréneuse» (diphthérie aviaire?) et Palladius (vers l'an 300) de *grana circa oculos* (variole aviaire?).

A partir du XIII^e siècle, ce sont les ouvrages de fauconnerie (de Frédéric II, Albert le Grand, Démétrius...) qui contiendront les meilleures descriptions cliniques (revue in 5: 328-329). Toutefois, aucune de ces descriptions ne concerne des maladies à caractère épizootique, probablement du fait que les oiseaux de chasse étaient rarement élevés en groupes.



Fig. 3: Verso de la première page du traité de vénerie «*Arte venandi cum avibus*» de l'empereur Frédéric II (1194-1250), montrant en haut l'empereur et en bas son fils Manfred donnant des instructions à deux fauconniers (Dorothea Walz: *Das Falkenbuch Friedrichs II.*, Akademische Druck- u. Verlagsanstalt, 1994 Graz).

Par la suite, et jusqu'au XIX^e siècle, les chroniqueurs de la plupart des pays européens mentionnent les épisodes les plus marquants de maladies survenues chez les mammifères et les oiseaux, qui sont résumés dans les ouvrages de Heusinger (9), Fleming (10) ou Paulet (5a et 5b).

Les principaux épisodes de mortalité d'oiseaux sauvages ou domestiques survenus de l'Antiquité au XIX^e siècle sont présentés au tableau 1, les plus significatifs étant les suivants:

Dans l'Antiquité:

Mortalité concomitante du bétail, de l'homme et des oiseaux en 1200 av. J.-C., en 430 av. J.-C., («Peste d'Athènes»: signes cliniques évoquant une pandémie de grippe, selon Seynave), en 218 av. J.-C., en 43 av. J.-C. (décrite par Virgile) etc.

Au Moyen-Âge:

En 661: selon la Chronique de Fabius Ethelwerd une mortalité spectaculaire des oiseaux est observée (dans un lieu non précisé), à tel point que la puanteur qui se dégageait des cadavres d'oiseaux petits et grands, morts en mer ou sur la terre, était intolérable (10: 41).

En 671: mortalité massive de différentes volailles en Angleterre.

En 903: en Irlande, mortalité massive des grives et des merles «dont on entendait plus le chant cette année là» (10: 51).

En 1111: mortalité associée du bétail, de l'homme et des oiseaux en Angleterre; selon Heusinger, ces derniers étaient atteints de «rage épizootique» (9: XC1).

En 1286: mortalité subite des oiseaux sur tout le territoire autrichien, où les oiseaux petits et grands tombaient morts (...) et c'est à peine si l'on pouvait encore voir une pie, une corneille ou un autre oiseau écrit un chroniqueur de Magdeburg: «per totam Austriam et in quibusdam aliis provinciis contigit res prius inaudita et a nostris praedecessoribus invisita. Nam gallinae praecipue et in sylvis innumerabiles aviculae sanae jam existentes, subito moribantur, jamque aer et coelum spoliabantur suis aviculis, in tantum quem picae et corvi ac alias aves raro videbantur» (9: XC1 et .8: 89). Aucun mammifère n'était atteint.

En 1578: épizootie frappant simultanément les poules et les chats de Paris, selon Riverius (10: 135).

En 1580 et 1581: toujours selon Riverius, une épidémie «de grippe et de fièvre maligne» sévit chez les êtres humains dans toute l'Europe, associée à une pullulation d'insectes et à la disparition des oiseaux. (10: 135-136).

A l'époque moderne et contemporaine:

En 1614: épidémie mortelle chez les hommes en Bohême, contemporaine d'une épizootie chez les poules qui «se réunissaient à 6 ou 7, mettaient les têtes ensemble, tombaient à terre et mourraient» (9: CXI).

En 1708: grave épidémie humaine à Dantzig, précédée par une disparition générale des oiseaux sauvages: «crows, daws, sparrows and other birds, which at other times are to be seen in the town and about the gardens in vast numbers were all fled (...); the same was likewise observed of the storks and swallows» (10: 180).

En 1712: une «épidémie charbonneuse générale» attaque les animaux domestiques et sauvages ainsi que les oies et les dindons à Augsbourg (9: XCII).

En 1714: il fut ordonné de tuer les pigeons de Paris «et autres volatiles» parce qu'on croyait qu'ils répandaient la petite vérole chez les hommes et les brebis (9: CXCVIII).

En 1717: les oies et les dindons sont atteints en Hongrie «Von Junio aus bis in den Julium äusserte sich in Hungara ein schwere seuche under denen Indianischen hünern und gansen, deren eine grosse anzahl binnen weniger zeit crepiret, und zwar unter folgenden zufällen: das sie etlich tage ganz traurig sassen, nicht fressen wollten, endlich aber ganz schwindlich wurden; herum taumelten und todt darnieder fielen.» (9: CCII).

En 1718 et 1719: les oies, les poules et les dindons sont touchées à leur tour en Allemagne. Chez les poules et les dindes Kanold décrit l'enflure de la tête, les cris étouffés et les yeux purulents des malades, vite frappés par une mortalité sévère. Ces sont les oisons qui sont les plus atteints, les canards apparaissant beaucoup moins sensibles (10: 52). En Silésie, la maladie s'étend aux cigognes en 1721, en tuant plusieurs centaines (9: CCVI).

De 1763 à 1764: une épizootie aviaire s'étend dans toute l'Europe, attribuée à la fièvre aphteuse ou au «charbon de la tête». Poules, dindons, pigeons et faisans sont atteints. A Cremona, en Italie, on compte 5000 poules mortes en deux mois. A Etampes (France) l'épizootie est attribuée «à la quantité prodigieuse de poules et de chiens morts qu'on avait point enterrés» (9: XCII, CCXII, CCXIII). Selon Paulet, c'est l'Espagne qui fut la plus touchée. «(Elle) perdit une quantité prodigieuse de poules... les chiens éprouvèrent aussi plusieurs maladies graves... Les pigeons mourraient aussi (...) à l'ouverture du cadavres des poules mortes on jugea que leur mort était principalement causée par des amas de sérosités répandues et extravasées dans différentes cavités» (9a: 396-397). Il faut rappeler que, à partir des années 1760, une autre épizootie animale, jusqu'ici inconnue, frappa successivement tous les chiens européens: en 1763, neufcent de ces animaux moururent en une seule journée à Madrid... Cette épizootie canine fut attribuée *a posteriori* par Heusinger à l'importation, en Espagne, de chiens Sud Américains atteints d'une infection par un morbillivirus et appelée maladie du jeune âge ou maladie de Carré (11: 34-38).

Remarque: une «maladie émergente» aussi spectaculaire, survenant en même temps qu'une mortalité aussi dramatique chez les volailles, aurait sans doute été

rapportée de nos jours à la mondialisation des échanges et aurait entraîné une belle panique en Europe!

En 1769: mortalité générale des oies dans le Hanovre et épizootie grave chez les poules à Gènes.

En 1774: selon la *Gazette de la santé* (février) 600 oies seraient mortes aux bords de la Meurthe en Lorraine, après avoir présenté des symptômes de diarrhée et des vertiges. On les soignait en leur faisant avaler du vin chaud dans lequel on avait fait bouillir de la pelure de coings (5 b: 344).

En 1789: épizootie grave chez les poules en Italie du Nord (9: xciii). Les symptômes décrits sont ceux d'une maladie infectieuse mortelle («insolita tristezza accompagnata di abbattimento di forze...cresta vincida e cascante..febre...»), les lésions affectant l'appareil respiratoire et intestinal (9: xc, xciii,xciv).

En 1828: A Madras, en Inde, épizootie chez les poules et les canards précédant d'une semaine une épidémie de choléra humain: «des poules en apparence saines furent attaquées tout d'un coup, elles devinrent languissantes et dans une ou deux heures elles étaient mortes» rapporte Mr Searle (9: xciv).

En 1829: épizootie mortelle chez des canards fermiers aux environs de Toulouse, «dont la cause est restée inconnue» (9: xcv).

De 1830 à 1835: série d'épisodes très graves de mortalité aviaire dans toute l'Europe.

Les cas les plus graves commencent dans le Duché de Poznen (Pologne) en 1830. Une excellente description en est faite (9: xcv): «les premières attaquées furent en général les oies, puis les canards et les dindons, les dernières les poules. Il y en avait qui avaient la diarrhée, ils commençaient à boiter (...) ne purent plus marcher, se reposaient sans pouvoir se relever (...) et moururent subitement (...) on dit que la maladie s'est également montrée sur le canards sauvages du lac de Golpo». La même année, en Galicie «il y avait une telle mortalité des oiseaux de basse-cour que, dans quelques endroits la plupart des dindons et des poules mourraient et qu'il y avait une disette inouïe de volailles (...) On voyait les oiseaux assis avec la tête baissée de manière que le bec touche la terre, duquel suintait une eau muqueuse limpide (...), aussi les serins de Canarie mourraient dans quelques maisons». A la fin de la même année l'épizootie se porte à Trieste (9: xcvi).

En 1831: la maladie est observée en Moravie et en Silésie: «les poules, les canards et les oies furent subitement attaquées (...) devinrent tristes, ne mangèrent plus, la tête s'enfla, devint bleue et bientôt la mort entra». En Hongrie, l'épizootie frappe aussi les pigeons et les moineaux, ainsi que les canards et les faisans» (9: xcvi).

En 1832: mortalité importante de poules dans les environs de Burgos en Espagne et «pour les préserver de cette contagion, on n'avait pas trouvé de meilleur moyen que de les tuer toutes» rapporte le *Recueil de médecine vétérinaire pratique* (9:

c). C'est, à notre connaissance, le premier exemple de prophylaxie sanitaire par abattage préventif d'oiseaux domestiques.

En 1835: la maladie s'étend en Prusse orientale et dans les cercles de Rosenberg, de Strasbourg et d'Ortelsburg. Dans ce dernier lieu, où moururent subitement toutes les poules et tous les canards, le Docteur Zuch décrit ainsi la maladie chez 300 oies: «(elles) mourraient après avoir eu la diarrhée pendant quelques jours (...), elles commençaient à crier, laissaient en tremblotant tomber la tête et le cou à terre, se jetaient sur le dos, avaient des convulsions des ailes et de pieds et en 8 à 10 minutes elles étaient mortes» (9:c).

Remarque: Heusinger, comme nombre de ses collègues médecins, sont persuadés qu'il existe une relation entre l'épizootie des poules qui sévit à partir de 1830 et le choléra des hommes observé durant cette même période: «sans vouloir rien préjuger (...) je pense que c'est impossible de méconnaître que c'est bien la même maladie qui attaqua les volailles l'an 1830 en Russie et en Pologne, 1831 dans l'Autriche et dans l'Allemagne, 1832 en France, en Espagne et en Italie, qui le plus souvent précéda le choléra (humain) de quelques semaines, souvent d'un an, qui l'accompagna et se montra même dans des pays où le choléra même n'a jamais pénétré» (9: cii). C'est la première fois que le caractère zoonotique d'une maladie aviaire est aussi clairement évoqué.

En 1841: «dans le mois de février une quantité inouïe de canards sauvages, la plupart morts, furent rejetés par la mer aux côtes du département des Landes; il y avait des individus qui se ramassaient jusqu'à 500, et la masse totale des oiseaux pris pouvait monter à 20 000» (9: ccccxiii).: épizootie, ou tempête en mer?

De 1880 à 1900: nombreux épisodes de mortalité des volailles, dont certains dus à la peste aviaire vraie.

Le cas particulier des oiseaux sauvages

En ce qui concerne les oiseaux sauvages, les chroniqueurs s'embarraient peu de descriptions cliniques: toute mortalité d'oiseaux sauvages était le résultat d'une bataille rangée entre eux! Les dates de toutes ces batailles ont été relevées par Fleming (10: 40), la première ayant eu lieu en l'an 571 d'après Short dans, *A General Chronological History of the Air*: «On september 24 there was a prodigious slaughter of wild fowl in a fight». Ce combat fut suivi de nombreux autres.

En 942, une bataille eut lieu en Irlande, rapportée dans les *Annals of Clonmacnoise*: «there was a contention seen to be between the fowls of the sea and the fowls of the land at Clonvicknose, where there was a great slaughter of crows on one side» (10: 52).

En 1366, Short rapporte une autre bataille, entre moineaux anglais, suivie d'une épidémie humaine: «This year also happened a great quarrel among the sparrows, which came to a decisive battle, wherein not numbers, but great heaps, were

killed. A great mortality of people followed, so as many who went well to bed at night, were found dead next morning» (10:115).

Aucune de ces descriptions, si bien faite soit-elle, ne permet bien sûr de reconnaître l'influenza aviaire. Toutefois certains symptômes évoquent bien cette maladie, de même que certains traits épidémiologiques (premières manifestations de l'épizootie chez les oies ou les canards). Les épisodes de 1366 en Angleterre ou de 1614 en Bohême font par ailleurs, pour la première fois, mention d'une concomitance entre épidémie humaine et épizootie aviaire.

Histoire de la peste aviaire vraie ou de l'influenza aviaire hautement pathogène

La découverte de l'agent de la peste aviaire vraie fut un épisode assez confus de l'histoire des maladies microbiennes, qui s'est déroulé principalement en Italie, mais a atteint rapidement d'autres pays, notamment l'Autriche. En effet, après les premières découvertes de Louis Pasteur, tous les chercheurs européens entreprennent une course à l'isolement des microbes pathogènes de l'homme et des animaux, et ceux des maladies aviaires ne font pas exception à la règle.

Dans le cas de ces maladies, c'est le microbe du choléra des poules *Pasteurella multocida* qui fut le premier observé au microscope (en 1878, par Semmer et Perroncito) cultivé (en 1879 par Toussaint) et atténué pour en faire un vaccin (en 1880, par Pasteur). Le nom de «choléra des poules» fut utilisé par Maillet en 1836, qui précisa «ce nom (de choléra des poules) est celui sous lequel elle (la maladie) est vulgairement désignée» (12: 5). Cette appellation fantaisiste ne sera pas la dernière: vache folle, poulet grippé, etc. suivront bientôt!

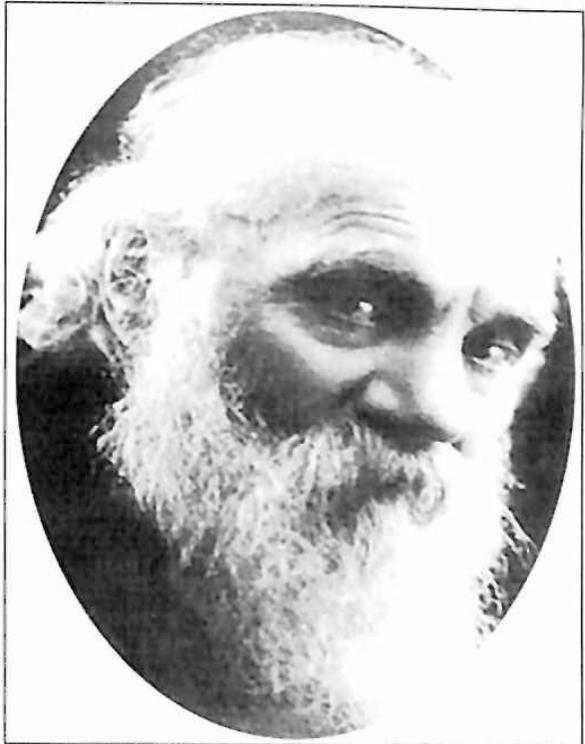


Fig.4: Eduardo Perroncito (1847-1936), professeur de pathologie à l'École vétérinaire de Turin et professeur de parasitologie à la Faculté de médecine de Turin.

Cependant, dès 1880, Rivolta et Delprato (13) rapportèrent qu'il existait une maladie dont les caractères cliniques étaient différents de ceux du choléra: ils appelèrent «typhus exsudatif» cette nouvelle maladie qui, selon Nocard et Leclainche, rappelait la peste aviaire vraie. Perroncito avait également décrit une «*epizootia tifoïde*» très grave en 1878, mais considérait alors que c'était du choléra (14). En revanche, en 1894, il signale un «choléra atypique» qui devait bien être de la peste aviaire (15) De nombreux autres microbiologistes européens (Abba, Belfanti (16), Buhl (17), Brusafero, Cesaris-Demel, Depperich, Foà, Greve, Hertel, Jess (15), Lüpke (16) Maggiora, Mazza (20), Meloni, Ostertag, Scheurlen (17) Wolffhugel, Zenoni,) tentèrent alors sans succès d'en isoler l'agent causal. En 1901, à l'Institut de pathologie de Stuttgart, Lüpke (19) autopsie 130 volailles atteintes de la «maladie de Brunswick» et constate qu'elle diffère du choléra par ses lésions et l'absence de la bactérie spécifique (19, 21).

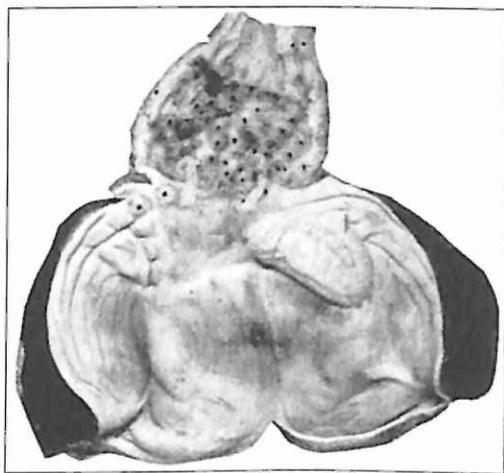


Fig. 5 et 6: Peste aviaire* – Oedèmes de la tête et hémorragies au niveau du ventricule succenturié (in: Hutyra/Marek/Manninger, *Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere*, Jena 1941).

* **Note de l'auteur:** ces deux illustrations, et probablement aussi celles de la figure 1, concernent plutôt un cas de pseudo-peste aviaire (maladie de Newcastle). En effet, à l'époque de la publication de ce livre (et même de l'ouvrage de Manninger et Mócsy), les deux maladies étaient très souvent confondues et attribuées au même virus. Par opposition à «peste aviaire classique, ou européenne, ou vraie» (4: 466-467) c'est l'appellation «peste aviaire asiatique» qui désignait alors la maladie de Newcastle. Cette dernière était (et reste aujourd'hui) beaucoup plus répandue que la peste aviaire vraie, mais sans présenter de risque zoonotique avéré.

Si c'est bien Mazza (20) qui fut le premier à reconnaître, en 1899, qu'il n'y avait aucune bactérie dans le sang du cœur des oiseaux morts, suivi par Lüpke (19) en 1901, ce furent finalement Centanni et son élève Savonuzzi (22,23) qui élucidè-

rent le mystère en 1901. Ils écrivent alors: «cette maladie n'est ni le choléra des poules, ni une infection due à un virus décelable par les méthodes actuelles». Peu après, ils firent connaître les particularités de l'agent causal de cette nouvelle maladie qu'ils baptisèrent *peste aviaria*. La plus importante de ces particularités était certainement son aptitude à traverser les filtres en terre poreuse et l'impossibilité de le cultiver en milieux artificiels (21), qui le distinguait définitivement de *Pasteurella multocida*. La même année, Lode et Grüber confirment cette découverte en Autriche, à partir de poules italiennes (21).

Mais les choses se compliquèrent en 1926. Cette année là, à l'occasion d'une épizootie observée aux Indes néerlandaises par Kraneveldt (24), puis en Angleterre à Newcastle-upon-Tyne, par Doyle (25), la maladie de Newcastle ou «pseudo peste aviaire» (qui est une pneumo-encéphalite) est décrite pour la première fois et reconnue comme épidémiologiquement différente de la peste aviaire (26,27). Toutefois, il faudra attendre 1955 pour que les deux virus soient bien différenciés: le virus de la peste aviaire vraie fut alors classé dans la famille des *Orthomyxoviridae*, genre Influenza (typeA) et le virus de la maladie de Newcastle fut classé dans la famille des *Paramyxoviridae*, genre Rubulavirus.

A partir de 1959 les épizooties de «pestes aviaires» rapportées par les services vétérinaires officiels sont donc clairement distinguées en épisodes d'influenza aviaire hautement pathogène d'une part et épisodes de maladie de Newcastle d'autre part, et toujours sur la base d'une analyse de laboratoire.

Depuis cette date, plus de 25 épisodes d'influenza aviaire hautement pathogène (à virus H5 ou H7) ont été officiellement déclarés dans le monde entre 1959 et 2004 (Tableau 3), mais généralement maîtrisés par des mesures de prophylaxie sanitaire ou médicales.

A partir de 2003 de très nombreux cas d'infection des volailles par le virus H5N1 ont été signalés dans plus de 10 pays de la région Asie-Pacifique, puis en Europe et en Afrique: la situation évoluant tous les jours, il est préférable de consulter le site Internet de l'OIE www.oie.int

Ce virus H5N1 asiatique est particulièrement pathogène pour les volailles, y compris le canard, qui est normalement résistant à la peste aviaire. Il circule en Asie du Sud-Est depuis au moins 1997 (grippe du poulet sur le territoire de Hong-Kong). Dès cette époque, il s'était révélé pathogène pour l'homme, à la suite d'une exposition directe avec les volailles infectées.

Entre 1997 et 2003, il a circulé à bas bruit dans cette région, sans doute en infectant des espèces exprimant peu la maladie, comme les palmipèdes. Cette circulation a certainement contribué à exacerber encore sa virulence et élargir son spectre d'hôte chez les oiseaux, mais en dépit de cette évolution, le génome du virus asiatique reste très stable. L'élément nouveau est la capacité de ce sous-type H5N1 à infecter sévèrement l'homme, même si ces cas restent très rares: 120 cas de maladie et une centaine

enregistrés depuis 2003 en Asie, à comparer aux dizaines de milliers de décès dus à la grippe humaine «saisonnaire».

Mais la maladie aviaire coûte extrêmement cher aux éleveurs de volailles, du fait de la mortalité des oiseaux mais surtout des abattages préventifs indispensables et surtout de la baisse de consommation de la viande de volailles. A titre d'exemple l'épisode survenu aux Pays-Bas a entraîné l'abattage de 31 millions d'oiseaux, présenté un coût direct de 270 millions d'Euros et des pertes indirectes de 1 milliard d'euros... La lutte contre l'épizootie asiatique actuelle va coûter très cher aux éleveurs et aux Etats, puisque la Banque Mondiale estime qu'il faudrait dépenser en trois ans au moins 1 milliard de dollars pour limiter la diffusion de la peste aviaire dans le monde.

Conclusion

L'attention du grand public a été brutalement attirée, en 2005, sur une maladie animale qui restait jusqu'ici relativement discrète, et peu inquiétante dans l'économie générale de la filière avicole.

La principale raison de cette alarme est la possibilité avérée de transmission de la maladie aviaire à l'homme, illustrée par près d'une centaine de cas humains survenus essentiellement en Asie depuis 1997. Cette nouvelle donnée a conduit les autorités sanitaires à alerter les pouvoirs publics sur le risque d'une pandémie analogue à celle de 1918: un réassortiment éventuel de ce virus aviaire (léta) avec un virus grippal humain (extrêmement diffusible) présenterait en effet un risque potentiel très grave.

Cependant, aucune prédiction sur la nature exacte et la date possible de cette pandémie ne pouvant être étayée sur le plan scientifique, les seules mesures préconisées relèvent du «principe de précaution». Elles consistent à renforcer la surveillance épidémiologique, à constituer des réserves de produits anti-viraux et à promouvoir la recherche sur les vaccins à usage humain. Elle doit être impérativement complétée par un autre volet, consistant en une surveillance et un contrôle renforcés du réservoir animal du virus: moins il y aura de virus aviaire en circulation, moins il y aura de risques de réassortiment de ce virus avec un autre virus, animal ou humain.

La rétrospective présentée dans cet article est précisément là pour nous rappeler que d'innombrables épisodes de mortalité d'oiseaux domestiques ou sauvages sont survenus par le passé, sans anéantir définitivement leurs effectifs.

A partir des années 1950, les découvertes des virologistes ont permis d'identifier avec précision le virus qui présente le plus grand danger: celui de l'influenza aviaire hautement pathogène, qui semble le seul susceptible à ce jour de se réassortir avec un virus grippal humain et d'entraîner un risque de panzootie ou de pandémie. Ce virus est donc actuellement sous haute surveillance, car des progrès considérables ont été faits dans ce domaine, aux niveaux nationaux et interna-

tionaux. Une stratégie de prophylaxie de la maladie a été par ailleurs définie au plan mondial, soit par abattage soit par vaccination des oiseaux, et les ressources humaines nécessaires à ces mesures ont été mobilisées.

Mais l'histoire des maladies animales et humaines nous enseigne la prudence et l'humilité et nul ne sait si la prochaine pandémie sera due à un virus H5N1 ou à un tout autre virus grippal.

Qui aurait prévu, il y a quelques années, que des chimpanzés et des singes mangabeyes seraient à l'origine du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), des vaches anglaises à l'origine de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), des chauves-souris à l'origine de l'épidémie de fièvre Ebola et des civettes palmistes à l'origine du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS)?

Présentation de l'auteur:

Jean Blancou, Docteur vétérinaire et Docteur-ès-Sciences, Directeur général honoraire de l'Office international des épizooties (Organisation mondiale de la santé animale) et actuellement président de la Société Française d'Histoire de la Médecine et des Sciences Vétérinaires.

**Tableau 1: Principaux épisodes de mortalité d'oiseaux sauvages
ou domestiques survenus de l'Antiquité au XIX^e siècle**

Dates	Espèces atteintes	Lieux	Causes invoquées
Antiquité	toutes espèces	Grèce, Italie	colère des Dieux
661	oiseaux sauvages	Italie	
671	toutes espèces	Angleterre	rage
942	mouettes et corneilles	Irlande	bataille rangée
1111	poules	Angleterre	rage
1131	poules	Angleterre	
1286	toutes espèces	Autriche	
1366	moineaux	Angleterre	bataille rangée
1578	poules	Paris	
1614	poules	Bohème	rage
1656	pélicans	Antilles	
1697	poules et dindes	France	petite vérole
1712	oies et dindes	Augsbourg	charbon
1714	pigeons	Paris	petite vérole
1717	oies et dindes	Hongrie	petite vérole
1718	oies et poules	Wismar	charbon
1719	oies	Silésie	
1721	cigognes	Silésie	
1722	oies	Hongrie et Silésie	
1752	poules	Vienne	
1754	oies et canards	Livonie	
1757	poules	Brie	charbon
1763	poules	France, Italie, Espagne etc.	fièvre aphteuse
1767	poules et dindes	France	
1769	oies	Hanovre	
1774/1779/1780	oies	France	charbon
1782	poules	France	charbon
1789/1790	poules	Italie	
1815	pigeons	Rome	charbon
1817	poules et dindes	Russie et Inde	
1829	canards	Toulouse	
1830/1831	oies, canards, poules	Pologne, Italie etc.	choléra
1836	oies	Munich	choléra
1836	poules	France	«choléra des poules»
1880/1899	poules.	Italie, Autriche etc.	«peste aviaria»

Tableau 2: Episodes les plus importants d'influenza aviaire hautement pathogène chez les oiseaux domestiques de 1959 à nos jours*

1959	poules	Ecosse	H5N1
1961	sternes	Afrique du Sud	H5N3
1963	dindes	Angleterre	H7N3
1966	dindes	Canada	H5N9
1976	poules	Australie	H7N7
1979	poules	Allemagne	H7N7
1979	dindes	Angleterre	H7N7
1983	poules	Etats-Unis d'Amérique	H5N2
1983	dindes	Irlande	H5N8
1985	poules	Australie	H7N7
1991	dindes	Angleterre	H5N1
1992	poules	Australie	H7N7
1994	poules	Mexique	H5N2
1995	poules	Australie	H7N3
1995	poules	Pakistan	H7N3
1997	poules	Hong-Kong	H5N1
1997	pouls	Australie	H7N4
1997	poules	Italie	H5N2
1999	dindes	Italie	H7N1
2002	poules	Chili	H7N3
2003	poules	Pays-Bas	H7N7
2003	poules	Corée du Sud**	H5N1
2004	poules	Canada	H7N3
2004	poules	Etats-Unis d'Amérique	H5N2
2005/2006	diverses volailles	Croatie, Russie, Turquie, Ukraine etc.	H5N1

* modifié et complété de (1) et d'après le site www.oie.int

** premiers cas d'une épizootie généralisée à plusieurs autres pays d'Asie (Cambodge, Hong-Kong, Indonésie, Malaisie Péninsulaire, Pakistan, République Populaire de Chine, Taipei China, Vietnam ...) et encore non maîtrisée en 2006.

Tableau 3: Principales étapes dans la surveillance et la prophylaxie de l'influenza aviaire

Date(s)	Rapport	Auteurs et références
1880	description d'un «typhus exsudatif»	Rivolta et Delprato (13)
1894	description d'un «choléra atypique»	Perroncito (15)
1899	absence de bactérie dans le sang des oiseaux morts	Mazza (20)
1903	isolement du virus de la peste aviaire	Centanni & Savonuzzi (22)
1926	découverte de la pseudo peste aviaire	Kraneveldt puis Doyle (24,25)
1926	premier vaccin de la peste aviaire (rate formolée)	<i>in</i> Levaditi et al. (21)
1931	culture du virus de la peste aviaire sur cellules	Hallauer (28)
1955	distinction entre virus de la peste et de la pseudo peste aviaires (1)	
1997	mort humaine due au virus aviaire à Hong-Kong	<i>in</i> Webster & Hulse (3)

Références:

- (1) Brugère-Picoux J. Influenza aviaire hautement pathogène ou peste aviaire. *Bull.Soc.Vét.Prat.* 2005, 89, 5: 5-15. H.
- (2) Blancou J. La peste aviaire: une «grippe du poulet» qui pourrait engendrer une grippe humaine? *Mondes et Cultures*. Comptes rendus trimestriels des séances de l'Académie des sciences d'Outre-mer (sous presse *in* Tome LXV, 2005)
- (3) Webster R.G. and Hulse D. J., Microbial adaptation and change: avian influenza, *Rev.sci.tech.Off.int.Epiz.*, 2004, 23(2), 453-465.
- (4) Manninger R. et Mócsy J., *Traité des maladies internes des animaux domestiques*, Tome premier, Les Maladies Infectieuses, Vigot Frères Éditeurs, Paris 1959, 732p. pp. 479-480.

- (5) Paulet J.-J. (a) – Recherches historiques et physiques sur les maladies épizootiques avec les moyens d’y remédier, dans tous les cas, Première partie. Ruault, Paris, 1775, 416 pp.; (b) - Recherches historiques et physiques sur les maladies épizootiques avec les moyens d’y remédier, dans tous les cas. Seconde partie. Ruault, Paris, 1775, 501 pp.
- (6) Perez de Escobar A. – Avisos medicos, populares, y domesticos. Historia de todo los contagios. D. Joachim Ibarra Imp. Madrid, 1776, 286 p.
- (7) Blancou J., Histoire de la surveillance et du contrôle des maladies animales transmissibles. Office international de épizooties, Paris, 2000, 366p.
- (8) Marr J.S. and Callisbert C.H., Alexander the Great and Wets Nile Virus Encephalitis *Emerg.Infect.Dis.*, 2003, 9, 12: 1599-1603.
- (9) Heusinger C.F., Recherches de pathologie comparée – Cassel chez H. Hoptop; vol. I, 1853, 674 p. et vol. II, 1853, DXLIX p.
- (10) Fleming G., Animal plagues: their history, nature and prevention. London, Chapman and Hall, 1871, 548 p.
- (11) Blancou J., Dog distemper: imported into Europe from South America? *Hist.med.vet.*, 2004, 29, 2: 35-41.
- (12) Nocard E. & Leclainche E., Les maladies microbiennes des animaux. Tome I. Troisième édition. Masson, Paris, 1903, 668 p.
- (13) Rivolta S. & Delprato P., *L'ornitoloiatria o la medicina degli ucelli domestici e semidomestici*, Pisa, 1880.
- (14) Perroncito E., Epizoozia, tifoide nei gallinacei. *A cura della reale Accademia di Agricoltura di Torino*, Torino, 1878.
- (15) Perroncito E., Intorno ad una “epizoozia tifoide” del pollame que non è il colera dei gallinacei. *Accademia medicina di Torino*, 1894.
- (16) Belfanti S. & Zenoni A., Sulla recente epizoozia dei polli. *Clinica veterinaria* 1897: 397 et 409.
- (17) Scheurlen & Buhl, Zur Kenntniss der seuchenhaften Bauchfellentzündung des Hausshuhnes, *Berliner Thierärztl. Wochenschrift*, 1901: 369.
- (18) Jess, Die Braunschweiger Hübnerbund Putenseuche. *Berliner Thierärztl. Wochenschrift*, 1901: 191
- (19) Lüpke, Die neue Geflügelseuche. *Deutsche Thierärztl. Wochenschrift*, 1901: 394.
- (20) Mazza P., Ricerche batteriologiche interno alla recente epizoozia dei polli. *Rivista d'igiene e sanità pubblica*, 1899.
- (21) Levaditi C., Lépine P. & Verge J., *Les ultra-virus des maladies animales*. Maloine, Paris, 1938, 1226 p.

- (22) Centanni E. & Savonuzzi L., La peste aviaria, *Accademia delle scienze med. e natur.di Ferrara* , 6 mars et 4 avril 1901, et *Clinica veterinaria*, 1901.
- (23) Centanni E., Die Vogelpest. *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten*, 1902, XXXI, 145.
- (24). Kraneveldt F.C., une nouvelle maladie des oiseaux dans les Indes néerlandaises (traduit du Néerlandais). *Nedrelandssch. Ind. Blad voor Diergenees*, 1926, n°5.
- (25) Doyle T.M., Une maladie non classée de la poule due à un ultra virus (traduit de l'anglais). *J.comp.paht.ther.* 1927: 144.
- (26) Curasson G., Traité de pathologie exotique vétérinaire et comparée. Tome I: Maladies à ultravirus. 2^e édition, Vigot Frères Éd., Paris, 1942, 365 p.
- (27) Lesbouyries G., Pathologie des oiseaux de basse-cour. Vigot Frères, Paris, 1965, 719 p.
- (28) Hallauer C., Ueber das Verhalten von Hühnerpest-Virus in der Gewebekultur. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten*, 1931, CXIII, 61.

Europäisches Referenzzentrum der Weltgesundheitsorganisation in Luxemburg

Arbeitstreffen der WHO am Institut für Immunologie

„Luxemburg und das Institut für Immunologie sind eine gute Wahl für ein Europäisches Referenzzentrum der Weltgesundheitsorganisation (WHO), weil die Luxemburgische Regierung überzeugt ist, dass Labornetzwerke am besten geeignet sind, den Herausforderungen von Viren in einer globalisierten Welt zu begegnen.“ Mit diesen Worten eröffnete der Minister für Gesundheit Mars di Bartolomeo das Treffen der Nationalen Referenzlabors aus 21 Europäischen Ländern am Institut für Immunologie, Laboratoire National de Santé. Vom 17.1.-19.1.06 tauschten die Wissenschaftler aus Zentral- und Osteuropa unter dem Vorsitz der WHO Informationen und Erfahrungen in Bezug auf Diagnostik und Kontrolle von Masern und Röteln aus.

Das Institut für Immunologie in Luxemburg wurde dieses Jahr wieder als WHO-Referenzzentrum für 23 europäische Länder bestätigt. Gemeinsam mit dem Robert-Koch-Institut (Berlin) sowie dem Gabrichevsky Institut (Moskau) ist das Institut für insgesamt 52 Länder der WHO/EURO Region zuständig. Nationale und subnationale Labors von Island bis zur Pazifikküste Sibiriens und von Norwegen bis Tadschikistan arbeiten in dem Netzwerk zusammen. Das Institut für Immunologie ist durch Prof. Dr Claude P. Muller, sowie Dr Judith Hübschen (Virologe) und Jacques Kremer (Virologe) vertreten.

Das Institut für Immunologie am LNS mit seinem 25 Wissenschaftlern und Technikern hat weltweite Anerkennung für seine Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Immunobiologie und der molekularen Epidemiologie des Masernvirus und anderer Viren erlangt und dafür auch mehrere nationale und internationale Auszeichnungen erhalten. Seit 1995 finden regelmäßige Konsultationen zwischen der WHO und dem Institut für Immunologie in Luxemburg, Genf und Kopenhagen statt. Seit 1997 werden wissenschaftliche Mitarbeiter anderer WHO-Labors am Institut für Immunologie ausgebildet. Bereits 1998 wurde das Institut zu einem der weltweit 4 WHO Collaborating Center für Masern ernannt und seit 1999 ist der Leiter des Instituts, Prof. Muller, wissenschaftlicher Berater in unterschiedlichen WHO-Ausschüssen und Gutachter für Forschungsprojekte der WHO. In einem gemeinsamen Projekt der EU und der WHO arbeitet das Institut an neuen diagnostischen Strategien für Masern. 2002 wurde das Institut zum Luxemburgischen Nationalen Referenzzentrum für Masern und Röteln ernannt und 2003



Gesundheitsminister Mars di Bartolomeo eröffnet das Arbeitstreffen der WHO am Institut für Immunologie. v.l. nach r.: Dr. David Featherstone (WHO Genf), Dr. Mick Mulders (WHO Kopenhagen), Mars di Bartolomeo (Gesundheitsminister Luxemburg), Prof. Dr. Claude P. Muller (Institute of Immunology, LNS, Luxemburg), Dr. Galina Lipskaya (WHO Kopenhagen), Dr. Annette Mankertz (Robert-Koch-Institut Berlin), Dr. François Schneider (Laboratoire National de Santé).

erfolgte die Ernennung zum Europäischen Referenzzentrum durch die WHO. 2003 wurde der Institutsleiter C.P. Muller in das „*WHO Steering Committee for Measles*“ berufen. Dieser Ausschuss besteht aus 7 Mitgliedern (3 aus den Industrieländern) und berät die WHO in Fragen der Masernpolitik. M. Mulders, Ph.D., ehemaliger Molekularepidemiologe am Institut für Immunologie, arbeitet mittlerweile am WHO *Regional Office* in Kopenhagen und koordiniert von dort aus die Aktivitäten dieses Netzwerks von Speziallabors. Im Dezember besuchte Prof. Muller für die WHO Blagoveschensk an der russisch-chinesischen Grenze in Siberien, um an der Aufarbeitung einer Masernepidemie, die von China nach Russland geschwappt war, mitzuwirken. Im Sommer war Muller im Auftrag der Provinzregierung Guangxi in China unterwegs, um an der Aufarbeitung der SARS-Epidemie und der Kontrolle der Hühnergrippe mitzuarbeiten.

Als Europäisches Referenzzentrum unterstützt das Institut für Immunologie die teilnehmenden Labors mit technischem and wissenschaftlichem Know-How, um die Ausbildung der Mitarbeiter und die Diagnostik zu verbessern. Bestimmte Spezialuntersuchungen zur molekularen Charakterisierung von Masern- und Rötelnviren werden von den Labors nach Luxemburg geschickt. Seit Bestehen des

Labornetzwerkes, das über Europa hinaus weltweit besteht, konnte die weltweite Masernsterblichkeit von 800.000 im Jahr 2000 auf 450.000 im vergangenen Jahr gesenkt werden und Luxemburg leistet einen wichtigen Beitrag hierzu.

Für weitere Auskünfte bzw. Interviews steht zur Verfügung:

Prof. Claude P. Muller,
20A, rue Auguste Lumière,
Postfach 1102, L-1011 Luxemburg,
Tel.: +352-490604, Fax +352-490686,
claude.muller@LNS.ETAT.LU



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

Changes in diabetes prevalence and treatment in the last
ten years in Luxembourg.

A lesson from the United Kingdom prospective
diabetes study?

Perquin M, Michel G.H, de Beaufort C, Keipes M, Wirion R, Haas N

CRP-Santé, CES, Service of Clinical Epidemiology and Public Health,
BP 2021 L-1020 Luxembourg, Luxembourg. magali.perquin@crp-sante.health.lu

OBJECTIVES: The aims of the study were to estimate the prevalence of diabetes in Luxembourg in 2002, to compare it to the prevalence reported in 1991 and to evaluate if prescription attitudes have changed since 1991. **METHODS:** The prevalence of diabetes was estimated using the drug sales data. The key parameters, total amount of antidiabetic drugs sold in one year and the average daily dose or Prescribed Daily Dose (PDD), have been obtained from the National Social Security Organization and by a standardized questionnaire sent to all general practitioners and all internists and endocrinologists of the country. **RESULTS:** The PDD was calculated on 2,402 questionnaires on individual diabetic patients. By this means, the proportion of patients only treated with appropriate diet could also be obtained. Compared to 1991, the total amount of antidiabetic drugs showed a four-fold increase in metformine tablet prescriptions. A high percentage of combined treatments was found. The prevalence of diabetes in Luxembourg was found to be 3.05% of the total population. **CONCLUSIONS:** Compared to the status in 1991, prevalence of diabetes increased by 63%, which seems mainly due to type 2 diabetic patients as orally-treated diabetic patients almost doubled (2.11% vs 1.16%). A substantial change in prescriptions for diabetes has occurred, suggesting a positive influence of studies like the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS).

PMID: 16357795 [PubMed – indexed for MEDLINE]

Thyroid cancer in Luxembourg, A national population-based data report (1983-1999)

Scheiden R., Keipes M., Bock C., Dippel W., Kieffer N., Capesius C.

BACKGROUND: Twenty years after the nuclear accident in Chernobyl (Eastern Europe), there is still a controversial debate concerning a possible effect of the radioactive iodines, especially I-131, on the increase of thyroid carcinomas (TCs) in Western Europe. Time trends in incidence rates of TC in Luxembourg in comparison with other European countries and its descriptive epidemiology were investigated. **METHODS:** The population-based data of the national Morphologic Tumour Registry collecting new thyroid cancers diagnosed between 1983 and 1999 at a nation-wide level in the central division of pathology were reviewed and focused on incidence rates of TC. Data from 1990 to 1999 were used to evaluate the distribution by gender, age, histological type, tumour size and the outcome.

RESULTS: Out of 310 new thyroid carcinomas diagnosed between 1990 and 1999, 304 differentiated carcinomas (A: 80% papillary; B: 14.5% follicular; C: 3.5% medullary) and 6 anaplastic/undifferentiated TCs (D: 2%) were evaluated. The M/F-ratio was 1:3.2, the mean age 48.3 years (range: 13-92). The overall age-standardized (world population) incidence rates over the two 5-year periods 1990-1994 and 1995-1999 increased from 7.4 per 100,000 to 10.1 per 100,000 in females, from 2.3 per 100,000 to 3.6 per 100,000 in males. Only 3 patients were children or adolescents (1%), the majority of the patients (50%) were between 45 and 69 years of age. The percentage of microcarcinomas (<1cm) was A: 46.4%, (115/248); B: 13.3%, (6/45); C: 27.3%, (3/11). The unexpected increase of TCs in 1997 was mainly due to the rise in the number of microcarcinomas. The observed 5-year survival rates for both genders were A: 96.0+/-2%; B: 88.9%; C: 90.9%; D: 0%. Prognosis was good in younger patients, worse in males and elderly, and extremely poor for undifferentiated TCs.

CONCLUSIONS: The increasing incidence rates of TC, especially of the papillary type, seem mainly due to a rise in diagnosed microcarcinomas due to some extent to a change in histologic criteria and to more efficient diagnostic tools. This rise appears to be independent of the number of surgical treatments, the immigration rate, and the Chernobyl fallout as the incidence of TC in children remained stable.

PMID: 16635261 [PubMed – as supplied by publisher]

Synthesis of 4-Amino 5, 6, 7, 8-Tetrahydro Thieno [3, 2-b] and thieno [2, 3-b] Quinoline 4-ols as Analogues of VELNACRINE, a drug against ALZHEIMER Disease.

Seck Pierre¹ and Kirsch Gilbert ²

¹ Laboratoire de Chimie, Faculté des Sciences, de la Technologie et de la Communication, Université du Luxembourg, Campus Limpertsberg, 162a, avenue de la Faïencerie L-1511 Luxembourg (Grand-Duché de Luxembourg)

² Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, UFR Sci. FA, Université de METZ, Technopôle 2000, F-57078 METZ Cedex 3 (France)

Alzheimer's disease (AD) is characterized by a progressive loss of cognitive functions and has been associated with the impairment of the cholinergic system. Currently, therapeutic intervention in AD involves the enhancement of the levels of the neurotransmitter acetylcholine (Ach) through the administration of acetylcholinesterase inhibitors [1]. TACRINE (5-amino 1,2,3,4-tetrahydroacridine) [2] and its hydroxy-derivative VELNACRINE (5-amino 4-hydroxy 1,2,3,4-tetrahydroacridine) [3], which is less hepatotoxic, are the first drugs authorized since 1993 for AD therapy.

In this first part of our work, pharmacomodulation of VELNACRINE has been realized [4] by synthesizing new 4-amino 5,6,7,8-tetrahydrothieno [3,2-b] and new 4-amino 5,6,7,8-tetrahydrothieno [2,3-b] quinoline 4-ols. The results show that preparing analogues of TACRINE respectively of VELNACRINE is possible by condensing aminocyanothiophenes with alicyclic 1, 3-diketones. The synthesis of 3-amino 2-cyanothiophenes by VILSMEIER-HAACK-ARNOLD reaction is less rapid (4 steps) than the synthesis of 2-amino 3-cyanothiophenes by GEWALD reaction (one step). Yields are largely determined by the type of diketones used in these reactions.

Finally, condensation of aromatic cycles [4] or aromatic heterocycles (this work) with amino and cyano functions in an adjacent position, opens a new way to realize a library of analogues of TACRINE and VELNACRINE. The examination of the acetylcholinesterase-inhibition properties is under way.

- [1] Giacolini E., Cholinergic Foundations of Alzheimer's Disease Therapy, J. Physiol. (Paris), 1998, 92, 283
- [2] Summers W.K., Majoski L.V., Marsh G.M., Tachiki K., Kling A.N., Engl. J. Med., 1986, 315, 1241

- [3] (a) Sugimoto H., Tsuchiya Y., Sugumi H., Higurashi K., Karibe I. Y., Sasaki A., Kawakami Y., Nakamura T., Yamannishi Y., Yamatsu K., *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 1880
- (b) Sugimoto H., Imura Y., Yamanniohi Y., Yamatsu K., *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 482
- [4] Tabarrini O., Cecchetti V., Temperini A., Filipponi E., Lamberti M. G., Fravilini A., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2001, 9, 2921

Poster presented at «6^{ièmes} Rencontres Franco-belges de Chimie Organique / METZ / 28 – 29 Mai 2004»; «18^{ièmes} Journées Franco-belges de Pharmacochimie/ LUXEMBOURG/ 3-4 juin 2004»; XVIIIth International Symposium on Medicinal Chemistry / COPENHAGEN Denmark & MALMÖ Sweden / August 15-19 / 2004

A new approach to the synthesis of derivatives of 4 – Amino 5,6,7,8 –Tetrahydrothieno [2, 3- b] Quinolines as analogues of TACRINE, a drug against ALZHEIMER Disease

Seck Perre¹ and Kirsch Gilbert²

¹ Laboratoire de Chimie, Faculté des Sciences, de la Technologie et de la Communication, Université du Luxembourg, Campus Limpertsberg, 162a, avenue de la Faïencerie, L-1511 Luxembourg (Grand-Duché de Luxembourg)

² Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, UFR Sci. FA Université Paul Verlaine-Metz, Technopôle 2000, F-57078 Metz Cedex 3 (France)

Alzheimer's disease (AD) is characterized by a progressive loss of cognitive functions and has been associated with the impairment of the cholinergic system. Currently, therapeutic intervention in AD involves the enhancement of the levels of the neurotransmitter acetylcholine (Ach) through the administration of acetylcholinesterase inhibitors [1]. TACRINE (5-amino 1,2,3,4- tetrahydroacridine) [2] was the first drug (COGNEX®) authorized since 1993 for AD therapy.

In a first part of our work [3], we did show that the synthesis of new 9-amino 5,6,7,8 – tetrahydrothieno [3,2-b] quinoline 8-ols and new 4-amino 5,6,7,8- tetrahydrothieno [2,3-b] quinoline 5-ols as analogues of VELNACRINE, the 1-hydroxy derivative of TACRINE is possible by condensing aminocyanothiophenes with alicyclic 1,3- diketones.

In the new approach, we condensed 4-substituted 2-amino 3-cyanothiophenes obtained with very good yields by a one or two step procedure including

GEWALD-reaction with alicyclic ketones through a FRIEDLÄNDER-reaction [4] obtaining thus in very good yields (> 80%) 4-amino 5,6,7,8 – tetrahydrothieno [2,3-b] quinolines as analogues of TACRINE in one single step.

There, condensation of aromatic cycles [5] or aromatic heterocycles (this work) with amino and cyano functions in an adjacent position, opens a new and very fast way to realize a library of analogues of TACRINE and VELNACRINE. The examination of acetylcholinesterase inhibition properties of the new compounds by the ELLMANN protocol is under way.

- [1] Giacolini E., *J. Physiol. (Paris)*, **92**, 283, 1998
- [2] Summers W.K.; Majoski L. V.; Marsh G.M.; Tachiki K.; Kling A.N.; *Engl. J. Med.*, **315**, 1241, 1986
- [3] Seck P.; Kirsch G., *Poster No 349, International Symposium on Medicinal Chemistry*, Copenhagen, Denmark & Malmö, Sweden, August 15-19, 2004
- [4] Marco J.L. et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 2199-2218, 2004
- [5] Tabarrini O. et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **9**, 2921, 2001

Poster to be presented at «20^{ièmes} Journées Franco-belges de Pharmacochimie / LILLE / 1- 2 juin 2006»; XIXth International Symposium on Medicinal Chemistry / ISTANBUL / August 29 – September 2 / 2006.

The treatment of panic disorder

Cloos Jean-Marc

39, rue d'Anvers, L - 1130 Luxembourg
Tél. (+352) 26.12.23.21, Fax. (+352) 26.48.14.24

Purpose of review: The aim of this article is to provide an updated review of studies and recommendations published from August 2003 to August 2004 on the treatment of panic disorder.

Recent findings: Cognitive-behavioral psychotherapy remains the treatment of choice for panic disorder. Recent studies confirm selective serotonin reuptake inhibitors as the first-choice drugs in treating panic disorder. Recommendations for (adjunctive) high-potency benzodiazepines have been published. Psychoeducation and combined pharmacotherapy/psychotherapy improve treatment response.

Optimal long-term treatment of panic disorder involves adequate medication and duration of treatment, since relapse is frequent.

Summary: Recent studies confirm that cognitive-behavioral therapy, alone or in combination with drug therapy, remains the treatment of choice for panic disorder. Long-term treatment is often necessary due to the chronicity of the illness.

Current Opinion in Psychiatry 2005, 18:45-50.

Entretiens diagnostiques structurés en psychiatrie

Cloos J.-M., Pull-Erpelding M.-C., Pull C.-B.

39, rue d'Anvers, L - 1130 Luxembourg
Tél. (+352) 26.12.23.21, Fax. (+352) 26.48.14.24

Résumé: Les entretiens diagnostiques structurés et semi-structurés en psychiatrie ont été développés en parallèle aux classifications internationales (DSM IV et CIM 10) suite à la nécessité de rationaliser les processus d'évaluation classique. Ces outils de mesures de psychopathologie générale sont utilisés dans le domaine de la recherche et en pratique clinique quotidienne afin d'obtenir une fidélité optimale des diagnostics. Ils permettent d'évaluer d'une manière standardisée les troubles et leurs comorbidités, leur durée et leur évolution. Dans l'entretien structuré, l'interviewer formé pose des questions ayant une élection fixée de réponses. Les entretiens semi-structurés permettent à l'enquêteur un certain choix dans l'ordre des questions, les réponses étant ouvertes ou semi-ouvertes. Cet article passe en revue l'historique du développement de ces outils. Il présente les objectifs, caractéristiques, mode et durée de passation, qualités métrologiques, ainsi que les intérêts et limites des principaux entretiens diagnostiques structurés et questionnaires de dépistage actuellement disponibles. Il informe des différentes versions (papier ou informatisée) et de leur disponibilité en langue française. Un chapitre spécial donne un bref aperçu des entretiens diagnostiques structurés en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent.

Le texte intégral de l'article peut être consulté sur le site www.emc-consulte.com.

Encyclopédie Médico-Chirurgicale, EMC (Elsevier SAS, Paris), Psychiatrie, 37-102-B-10, 2006.

HbSC hemoglobinopathy suspected by chest x-ray and red blood cell morphology

Thoma J, Kutter D, Casel S, Rosoux P, Braas C, Ries F, Groff P, Kalmes G, Golinska B.

Laboratoires Réunis, L-6131 Junglinster, Grand Duchy of Luxembourg.

Thorax scan was performed for elucidation of a pulmonary problem in a Nigerian immigrant. The aspect of the vertebrae suggested sickle cell disease, of course without specification of the genotype. Routine hematological tests seemed compatible with an HbSC disease, showing typical laboratory features, namely a significant proportion of hyperchromic RBC, corresponding to secondary, non hereditary spherocytosis, presence of numerous target cells and occasional HbC crystals on Pappenheim stained blood films. The diagnosis of HbSC disease was confirmed by HPLC, iso-electric focusing and citrate agar electrophoresis of hemoglobin and by reverse phase HPLC of globin-chains. This case illustrates the importance of screening for hemoglobin anomalies as it is performed in a multi-ethnic country such as the Grand Duchy of Luxembourg.

Acta Clin Belg. 2005 Nov-Dec; 60(6):377-82.

Hereditary spherocytosis veiled by anemia and iron deficiency

Kutter D, Gulbis B.

Laboratoires Réunis, L-6131 Junglinster, Grand Duchy of Luxembourg, Belgium.
dolphe_kutter@yahoo.com

Permanent significant hyperchromia, equivalent to hyperspherocytosis, the leading symptom of hereditary spherocytosis (HS), has become accessible to routine screening by hematologic automats using double angle laser technology. This has resulted in the discovery of a much higher incidence of this anomaly. In previous investigations we suggested the permanence of significant hyperchromia as obligate criterion for the diagnosis HS. Intercurrent normal percentages of hyperchromic RBC rather pointed to secondary, non-hereditary spherocytosis. Describing 6 typical cases, we demonstrate that occasional normal percentages of hyperchromic red blood cells occurring during phases of anemia and/or iron deficiency are compatible with the diagnosis of HS.

Clin Lab. 2005; 51(7-8):411-8.

Diagnostic impact of the genetic variability of the hepatitis B virus surface antigen gene.

Weber B.

Laboratoires Réunis Junglinster, Luxemburg und Institut für Medizinische Virologie,
Universitätskliniken Frankfurt, Frankfurt, Germany.

The genetic variability of hepatitis B virus (HBV) represents a challenge for the sensitivity of immunologic and molecular based assays. Genotyping studies show that the genetic diversity of HBV is very high even in industrialized countries. The analytical sensitivity of HBsAg and anti-HBs assays may be dependent on HBV genotype or subtype and could possibly lead to false negative results in samples with low-level HBsAg. It is possible that the recognition of genotypes E and F may be impaired. Immunoassays based on polyclonal capture antibody show the highest sensitivity for the recognition of recombinant mutants or serum samples harboring mutant forms of HBsAg. However, they do not guarantee full sensitivity, especially for the detection of the G145R mutation and amino acid insertions or substitutions in positions 120-123. Detection of HBsAg needs to be improved by the introduction of new HBsAg assays able to recognize so far described S gene mutants and with a lower detection threshold than current immunoassays in order to detect smallest amounts of HBsAg in low level carriers. There is also a need for more complete epidemiological data on the prevalence of HBsAg mutants especially for G145R and assays for the (differential) screening of mutants need to be developed and evaluated. *J. Med. Virol.* 78:S59-S65, 2006. (c) 2006 Wiley-Liss, Inc.

J Med Virol. 2006;78 Suppl 1: 59-65.

Evaluation of a new automated assay for hepatitis B surface antigen (HBsAg) detection VIDAS HBsAg Ultra

Weber B, Van der Taelen-Brule N, Berger A, Simon F, Geudin M, Ritter J.

Laboratoires Réunis, Junglinster, Luxembourg; Institute for Medical Virology, Johann Wolfgang Goethe University, Frankfurt, Germany.

In a multicenter study a new automated screening assay, VIDAS HBsAg Ultra (long (L) and short (S) incubation protocol (Biomerieux, Marcy l'Etoile, France), was compared to a well established test (AxSYM HBsAg v2, Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Germany) for the detection of hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg). A total of 32 seroconversion panels, sera from the chronic phase of infection, dilution series of the WHO standard, S gene mutants (recombinant mutants and diluted and undiluted sera harbouring mutants with single or multiple amino acid (aa) substitutions, n=40) and isolated anti-HBc positive samples were tested for the evaluation of sensitivity. Sera from HBsAg negative blood donors, pregnant women, hospitalized patients and potentially cross-reactive samples were investigated to determine the specificity of the new assay. The VIDAS HBsAg Ultra (L+S) had a higher sensitivity than the alternative assay for the detection of acute hepatitis B in seroconversion panels. The mean time of the diagnostic window was shortened with the VIDAS HBsAg Ultra (L) and (S) in comparison with the AxSYM HBsAg v2 by 1.06 and 0.66 days, respectively. The VIDAS HBsAg Ultra (L) did not detect one diluted sample out of six bearing the single aa G145R substitution, and two out of 12 diluted samples harbouring multiple aa substitutions. The analytical sensitivity of the assays varied from one surface mutant to another. While no false positive results were obtained with the VIDAS HBsAg Ultra (L+S) among potentially interfering samples, four false positives were detected with the AxSYM HBsAg v2. The respective values for sensitivity for the VIDAS HBsAg Ultra (L), (S) and the AxSYM HBsAg v2 were 99.07%, 97.87% and 94.14%. The specificities were 100% (VIDAS HBsAg Ultra L and S) and 99.6% (AxSYM HBsAg v2). In conclusion, the VIDAS HBsAg Ultra is highly sensitive and specific and represents an improvement for the detection of HBsAg in routine diagnostic laboratories.

J Virol Methods. 2006; 135: 107-117.

Recent developments in the diagnosis and monitoring of HBV infection and role of the genetic variability of the S gene

Weber B.

Centre Langwies, Laboratoires Réunis, L-6131-Junglinster, Luxembourg. web@labo.lu

Recent developments in the laboratory diagnosis of hepatitis B virus infection include the optimization of key serologic markers, including hepatitis B virus surface antigen and antihepatitis B virus core antibody, as well as the development of automated nucleic acid amplification assays. There is still a lack of standardization for nucleic acid amplification assays that are used for the monitoring of antiviral therapy and follow-up of chronic infection and the clinical significance of hepatitis B virus DNA levels need to be clarified. Although highly sensitive automated nucleic acid amplification assays for blood donor screening are available, their implementation is still subject to discussion and certain countries rejected hepatitis B virus DNA testing for blood donation due to poor cost effectiveness. Genetic variability of hepatitis B virus constitutes a major challenge for diagnosis of hepatitis B virus infection, particularly with regard to hepatitis B virus surface antigen detection, antihepatitis B virus surface antigen quantification and nucleic acid amplification assays. The performances of hepatitis B virus surface antigen enzyme immunoassays in regard to genotype and surface antigen variability need to be further improved. Polyclonal antibody-based hepatitis B virus surface antigen enzyme immunoassays, although they cannot guarantee 100% sensitivity, demonstrate superior S gene mutant recognition to assays using monoclonal capture and tracer antibodies. Isolated antihepatitis B virus core reactivity is an unusual but frequent result, which requires a test algorithm for resolution and hepatitis B virus DNA detection with sensitive nucleic acid amplification assays in order to exclude occult hepatitis B virus infection.

Expert Rev Mol Diagn. 2005 Jan; 5(1):75-91.

Genetic variability of the S gene of hepatitis B virus: clinical and diagnostic impact

Weber B.

Laboratoires Réunis Junglinster, Luxembourg and Institute of Medical Virology,
University Hospital Frankfurt/Main, Germany. Web@labo.lu

The genetic variability of hepatitis B virus (HBV) represents a challenge for the sensitivity of immunologic and molecular based assays. Based on sequence divergence in the entire genome of >8%, HBV genomes have been classified into eight groups designated A to H. The genotypes of HBV have distinct geographical distributions. Although preliminary clinical studies seem to indicate that there is an association between HBV genotype and natural history of infection and response to antiviral therapy, further evaluations on larger collectives of patients are necessary to give a clearer picture of the subject. The analytical sensitivity of HBsAg and anti-HBs assays may be dependent on HBV genotype or subtype. The influence of genotypic variability on the sensitivity of nucleic acid amplification tests (NAT) has so far been poorly investigated. Preliminary results show that new real-time NAT detect genotypes A to G with an equal sensitivity. Different mechanisms intervening at the translational or post-translational level, including conformational changes, hydrophobic changes, insertion of basic residues and reduced synthesis or secretion of HBsAg may account solely or in conjunction for escape mutations to the immune response and to detection in HBsAg immunoassays. The clinical significance of S-gene mutants, needs in analogy to that of HBV genotypes, to be further investigated. HBV mutants are stable over time and can be transmitted horizontally or vertically. The sensitivity of HBsAg assays for mutant detection is continuously improved. Immunoassays based on polyclonal capture antibody show the highest sensitivity for the recognition of recombinant mutants or serum samples harboring mutant forms of HBsAg. However, they do not guarantee full sensitivity. Detection of HBsAg needs to be improved by the introduction of new HBsAg assays able to recognize so far described S-gene mutants and with a lower detection threshold than current immunoassays in order to detect smallest amounts of HBsAg in low level carriers. There is also a need for more complete epidemiological data on the prevalence of HBsAg mutants and strategies for the (differential) screening of mutants need to be developed and evaluated.

J Clin Virol. 2005 Feb; 32(2):102-112.

Detection of an acute asymptomatic HBsAg negative hepatitis B virus infection in a blood donor by HBV DNA testing

Weber B, Muhlbacher A, Melchior W.

Laboratoires Réunis, Junglinster, Centre Langwies, L-6131 Junglinster, Luxembourg.
web@labo.lu

The issue of HBV DNA screening on blood donations is controversially discussed since the economic impact of post-transfusion hepatitis B is expected to be relatively low. We report on a case of HBsAg negative unapparent acute HBV infection, which was detected by HBV NAT testing on 96-member maxi-pools with a commercially available NAT assay, which has a detection threshold of 3 IU/mL of plasma. The presence of an HBsAg escape mutant could be excluded by sequencing the amplified DNA. Follow-up testing showed the presence of an acute HBV infection (anti-HBc-IgM positive) and finally anti-HBs seroconversion. Although the reduction of the diagnostic window with NAT screening on maxi-pools may be relatively low, it may help to improve the residual risk of blood donation, especially in asymptomatic HBV infection, where the HBsAg positive period may be very short and low levels of circulating surface antigen are present. It would also permit to detect occult HBV infection in chronic carriers who are HBsAg negative. Since the viral load in chronic isolated anti-HBc positive carriers is low, there is a potential risk for failure of HBV DNA detection with pool-PCR in blood donors. Anti-HBc screening would reduce the residual risk.

J Clin Virol. 2005 Jan; 32(1):67-70.

Screening of HIV infection: role of molecular and immunological assays.

Weber B.

Laboratoires Réunis, ZI Langwies, L-6131 Junglinster, Luxembourg. web@labo.lu.

Due to technical improvements and new developments of immunological assays, the reliability of serological laboratory diagnosis of HIV infection has improved considerably and the residual risk, due to the diagnostic window for transfusion-transmitted HIV, has been reduced significantly. Through the addition of nucleic acid amplification tests (NAT) to blood donor screening, the residual risk can de

further decreased by up to 50%, depending on the sensitivity of the NAT protocol and whether individual or pooled blood donations are screened. In-house and commercially available NAT have been implemented in blood banks as HIV only or multiplexed HIV and hepatitis B or C virus assays. As an alternative to separate antigen and antibody screening, combined fourth-generation assays have been developed in 1997, and have achieved a high degree of sensitivity and specificity. Thus, they can replace stand-alone antigen and third-generation antibody assays. While they are used in the routine diagnostics of HIV infection in many countries throughout the world, they probably represent no alternative for NAT in blood-donor screening in industrialized countries. In the next few years, technical improvements will further simplify NAT screening. While there is still some potential to improve the detection threshold of NAT, the sensitivity of the antigen module of fourth-generation assays (a lowest concentration of 3-5 pg of p24 antigen) is probably very close to its technical limit.

Expert Rev Mol Diagn. 2006 May; 6(3):399-411.

A new automated fourth-generation HIV screening assay with sensitive antigen detection module and high specificity

Weber B.

New screening enzyme immunoassays, which permit the simultaneous detection of HIV antigens reduce the diagnostic window period between the time of immunodeficiency virus (HIV) infection and seroconversion. The VIDAS HIV DUO Ultra is an enzyme-linked fluorescent assay (ELFA) for the screening of HIV infection. It is performed with the fully automated VIDAS or mini-VIDAS instruments, which are so-called walk away systems. The detection limit is 3 pg of HIV-1 p24 Ag/mL serum. HIV antibody is detected with the same sensitivity as stand-alone third-generation antibody tests. The total incubation time is about 2 h. Results are calculated, interpreted, and printed by the VIDAS instrument. Usually, fourth-generation assays demand a special algorithm for the analysis of reactive samples. For the anti-HIV part of the assay, confirmation of reactivity should be done with an assay that lacks the p24-antigen detection module and when reactivity persists subsequently by immunoblot. For the p24-antigen part, confirmation of reactivity should be analyzed in an assay that lacks the anti-HIV detection part.

Methods Mol Biol. 2005; 304:245-255.

Fédération Européenne des Académies de Médecine

FEAM

Le 11 mai 2006 a eu lieu à Halle an der Saale la conférence de la FEAM où notre société a été représentée par son président.

Nous étions l'invité de la prestigieuse **Akademie Leopoldina** qui se définit comme suit:



Prof. Isabella Szrepanti et Prof. Luigi Frati de l'Université Sapiientia de Rome (de g. à dr.)

Die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina ist eine überregionale Gelehrten-gesellschaft mit gemeinnützigen Aufgaben und Zielen. Sie fordert inter- und transdisziplinäre Diskussionen durch öffentliche Symposien, Meetings, Vorträge, die Arbeit von Arbeitsgruppen, verbreitet wissenschaftliche Erkenntnisse, berät die Öffentlichkeit und politisch Verantwortliche durch Stellungnahmen zu gesellschaftlich relevanten Themen, fördert junge Wissenschaftlerinnen und Wissens-

chaftler, und sie betreibt wissenschaftshistorische Forschung. Ihr gehören 1220 Mitglieder in aller Welt an. Drei Viertel der Mitglieder kommen aus den Stammländern Deutschland, Schweiz und Österreich, ein Viertel aus weiteren ca. 30 Ländern. Zu Mitgliedern werden Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus naturwissenschaftlichen und medizinischen Disziplinen sowie aus den Kultur-, den Technik-, den empirischen Geistes-, Verhaltens- und Sozialwissenschaften gewählt, die sich durch bedeutende Leistungen ausgezeichnet haben. Unter den derzeit lebenden Nobelpreisträgern sind 34 Mitglieder der Leopoldina. Sie erhält ihre finanziellen Zuwendungen für die satzungsgemäßen Aufgaben zu 80 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und zu 20 Prozent vom Land Sachsen-Anhalt. Volker ter Meulen, seit 1985 Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina, seit 1998 einer ihrer Vizepräsidenten, ist seit 2003 deren Präsident. Er ist der erst 25. Präsident der Leopoldina in deren 354-jähriger Geschichte und die erste auswärtige Forscherpersönlichkeit, die der Leopoldina vorsteht, seit sie 1878 ihren ständigen Sitz in Halle an der Saale einnahm.

Les principaux sujets traités furent:

- Molecular Medicine, Quality Control and Access to Medical Care: Basics and Clinical Relevance;
- Molecular Biology in Medicine: Basic Aspects and Clinical Applications;
- Vaccines: Presentation of the recommendations of the EASEAC;
- Mental Health;
- Avian Flu;

Ci-joint quelques résumés des interventions les plus intéressantes:

Uncertainty, equity and access in medical care: Molecular medicine in the context of third party payment

Prof Stephen Harrison, School of Social Sciences, University of Manchester, UK

Very broadly, medical care can be paid for in two ways. 'Out of pocket payment' treats medical care in the same manner as most other commodities in contemporary economies; a consumer pays a supplier to provide that commodity. In contrast 'third party payment' arrangements consist of third parties (e.g. governments, insurance organisations) collecting resources from populations and providing resources (money or services) to subsets of those populations held to be entitled due to specified contingencies. Although medical care clearly can be, and often is, the subject of out of pocket payment. Most countries have long based their health policies on various forms of third party payment, most importantly tax-financed health services, social insurance and/or private health insurance .

Although explanations for the development of such third party payment systems need to incorporate the 'realpolitik' of particular historical moments, the logi-

cal rationale for such systems is also important. Uncertainty is clearly central to such a rationale; an individual is uncertain about both his / her future health state and the costs of addressing any ill-health. Insurance is a classic response to such uncertainties, and all third party payment systems for medical care can be seen as incorporating an insurance rationale. Additionally, however, the forms of third party payment that are predominant in European health care systems (i.e. tax-funding and social insurance) incorporate an equity rationale. Such a rationale recognises the inverse relationship between wealth and ill-health in populations; poorer people tend to be sicker, and vice versa. Under out of pocket payment, the sickest people would be least able to afford necessary health care, but third party payment pools resources in a way that allows these differences in 'health-chances' to be compensated to some extent.

One non-technical way of characterising contemporary developments in molecular medicine is as reducing uncertainty, principally by narrowing the range of diagnostic or treatment outcome probabilities. Thus genetic tests improve diagnostic predictions, whilst 'pharmacogenomics' aims at improving outcome prospects. It might be said, therefore, that such reductions in uncertainty to some extent undermine the insurance rationale for third party payment for medical care. If I know that I am not genetically predisposed to serious illnesses, I may be less willing to contribute resources to the pool that is allocated to persons who are predisposed; social solidarity may decline. In conditions of reduced uncertainty, the equity rationale becomes a more crucial legitimator of third party payment for medical care. The implications for health policy relate to both access and quality.

Access is important because the equity rationale depends on all groups in society perceiving that services are available if needed. In the contemporary UK health policy context, medical technologies that have been appraised as cost-effective by the National Institute of Health and Clinical Excellence ('NICE') are usually privileged in the sense that the NHS has a legal duty to fund them. Quality is intrinsically important but also politically important in a current UK policy context where various medical 'scandals', many highlighting poor quality of care, have been widely publicised.

Quality Control and Access to Medical - The German Perspective: Healthcare Quality through the Patient's Eye

*Prof Günter Ollenschläger, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin,
Gemeinsames Institut von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher
Bundesvereinigung, Wegelystr. 3, D-10623 Berlin-Charlottenburg*

(Email: ollenschlaeger@azq.de)

European national policy makers broadly agree on the core objectives that their health care systems should pursue: universal access for all citizens, effective care for better health outcomes, efficient use of resources, high-quality services and

responsiveness to patient concerns. Meanwhile health care systems across the world are concerned with continuity of care, avoidance of medical errors, patient safety, effective delivery of services, and avoiding excessive variations in practice. Germany, like many other countries, has implemented a national quality strategy, with guideline and health technology assessment programmes, accreditation systems, hospital quality management programmes for in- and out-patient care facilities and external assessments. World-wide, health professionals scramble to improve the quality of health care, focusing on everything from changing roles for a wide range of health workers, to mandatory nation wide quality control, disease management programmes, quality oriented allocation of resources, and „consumer involvement into health care decision making“. Against this background taking patients' ratings of health care quality into account might be helpful for consumer oriented policy making. By means of the Commonwealth Funds 2005 International Health Policy Survey of Sicker Adults in Six Countries, we are now able to discuss healthcare quality ratings from German patients' perspectives in an international context. The presentation will summarize the survey's results, and will give an overview on recent programmes and regulations aiming at systematic quality improvement of healthcare in Germany.

Mental Health in Europe: Managing change

*Dr Matt Muijen, Acting Regional Adviser for Mental Health,
Regional Office for Europe, World Health Organization*

In many countries mental health care is in the process of transformation. Direction of change is remarkably similar across the world, shifting from centralised medical care provided in large institutions to small scale evidence based services in the community. The scope of mental health activities now also covers mental health promotion, prevention and social inclusion. The governmental interest to address mental health issues is due to a number of factors:

The growing awareness of burden of disease, particularly depression, and the resulting personal suffering and negative impact on the economy;

The lack of capacity and poor quality of mental health services provided across Europe, in many countries still based on old asylums, and shaming countries; Human rights legislation, especially the European Declaration of Human Rights; Demands of the public, families and service users themselves for change.

The reform process incorporates the evidence in favour of new service models, which point towards strong advantages of community models as well as preferences of the public. However, each country has also to deal with unique local challenges that need to be addressed if change can be achieved. These include leadership and strategic vision, workforce numbers and competence, funding and the consequences of stigma and discrimination. In addition several pitfalls need to be avoided that have repeatedly impeded the implementation of good realistic

services. Moreover, poorer countries in particular face also international competition for their trained workforce, having to plan imaginative solutions to deal with inequalities.

Avian Influenza

Hans-Dieter Klenk, Institut für Virologie, Philipps-Universität Marburg

Influenza A viruses are indigenous to aquatic birds where they occur with a wide spectrum of variants defined by 16 hemagglutinin and 9 neuraminidase subtypes. The host barrier is not an insurmountable obstacle for influenza-A-viruses. Thus, they occasionally can be transmitted from aquatic birds to terrestrial birds and mammals with transient outbreaks of disease. On rare occasions, they adapt to the new species and establish thereby new virus lineages. Adaptation requires multiple mutations and it may involve gene reassortment after co-infection with another virus. By these mechanisms, viruses with new surface glycoproteins and therefore a distinct change in antigenicity are generated. If a new virus with such an antigenic shift occurs in man, it causes a pandemic. In the last century H1N1, H2N2, and H3N2 viruses caused pandemics in 1918, 1957, and 1968, respectively. In 1977, the H1H1 subtype re-emerged and co-circulates now in man with H3N2 and influenza-B-virus. More recently avian viruses of subtypes H5, H7, and H9 have been transmitted, but not yet adapted to man. This includes H5N1 viruses that have been circulating in South-East-Asia since 1997. Even though millions of poultry have been destroyed to eradicate the virus and vaccines have been introduced in some countries to protect the animals, the disease is not under control. In fact, after a major outbreak in wild waterfowl in China in 2005 the virus has expanded its territory rapidly over large parts of Asia, Europe, and Africa. The spread of infection in birds increases the opportunities for direct infection of humans and therefore the chances that the virus may adapt to man and cause a pandemic. H5N1 is therefore a major public health concern. Several measures can help to minimize this global risk. These include world-wide surveillance of human and animal influenza, containment of the spread in birds, development of new pandemic vaccination strategies, and development of new influenza drugs.

Henri Metz

In Memoriam Arthur Flies

(1911-2006)

Arthur Flies est né à Bettembourg le 22 septembre 1911. Il était 5^{ème} enfant de Angélique Walerich et de Jean-Pierre Flies, tous les deux issus de familles de viticulteurs respectivement de paysans depuis de nombreuses générations.



Après ses études universitaires en médecine générale à Montpellier et à Strasbourg, il ouvre son cabinet médical à Bettembourg. Pendant la guerre il est enrôlé de force et travaille dans des hôpitaux militaires allemands. En 1950, il épouse Monique Jentgen et en 1954 naît sa fille unique.

De 1951 à 1955, Arthur Flies se spécialise en pédiatrie. Après avoir acquit les bases théoriques à Bâle, il poursuit ses études à Munich et travaille au Kinderspital accueilli par le Dr Wiskott (spécialisé dans le traitement des méningites tuberculeuses chez l'enfant). En 1954 il est au Kinderspital de Zurich où il est élève du Professeur Guido Fanconi et du Dr Rossi. En avril 1954 il écrit dans une lettre: «Le Dr Rossi a étalé un savoir inouï. Il explique tout jusque dans les moindres détails ... Il paraît qu'on lui adresse des petits malades du cœur d'un peu partout. Je crois que j'ai eu beaucoup de chance de l'avoir rencontré».

De 1955 à 1988, le Dr Flies exerce comme pédiatre dans son cabinet médical à Luxembourg. Pendant toutes ces années, il prend part à de nombreux congrès pédiatriques organisés dans différents pays de l'Europe. Il continue de rencontrer le Dr Rossi en Suisse, la dernière fois en 1992. Le Dr Flies fut le pédiatre de la clinique Ste Thérèse où dès 1964, j'ai pu apprécier ses vastes connaissances en pédiatrie et ses talents de fin clinicien.

Il s'est investi beaucoup ensemble avec ses consoeurs Suzette Bové et Armande Putz pour la création de la clinique pédiatrique et il m'a aidé et encouragé pour mettre sur pied une unité de neuropédiatrie, geste pour lequel je lui dois une profonde reconnaissance.

Arthur Flies était un homme fort cultivé et j'ai pu apprécier sa fine dialectique et ses extraordinaires connaissances dans nos discussions philosophiques et scientifiques.

De 1988 à 2006, il consacra sa vie avec beaucoup de dévouement à son épouse (décédée en 1998), aux longues promenades, au jardinage et surtout à la lecture. Le thème principal de sa lecture restera la philosophie jusqu'à la fin de ses jours.

J'ai appris avec beaucoup de tristesse le 12 février de cette année son décès à Luxembourg, clinique Ste Thérèse. Il restera toujours présent dans nos souvenirs.

Henri Metz

La Folie à l'Opéra

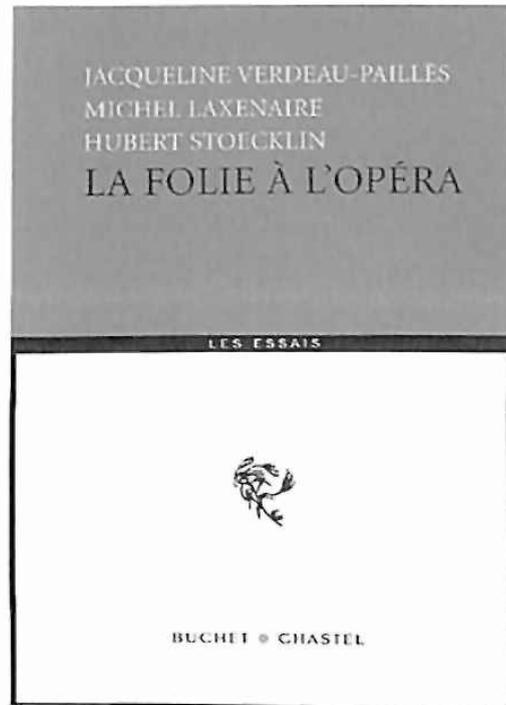
Jacqueline Verdeau-Paillès,
Michel Laxenaire, Hubert Stoecklin

496 pages, ISBN 2-283-02051-4, Editions
Buchet/Chastel, Paris 2005, 23 €.

Trois psychiatres, mélomanes érudits et passionnés d'opéras, nous invitent à un voyage musical, philosophique et clinique à travers différentes époques. Ils explorent la signification de la folie, à travers son expression littéraire et musicale, de l'âge baroque jusqu'au XX^e siècle.

Comme le souligne dans sa préface Jacques Conlon, conseiller artistique et chef d'orchestre permanent de l'Opéra National de Paris, le terme de folie est à entendre, non pas au sens clinique restreint de psychose, mais au sens de déraison et de démesure, de moments paroxystiques où les personnes deviennent profondément étrangères à la réalité qui les entoure.

La fascination qui se dégage de l'opéra est liée au fait que l'art lyrique permet au spectateur de vivre des expériences cathartiques, en participant affectivement à l'expression d'émotions excessives – amour-passion, haine, jalousie, envie, désir de vengeance, désir de puissance – et en s'identifiant à la destinée d'êtres hors du commun, qui réalisent sur scène les fantasmes et désirs inavouables cachés au fond de l'âme humaine. De ce fait, l'opéra contribue à l'élaboration imaginaire et symbolique de ces fantasmes. Telle est également la fonction du théâtre, mais l'opéra semble avoir un pouvoir cathartique supérieur parce qu'il amplifie les frissons d'émotions grâce au pouvoir ensorcelant de la voix et de la musique et grâce à sa capacité de lier le temps linéaire au temps cyclique. Les auteurs l'ont magistralement démontré en se basant sur des analyses d'œuvres et de personnages très bien documentées.



Les incursions dans l'histoire de la psychopathologie se combinent avec l'analyse historique et sociale pour nous faire comprendre le fonctionnement psychologique des sujets ayant perdu la raison, à travers leur environnement politique et socioculturel et à travers les représentations médicales et philosophiques qu'on se faisait de l'aliénation à l'époque baroque, classique, romantique et moderne. La nostalgie outrée de Didon, la séduction manipulatrice de la Reine de la Nuit, l'ambition funeste du couple Macbeth, la rêverie crépusculaire de Senta, l'idéalisme passionné de Don Quichotte, la culpabilité lancinante de Boris Godounov, l'hystérie meurtrière de Salomé, les errances de Jakob Lenz, tous ces états d'aliénation sont liés à la folie collective de leur siècle, mais s'enracinent en même temps dans les problématiques universelles de la condition humaine.

L'opéra n'est donc pas seulement un moyen d'évasion mais également un moyen de connaissance, permettant de percevoir sa propre réalité psychique et celle du monde politique et social d'une manière plus différenciée.

La convergence entre l'intrigue, l'expression émotionnelle des personnages et le style musical est démontrée au moyen d'analyses musicales très fouillées. Les thèmes choisis pour être mis en musique semblent avoir exercé une fascination particulière sur les compositeurs, puisqu'ils les ont souvent induits à transgresser les règles de leur art et explorer des formes nouvelles. Tout se passe comme si le caractère exceptionnel des événements et la démesure passionnelle étaient seulement traduisibles à travers l'excès musical. Les auteurs citent comme exemples les audaces d'Alban Berg et de Richard Strauss. L'on peut seulement regretter qu'il n'y ait pas d'extraits de notation musicale aux endroits les plus spectaculaires, ce qui aurait permis au lecteur de reproduire au piano les thèmes mélodiques exprimant la folie.

Le livre est très bien construit et écrit dans un style fluide. Il témoigne de la grande culture des auteurs. Les analyses psychologiques et psychopathologiques sont conduites avec une grande finesse et les descriptions des procédures stylistiques témoignent de connaissances approfondies en analyse musicale. Mais la plus grande qualité du livre réside dans le fait qu'il ne s'agit pas d'un ouvrage scientifique froid, mais que les auteurs l'ont écrit avec passion et amour, sachant communiquer leur envoûtement au lecteur, pour qu'il se laisse contaminer lui-même par la folie de l'opéra.

Lony Schiltz

Mechanical Sutures in Operations on the Esophagus & Gastroesophageal Junction

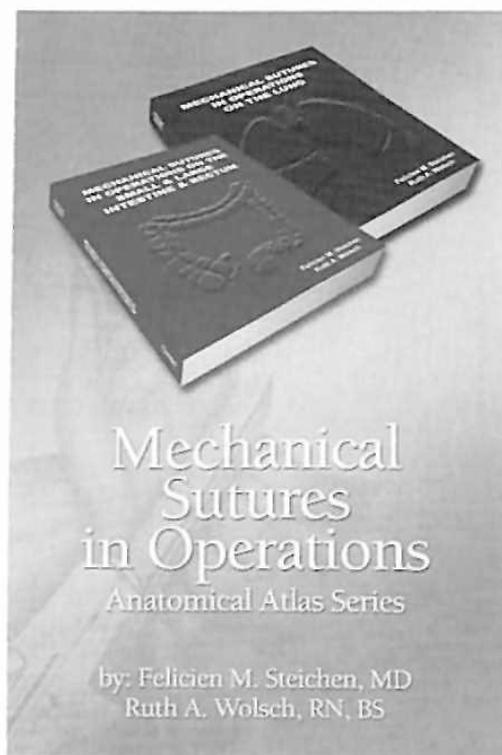
Félicien M. Steichen et Ruth A. Wolsch

227 pages, ISBN:0-9749358-6-7,
Ciné-Med, Inc. 127, Main Street North,
Woodbury, CT 06798, USA, US \$ 149,00
(2005).

***Mechanical Sutures in Operations
on the Lung***

Félicien M. Steichen et Ruth A. Wolsch

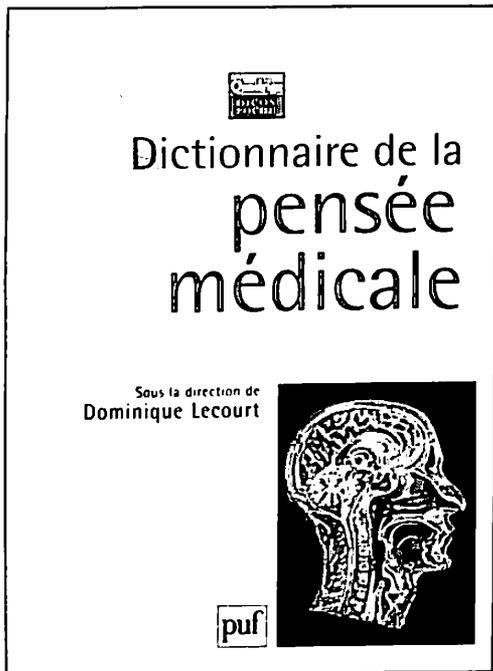
174 pages, ISBN 0-9749358-5-9,
Ciné-Med, Inc. 127, Main Street North,
Woodsbury, CT 06798, USA, US \$139,00
(2005).



Nous avons attiré l'attention ici même sur l'ouvrage: *Mechanical Sutures in Operations on the Small & Large Intestines & Rectum* des mêmes auteurs (Bull. Soc. Sci. Méd. No 1/2005). Les deux nouveaux volumes aussi se veulent des guides pour l'utilisation des agrafeuses en chirurgie conventionnelle à ciel ouvert ou en chirurgie vidéo-endoscopique.

Une brève introduction à chaque volume résume les principes, les considérations théoriques et pratiques à la base des interventions. Chaque image en couleur – il y en a 200 pour l'œsophage, couvrant 30 procédés opératoires, et 150 pour le poumon, couvrant 30 procédés également – attire d'emblée le regard sur l'essentiel du champ opératoire; puis se lit en bas de page le texte correspondant, concis et clair. Voici donc achevée une trilogie compacte, qui répond avec autorité et sans détours à bien des questions de technique pouvant se poser aux opérateurs. Pour les chirurgiens en voie de formation, surtout, l'intérêt en paraît inestimable.

Raymond Schaus



Dictionnaire de la pensée médicale

sous la direction de Dominique Lecourt

1270 pages, ISBN 2-13-053960-2,

Presses Universitaires de France,

Paris 2004, 45 €.

Sous la direction de Dominique Lecourt, professeur à l'Université de Paris 7, directeur du Centre Georges Canguilhem (qui promeut l'enseignement de la philosophie et de l'histoire des sciences) et président du Comité d'éthique de l'IRD (Institut Français pour le développement de la recherche scientifique sur les relations entre l'homme et son environnement dans la zone intertropicale), presque deux cents auteurs français

et étrangers, médecins, chirurgiens, pédiatres, psychologues, psychanalystes, vétérinaires, anthropologues, philosophes, nutritionnistes, biologistes, juristes, économistes et historiens, retracent sur 1270 pages l'histoire des concepts, des pratiques et des institutions de la médecine visant à réintégrer la pensée médicale du passé mais également du présent dans la culture générale.

Les sujets traités sous les aspects historique, anthropologique et philosophique sans oublier l'actualité vont de l'acharnement thérapeutique, de la bioéthique, du cancer, du don d'organe, de l'économie de la santé, de l'expérimentation humaine, de la guerre biologique, de l'hygiène, de l'immunothérapie, de la médecine libérale, des maladies émergentes, des névroses, de l'OMS, des plantes médicinales, du raisonnement médical, du sang contaminé, de la thérapie génique, des urgences, du vin en médecine aux zoonoses. Comme le précise le directeur de publication, c'est le champ de la médecine dans toute son extension qui est couvert par l'intermédiaire de quelque 2000 notions.

C'est un ouvrage indispensable à quiconque s'intéresse au passé, au présent et à l'avenir de la médecine.

Georges Theves

Die zivilen und militärischen Ärzte und Apotheker im Grossherzogtum Luxemburg

*Band 1/3 (A-G), Band 2/3 (H-R),
Band 3/3 (S-Z)*

Dr. Henri Kugener

*1341 Seiten, ISBN 13 978-2-9599882-1-9
(Gesamtausgabe), Eigenverlag,
Luxemburg 2005.*

Bereits 1995 hat Henri Kugener dem Publikum die Früchte langjähriger, minutiöser Nachforschungen über das Leben und das Werk der in Luxemburg tätigen Mediziner und Chirurgen von den Anfängen bis 1914 vorgestellt. Auf 769 Seiten wurden damals nicht weniger als 920 Ärzte und Chirurgen vom 13. bis Anfang des 20. Jahrhunderts vorgestellt (Siehe Bulletin SSM 2/1996, pp. 49-50).

Nun präsentiert Henri Kugener, der neben seinen fachärztlichen Tätigkeiten seit 2 Jahren ebenfalls Lehrbeauftragter an der Universität Luxemburg für das Fach Medizingeschichte ist, in 3 voluminösen Bänden auf 1780 Seiten, die Ende letzten Jahres im Eigenverlag erschienen sind, das gesamte Resultat seiner biographischen Recherchen: biographische Daten über mehr als 5000 Ärzte, Zahnärzte und Apotheker, die zwischen 1260 und 2005 hierzulande tätig waren, insbesondere Mediziner, die im Dienste der Garnison in der Festung Luxemburg lebten. Verzeichnet sind des Weiteren eine Reihe im Ausland praktizierender Mediziner, deren Wurzeln ins Großherzogtum reichen.

Der Autor geht in der Einleitung zu seinem Werk auf die Problematik eines biographischen Lexikons ein und zitiert zu Recht den Medizinhistoriker Jean-Charles Sournia mit den Worten: „*C'est sans doute la forme de lexique la plus difficile, celle qui expose l'auteur au plus grand nombre de critiques et d'indignation*“. Deshalb nimmt Henri Kugener bei lebenden Medizinern und Apothekern nur solche Daten auf, die in der Tagespresse, dem „Mémorial“ und dem „Bulletin d'information et Organe officiel de l'AMMD“ bereits publiziert wurden. Das Recherchieren lediglich in offiziellen Quellen birgt naturgemäß die Gefahr, dass bestimmte Daten nicht erfasst werden, was in vorliegender Publikation mit Sicherheit der Fall ist. Deshalb bittet der Autor seine geneigten Leser, ihm Fehlerquellen mitzuteilen.



Henri Kugener hat darauf verzichtet an alle im Lande und im Auslande lebenden Luxemburger Mediziner und Apotheker Fragebogen über ihre sozialen Zusammenhänge, ihre Studien, ihr Wirken und ihre Veröffentlichungen zu verschicken. Damit hätte theoretisch manches, was lückenhaft bleibt, ergänzt werden können. Doch bei der großen Zahl etablierter Frauen und Männer wäre es sicherlich schwierig geworden alle Aktiven und aus dem Berufsleben ausgetretene, besonders diejenigen, welche im Auslande leben, zu ermitteln. Dieser Schritt hätte sich doch als ein recht kostspieliger herausgestellt, bekanntlich können Historiker hierzulande kaum auf öffentliche Unterstützung rechnen. Erfahrungsgemäß übersteigt der Rücklauf solcher Umfragen auch kaum 30 bis 40%, manchmal sogar weniger, so dass die Ausbeute wahrscheinlich recht mager ausgefallen wäre.

Durch das Aufdecken oft scheinbar unwichtiger Geschehnisse in Tageszeitungen, wie Taufen, Heiraten, Inserate über ärztliche und pharmazeutische Tätigkeiten, gelingt es Henri Kugener, die Mediziner und Apotheker inmitten ihrer sozialen Strukturen zu zeigen. Die aufgezeigten Familienverhältnisse längst verstorbener Personen können, wie bei der ersten Ausgabe von 1995, zu weiteren sozialhistorischen Studien über die Herkunft des medizinischen Personals Luxemburgs anregen.

Das Gesamtwerk von Henri Kugener soll auch als Vorarbeit für spätere, medizinhistorisch interessierte Generationen dienen, die, auf dieser Arbeit aufbauend, mit sicherlich veränderten Fragestellungen Luxemburger Medizingeschichte schreiben können.

Das dreibändige Werk in limitierter Ausgabe ist beim Autor über das Internet henri@kugener.com oder telefonisch über die Nummer 22 62 26 zum Preis von 69 € erhältlich.

Georges Theves

