BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

2

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. M. Dicato FRCP (Edin.)

Vice-président: Prof. R. Wennig

Secrétaire général: Dr M. Keipes Trésorier: Dr R. Stein

Membres: Dr G. Berchem; Jacqueline Genoux-Hames

(pharmacienne); Prof. D. Droste;

Prof. H. Metz FRCP (Edin.); Prof. Cl. Muller; Prof. Ch. Pull; Dr M. Schroeder; Dr G. Theves;

Dr M. Rosch; 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: ++352 497 766 363 Fax: ++352 497 764 949 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. Berchem, CHL,

4, rue Barblé, L-1210 Luxembourg

E-mail: berchem.guy@chl.lu

Copyright 2010 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg.

Impression: saint-paul luxembourg

Sommaire

	Etude rétrospective-suivis de grossesses après Procréation Médicalement assistée (PMA) de 2001 à 2009 au Centre Hospitalier de Luxembourg (1ère partie)	
	Arendt J. et al.	247
	Etude rétrospective-suivis de grossesses après Procréation Médicalement assistée (PM de 2001 à 2009 au Centre Hospitalier de Luxembourg (2 ^e partie)	(A)
	Arendt J. et al.	257
•	Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). Case report and family history Dicato M. et al.	271
•	Early decompressive hemicraniectomy in fulminant herpes simplex encephalitis (correction)	
	Diederich NJ. et al.	279
•	Mise au point: Infection par Campylobacter Jejuni et Syndrome de Guillain-Barré Humbel RL.	283
	Evaluation de la prise en charge des patients diabétiques type II vis-à-vis des recommandations concernant les facteurs de risques cardiovasculaires et l'atteinte des valeurs cibles en médecine générale au Grand Duché de Luxembourg Stein R. et al.	289
	La Sécurité du Patient et le Programme Mammographie du Grand-Duché de Luxembourg: Prise en charge des cancers détectés par la mammographie. Etudes rétrospectives	
	Wagnon MC.	303
	De l'intérêt de limplantation d'un outil de surveillance des voies veineuses périphériques: l'échelle de Maddox modifiée	
	Kloster A. et al	315
•	Vignette historique: Un manuscrit astrologique et médical du 18 ^{ème} siècle Kugener H.	319
	Les publications des médecins, médecins dentistes, médecins vétérinaires, pharmacien et biologistes chimistes luxembourgeois dans les revues scientifiques à l'étranger	
•	In Memoriam Georges Erasme Muller Henri METZ	363
		303
•	Calendrier des conférences et présentations	365

Etude rétrospective – suivis de grossesses après Procréation Médicalement Assistée (PMA) de 2001 à 2009 au Centre Hospitalier de Luxembourg

(1re partie)

J.Arendt^a, C. Schilling^a, M.Peiffer^a, S. Ginter^a, AF Nahan^a, C Lemos^a, M Dubois^b, F Thonon^b, C Jouan^b, O Gaspard^b, ME Larcher^a, V Gomez^a, S Pereira^a, M Geimer^a,

Résumé:

Etude rétrospective portant sur 9 années de pratique de médecine de la reproduction au CHL. Sont visés les suivis des grossesses, les grossesses multiples, leurs complications, la durée des grossesses, le mode d'accouchement, le poids des nouveaux-nés et le devenir de leur état de santé jusqu'à l'âge de 2 années maximum. Les grossesses post fécondation in vitro (FIV) ou microinjection (ICSI) se compliquent plus souvent, les grossesses multiples sont plus fréquentes qu'après conception spontanée. Une première partie aborde l'ensemble du collectif, ensuite plusieurs groupes de suivis sont repris selon l'application de la méthode de PMA. Les résultats obtenus sont confrontés aux résultats de la littérature.

Mots clés: suivi de grossesses, malformations, grossesses multiples, prématurités

Abstract:

Retrospective study on a nine year ART practice focusing on pregnancy outcomes and multiple pregnancies, their complications, the gestational duration, delivery options, the new born weights and health statements til the age of two. Post ART pregnancies seem to have an increased complication rate; multiple births are more frequent than with spontaneous conception. The first chapter deals with the entire group. The second chapter analyses several sub-groups according to the ART method employed. The results are compared to publications in PubMed and Medline.

Key words: pregnancy out come, malformations, multiple pregnancies, prematurity

Peu de statistiques sont disponibles sur les résultats des enfants nés après PMA / FIV-ICSI et moins encore lorsqu'on considère les enfants conçus par méthode de FIV décentralisée c-à-d l'endroit de prélèvement ovocytaire et laboratoire de FIV sont situés à distance l'un de l'autre.

^a Service de stérilité et de Médecine de Reproduction du Centre Hospitalier de Luxembourg.

^b Service du Centre de PMA à l'hôpital de la Citadelle à Liège

Depuis la naissance de Louise Brown en 1978 à Born Hall (1) les premiers centres de FIV décentralisée s'étaient crées aux EU début 80. En Europe, l'exemple américain a été suivi aux Pays Bas à Rotterdam (2,3) avec des résultats comparables au centre destinataire.

A Luxembourg, nous profitons du CPMA de Liège (Hôpital de la Citadelle, Service du Pr JM Foidart, Pr M Dubois) de fin 1999 jusqu'au début de 2005. Notre laboratoire de PMA s'est ouvert en mars 2005.

Depuis l'utilisation de méthodes d'assistance médicale à la conception humaine, nous retrouvons des déroulements de grossesses plus compliquées et des naissances d'enfants à risque, liés essentiellement à la fréquence des grossesses multiples,

De nombreuses études montrent que les grossesses après traitement pour infertilité sont plus à risque pour leur évolution (4), une durée de la grossesse raccourcie, une augmentation des grossesses multiples, des retards de croissance, des prématurités plus nombreuses, une augmentation de l'hypotrophie fœtale ainsi de la mortalité périnatale. Les causes en sont l'âge de la mère, l'indication de l'infertilité, les antécédents de fausses couches (FCS), le stress, l'environnement socio-économique.(5,6,7,8,9)

A défaut de pouvoir comparer notre collectif à une population sans PMA au GDL, nous nous proposons de comparer nos données avec celles de la littérature.

Nous reprenons les détails des grossesses et des accouchements après PMA, toutes méthodes thérapeutiques confondues, suivies d'une stimulation ovarienne, avec ou sans transferts d'embryons frais ou congelés. Tous les enfants ont été suivis jusqu'à un maximum de 2 ans. (10)

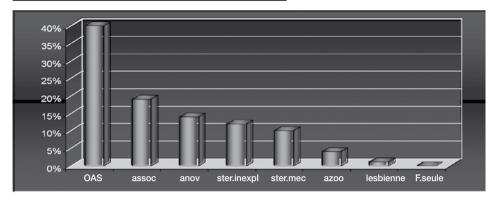
416 grossesses et 497 enfants sont répertoriés de 2000 à 2009. Malheureusement, le nombre de grossesses retenues ne fait pas le compte de toutes les grossesses obtenues en 9 années. Il ne nous est donc pas possible, et à regret, d'indiquer le nombre total d'accouchements ni le nombre d'enfants nés de PMA en cette période. L'inconvénient regrettable est dû soit à un défaut de communication des données soit – pour un petit nombre- à des perdus de vue.

Les questions posées sont recueillies d'une part des dossiers de naissance, d'autre part -pour beaucoup- par téléphone. Les auteurs sont conscients du risque d'indiscrétion et de l'agressivité de cette méthode de recueil pouvant réveiller les douleurs enfouies vécues après perte de grossesse ou perte de l'enfant tant attendu.

Les indications de stimulations ovariennes

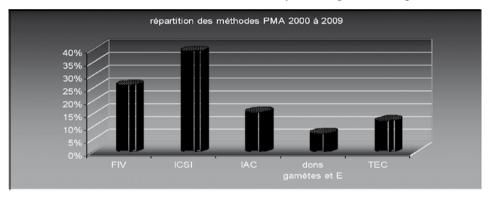
Depuis des années, les indications masculines prennent la prévalence. Voir les indications en PMA (**tableau 1**)*

Les Indications en PMA 2000 à 2009

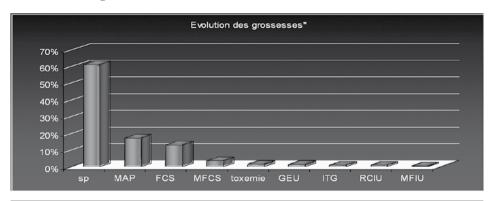


Répartition des méthodes (tableau 2)

Avec la prévalence des indications masculines, la microinjection du spermatozoïde dans l'ovule (ICSI) demeure la méthode la plus utilisée en PMA, suivis de la fécondation in vitro (FIV) et du transfert des embryons congelés/décongelés (TEC).



Evolution des grossesses (tableau 3)*



*OAS = oligosthénospermie, anov= anovulation, ster.mec= stérilité mécanique ou tubaire, azoo = azoospermie, lesbiennes= couple de..., F seule= femme seule

20 cas de SHO soit 4,1% de patientes ont été hospitalisées après leur stimulation ovarienne essentiellement pour douleurs abdominales ou malaise post transfert. Il s'agit de suite de FIV. Il n'y a pas eu de syndrome hyperstimulation hors FIV. Bien que leur état ne cadre pas toujours avec la définition d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), nous les retiendront comme tel pour cause d'hospitalisation. Parmi elles, 65% ont été enceintes. 2 patientes sont restées hospitalisées plus de 3 semaines soit 0,4%. Leur état correspondait à la classification Golan III- IV du syndrome d'hyperstimulation ovarienne. (32) La suite des grossesses n'a pas posé de problème particulier et les enfants sont bien portants. L'incidence en littérature indique des chiffres variables selon le degré de gravité du syndrome, 8–23% pour les formes légères, 1–7% pour les formes modérées et 1–10% pour les formes graves (32,33).

Taux de grossesses multiples

Dans notre collectif, toute PMA confondue, nous comptons 70 grossesses multiples soit 17%, dont 16% de grossesses gémellaires et 1% de grossesses triples. Le registre national danois sur la FIV de 1994 à 1995 rapporte 24,3% de jumeaux, 1,8% de triplés (11,12)

Taux de prématurité

Dans notre collectif, 5% naissent avant 32 SA, et 29% entre 32 et 37 SA soit un taux total des prématurés de 34% sur 348 naissances.

Le nombre d'enfants pesant moins que la 10^e Percentile à la naissance est de 8,8%.

Les taux de grandes prématurités sont très variables d'un pays à l'autre: 19% en Australie, 12% en France (13) Selon un registre suédois reprenant les enfants issus de FIV, les enfants nés avant 36+6 semaines, à croissance proportionnelle, se compte par 21,4% (extrêmes 26+5 à 36+6 semaines) contre 30,3% dans une population normale dans Bergh et al. (14,15)

Dans une publication reprenant 12 études, Helmhorst et al. retrouve seulement un maximum 2,1% de grands prématurés avant 32 SA et un maximum de 15% de naissance avant la 37° SA. Pour lui, le risque relatif de prématurité et de petit poids à la naissance est comparable pour les jumeaux après FIV à la conception spontanée. (16)

Taux de malformations:

15 malformations sont comptées soit 3,1% des naissances. Ce taux est comparable à celui retrouvé après grossesses spontanées qui est de 6% selon l'OMS.(38) Les différentes formes sont passées en revue à l'analyse de s méthodes de PMA. Nous déplorons 5 décès soit 1% sur 487 n.n contre 1,8% au GDL, taux le plus bas en Europe (39)

^{*} sp = sans particularité, MAP= menace d'accouchement prématuré, FCS= fausse couche spontané, MFCS = menace de FCS, GEU= grossesse extra utérine, ITG= interruption thérapeutique de grossesse, RCIU= retard de croissance intra-utérin, MFIU= Mort fœtale in utero

Taux de retard de croissance:

Le taux moyen des prématurés à poids inférieurs à la 10° Percentile est de 8,8% pour notre collectif et se répartissent comme suit:

FIV 13,8%, ICSI 9,8%, IAC 4,3%, dons de gamètes et d'embryons 7,4%. Les détails sont repris sous chaque rubrique. Le terrain particulier associant fréquemment âge maternel élevé, lourds antécédents obstétricaux comme les FCS, la prématurité, l'hypotrophie, l'hypertension artérielle (HTA), IMC élevé, tabagisme expliquent ces complications gravidiques. (17)

Taux de mortalité périnatale

Nous reprenons dans ce chapitre autant les morts fœtales in utero que les décès survenus dans la période postnatale jusqu'au 7e jour. Ce taux est de 2%o pour la grossesses simple et de 16%o pour les grossesses gémellaires, 0 décès dans les grossesses triples dans notre collectif. Pour une population générale au GDL, ce taux se situe autour de 7,4%o en 2008 pour les grossesses simples (34) contre une variation régionale en France de 8,6%o à 12%o, 7,8%o en Belgique, (grossesses gémellaires 46,8%o, grossesses triples 82,6%o), 4,5%o en moyenne en Europe (25 pays) (35,39) En PMA, la mortinatalité, en général, semble plus élevée avec 18,6%o liée surtout à l'issu des grossesses multiples et à la prématurité.(36,39)

Le taux de fausses couches

Le taux de FCS dans le collectif étudié est de 13% pour une moyenne d'âge maternel de 34,4 ans contre 15% après conception spontanée. (18)

Ce taux est donc inférieur au 29,9% et de 26,6% rapporté dans la littérature (19,20) Ils sont comparables aux taux de FCS après conception naturelle. (21,11)

Comme d'autres, nos retrouvons une augmentation du taux de FCS avec l'âge maternel. La moyenne d'âge des patientes demandant une assistance médicale à la conception est chez nous de 32,2 années, alors que celle des FCS est de 34,4 années.

La moyenne d'âge des femmes donnant naissance après conception naturelle est de 28 années dans nos régions (22) Il faut prendre en compte l'augmentation du risque des anomalies chromosomiques avec l'âge maternel. Ainsi le risque de FCS n'a pas de rapport avec la manipulation des gamètes. (23) Il ne semble pas y avoir de relation précise entre FCS et indications en PMA ni avec les médicaments utilisés. Par contre, le risque de FCS est significativement plus élevé pour les femmes à ovaires micropolykystiques (OMPK), surtout après traitement au citrate de clomifène. (24)

Grossesses extra -utérines.

1,2% dans notre collectif. Elles surviennent dans 1%-2% des grossesses spontanées (25) Ce taux monte à 5% après PMA, voir même à 20-30% chez des femmes

avec trompes endommagées, après chirurgie ou atcd GEU, p ex. Cet argument conduit à suggérer une stérilisation tubaire ou une salpingectomie avant toute PMA (26,37)

Embryons frais et Embryons décongelés

Les grossesses sont plus fréquentes après transfert d'embryons frais qu'après embryons décongelés, 84% contre 16% dans notre étude. Aucune anomalie du développement staturo-pondérale ou psychomoteur, ni des performances intellectuelles n'a été rapportée. (27)

Grossesses multiples «rêve des patients, hantise des médecins»

Les grossesses multiples engendrent presque toujours des effets défavorables autant sur le déroulement de la grossesse que sur son terme et son mode d'accouchement. Le taux de malformations majeures serait plus élevé que dans la population générale qui est de 1–4%. Le taux variable en Europe est d'environ 30% en cas de PMA. Il a des répercussions médicales importantes en exposant à des risques plus élevés de mortalité, morbidité, de séquelles à long terme par rapport aux grossesses uniques (28,29)

En comparaison, les données les plus récentes de FIVNAT-France 2004 comptent 1,34% pour les grossesses triples et le taux de grossesses doubles reste stable en FIV à 25,5%.(30,31)

Notre politique de transfert d'embryons se limite en moyenne à 2,05. 70 grossesses multiples sont enregistrées dans le collectif à l'étude soit un taux de 17% sur l'ensemble du collectif étudié. 4 nouveaux-nés sont décédés peu après leur naissance, tous étaient hypotrophes (<5e percentile), un seul avait en plus une hydrocéphalie. Un enfant souffre de leucomalacie périventrivulaire et 2 jumeaux frère/sœur sont porteurs d'une syndactylie bilatérale aux orteils.

Discussion

Seulement 0,8% des enfants naissent après PMA au Luxembourg contre 1–3% dans le monde occidental. L'immense majorité ne présente aucun problème à la naissance malgré les problèmes d'infertilité de leurs parents. L'intérêt de cette étude est de comparer, les résultats de suivis des grossesses issues de nos méthodes de PMA aux données de la littérature. Dans l'ensemble, les rapports concernant FIV et ICSI sont plutôt rassurants- moins de complications gravidiques et obstétricales, moins de grossesses multiples, une prématurité comparable à la population générale. Les FCS ne sont pas augmentées. Il n'y a pas de consensus claire sur un risque de malformation plus élevé pour les enfants conçus par aide médicale, bien que le risque semble légèrement plus élevé, éventuellement lié au contexte génétique mal exploré des parents. De même, le déroulement de grossesse est souvent perturbé. Les grossesses multiples ne se compliquent pas davantage par rapport aux grossesses multiples spontanées. Néanmoins dans le contexte de la PMA, il faut tenir compte de l'âge de la mère souvent plus avancé que dans la population

générale, de l'indication, parfois extrême, à la PMA, plus que des méthodes et des manipulations appliquées qui ne semblent pas en faute.

L'étude reste à prolonger à long terme, sur le devenir psychologique des enfants, mais également du rapport de ces enfants avec leurs parents.

Conclusions

Notre collectif restreint reste compatible avec les données d'une population générale. Le taux de grossesses multiples est au total acceptable bien que méritant une révision à la baisse. Nous maintenons le transfert de 2 embryons en moyenne comme en France puisque le transfert d'un seul embryon n'a pas encore prouvé son efficacité à réduire le nombre de grossesses multiples dans une population non sélectionnée (40) Ceux-ci sont davantage la conséquence de stimulation ovarienne hors FIV. De toute façon, un changement de cette attitude nécessitera une adaptation du programme des indications et de congélation des embryons et du nombre de prélèvements ovocytaires autorisé.

Références: 1^{re} partie

- 1 Steptoe, P. C., Edwards, R. G. «Birth after the reimplantation of a human embryo. Lancet. 19782: 366.
- 2 Jansen CAM, van Beek JJ, Verhoeff A, Alberda AT, Zeilmaker GH. *In vitro fertilization and embryo transfer with transport of oocytes*. Lancet. 1986; i: 676
- 3 Leerentveld RA, Jannssen-Caspers HAB, van Os HC, SCholtes MCW, Wladimiroff JW, Zeilmaker GH: *Transport in vitro fertilization and embryo transfer*. Hum Reprod 1986; S1:28
- 4 Olivennes F, Rufat P, AndreB, Pourade A, Quiros MC, Frydman R. *The increased risk of complication observed in singleton pregnancies resulting from IVF does not seem to be related to the IVF method itself.* Hum Reprod 1993, 8: 1297–300
- 5 Hack M, Breslau N, Weissman B, Aram D, Klein N, Borawski E. *Effect of very low birth weight and subnormal heads size on cognitive abilities at school age.* N Engl J Med, 1991, Jul 25:325(4): 231–7
- 6 *Données épidémiologiques sur la grande prématurité* M Kaminski et G. Bréart, JTA 1997 Néonatolgie, Grande prématurité
- 7 Adams M.M., Sarno A.P., Harlass F.E., Rawlings J.S., Read J.A.: *Risk factors for preterm delivery in a healthy cohort.* Epidemiology, 1995, 6: 525–32.
- 8 Wennerholm U–B, A Bergh CH. *Outcome of IVF pregnancies, Fetal and Maternal Medicine review*, Cambridge University Press: 2004; 15:1: 27–57

- 9 Germond, M., Urner, F., Chanson, A., Primi, M.P., Wirthner, D. and Senn, A. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The cumulated singleton/twin delivery rates per oocyte pick-up. FIVNAT-CH Hum Reprod, 2004; 19, 2442–2444
- 10 Westergaard HB, Trangerg-Johansen AM, Erb K, Nyboe Andersen A. Danish National IVF Registry 1994 and 1995. *Treatment, pregnancy outcome and complications during pregnancy*
- 11 Pinborg A Loft, L Schmidt, G Greisen, S Rasmussen, A Nyboe Andersen, Neurological sequelae in twins born after assisted conception: controlled national cohort study. BMJ 2004;329:311
- 12 Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica 2000, Vol. 79, No. 5, Pages 384–389
- 13 BMJ Clin Res Ed. *High incidence of preterm births and early losses in pregnancy after IVF*. Australian IVF collaborative group. 1985:91; 1160–3
- 14 Bergh T, Ericson A, Hillensjo T, Nygren KG, Wennerholm UB. *Deliveries and children born after IVF in Sweden 1982–1995: a retrospective cohort study.* Lancet. 1999; 354: 1579–85
- 15 Schieve LA, Meikle SF, Fere C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. N Engl J Med, 2002: 346, 731–37
- 16 Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, Keirse MJNC. *Perinatal out-come of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies*. BMJ vol. 328, 2004, (1): 261–64
- 17 Guyon F, Horovitz J Congrès Bordeaux 2000. Les Retards de croissance intra -utérins: Place des RCIU en Obstétrique et Définition clinique.
- 18 Blanc B, Bohec C, Cravello L, Roger V, Bretelle F, Rondo I, Capelle M, Agostini A. Fausses couches à répétition: quel bilan en 2005? Place des nouveaux traitements. JTA 2005
- 19 Seppala M, *The World collaborative Report on IVF and Embryo replacement: current rate of art in 1.1984*. Am. NY Sci 442; 1985, 558–63
- 20 Balen AH, Tan SL, Jacobs HS. *Hypersecretion of luteinising hormone- a significant cause of subfertility and miscarriage* BJOG 993; 100: 1082–9
- 21 Steer C, Campell S, Davies M, Mason B, Collins W. *Spontanous abortion rates after natural and assisted conception* BMJ 1989; 299: 1317–8
- 22 Office of population and census studies. Series FMI. London: HMSO, 1988
- 23 Lower AM, Mulcahy MT, Yovich JL, Chromosome abnormalities detected in chorionic villus biopsies of failing pregnancies in subfertile population. BJO 1991, 98; 1228–33

- 24 Balen AH, Tan SL, MacDougall J, Jacobs AS *Miscarriage rates following IVF and increased in women with PCOS and reduced by pituitary desensitation with buserilin.* Hum Reprod 1993; 8: 959–64.
- 25 www.ulpmed.ustrasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/obstetrique/grossesse_extra-uterine.pdf
- 26 Dubuisson JB, Morice P, Chapron C, De Gaiffier A, Mouelhi T: Salpingectomy, the laparoscopic surgical choice for ectopic pregnancy. Hum Reprod 1996
- 27 Wennerholm U, Hamberger L, Nilsson L, Wennergren M, Wiland M, Bergh *C, Obstetric and perinatal out-come of children conceived from cryopreserved embryos.* Hum Reprod 1997; 12: 1819–25
- 28 Buttendijk S. *IVF pregnancies: outcome and follow –up. 2000.* Doctoral thesis, University of Leiden
- 29 Barrat J, Leger D. Avenir des grossesses obtenues après stimulation de l'ovulation. A propos d e519 grossesses. J Gyn Obstet Biol Reprod 1979,8, 333–42
- 30 Belaisch-Allart J, Mayanga J. Grossesses multiples après FIV / ICSI. JTA 2006
- 31 Belaisch -Allart J, de Mouzon, JL Pouly, JP. FIVNAT préparé par J Ayel *Grossesses gémellaires après AMP*, Gynecol Obstet Fertil, 2005.
- 32 Golan A, Ron-El R, Herman A. *Nouvelle Classification*. *ESHRE 2004*. Obstet Gynecol Surv 1989; 44: 430–440
- 33 Van Dop P, *Epidiomology and primary risk factors for ovarian hyperstimulation syndrome, dans Ovarian hyperstimulation syndrome* ed by Gerris, A Delvigne, F Olivennes P. 7–11
- 34 http://www.statistiques.public.lu
- 35 INSEE. juillet 2007. Mortalité périnatale. Objectif 45
- 36 Rufat P, Olivennes F, De Mouzon J, Dehan M, Frydman R. *Task force report on the out-come of pregnancies and children conceived by IVF (France: 1987 to 1989.* Fert Steril. 1994; 61:324–30
- 37 Claussen I: Conservative versus radical surgery for tubal pregnancy: a review. Act Obstet Gyn Scand. 1996; 75: 8–12
- 38 *OMS Malformations congénitales*. Rapport du Secrétariat EB125/7 du 14 mai 2009
- 39 Statnews n°16/2009 du 4.5.2009
- 40 Aafke P, Van Montfoort A, Audrey A, Fiddelers A, Demoulin J.C.M., Evers J LH. *The experience with elective single embryo transfer (eSET) in the Neteherlands*. Réf en Gyn Obstet vol12: n°2,145–50

Etude rétrospective – suivis de grossesses après Procréation Médicalement Assistée (PMA) de 2001 à 2009 au Centre Hospitalier de Luxembourg

(2^e partie)

J.Arendt^a, C. Schilling^a, M.Peiffer^a, S. Ginter^a, AF Nahanb, C Lemosb, M Duboisb, F Thononb, C Jouanb, O Gaspardb, ME Larcher^a, V Gomez^a, S Pereira^a, M Geimer^a,

Résumé:

La première partie de cette étude analyse l'ensemble de l'activité PMA au CHL de 2000 à 2009. La deuxième partie reprend les méthodes une par une et leurs effets sur le suivi des grossesses, leurs complications, sur les nouveaux-nés et leur état. Nos résultats ainsi que ceux de la littérature montrent que le traitement mené sous de bonnes conditions médicales et biologiques comporte des risques acceptables. Les grossesses multiples restent la complication la plus fréquente surtout hors FIV. Elles sont reprises à part ainsi que les grossesses après don de gamètes et don d'embryons.

Mots clés: FIV, ICSI, IAC, grossesses gémellaires, triples, don de gamètes et don d'embryons

Abstract:

The first chapter analyses the ART methods of the Centre Hospitalier of Luxembourg, in the department of reproductive medicine between 2001 and 2009. The second chapter examines the techniques individually, their influence on pregnancy outcomes, the complications on offsprings and their health. The results coincide with literature in that risks are acceptable as long as good medical and biological conditions are maintained. Multiple pregnancies remain the most frequent complication, particularly once out of IVF. These are analysed separately as well as the pregnancies after egg and semen donation.

Key words: IVF, ICSI, IUI, twin pregnancies, triplets, germ cell donation, egg donation.

Depuis mars 2005, nous disposons de notre propre laboratoire de conception médicalement assistée, le seul installé au Grand Duché de Luxembourg. Auparavant, nos patients ont bénéficié d'un programme de transport FIV en collaboration avec le laboratoire du Centre de PMA à l'Hôpital de la Citadelle à Liège. Les résultats obtenus en terme de grossesses furent identiques à ceux du CPMA même ou à d'autres centres en Belgique. (1)

^a Service de stérilité et de Médecine de Reproduction du Centre Hospitalier de Luxembourg.

^b Service du Centre de PMA à l'hôpital de la Citadelle à Liège

L'apport démographique de la PMA – à l'examen de ces données – est insignifiant au GDL puis que sur l'ensemble des accouchements entre 2001 et 2009, l'impact est seulement de 0,8% alors qu'il s'élève à 1,5 à 2% dans les pays voisins. En 9 années les taux de naissances (take home baby rate) s'élève à 27,8% par prélèvement ovocytaire et de 32,1% par transfert, resp. les taux de grossesses à 23,7% par prélèvement et à 27,4% par transfert. FIVNAT rapporte entre 1994 et 2002 des taux de 18,8% à 21,7% pour les grossesses et naissances par ponction et 24,2% à 26,8% par transfert. (2)

	Tx par ponction	Tx par transfert
grossesses	23,70%	27,40%
naissances	27,80%	32,10%
gross FIVNAT	18,80%	24,20%
naissFIVNAT	21,70%	26,80%

Nous avons essayé de faire le point sur les grossesses obtenues après FIV /ICSI d'après les données de la littérature, de revoir les grossesses multiples ainsi que les grossesses issues de don de gamètes et de don d'embryons.

La FIV classique

Sur 131 naissances après transfert d'embryons en FIV, 76% des embryons frais sont placés immédiatement, c-à-d 2-3 jours après conception, alors que 14% après congélation/décongélation sont replacés/transférés au bout d'un délai choisi par le couple. A noter que la moyenne est de 2,05 embryons frais replacés.

2 enfants décèdent de prématurité, après naissance à 34+6 semaines d'aménorrhée resp. 24+2 semaines. 1 interruption médicale de grossesse (ITG ou IMG) est pratiquée pour trisomie 18,

1 enfant naît avec un mégauretère qui ne nécessite pas de traitement particulier, soit 2% de malformations en FIV dans notre collectif contre 1,9% rapporté en FIV par la littérature (3,4) Dans une étude américaine faite dans 10 états sur 13500 enfants, il n'y a pas d'augmentation des malformations par FIV ni en ICSI (5,6) D'autres études prétendent le contraire. L'origine de la différence en est peut être la définition exacte d'une malformation qui pose problème. Il est ainsi difficile de comparer avec les données de la littérature. Nous comprendrons sous ce terme toute anomalie physique, mineure ou majeure, rapportée par les parents.

Les prématurités et Retards de croissance intra -utérins (RwCIU) en FIV

4,7% naissent avant 32 semaines d'aménorrhée et 22,1% avant 37 semaines. Mesuré à la 10^e percentile sur la courbe de référence entre âge de grossesse et poids de l'enfant, nous calculons un taux de 13,8%.

Le registre danois note 13,8% en FIV et de 9,8% en ICSI de prématurés contre 23,6% en population générale (6,7)

Transfert d'embryons frais resp. décongelés

Que les enfants soient issus d'embryons frais ou décongelés leur poids moyen est de -2932g resp. 3045g - ainsi que la moyenne des durées de grossesses -37+6 resp. 38+2 semaines sont superposables. Statistiquement il n'y a aucune différence.

Le taux de fausses couches spontanées (FCS) après FIV est de 14% pour les grossesses issus d'embryons frais et 3% pour les décongelés transférés..

Une large étude suédoise sur 200 groupes de part le monde rapporte un taux de FCS de 29,9% sur 1084 grossesses avec 1,5% de malformations congénitales comparables aux taux après conceptions naturelles(8)

Les grossesses multiples

En FIV, les grossesses gémellaires sont comptées à 18%. Il n'y a pas de grossesse de plus haut rang. 47% naissent après la 37^e semaine, 41% entre 32 et 37 semaines et 12% avant la 32^e semaine.

Selon FIVNAT et AUDIPOG, 20% des grossesses après FIV sont gémellaires et 3,4% sont triples (4, 9,10, 11)

Les modes d'accouchement pour 131 enfants

52% naissent par voie basse, 9% ont bénéficié d'une extraction instrumentale et 24% des mères ont subi une césarienne. Les indications des césariennes sont la grossesse multiple (60%), une présentation dystocique du fœtus, l'absence de dilatation cervicale, la dystocie foeto-pelvienne ou bien, la convenance personnelle pour grossesse précieuse.

D'après De Neubourg et al, le devenir périnatal des enfants nés après transfert mono-embryonnaire en FIV-ICSI n'est pas péjoratif par rapport aux enfants conçus spontanément. (12) Selon FIVNAT 54% des grossesses multiples se terminent par une césarienne (13)

Répartition des sexes en FIV

Le nombre de garçons et de filles est strictement identique en embryons frais et embryons décongelés dans notre collectif et avec une variation non significative selon les données de la littérature.

La période postnatale immédiate

Des 106 enfants répertoriés en FIV, 86% restent auprès de leur mère en chambre et 14% sont transférés en service de surveillance néonatale pour hypotrophie, prématurité, souffrance fœtale ou pour simples surveillances diverses. 3 enfants y décèdent.

Les malformations après FIV

Comme seule anomalie dans le groupe FIV, nous déplorons une interruption thérapeutique de la grossesse (ITG) pour syndrome d'Edwards (trisomie 18)

Initialement, la majorité des articles portant sur la FIV classique entre 1985 et 1999 conclut à l'absence d'augmentation significative des malformations. (14)

Depuis 2000, Bonduelle et al a retrouvé un risque trois fois plus élevé de non fermeture du tube neural, d'atrésie de l'œsophage et d'omphalocèle (15)

Des études apparues plus tard, en 2002 et 2005, par contre, ne montrent plus de différence avec la population générale (16,17, 18) En FIV classique, les enfants issus de transfert d'embryons congelés ne semblent pas avoir plus de malformations que les enfants après conception spontanée. 2 études l'une française, l'autre britannique de 1987 à 1992 trouvent des résultats semblables entre enfants issus d'embryons congelés/décongelés et enfants après transfert frais. (20,21)

La FIV-ICSI

174 enfants sont nés après FIV-ICSI dans notre collectif. Comme pour la FIV, le nombre de grossesses multiples est assez élevé avec 20% dont 1 grossesse triple soit 0,5%. 15% naissent avant 37 SA et 3,3% avant la 32° SA. 30% des enfants de grossesses multiples naissant avant 37 SA.

5,3% portaient une malformation dont 2 une anomalie chromosomique (syndrome de Turner, syndrome de Down) pouvant être imputées, éventuellement, à l'âge des mères. Elles représentent 4,2%.

La littérature rapporte 29,7% de grossesses multiples en ICSI avec une moyenne de durée de gestation de 35+7 SA. 1 seule cryptorchidie a été retrouvée dans notre collectif, alors qu'elle n'est rapportée que par une seule autre étude (23) Dans cette étude marseillaise, les auteurs notent sur 178 grossesses et 111 enfants 29,7% de grossesses multiples. L'âge gestationnel moyen à la naissance est de 38,7 semaines d'aménorrhée (SA) en cas de grossesses simples, de 35,7 SA en cas de grossesses multiples. Le taux de prématurité totale avant 35 SA est de 9,6%. 7 anomalies ont été constatées chez les enfants, l'un des garçons est porteur d'une cryptorchidie bilatérale avec hypotrophie testiculaire très sévère.

Les études indiquent que l'ICSI augmentent légèrement la fréquence d'aneuploïdies chromosomiques de novo (0,6% vs 0,2%), des anomalies structurelles autosomiques (0,4% vs 0,07%) susceptibles d'être imputées à l'infertilité paternelle. (24,25)

L'équipe bruxelloise note que les malformations dans la population générale s'élèvent à 1–4%, alors que les malformations majeures dans notre collectif révèle un taux de 3,7% dans les grossesses multiples.

La durée moyenne de la grossesse.

La durée ne montre pas de différence entre grossesses issues d'embryons frais ou décongelés – 37+3 SA vs 38+3 SA. 3,3% des enfants naissent avant 32 semaines et 15% des enfants voient le jour entre 32 et 37 semaines. Cette dernière constatation de notre collectif concerne 30% des grossesses multiples.

Poids des enfants à la naissance

La moyenne des poids des enfants est sensiblement la même pour les enfants issus d'embryons frais que pour ceux d'embryons décongelés – 2851 g vs 2683 g.

79% des enfants sont restés auprès de leur mère en chambre et 21% ont dû être transférés en surveillance néonatale. 3 y décèdent.

Les malformations constatées

2 interruptions thérapeutiques de grossesse concernent des malformations chromosomiques soit 1,1% du collectif (trisomie 21, dysgénésie gonadique (Turner). Une mort fœtale in utero (MFIU) après grossesse sur ICSI est due à l'hypotrophie fœtale majeure dans une grossesse gémellaire.

Nous constatons 2 hernies inguinales bilatérales, 1 apraxie oculomotrice, 1 pied bot, 1 cryptorchidie, 1 reflux vésico-urétéral, soit 5,2% du collectif. 2 jumeaux de la même famille ont montré une syndactylie bilatérale des orteils. Les malformations sont à considérer comme mineures puisque restées sans suite et sans séquelle psycho-motrice

Les publications sur le sujet concluent soit à l'absence d'augmentation des malformations majeures, soit à une augmentation modérée. En revanche, on ne retrouve plus d'anomalie chromosomique, par contre on note un peu plus de malformations en ICSI chez les enfants dont le père souffre d'une oligospermie (25,26)

Le groupe bruxellois de la VUB rapporte en 2002 une découverte plus fréquente de certaines anomalies génétiques avec des enfants atteints du syndrome d'Angelman, du syndrome de Beckwith-Wiedemann et de rétinoblastome. Cette constatation est confirmée par d'autres études (16,21, 22)

FCS

21 fausses couches sont à déplorer, 12% après transfert embryons frais et 3% après embryons décongelés.

Sexe des enfants

La répartition garçons / filles se fait exactement à 50%.

Le mode d'accouchement

57% des naissances ont pu se faire par voie basse dont 14% avec aide instrumentale. La césarienne est retrouvée dans 32%.

Les enfants des grossesses multiples naissent pour 62% par césarienne, pour 31% par voie basse. 6,9% des grossesses se terminent par une FCS. Aucune malformation n'a été rapportée parmi ces fœtus.

FIVNAT et AUDIPOG rapportent un taux de césarienne pour les grossesses multiples de 54,1%. (27,28)

33,3% des grossesses durent au- delà de 37 semaines dans notre collectif, 55,5% se terminent avant la 37e semaine. De celles-ci, 3,7% ne dépassent pas la 32e semaine contre 7,8% dans les statistiques de FIVNAT pour les grands prématurés en dessous de 33 semaines.

IAC

72 grossesses ont été obtenues par insémination artificielle par sperme du conjoint (IAC), précédée de stimulation ovarienne, donnant 70 nouveaux-nés dont 20% de grossesses multiples. 19% de grossesses gémellaires et 1% de grossesses triple.

Dans 58% des cas, la grossesse s'est déroulée sans particularité, 13% de FCS sont à déplorer, pas de grossesse extra-utérine (GEU), 2 morts fœtales in utero (MFIU) soit 2,8%, 1 interruption thérapeutique de grossesse (ITG) pour trisomie 21 soit 1,4%.

Bien que la majorité des IAC se fassent avec du sperme frais, certains auteurs font planer un doute sur une éventuelle perturbation du rapport des naissances garçons/filles pouvant être lié à la congélation du sperme ou à l'induction de l'ovulation (29).

Une étude française reprend 470 grossesses après IAC. Elle retrouve 11,4% de FCS, 1% de GEU, 0,4% de MFIU, 25% de grossesses gémellaires et 0,5% de grossesses triple. Aucune anomalie chromosomique. (29)

Evolution de la grossesse:

20% présentent des complications pendant la grossesse sous forme de menace d'accouchement prématuré (MAP), rupture spontanée de la poche des eaux (RSPE), toxémie.

Le poids moyen:

des enfants est de 2906g en moyenne.

Les malformations:

2 malformations soit 2,8% sont comptées. Il s'agit d'une dysplasie des hanches, 1 décès périnatal par hypotrophie fœtale est à déplorer.

<u>La durée moyenne des grossesses</u>: est de 39 SA pour 85%. Aucune grossesse ne s'est terminée avant 32 SA, alors que 15% se situent entre 33 et 37SA.

53% des grossesses multiples se terminent entre 33 et 37 SA.

<u>Le Mode d'accouchement:</u> Voies basses (VB) et césariennes se partagent chacune 48% des voies de naissance, un peu moins de 5% des enfants naissent par ventouse.

Sexe: Les garçons sont sensiblement plus nombreux dans ce collectif que les filles, 42 vs.29

Poids: 6% des poids de naissance sont inférieurs à la 5^e percentile (7) Selon l'étude française (27), cela vaut pour 4,3% en IAC et 7,4% en IAD.

IAD

Pour 16 grossesses, nous avons eu recours en 9 années à la méthode de l'insémination artificielle avec sperme du donneur (IAD).

Les Indications:

47% reviennent à une indication d'azoospermie sécrétoire, 29% à des oligo-asthénie-térato-spermie (OATS) sévère après échec d'IAC, 18% reviennent à l'admission de couples de lesbiennes et 6% à celle de femme seule.

Evolution:

La moitié des grossesses de notre collectif se déroulent sans le moindre problème, alors que pour 50% nous rapportons des complications telles que MAP, rupture spontanée de la poche des eaux (RSPE), hypertension artérielle gravidique, (HTA), placenta praevia.

Grossesses multiples:

Les grossesses multiples sont fréquentes avec 44% dont 25% de grossesses gémellaires et 19% de grossesses triples.

Durée:

La moyenne d'âge de gestation est de 37+2 SA, 12,5% des enfants naissent avant la 32 SA, et 43,8% avant 37 SA. Ceci concerne 86% des grossesses multiples et 22,5% des16 grossesses à l'étude.

Poids:

le poids moyen des enfants après IAD est de 2519g, avec des extrêmes de 1170g à 3900 g. 15% pèsent moins que la 5e percentile. (7), et 7,4% dans FIVNAT (27)

Mode d'accouchement:

63% des enfants naissent par voie basse dont 5% par aide instrumentale et 32% par césarienne en rapport avec la fréquence des grossesses multiples en partie de haut rang (triplés)

Sexe:

les garçons sont plus nombreux que les filles 16 vs. 11. La remarque de perturbation de la «sex-ratio» vaut pour l'IAC comme pour l'IAD.(29)

Malformations:

aucune malformation, aucune FCS n'est retrouvée dans ce collectif. Selon une grande étude du CECOS, il n'y a pas d'augmentation de la fréquence des malformations congénitales chez les enfants issus d'IAD par rapport à la population générale. (30)

Les grossesses gémellaires

Le risque de grossesses multiples est la hantise des médecins s'occupant d'aide à la conception même si cela peut être le rêve de certains couples. Si les complications périnatales ne semblent pas plus fréquentes, les enfants naissent souvent plus tôt avec des poids moyens inférieurs à celui des enfants uniques. (31)

Toute PMA confondue- FIV, ICSI, Transfert d'Embryons Congelés (TEC), Don d'embryons congelées (TECD), IAC, IAD-les grossesses gémellaires sont au nombre de 65 soit 16% pour l'ensemble du collectif représentant 124 nouveaunés.

Evolution:

39% se déroulent normalement, 52% présentent une MAP, 5% se terminent précocement par une FCS, 6% par une MFIU

Poids:

le poids est en moyenne de 2406g pour les garçons et de 2310g pour les filles. 13,7% présentent un poids inférieur à la 10^e percentile.

Malformations:

3 malformations sont comptées soit 2,4% (1 leucomalacie périventriculaire, 1 hydrocéphalie, 1 cryptorchidie), 4 MFIU soit 6% dont l'hydrocéphale mentionné et 4 enfants décèdent des suites d'hypotrophie postnatale.

Mode d'accouchements:

la césarienne l'emporte avec 65% contre 35% de voie basse dont 5% d'extraction instrumentale.

Durée:

les grossesses durent en moyenne 35+5 SA., 4,9% s'arrêtent avant 32 SA et 30,1% avant la 37 SA avec des extrêmes de 21+0 et 38+3 SA.

Prématurité: pour grossesses gémellaires

	< 33 SA	< 37 SA
FIVNAT	7,80%	43,1%
Audipog	14,0%	43,0%
CHL	4,90%	30,1%

Pour FIVNAT, (32) le terme moyen de naissance est de 36,7 semaines d'aménorrhée (SA). Le poids moyen des enfants est de 2413g. Le pourcentage de grands prématurés (en dessous de 28 SA) est de 1,2%, celui des prématurés de moins de 33 SA est de 7,8%. Ces données sont comparables avec ceux d'AUDIPOG. (28) Les jumeaux après FIV naissent en moyenne 3 semaines plus tôt que les enfants uniques en FIV avec un poids moyen de 800 à 1000 g inférieur. (33,34, 35)

Si la grossesse unique après PMA reste le but à atteindre, les données actuelles de FIVNAT et de la littérature ne démontrent pas de façon évidente un pronostic plus mauvais pour les jumeaux FIV que pour les jumeaux spontanés contrairement à ce qui s'observe pour les grossesses uniques.

Les grossesses triples

Les grossesses triples sont une complication grave, mais presque exclusivement hors FIV c-à-d des cycles thérapeutiques non suivis de transfert d'embryon. Elles représentent 1% du collectif. Aucune FCS n'est constatée, mais toutes se compliquent par une MAP, 100% se terminent par une césarienne avant 37 SA, 40% avant 32SA et 60% entre 32 et 37 SA. Aucune malformation fœtale n'est constatée dans ce collectif.

La prématurité:

8% des grossesses gémellaires et 30% des triples donnent naissance avant 32 semaines d'aménorrhée. La pathologie maternelle semble également augmentée: alitement prolongé avec ses conséquences psychologiques, familiales, financières, iatrogènes, césariennes, hypertension artérielle, diabète gestationnel, etc

En Europe, et en France, en particulier, l'incidence est faible avec 1–3%, du fait de transférer en FIV /ICSI au maximum 2 embryons. (36,37)

Les grossesses issues d'un don de gamètes et dons d'embryons

Il faut rappeler que les dons de gamètes proviennent sans exception de centres à l'étranger. Les stimulations ovariennes ainsi que les grossesses sont suivis à la Maternité – CHL, service de PMA. Elles représentent 6% du collectif et elles se composent de 41% de grossesses multiples.

Les indications:

se répartissent entre azoospermie (59%), OATS sévère (18%), 2 couples ont bénéficié d'un don d'embryons.

Evolution:

54% des grossesses se déroulent bien, 35% présentent des difficultés telles que MAP, HTA, Toxémie. 4% se terminent par une FCS.

Mode d'accouchement:

Dans ce lot, avec 28%, les césariennes sont fréquentes, en partie, dues au fait des nombreuses grossesses multiples. 43% accouchent par voie basse.

Malformations: pas de malformation

Sexe et Poids:

les 17 filles présentent le même poids que les 23 garçons c-à-d 2446g resp. 2476g

Durée:

en moyenne les grossesses se terminent à 36+6 SA. 20% se terminent entre 32 et 37 SA, et 7,5% avant 32 SA. Le taux de prématurité intéresse 73% des grossesses multiples.

Âge moyen de la mère: est de 32,2 années.

FCS:

Le taux de fausses couches spontanées est de 0% en IAD contre 18,8% selon FI-VNAT – France et de 4% en FIVD dans notre collectif contre 21,5% en France. Nous ne comptons pas de GEU alors que le taux de GEU en France est de 0,9% en IAD et de 1.7% en FIVD.

Grossesses multiples:

Le taux de grossesses gémellaires est de 25% et 19% de triplés en IAD contre 6,9% et 3% selon FIVNAT. En FIVD, le taux de grossesses gémellaires est de 25% après FIVD/ ICSID et de 24,8% pour FIVNAT.

<u>Poids:</u> En IAD les enfants pèsent en moyenne 2393 g. Tous les poids à la naissance dépassent la 10^e percentile. Un enfant est décédé de prématurité, il n' y a pas de malformation à rapporter (38)

Discussion

La majorité des grossesses après PMA surviennent chez des primipares âgées, ayant un long passé d'infertilité. Une étude analysant des enfants âgés de 6 à 13 ans, a pu constater que la croissance en termes de poids et de taille, l'évolution générale et les performances scolaires étaient tout à fait satisfaisantes(40). En ce qui concerne les données des enfants ayant été conçu après ICSI pour mauvais sperme, les données comparatives sont encore toutes récentes. Elles semblent indiquer un taux de malformations chromosomiques légèrement supérieur à ce qui est attendu, nécessitant la poursuite de l'étude. Elles pourraient être en rapport avec les anomalies du sperme. Peu d'études ont été faites sur le devenir à long terme de ces enfants. Un suivi détaillé est donc particulièrement nécessaire au moins jusqu' à l'adolescence. Le point rassurant des diverses études internationales et de la nôtre montre que le taux de malformations à la naissance n'est pas plus élevé que ce que l'on est en droit d'attendre, ceci aussi bien après la fécondation in vitro classique et transfert d'embryons frais que après congélation. Les grossesses surtout après don de sperme sont marquées par un fort pourcentage de grossesses multiples alors que l'indication est exclusivement masculine. Une modification des pratiques médicales s'impose comme le recours au cycle spontané et /ou l'abandon du cycle de traitement, si nécessaire.

Le recours au don de gamètes est souvent la tentative ultime après multes tentatives de FIV infructueuses ou pour insuffisance ovarienne. Le don d'ovocyte ne se pratique pas actuellement chez nous. Il a ses indications médicales et éthiques très spécifiques. Une alternative est le recours au don d'embryons, éthiquement non moins sensible, souvent psychologiquement plus simple pour le couple. Ces parents et leurs enfants sont particulièrement intéressants à suivre. Il en est de même pour les enfants élevés par des couples de lesbiennes et de femmes seules.

Conclusion

Même plus de 30 après la naissance de Louise Brown, FIV et ICSI peuvent être considérés comme des méthodes bien installées, mais encore jeunes. Le devenir des enfants nés après PMA diffère de celui des enfants conçus naturellement, principalement du fait du taux élevé des grossesses multiples. Nous n'avons pas mis en évidence de conséquences néfastes du mode de conception sur le développement précoce des enfants. On ne retrouve pas de fréquence anormalement élevée des malformations organiques. L'éthique médicale nous oblige à suivre les enfants ainsi que les parents. Un suivi impose une évaluation des risques d'infertilité et des conséquences sur les descendants, le risque de malformations congénitales, la santé physique, l'équilibre psychologique et les risques de cancer.

Le souci essentiel reste la survenue des grossesses multiples et leurs retards de croissance à la naissance. Le sort obstétrical des enfants uniques est rassurant et comparable à la population générale, ce qui fait le succès des techniques de PMA. Il est essentiel de poursuivre la surveillance de la progression des enfants jusqu'à l'adolescence, voir l'âge adulte.

Références 2^e partie

- 1 Résultats et Analyses statistiques 2000, 2001, 2002,2003, 2004, 2005, 2006, 2007/ CHL
- 2 *Bilan FIVNAT 1994 à 2002*. Herlicoviez M http://www3.chu-rouen.fr/NR/rdonlyres
- 3 www.medisite.fr/maternite-les-malformations-congenitales-sont-elles-plus-frequentes.html
- 4 Berg T, Ericson A, Hillensjo T, Nygren KG, Wennerholm UB. *Deliveries and children born after IVF in Sweden 1982–1995: a retrospective cohort study.* Lancet 1999;354; 1579–85
- 5 http://fr.healthnews.com/sante-famille/grossesse-naissance-enfant-parenta-lite/fecondation-medicalement-assistee-la-fecondation-vitro
- 6 Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, Keirse MJNC. *Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies*. BMJ vol 328, 2004, (1): 261–64

- 7 Danish Registry 1994–95 Analyse des poids de naissance en fonction de l'âge gestationnel. Communauté française: années 1994 à 1997, naissances uniques. Service Etudes ONE
- 8 Seppala M, The World collaborative Report on IVF and Embryo replacement: current rate of art in 1.1984. Am. NY Sci 442; 1985, 558–63
- 9 Belaisch-Allart J, Mayanga J. Grosseses multiples après FIV/ICSI. JTA 2006
- 10 Kallen B. Et coll., FIV: les grossesses multiples diminuent. BMJ, 331: 382–3, 2005
- 11 Thurin A. et coll., N. Engl. J. Med., 351 (23): 2440–2, 2004.) AUDIPOG. *La santé périnatale en 2002–2003*. Gyn Obstet Fertil, 2004, 32, hors série, n°1, 1–22
- 12 De Neubourg D, Gerris J, K. Mangelschots K, Van Royen E. Steylemans A, Vercruyssen M, Elseviers M J Gyn Ob et Biol Repr Vol 34, N°SUP7 novembre 2005, pp. 16–17 J Gyn Ob et Biol Repr Vol 34, N°SUP7 novembre 2005, pp. 16–17.
- 13 Belaisch-Allart J, Mayanga J. Grosseses multiples après FIV/ICSI. JTA 2006
- 14 Olivennes F, Fanchin R, Ledee N, Righini C, Kadoch IJ, Frydman R. *Perinatal outcome and developmental staudies on children born after IVF*, Review. Hum Reprod, 2002: 8. 117–28
- 15 Ericson A, Kallen B, Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. Hum Reprod, 2001: 16: 504-9
- 16 Bonduelle M, WennerholmUB, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriet S, Mau C, Victorin-Cederquist A, Van Steirteghem A, Balaska A, Emberson JR, Sutcliff AG. A multicentre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after ICSI, IVF and natural conception. Hum Reprod, 2005; 20: 413-9
- 17 Van Steirteghem A, Bonduell M, Devroey P, Liebars I: *Follow-up of children born after ICSI*. Hum Reprod Update 2002; 8: 111–6
- 18 Ludwig, A. Sutcliffe, K. Diedrich, M. Ludwig *Post-neonatal health and development of children born after assisted reproduction: A systematic review of controlled studiesEJO G Repr Bio*, Volume 127, Issue 1, Pages 3–25
- 19 Contraception, fertilité, sexualité ISSN 1157–8181 *Congrès de périconceptologie*, Marseille 1994, vol. 22, no 5, pp. 287–291
- 20 Sutcliffe AG, D'Souza SW, Cadman J, Richards B, McKinlay IA, Lieberman B. *Outcome in children from cryopreserved embryos*. Arch Dis Child. 1995: 72: 290-3
- 21 De Baun MR Niemitz EL, Feinbeg AP. Association of IVF with Beckwith -Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. Am J Hum Genet, 2003, 72: 156–60

- 22 Moll AC,Imhof SM, Cruysberg JR, Scholten-Van Meeteren AY,Boers M,Van Leeuwen FE. *Incidence of retinoblastoma in children born after IVF*, Lancet, 2003 361: 309–10
- 23 Porcu-Buisson G, Capelle M., Paulmyer-Lacroix O, Saïas-Magnan J,. Carles F,. Noizet A,. Grillo JM, Gamerre M.. Évolution des grossesses et état des enfants à la naissance après ICSI à l'hôpital de La Conception à Marseille
- 24 Bonduelle M, Liebars I, Deketelaere V et al. *Neonatal data on cohort of 2889 infants born after ICSI (1991–1999) and of 2995 infants born after IVF* (1983–1999). Hum Reprod 2002; 17: 671–94
- 25 Van Steirteghem A, Bonduelle M, Devroey P, Liebaers I, *Follow up of children born after ICSI* (1991–1999) and of 2995 infants born after IVF. Hum Reprod Update 2002; 8: 111–6
- 26 F.Olivennes et al. La fécondation in vitro, aujourd'hui et demain. Médicine-Sciences 2000, 16: 316–23, Guénédal ML et al. Les risques liés à l'injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI), Médecine-Sciences, 2001,17:44–53
- 27 FIVNAT. Belaisch Allart J, de Mouzon, JL Pouly, Ayel JP *Grossesses gémellaires après AMP*, Gynecol Obstet Fertil, 2005.
- 28 AUDIPOG. *La santé périnatale en 2002–2003*. Gyn Obstet Fertil, 2004, 32, hors série, n°1, 1–22
- 29 Grefenstette TEI., Royere D, Barthelmemy C, Tharanne MJ, Lansac JGyn Obstet et Bio Reprod 990, vol. 19, no6, pp. 737–744
- 30 Thepot F, Mayaux MJ, Czyglick F, Wack T, Selva J, Labert P. Incidence of birth defects after insemination with frozen donor spermatozoa: a collaborative study of French CECOS Federation. 11535 pregnancies. Hum 1996; 11 2319–23
- 31 Zuppa AA, Maragliano G, Scapilatti ME, Crescimbini B, Tortorolo G. Neonatal out-come of spontanous and assisted twin pregnancies. EJOG Reprod Bio, 2001; 95: 68
- 32 Belaisch-Allart J, de Mouzon J, Pouly JL Ayel JP *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* Volume 33, Issue 9, September 2005, Pages 602–60
- 33 Rizk B, Doyle P,tan SL, Rainsbury P,Betts J,Brinsden P,Edwards . *Perinatal oucome and congenital malformations in IVF babies from Bourn-Hallam group.* Hum Reprod 1992, 6,1259–64)
- 34 Rufat P,Dehan M, Olivennes F, Frydman R, De Mouzon J. *Task force report on the outcome of pregnancies and children conceived by IVF. France* 1987–1989. Fert Ster.1994, 61: 324–30
- 35 Pinborg A, Loft A, Nyboe Andersen A. *Neonatal outcome in a Danish national cohort of 8602 children born after in IVF or ICS: the role of twin pregnancy.* Acta Obstet. Gyn Scand, 2004, 83 1071–78

- 36 Le Lannou D, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* Volume 32, Issue 10, October 2004, Pages 894–897
- 37 Reynolds MA, Schieve LA, Jeng G, Peterson B. *Does insurance coverage decrease the risk for multiple births associated with assisted reproductive technology?* Fert Steril, 2003:80:16–23
- 38 Hepot F, Mayaux M, Czyglick F, Selva J, Lansac J. *Contraception, fertilité, sexualité* 996, vol. 24, no 9 (103p.) pp. 678–683
- 39 Ombelet W, Cadron I, Gerris J, De Sutter P, Bosmans E, Martens G, Ruyssinck G, Defoort P, Molenberghs G, Gyslaers W. *Obstetric and peinatal outcome of 165 ICSI and 3975 IVF singleton and 1102 ICSI and 2901 IVF twin births: a comparative analysis.* Reprod Biomed 2005, vol.11 n°1. 76-85
- 40 Bonsebiante A, Hazout A, Aubriot FX, Cohen-Bacrie P, Le Meur A, Dument Hassan M, Junca AM, Ramogida C. *Suivi prospectif de 758 enfants nés après FIV ou ICSI de janvier 1998 à juin 1999* JTA 2001, Gynépro

Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) Case report and family history

F.Ries*, A.Ferster+, F.Rieux-Laucat°, A.Biwer**, M.Dicato*

Summary

Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) is a rare disease caused by defective lymphocyte apoptosis and is characterized by non-malignant lymphoproliferation, hepatosplenomegaly, autoimmune manifestations and increased risk of both Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma.

Most forms of the disease are due to germ line mutations of the FAS gene and manifest during the first years of life with fluctuating lymphadenopathies, hemolysis, immune thrombocytopenia. During the second decade of life disease manifestations improve spontaneously but autoimmune problems still occur and there is an increased risk of lymphoproliferative malignancy.

We describe a typical case of ALPS in a now 44 year old man, followed since the age of 2 for disease manifestations that were unclear at the beginning.

Key words: ALPS, FAS, apoptosis, hodgkin's disease, Rosai-Dorfman disease

Résumé

Le syndrome lymphoprolifératif auto-immun (ALPS) est une maladie rare, causé par un déficit de l'apoptose des lymphocytes, caractérisé par un syndrome lymphoprolifératif bénin, une hépato-splénomégalie fréquente, des manisfestations auto-immunes et un risque accru pour des lymphomes de type Hodgkin ou Non-Hodgkinien.

Majoritairement, la maladie est due à une mutation germinale du gène FAS et se manifeste pendant les premières années de la vie par des lymphadénopathies fluctuantes, une hémolyse, une thrombopénie immune. Pendant la deuxième décade, certaines manifestations peuvent régresser mais les problèmes auto-immunitaires persistent souvent et le risque de syndrome lymphoprolifératif malin augmente.

Nous décrivons un cas typique d'ALPS chez un homme actuellement âgé de 44 ans, suivi depuis l'âge de 2 ans pour des manifestations cliniques, restées obscures pendant de nombreuses années.

Case Report

A 15 year old patient of portuguese origin was admitted to our hospital in 1979 for cervical adenopathies without any sign of infection. He had been treated in Por-

^{*} Hematologie-Oncologie, Centre Hospitalier Luxembourg, + Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Brussels, ° Hôpital Necker-enfants, Paris,

^{**} Clinique Pédiatrique, Centre Hospitalier Luxembourg

tugal at the age of 2 by splenectomy for a problem of anemia and splenomegaly. Between the age of 4 and 8 years he suffered 4 episodes of purulent meningitis and at the age of 8 years a cervical lymph node was excised without a specific diagnosis. In the family history the father and 2 paternal uncles were considered to have suffered from tuberculosis and one had been splenectomized at a very young age. He died at age 16 from fulminant infection.

During the hospitalization in 1979 no infectious origin for the enlarged lymph nodes was identified; the patient had polyclonal hypergammaglobulinemia and neutropenia (10% neutrophils with a total leucocyte count of 5.300/mm3). A left cervical lymph node was excised and showed massive lymphadenopathy with sinus histiocytosis, considered to correspond to Rosai-Dorfmann disease.

In 1984, at the age of 20 the patient presented again with bilateral cervical adenopathies and neutropenia without any sign of infection. A medullogramm was non specific except for a slight increase in plasma cells.

In 1991, at the age of 27 the patient was admitted to our department for bleeding manifestations from severe thrombocytopenia (platelets at 6000/mm3). Megacaryocytes were present on marrow examination; administration of IV Immoglobulins over 5 days was followed only on day 10 by a gradual normalization of the platelet count. A new lymph node biopsy showed again lymphadenopathy without malignant changes.

In 1993, the then 29 year old man presented again with a right cervical adenopathy that was 5 cm in diameter large and had persisted over several months. For the fourth time a lymph node was excised and revealed now Hodgkin's lymphoma of lymphocyte predominant sub-class. The patient had neither symptoms nor B signs and the staging including CTscan and lymphography revealed only infracentimetric lymph node enlargements outside the cervical regions. Treatment consisted of radiotherapy only, limited to the cervical and axillary regions, for disease considered to be stage IA.

One year later the patient was found to have autoimmune hypothyroidism and thyroid substitution was initiated.

The later follow-up was uneventful with only one episode of spontaneously regressing inguinal lymph nodes, initiation of treatment for hypertension and consultations for sterility.

In 2006 the now 42 year old patient was alerted by the occurrence of disease manifestations in his niece, reminiscent of his own case. This 2 year old girl, daughter of his sister was admitted to the hospital for massive hemolytic anemia and splenomegaly. In the context of the family history there was a strong suspicion of ALPS and a complete staging was performed. The child was found to have hemolytic anemia, small cervical lymph nodes, polyclonal hypergammaglobulinemia. Immunostaning of the lymphocyte markers by flow cytometry

showed a population of CD3 cells not expressing CD4 or CD8 in a proportion of more than 10%. These so called alpha-beta double-negative T cells (a/b DNT) were suggestive of ALPS.

Complementary tests showed a heterozygous mutation of the FAS gene on exon 9 confirming the diagnosis of ALPS I. No splenectomy was performed and the child was treated with immunosuppressive agents.

Gene tests were also performed in our, now 44 year old patient and showed the same anomaly, being a mis-sense mutation on exon 9 of the FAS gene leading to a replacement of Leucine by Arginine on position 234 of the mature FAS protein.

He also presented a population of T cells being CD4 and CD8 negative (15%) and the dosage of Fas-ligand on plasma showed a slight increase.

Interestingly the patient's sister (the mother of the affected child), also heterozygous for the mutation, is completely asymptomatic in accordance with data on variable penetrance of the clinical phenotype of ALPS compared to the genetic abnormality, despite evidence of defective in vitro apoptosis.

Definition, diagnosis and clinical evolution of ALPS

The diagnosis of ALPS is based on a constellation of several clinical findings and laboratory abnormalities together with identification of mutations in genes implicated in the pathway of apoptosis.

The clinical spectrum of the disease was already described in 1967 by Canale and Smith (1).

Complete diagnostic criteria were established later (2–4) by Rieux-Laucat and Bleesing (5, 6) (table 1). Most frequent laboratory abnormalities are summarized in table 2.

The molecular basis of ALPS corresponds to germ line mutations of genes involved in the normal process of cell death (apoptosis); rarely somatic mutations of those genes, in selected cell populations (including a/b DNT cells) have been described (7,8).

A molecular classification of ALPS has been proposed (table 3). ALPS 1a corresponding to the heterozygous FAS germ line mutation is by far the most frequent, corresponding to about 75% of all ALPS cases described. The homozygous form of the FAS gene mutation (ALPS 0) is rare and frequently lethal (2). Somatic mutations of FAS have only recently been described (ALPS 1a SM) (7).

ALPS Ib corresponds to germ line mutations of the FAS ligand, with only 3 cases described until now (9). ALPS II corresponds to a germ line mutation of CAPS 10, the gene coding for caspase–10 (a major protein involved in apoptosis); this mutation is also very rare (10). 20–25% of patients with clinical and biological

features of ALPS lack genetic documentation by available tests and are classified as ALPS III (all know genetic tests preformed) or ALPS non Ia (only FAS mutations ruled out) (4, 11).

The prevalence of ALPS is unknown but ALPS is a rare disorder with a worldwide distribution and no known predilection of race or ethnicity.

The penetrance data of ALPS Ia, the most frequent form of ALPS are interesting because there can be discordance between the cellular phenotype (defective Fasmediated apoptosis) and the clinical phenotype. This discordance is not entirely understood but the location of the missense mutation seems to have an impact, the highest penetrance (70–90%) being described if the mutation affects the intracellular domains while the penetrance for the clinical phenotype is reduced to about 30% with extracellular mutations (3).

A similar discordance for the development of malignant lymphoproliferative disease seems to exist. Overall, in ALPS Ia the risk for Non Hodgkin's Lymphoma would be 14-fold, the one for Hodgkin's disease 51-fold but this increased risk might be limited to those individuals presenting mutations of the intracellular domains of FAS (12).

A major question of interest in ALPS is to know how a heterozygous mutation of the FAS gene can lead to a defect of apoptosis if the normal variant of the protein remains present in the cells. This can be explained by dominant negative interference by the abnormal Fas protein: Fas and Fas-1 form homotrimers and to be normal the whole complex necessitates 3 normal Fas proteins. With half of the Fas proteins being mutant in a homotrimer assembly this leads to only 1 out of 8 normal complexes, the other configurations being inactive due to 1, 2 or 3 mutant elements (13, 14).

The clinical evolution of ALPS is dominated early in life (first decade) by non-malignant waxing and waning lymphoproliferation, particularly splenomegaly and lymphadenopathy, less frequently hepatomegaly. Interestingy, intercurrent viral and bacterial infections seem to decrease lymph node enlargement probably by activation of other, intact apoptosis pathways. Autoimmunity, as a clinical entity is often not present during the early «lymphoproliferative» phase but auto-antibodies can frequently be detected years before clinical manifestations occur (4, 15). These manifestations, more frequent after the first decade of life have also an up and down evolution and are a lifelong burden; the spectrum of autoimmune features might be family-specific suggesting the influence of other enhancing genes (3). The tumorgenic impact of FAS mutations appears to be limited to Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphoma, underscoring the role of FAS as a tumor-suppressor gene and key element of lymphocyte apoptosis. ALPS related lymphoma can originate from B and T cells, is not related to Ebstein-Barr virus infection and can occur at any age. Distinction between benign and malignant lymph nodes can be challenging; the occurrence of B-signs (fever, night sweats, weight loss) can be a clue for malignant behaviour. Lymphoma in ALPS patients should be treated and responds to conventional treatment as in the normal population. Treatment of ALPS in general is non-specific and focuses on control of lymphoproliferation and auto-immunity by immunosuppressive agents such as corticosteroids, cyclosporine, tacrolimus, mycophenolate mofetil (15, 16). As immunosuppression is not a curative approach, treatment should be restricted to symptom control of severe lympho-proliferation and management of severe cytopenia. Rituximab might be of interest in refractory cytopenia. Splenectomy should be avoided, particularly during childhood because of the risk for life-threatening sepsis. Blood or Bone marrow stem cell transplantation is currently the only curative treatment of ALPS but should be restricted to patients with homozygous mutations (ALPS 0) or very severe forms of ALPS Ia. As for the treatment of ALPS related lymphoma, defective Fas-mediated apoptosis seems not to interfere with optimal treatment effect.

Discussion of the case report

In our case report, there was a suggestion for a family history of a particular disease complex from the beginning. In retrospect, the patient's uncle, splenectomized at a young age had probably suffered from ALPS. Lymphadenopathy of the father may have been misdiagnosed as tuberculosis. The uncle probably died of splenectomy-related sepsis and our patient, also splenectomized at a very young age was lucky to survive several episodes of life-threatening meningitis. As for other diseases involving the spleen this case report underscores the risk of splenectomy at a young age. The further history of our patient is very typical of ALPS with several lymph node ablations for «reactive» lymphoproliferation, auto-immune manifestations, cytopenia and polyclonal hypergammaglobulinemia without intercurrent infections.

At the age of 29, despite the absence of B-signs, our patient had a fourth cervical lymph node ablation after a period of waxing and waning lymph nodes over more than 20 years. Hodgkin's disease of the lymphocyte predominant subtype was diagnosed and staged IA; after radiotherapy-only, restricted to cervical, supraclavicular and axillary areas the patient is actually in complete remission for 15 years.

After radiotherapy, possibly due to immunosuppressive effects the disease evolution of our patient appeared to be much more indolent, without further exacerbation related to lymphoproliferation or auto-immunity.

The discovery of a clinical syndrome reminiscent of our patient's initial presentation in his 2 year old niece prompted for further evaluation and screening for ALPS in the child. This permitted an early diagnosis of ALPS Ia with documentation of FAS mutation on exon 9; the child was treated with prednisone for hemolytic anemia; later 6 mercaptopurine and mycophenolate mofetil were added because of persistant hemolysis on cortisone dose reduction.

Further family screening showed the same heterozygous mutation in the mother who was devoid of any clinical manifestations. This may be due to the incomplete penetrance of the phenotype despite the mutation being located on exon 9 (intracellular), so called death domain of the Fas protein, showing a more pronounced penetrance of about 80%. Finally the same mutation was confirmed in our patient at a moment when most of the clinical manifestations were vanishing. After the age of 30, his clinical evolution was marked by regressive adenopathies and no further auto-immune manifestations. Biological evolution showed regressive hypergammaglobulinemia, persistant neutropenia without any infection and persistence of double negative T cells. All earlier manifestations that occurred at a time when ALPS was not clearly defined were quite typical of the disease; this also concerns the lymph node diagnosis termed Rosai-Dorfman disease or sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (SHML). Retrospective comparison of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy as described by Rosai and Dorfman has shown striking similarities with the histopathological features found in lymph nodes of ALPS patients, suggesting that some of those patients diagnosed earlier as Rosai-Dorfman disease might have presented ALPS (17). Differential diagnosis with other forms of lymphoproliferation may also be a problem as emphazised by a recent report on ALPS mimicking sarcoïdosis (18).

Summary:

We describe a family history of ALPS, over 3 generations with an early diagnosis in the third generation leading to appropriate care, late diagnosis in the patient of the second generation at a moment of vanishing manifestations after an a-posteriori very typical course. The diagnosis in the first generation is post-mortem, speculative but highly probable.

ALPS is a rare, mostly inherited disorder, defined by defects in Fas mediated apoptosis, characterized by childhood onset with lymphadenopathy, splenomegaly, hypergammaglobulinemia, auto-immune phenomena and later increased risk for malignant lymphoproliferation. Gene tests involving the FAS pathway permit confirmation and classification of the disease in about 75% of the cases.

<u>Table 1</u> Clinical Diagnostic criteria suggestive of ALPS

Chronic non-malignant lymphoproliferation

- Chronic and/or recurrent lymphadenopathy
- > Splenomegaly with and without hypersplenism
- > Hepatomegaly

Autoimmune disease

Cytopenia, mostly auto-immune with auto-immune hemolytic anemia, (AIHA), immune thrombocytopenia (ITP) and auto-immune neutropenia.

- Other auto-immune presentations like auto-immune hepatitis, glomerulonephritis, thyroiditis
- Lymphoma (Hodgkin's disease and Non Hodgkin's Lymphoma)
- > Skin rashes, often of urticarical nature
- Suggestive family history

Table 2 Laboratory abnormalities in ALPS

- Neutropenia, eosinophilia, lymphocytosis
- Positive Coombs test, reticulocytosis
- > Thrombocytopenia
- Flow cytometry: detection of double negative T cells (a/b DNT), CD3 positive T cells, not expressing CD4 nor CD8.
- ➤ Polyclonal elevation of IgG, IgA, IgE (IgM normal or decreased)
- Auto-antibodies
- Increase in plasma levels of ligands of the tumor necrosis ligand superfamily (including Fas ligand)

Table 3 Modular classification of ALPS

> FAS (TNFRSF6) mutations

ALPS 0 (homozygous)

ALPS Ia (heterozygous)

ALPS Ia-SM (somatic mutation)

FAS ligand (TNFSF6)

ALPS Ib

> CASP 10

ALPS II

No mutstions identified

ALPS III (all known loci excluded)

ALPS non-Ia (only FAS-Ia mutations have been excluded)

References:

- 1 Canale VC, Smith CH. *Chronic lymphadenopathy simulating malignant lymphoma*. J.Pediatr. 1967; 70: 891–9.
- 2 Rieux-Laucat F, le Deist F, Hivroz *C et al. Mutations in Fas associated with human lymphoproliferative syndrome and autoimmunity*. Science. 1995; 268: 1347–9.
- 3 Rieux-Laucat F, Blachere S, Danielan S et al. Lymphoproliferative syndrome with autoimmunity: A possible genetic basis for dominant expression of the clinical manifestations. Blood. 1999; 94: 1575–82.
- 4 Rieux-Laucat F, Fischer A, Deist FL. Cell-death signaling and human disease. Curr Opin Immunol. 2003; 15: 325–31.

- 5 Bleesing JJ, Brown MR, Straus SE et al. Immunophenotypic profiles in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome. Blood. 2001; 98: 2466–73.
- 6 Bleesing JJ, Brown MR, Novicio C et al. A composite picture of TcR alpha/beta(+) CD4(-)CD8(-) T cells (alpha/beta-DNTCs) in humans with autoimmune lymphoproliferative syndrome. Clin Immunol. 2002; 104: 21–30.
- 7 Holzelova E, Vonarbourg C, Stolzenberg *MC et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with somatic Fas mutations*. N Engl J Med. 2004; 351: 1409–18.
- 8 Rossler J, Enders A, Lahr G et al. *Identical phenotype in patients with somatic and germline CD95 mutations requires a new diagnostic approach to autoimmune lymphoproliferative syndrome.* J Pediatr. 2005; 147: 691–4.
- 9 Del-Rey M, Ruiz-Contreras J, Bosque A et al. *A homozygous Fas ligand gene mutation in a patient causes a new type of autoimmune lymphoproliferative syndrome*. Blood. 2006; 108: 1306–12.
- 10 Wang J, Zheng L, Lobito A et al. *Inherited human Caspase 10 mutations underlie defective lymphocyte and dendritic cell apoptosis in autoimmune lymphoproliferative syndrome type II. Cell.* 1999; 98: 47–58.
- 11 Dianzani U, Bragardo M, DiFranco D et al. *Deficiency of the Fas apoptosis pathway without Fas gene mutations in pediatric patients with autoimmunity/lymphoproliferation.Blood*.1997; 89: 2871–9.
- 12 Straus SE, Jaffe ES, Puck JM et al. *The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis.* Blood. 2001; 98: 194–200.
- 13 Fisher GH, Rosenberg FJ, Straus SE et al. *Dominant interfering Fas gene mutations impair apoptosis in a human autoimmune lymphoproliferative syndrome*. Cell. 1995; 91: 935–46.
- 14 Jackson CE, Fischer RE, Hsu AP et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with defective Fas: genotype influences penetrance. Am J Hum Genet. 1999; 64: 1002–14.
- 15 Bleesing JJ. *Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS)*. Curr Pharm Des. 2003; 9: 265–78.
- 16 Rao VK, Dugan F, Dale JK et al. *Use of mycophenolate mofetil for chronic, refractory immune cytopenias in children with autoimmune lymphoproliferative syndrome*. Br J haematol. 2005; 129: 534–8.
- 17 Maric I, Pittaluga S, Dale JK et al. *Histologic features of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy in patients with autoimmune lymphoprolife-rative syndrome*. Am J Surg Pathol. 2005, Jul; 29(7): 903–11.
- 18 Müllauer L, Eimhofer J, Wohlfart S et Al. *Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) caused by FAS (CD95) mutation mimicking sarcoïdosis*. Am J Surg Pathol 2008 Feb; 32(2): 329–34.

CORRECTION

Early decompressive hemicraniectomy in fulminant herpes simplex encephalitis

Maraite N, MD¹, Mataigne F, MD², Pieri V, PhD¹, Dang T, MD³. Diederich NJ, MD¹

Keywords:

Craniectomy; herpes encephalitis; uncus herniation

Corresponding author:

Priv.-Doz. Dr Nico I Diederich, MD

Department of Neurosciences

Centre Hospitalier de Luxembourg,

5, rue Barblé

L1210-Luxembourg-City

Luxembourg;

Phone (+352) – 44 11 – 66 27

Fax: (+352) – 44 12 89

Email: diederich.nico@chl.lu

Abstract:

Herpes encephalitis can be a life-threatening condition, despite early instauration of acyclovir treatment. In particular patients may succumb to rapidly progressive cerebral oedema. We report a 66-year patient with a Glasgow Coma Score (GCS) of 6 and incipient uncus herniation of the right temporal lobe on the third day. Decompressive hemicraniectomy was immediately performed. The long-term outcome was satisfactory with unassisted gait and a Barthel Index score of 70 after 9 months.

Introduction

Especially in elderly patients herpes encephalitis (HE) can be a life-threatening condition, and poor outcome has been reported in up to 42%, despite rapid instauration of acyclovir treatment (1). Rapidly progressive cerebral oedema can be refractory to medical treatment. Decompressive hemicraniectomy (HC) may be a life-saving procedure, in analogy to its efficacy in malignant oedema in stroke (2, 3).

Case observation

Preoperative evolution: An obese 66-year old woman with an unremarkable previous history, got febrile gastro-enteritis without headache. Two days later, she

Department of Neurosciences, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg-City, Luxembourg;

² Department of Neuroradiology, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg-City, Luxembourg;

³ Department of Neurosurgery, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg; Luxembourg;

developed confusion with purposeless conversation and temperature raising to 37.7° C. She presented to the Emergency Room on the third day. The physical exam evidenced apathy, lack of emotional expression, left brachiofacial palsy and facial apraxia. CT and MRI revealed an extensive right temporo-insular lesion with surrounding oedema and a subtle left temporal lesion. CSF contained 1000 lymphocytes/ml, 2.5 g proteins/l. Later PCR for Herpes simplex virus (HSV) returned positive. EEG showed right temporal paroxysms and an independent left-sided temporal focus. Treatment with acyclovir, valproate and ampicilline was installed 6 hours after admission and the patient was placed on the intensive care unit. Despite these measures the patient's condition deteriorated on day 1, with impairment of consciousness and instauration of motor aphasia. On day 3, the patient was in deep coma with bilateral miosis, flexion withdrawal of the right extremities to painful stimuli and a score of 6 on the Glasgow Coma Scale (GCS). After intubation the CT showed a massive increase of cerebral oedema with incipient uncus herniation of the right temporal lobe and a midline shift of 2 mm (fig 1a). Treatment with hyperventilation was installed. A testing dose of 125ml mannitol 15% produced mild and transitory improvement of consciousness. Continuation of this treatment was refuted because of threatening hyperosmolarity. Within hours there was further impairment of consciousness, but there was not yet papillary dilatation. Nevertheless imminent and fatal brainstem compression has to be expected. Consequently, external decompression with large frontoparietotemporal craniectomy and extensive duroplasty was performed the same day. Postoperative evolution: There was further cortical oedema progression on the right side from day 4 to day 8. Mannitol could not be added because of persistent hyperosmolarity of 336 mosmol/l. Subtle neurological improvement was observed on day 10, with the eyes opening to painful stimuli, reappearance of corneal reflexes, and disappearance of asymmetric bulbar deviation. This clinical improvement was corroborated by significant oedema regression on CT on day 11 (fig 1b). On day 15, the patient opened the eyes and reacted adequately to verbal stimuli. She moved both legs and the right arm. On day 60 she showed minor confusion, a mild monoparesis of the left arm, ideomotor apraxia, a retropulsion tendency and a depressive state with asthenia and lack of motivation. Neuropsychological testing revealed deficits of the free recall as well as visuospatial deficits. On day 280 free recall had improved by 30% and other cognitive performances were within

Discussion

The present case observation illustrates that in fulminant HE with imminent brainstem compression, *early* HC efficiently prevents further and fatal uncus herniation as well as severe and irreversible brainstem sequels, although cortical oedema may still progress in the immediate postoperative phase. We had to urgently decide on this procedure because of both inefficiency and impracticability of conventional treatment strategies for malignant oedema. We had to consider that the advanced

normal limits. Unassisted gait was possible and the Barthel Index was 70.

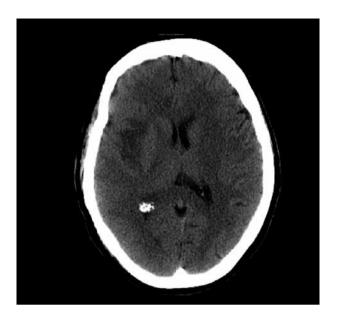
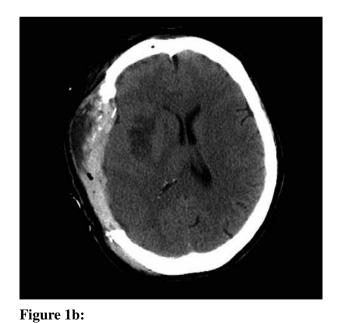


Figure 1a:

CT imaging of preoperative cerebral oedema with incipient uncus herniation of the right temporal lobe and midline shift of 2 mm



CT imaging of oedema regression on day 11 post hemicraniectomy.

age of the patient was a risk factor for both HC and favourable outcome of HE in general (1,2). In order to nevertheless maximize the chances for good outcome, HC was performed at a moment when unilateral pupil dilatation – the most obvious sign of uncus herniation- had not yet developed. In malignant oedema due to large infarction of the cerebral media artery, best results are also seen with early intervention, before the appearance of clinical and radiological findings of definite brain herniation (4). In our case favourable short-term outcome was corroborated by long-term observation.

Although publication bias is not excluded, the literature shows only 5 reports on successful HC in HE (5–7). Our case is the first one in an elderly patient. The limitations of our case report are obvious. First, we cannot exclude favourable outcome *without* HC, a potentially injuring surgical procedure by itself (8). Did we sufficiently exhaust all conventional treatment strategies? Possibly, the correction of hyperosmolarity in order to reuse mannitol or the addition of steroids could have achieved the same outcome. Second, there was no intracranial pressure (ICP) measurement as objective parameter of intracranial hypertension. This takes off the possibility to know the evolution of the cerebral edema in the acute stage of the disease. However, ICP values may not always correlate with clinical evolution.

References

- 1 Kamei S, Sekizawa T,Shiota H, et al. *Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005; 76: 1544–9.
- 2 Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MS. *Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review.* Stroke.2004; 35: 539–43.
- 3 Zeng L, Derex L, Maarrawi J et al. *Lifesaving decompressive craniectomy in 'malignant' cerebral venous infarction*. Eur J Neurol. 2007; 14: 27–28.
- 4 Mori K, Nakao Y, Yamamoto T, Maeda M. Early external decompressive craniectomy with duroplasty improves functional recovery in patients with massive hemispheric embolic infarction: timing and indication of decompressive surgery for malignant cerebral infarction. Surg Neurol. 2004; 62: 420–9.
- Mellado P, Castillo L, Andresen M, Campos M, Perez C, Baudrand R. Craniectomia descompresiva en una pacient con encephalitis herpetica asociada a hypertension intradcraneana refractaria. Rev Med Chil 2003; 131: 1434–8.
- 6 Taferner E, Pfausler B, Kofler A et al. *Craniectomy in severe, life-threatening encephalitis: a report on outcome and long-term prognosis of four cases.* Intensive Care Med. 2001: 27: 1426–8.
- 7 Schwab S, Jünger E, Spranger M et al. *Craniectomy: an aggressive treatment approach in severe encephalitis. Neurology* 1997; 48; 412–7.
- 8 Schonewille WJ, Tuhrim S, Stacy C. *Craniectomy: an aggressive treatment approach in severe encephalitis. Neurology* 1997; **49**; 1476–7.

Mise au point

Infection par campylobacterjejuni et syndrome de Guillain-Barré

René-Louis Humbel*

Le Conseil d'Administration de la SSM a décerné à l'auteur le prix de la meilleure communication pour l'anné 2009

L'Infection par campylobacter jejuni

Campylobacter jejuni (Cj) est responsable d'un grand nombre d'infections intestinales. Ce germe représente la cause majeure des diarrhées bactériennes à travers le monde. La bactérie Cj a été découverte dès 1886 par Theodor Escherich dans les excréments d'enfants présentant des diarrhées et il l'appela vibrion en raison de sa forme spiralée. Le terme Campylobacter ne sera introduit qu'en 1963 mais son rôle pathogène n'a pu être formellement démontré qu'en 1978 après le développement des méthodes de culture permettant son isolement. Cj est une bactérie commensale de l'intestin du poulet et des oiseaux. La source majeure de contamination chez l'homme résulte de la consommation de viande de poulet mal cuite et de denrées et d'eau souillées par des déjections de volaille. Après une incubation de 2 à 7 jours, la maladie se déclare par une diarrhée aiguë, souvent sanglante, des douleurs abdominales et une fièvre modérée. Elle peut survenir à tout âge. La majorité des cas ne nécessite pas de traitement antibiotique et les symptômes régressent après 5 à 7 jours. Cependant des complications post-infectieuses peuvent apparaître chez un faible nombre de personnes. Ainsi chez les sujets HLA-B27 peut apparaître une arthrite réactionnelle, mais la manifestation post-infectieuse la plus connue est une neuropathie connue sous le nom de syndrome de Guillain-Barré (SGB).

Le syndrome de Guillain Barré

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) est une neuropathie décrite pour la première fois en 1859 par le neurologue français Octave Landry de Thezillat, sous l'appellation de « paralysie ascendante aiguë ». Il a fallu attendre 1916 pour que ce syndrome soit bien identifié grâce aux travaux de Georges Guillain, Jean Barré et André Strohl. Le SGB est une polyradiculonévrite aiguë comportant un déficit moteur à évolution ascendante. Cliniquement, les patients présentent une paralysie flasque ascendante, associée à une aréflexie et, dans une moindre mesure, une atteinte sensitive. Au cours des années il est apparu que le SGB peut être subdivisé en plusieurs entités électrocliniques de sévérité variable. A la forme classique, purement démyélinisante, il est décrit une forme axonale purement motrice appelée

AMAN pour Axonal Motor Acute Neuropathy. Elle a connu un regain d'actualité en 1990 avec la découverte de la maladie paralytique chinoise survenue dans les régions du nord de la Chine qui a fait suite à une épidémie de gastroentérite. Sur le plan clinique il se manifeste par un déficit moteur sévère, sans déficit sensitif. Une autre variante de SGB est caractérisée par une atteinte des nerfs crâniens, en particulier des nerfs oculomoteurs occasionnant

une ophtalmoplégie externe et associant une ataxie et une aréflexie. Ce sous-type est généralement connu sous le nom de maladie de Miller-Fisher. On y rapproche le SGB avec opthalmoplégie et paralysie bulbaire. Une autre forme particulière de SGB est caractérisée par une atteinte paralytique prédominante pharyngocer-vicobrachiale, avec participation des muscles respiratoires. Ces malades nécessitent souvent une assistance respiratoire. Enfin, on a également isolé une forme purement sensitive avec ataxie et aréflexie appelée SAN (Sensitive Ataxic Neuropathy). L'individualisation de ces différentes entités a fait évoluer les concepts physiopathologiques du SGB. En premier lieu, parmi les causes évoquées pour sa survenue, une infection précessive de quelques semaines est retrouvée dans 70 % des cas. Il s'agit le plus souvent d'une infection intestinale par Cj. Plus

rarement il s'agit d'une infection virale des voies respiratoires. Le SGB apparaît également comme une maladie auto-immune puisqu'on y trouve dans le sérum des autoanticorps dirigés contre les gangliosides.

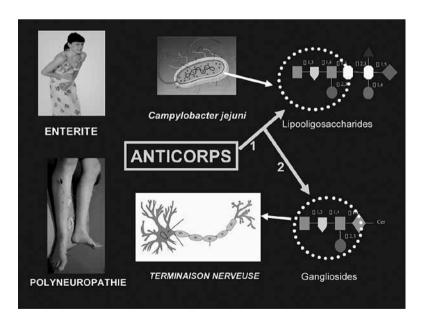
Les Anticorps Anti-Gangliosides

La présence d'anticorps anti-gangliosides dans le sérum des malades atteints de SGB a été montrée pour la première fois en 1988 et confirmée en 1990 dans le syndrome paralytique chinois. De nombreuses études seront publiées qui vont, en particulier, révéler que ces anticorps sont essentiellement présents dans des sous-types particuliers du SGB. Ils reconnaissent des glycosphingolipides complexes formés d'une chaîne d'oligosaccharides formés de galactose, de N-acétylgalactosamine et d'un ou plusieurs résidus d'acide sialique, les gangliosides. Il existe une grande variété de gangliosides qui se différencient essentiellement par le nombre et la disposition des résidus d'acide sialique. Les gangliosides sont situés à la surface des cellules, en particulier les cellules nerveuses, enracinés dans le feuillet externe de la bicouche lipidique par un résidu de céramide. Ainsi les oligosaccharides sont exposés sur la surface externe de la membrane et sont accessibles au système immun. Les anticorps anti-gangliosides ont pour cible un ganglioside particulier ou le plus souvent plusieurs gangliosides avec des structures communes ou apparentées réalisant des profils caractéristiques pour les différentes formes cliniques du SGB. Les anticorps anti-gangliosides sont associés avec les formes présentant une plus grande sévérité. Dans la neuropathie motrice axonale (comme dans la maladie paralytique chinoise) dont la majorité relève d'une infection à Ci, on trouve des anticorps de classe IgG qui réagissent avec différents gangliosides, GM1, GD1b, GD1a, GM4 et quelquefois GM3. Le ganglioside GM1 est fortement exprimé sur les nerfs moteurs ce qui peut expliquer

l'effet des anticorps à ce niveau. La spécificité des anticorps est très différente dans la maladie de Miller-Fisher avec ophtalmoplégie. Elle intéresse le tétrasia-loganglioside GQ1b qui est surtout présent au niveau des nerfs crâniens qui innervent les muscles oculomoteurs. Dans la forme pharyngocervicobrachiale du SGB, les anticorps du sérum réagissent avec le ganglioside GT1a. Enfin, dans la forme sensitive ataxiante du SGB les anticorps du sérum réagissent avec le disialoganglioside GD1b et accessoirement avec le GD3. Ainsi, grâce à l'évolution du profil des anticorps anti-gangliosides, il est non seulement aisé de diagnostiquer un SGB, mais également de définir les différentes variantes de ce syndrome de gravité et de pronostic différents.

Les Relations entre Cj, Anticorps Anti-Gangliosides et SGB

Les relations entre les SGB et l'infection par Cj ont fait l'objet de nombreux travaux. Des recherches moléculaires ont mis en évidence l'existence sur certaines souches de Cj de motifs sucrés identiques à ceux des gangliosides. En réponse à une infection par Cj, l'organisme développe des anticorps contre les oligosaccharides de cette bactérie et ceux-ci, par le phénomène de mimétisme moléculaire, peuvent s'attacher également aux gangliosides. Il existe une grande diversité des souches de Cj qui se différencient par la structure des résidus d'oligosaccharides. Le sérotype HS:19 a des oligosaccharides communs avec les gangliosides GM1 et GD1b. Un autre sérotype, le HS:2 possède des résidus sucrés identiques à ceux des gangliosides GT1a et le sérotype HS:4 porte des déterminants identiques à ceux des gangliosides GQ1b. C'est donc le sérotype de Cj, par lequel le malade a été infecté, qui peut déterminer le type d'anticorps anti-gangliosides et la nature de l'atteinte neurologique qui en résulte.



Résumé

Une infection par *Campylobacter jejuni* est responsable de la plupart des entérites bactériennes. La complication post-infectieuse la plus fréquente est une polyneuropathie aiguë connue sous le nom de syndrome de Guillain-Barré qui comporte diverses entités cliniques. Celles-ci sont caractérisées par la présence, dans le sérum, d'autoanticorps dirigés contre les gangliosides du système nerveux. A chaque type de neuropathie correspond un profil d'anticorps anti-gangliosides particulier. Les relations entre l'infection à Campylobacter jejuni et le syndrome de Guillain-Barré trouvent leur explication dans le principe de l'auto-immunité par mimétisme moléculaire. Il existe, en effet, des déterminants oligosaccharidiques présents sur la membrane de certaines souches de Campylobacter jejuni et les gangliosides exprimés à la surface des cellules nerveuses. Ainsi, en réponse à une infection par le Campylobacter jejuni, l'organisme va développer des anticorps contre les oligosaccharides de cette bactérie et ceux-ci peuvent, par réaction croisée, se fixer sur les gangliosides des cellules du système nerveux périphérique et provoquer un syndrome de Guillain-Barré.

MALADIES	MANIFESTATIONS CLINIQUES	PROFILS DES ANTICORPS ANTI-GANGLIOSIDES
SBG classique	Déficit moteur progressif des membres inférieurs d'évolution ascendante	GM1, GM2, GD1b (rarement présents)
Neuropathie motrice aiguë	Paralysie musculaire distale aiguë des membres	GM1, GD1a, GD1b, GM4, GM3, GD2, GD3
Syndrome de Miller-Fisher	Ophtalmoplégie externe Ataxie Aréflexie	GQ1b (GT1a)
SGB pharyngo- cervicobrachial	Faiblesse musculaire rapide pharyngée et cervicobrachiale, dysplagie, diplopie, ptosis, détresse respiratoire	GT1a
Neuropathie aiguë sensitive ataxiante	Neuropathie monophasique sensitive aiguë. Ataxie, Aréflexie	GD1b (GD3)

Tableau 1Principaux sous-types du SGB et profils d'anticorps anti-gangliosides associés

Références

- 1. Bolla JM, Garnotel E. *Les infections à Campylobacter*. Rev Fr Lab 2008;400: 27-35.
- 2. Pritchard J. What's new in Guillain-Barré syndrome? Postgrad Med J 2008;84:532-538.
- 3. Yu RK, Usuki S, Ariga T. Ganglioside mimicry and its pathological roles in Guillain-Barré-syndrome and related diseases. Infect Immun 2006;74: 6517-27.
- 4. Humbel RL, Foerster G, Hila I, Toussaint M. Antiganglioside antibodies: a very heterogeneous family of biomarkers. From Pathogenesis to Therapy of Autoimmune Diseases. Pabst Edit 2009.

Evaluation de la prise en charge des patients diabétiques type II vis-à-vis des recommandations concernant les facteurs de risque cardiovasculaires et l'atteinte des valeurs cibles en médecine générale au Grand Duché de Luxembourg.

Romain Stein* Monique Aubart-Schuller** H. Vandenberghe

Abstract

Aims

The objective of this study was to assess the adherence to national guidelines on cardiovascular prevention and target attainment for patients with type 2 diabetes mellitus followed-up in general practice.

Methods

Non-interventional, cross-sectional survey.

Results

606 patients have been considered in this analysis. Type 2 diabetes patients remain undertreated with statins (63% treated), even so those with a cardiovascular history (80% treated). Although more patients received antihypertensive treatment (82%) compared to hypolipidemic medication (69%), the proportion of patients attaining targets for total (35%), HDL (65%), and LDL-cholesterol (42%) exceeded far those attaining blood pressure control (13%). The primary endpoint of reaching the goal for LDL-cholesterol (<100 mg/dL) was attained by 42% of patients, of which only 13% reached the more stringent target of LDL-C <70 mg/dL. About half of the patients attained glycemic control (HbA1c <7%, 49%) and had triglycerides <150 mg/dL (55%).

Conclusions

The majority of type 2 diabetes patients are treated for hypercholesterolemia and hypertension, although, there is still undertreatment with statins, especially in patients with CV disease. Only 42% of patients were on target for LDL-cholesterol and 13% for blood pressure. Therefore, wider implementation of process and outcome indicators, which proved to be related, and continuous evaluation of their result, is needed.

^{* 15,} avenue du Bois, L-1251 Luxembourg

^{** 33,} rue de Luxembourg, L-5752 Frisange

Keywords: Type-2 diabetes mellitus, quality of care, quality indicators, target attainment

Résumé

Objectifs

L'objectif de cette étude est d'évaluer la compliance aux recommandations sur la prévention cardiovasculaire et de mesurer l'atteinte des valeurs cible chez les patients atteints de diabète de type 2 suivis en médecine générale.

Méthodes

Étude transversale, non interventionnelle.

Résultats

Les patients atteints de diabète de type 2 restent insuffisamment traités par les statines ,43% en bénéficient seulement. Même ceux qui ont déjà eu des antécédents cardiovasculaires ,55% sont traités par statines. Si plus de patients reçoivent un traitement antihypertenseur (74%) qu' un traitement hypolipémiant (55%), la proportion de patients atteignant les objectifs pour le cholestérol total (32%), le taux de HDL (61%) et de LDL (33%) est largement supérieur aux objectifs atteints pour le suivi de la tension artérielle (12%). La valeur cible pour le taux de cholestérol LDL (< 100 mg/dl) a été atteint par 33% des patients, dont 8% seulement ont atteint l'objectif plus rigoureux d'un taux de LDL-C < 70 mg/dl. Environ la moitié des patients a réussi à contrôler sa glycémie (HbA1c < 7%, 56%) avec un taux de triglycérides < 150 mg/dl (52%).

Conclusions

La majorité des patients atteints de diabète de type 2 sont traités pour une hypercholestérolémie et une hypertension, mais ils restent insuffisamment traités par statines, en particulier les patients souffrant d'affections cardiovasculaires. Seuls 33% des patients avaient atteint l'objectif du taux de cholestérol LDL et 12% l'objectif de la tension artérielle. Par conséquent, il est nécessaire de mettre plus largement en œuvre des indicateurs de méthodes et d'évolution, les deux étant liés, et d'instaurer une évaluation continue des résultats.

Mots-clés Diabète de type 2, qualité des soins, indicateurs de qualité, atteinte d'objectifs

Introduction

Le diabète est l'une des maladies chroniques les plus fréquemment traitées en médecine générale [1, 2], avec une prévalence actuelle de 3 à 4% en Europe [3]. Cette pathologie affecte la qualité de vie en raison de complications micro- et macro-vasculaires [4]. De plus, l'augmentation de l'incidence du diabète [5–7] aura comme effet d'augmenter la pression déjà existante sur les ressources de

santé [7]. Par conséquent, afin de faire face au fardeau du diabète et aux défis socio-économiques qui en résultent, il est nécessaire d'évaluer de manière continue la qualité des soins, en termes d'efficacité et d'efficience. Pour atteindre ces objectifs, des indicateurs de qualité doivent être définis, c'est-à-dire des paramètres mesurables de la performance de la pratique, paramètres pour lesquelles il existe des preuves ou un consensus qu'ils peuvent être utilisés pour évaluer la qualité des soins fournis [5]. Des revues systématiques et des enquêtes ont récemment été publiées sur une sélection d'indicateurs de qualité en soins primaires. Wollersheim et al. [8] a défini les caractéristiques des indicateurs et les étapes de mise en œuvre et d'application. Wens et al. [5] a extrait des directives sur le diabète 34 indicateurs factuels de méthode et d'évolution, et les a classés en 5 catégories de prise en charge: (1) le contrôle de la glycémie, (2) un diagnostic précoce (3) le traitement des complications glycémiques, (4) les pathologies cardiovasculaires et (5) la qualité de vie. Les résultats de l'évaluation de ces indicateurs contribuent à améliorer les méthodes de soins aux patients.

Les indicateurs doivent être associés à un aspect des soins (structure, méthode ou évolution) qui soit cliniquement significatif [9]. Toutefois, Din-Dzietham et al. [10] a démontré qu'une méthode atteignant des normes supérieures ne générait pas nécessairement un meilleur résultat. L'augmentation de la fréquence de contrôle de l'HbA1c et de la glycémie (indicateur de méthode) n'a pas permis d'obtenir une baisse des valeurs (indicateur d'évolution), car le contrôle de la glycémie dépend de nombreux facteurs liés aux patients. Actuellement, les recommandations internationales divergent sur les indicateurs de qualité que le fournisseur de soins de santé doit utiliser pour évaluer la qualité des soins dans la prise en charge du diabète de type 2 [5].

Les informations sur les indicateurs de méthode et d'évolution en soins primaires du diabète au Grand Duché de Luxembourg étant peu nombreuses, l'objectif de cette étude a été d'évaluer le respect des directives en terme de prévention cardiovasculaire [11] et l'atteinte des objectifs chez les patients souffrant de diabète de type 2 [12–14] suivis en médecine générale en 2008. Les résultats de ce type d'études peuvent être utilisés pour corriger les méthodes de soins et améliorer l'évolution de la maladie chez les patients diabétiques.

Méthodes

Cette étude transversale et non interventionnelle a été conduite de février à octobre 2008 au Luxembourg avec la participation de 61 médecins généralistes (MG) également répartis géographiquement; ces médecins ont été invités à participer à ce projet en fonction de leur intérêt pour le diabète. Au cours d'une période de 12 semaines, chaque MG a recueilli des données sur 10 patients consécutifs remplissant les critères d'inclusion et d'exclusion suivants. Les patients devaient être atteints d'un diabète de type 2, avoir au moins 40 ans, et avoir signé et daté un formulaire de consentement éclairé. Les patients atteints d'un diabète de type 1

furent exclus, tout comme les patients nécessitants plus d'une injection d'insuline par jour. Les données suivantes ont été enregistrées: le sexe, l'âge, le poids. la taille, le statut tabagique, la date à laquelle le diabète fut diagnostiqué et les antécédents personnels d'événements cardiovasculaires. Le tour de taille a été mesuré après avoir demandé au patient de retirer le vêtement du haut et de desserrer sa ceinture, en placant le mètre à mi-hauteur entre la partie supérieure de l'os iliaque et le bas de la cage thoracique. Pendant la prise de mesures, le patient devait être détendu et en expiration. La tension artérielle a été mesurée (en position assise après 10 minutes de repos), la date et la valeur la plus récente du cholestérol total (CT), des lipoprotéines de basse densité (LDL-C), des lipoprotéines de haute densité (HDL-C), des triglycérides (TG), et de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) ont été notés. Les médicaments prescrits à ce moment-là au patient, c'est-à-dire hypolipémiants et antihypertenseurs ont aussi été notés. Les données ont aussi été analysées en fonction des catégories du niveau de risque de l'étude UKPDS [16], c'est-à-dire chez les patients ayant des niveaux de risque $\leq 20\%$ et > 20%. La limite de 20% de risque de maladie cardiovasculaire dans les 10 ans est issue de la répartition du niveau de risque: 50% des patients avaient un niveau de risque inférieur et supérieur à cette valeur. Les données ont été recueillies à partir des informations dans le dossier médical à l'aide de cahiers d'observation au format papier.

Le critère primaire était la proportion de patients ayant atteint l'objectif pour le taux de LDL-C (< 100 mg/dl); les critères secondaires étaient les suivants: 1) les valeurs moyennes de LDL-C, HDL-C, CT, TG, et de la tension artérielle, 2) la proportion de patients ayant atteint l'objectif pour le taux de LDL-C (< 70 mg/dl, c'est-à-dire, bénéfique pour les patients porteurs d'une pathologie cardio-vasculaire avérée), HDL-C (> 40 mg/dl [hommes]; > 50 mg/dl [femmes]), CT (< 175 mg/dl), TG (< 150 mg/dl), CT/HDL < 4 (hommes) ou 3 (femmes), et la tension artérielle (< 130/80 mmHg), et 3) le recours aux agents hypolipémiants et antihypertenseurs.

À partir de l'estimation de la population totale de patients atteints de diabète de type 2 au Luxembourg ($N=15\,000$) et de la proportion prévue de patients atteignant le critère primaire , un échantillon de 450 patients était nécessaire pour estimer le critère primaire avec une marge d'erreur de 2% et un seuil de signification de =0,05. Au total, 606 patients ont été recrutés. Des statistiques descriptives ont été appliquées à toutes les variables (SAS version 9.1). Le test t de Student a été utilisé pour comparer les valeurs moyennes, à un seuil de signification de 5%.

Résultats

Caractéristiques démographiques et pathologiques

L'âge moyen (écart type) des patients était de 65 (11) ans, parmi lesquels on pouvait compter 42% de femmes et 12% de fumeurs (Tableau 1). Le temps moyen (écart type) écoulé depuis le diagnostic du diabète de type 2 était de 7 (6) ans. Les

antécédents cardiovasculaires les plus fréquents étaient l'angor (8% des patients) et l'infarctus du myocarde (7%), et 72% des patients souffraient d'hypertension. Le score de risque cardiovasculaire selon l'étude UKPDS était de 22 (14)% en moyenne de souffrir de maladie cardiovasculaire dans les 10 ans [16]. Les valeurs moyennes (écart type) du tour de taille (106 [14] cm) et de l'IMC (31 [6] kg/m²) indiquent qu'il s'agissait d'une population obèse ou en surcharge pondérale.

Lipides: traitement et respect des normes recommandées

Des agents hypolipémiants ont été administrés à 55% des patients sans distinction entre les catégories de scores de l'étude UKPDS, et 43% de tous les patients recevaient des statines (Tableau 2). Les patients ayant des antécédents cardio-vasculaires étaient plus nombreux à recevoir des statines (55%) que les autres (39%) (p < 0,001). À l'exception des triglycérides, on a pu observer une différence statistiquement significative (p = 0,002 tout au plus) des taux lipidiques moyens chez les patients bénéficiant d'un traitement hypolipémiant en comparaison aux patients ne recevant pas ce traitement (Tableau 3). L'objectif atteint par la proportion de patients la plus élevée était les taux de HDL-C (61% de la population totale étudiée), ce qui a aussi affecté le rapport entre le cholestérol total et le taux de HDL-C (60%). Le critère primaire pour le LDL-C (< 100 mg/dl) a été atteint par 33% des patients, parmi lesquels seul8% ont atteint l'objectif plus rigoureux de LDL-C <70 mg/dl, taux bénéfique pour les patients porteurs d'une pathologie cardiovasculaire avérée. L'objectif pour le CT (< 175 mg/dl) a été atteint par seulement 32% des patients.

Tension artérielle: traitement et respect des normes recommandées

Un traitement antihypertenseur a été administré à la majorité des patients ayant des antécédents cardiovasculaires (86%, Tableau 2); parmi les patients sans antécédents cardiovasculaires, 69% recevait un traitement antihypertenseur (p < 0,001). Les agents antihypertenseurs les plus fréquemment administrés étaient des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (35% de la population totale étudiée), des diurétiques (29%) et des bêtabloquants (27%). Respectivement, 78% et 86% des patients ayant un score de risque selon l'étude UKPDS \leq 20% et > 20%, était sous traitement antihypertenseur (p < 0,001).

La tension artérielle systolique et diastolique était légèrement supérieure chez les patients traités par antihypertenseurs que chez les aux autres (TAS: 139 par rapport à 130 mmHg; TAD: 82 par rapport à 79 mmHg; p < 0,001, Tableau 4). La proportion de patients ayant atteint l'objectif pour la tension artérielle était faible (12%), avec presqu'aucune différence entre les patients avec (13%) ou sans (11%) antécédents cardiovasculaires.

Contrôle de la glycémie: traitement et respect des normes recommandées

Le taux moyen (écart type) d'HbA1c était de 7 (1)%, et plus de la moitié des patients (56%) ont atteint le taux ciblé d'HbA1c < 7% (Tableau 5).

En plus, 76% des patients porteurs d'une pathologie cardiovasculaire (CVD) étaient traités par de l'aspirine à faible dose (23% des patients sans CVD).

Discussion

Ceci est la première étude évaluant le respect des recommandations et l'atteinte des objectifs de prévention cardiovasculaire en soins primaires du diabète pour le Luxembourg. Les résultats devront être comparés à des études ultérieures pour documenter l'évolution de la prise en charge des facteurs de risque.

Même si le nombre de patients sous traitement antihypertenseur était supérieur (74%) à celui bénéficiant d'un traitement hypolipémiant (55%), une grande disparité entre l'atteinte des objectifs de bilan lipidique (respectivement 32%, 61% et 33% pour le cholestérol total, HDL-C et LDL-C) et de tension artérielle (12%) a été observée. Ce meilleur contrôle du taux lipidique que de la tension artérielle a aussi été observé dans d'autres études [15, 17, 18], qui ne démontraient qu' une légère amélioration dans l'atteinte de l'objectif de la tension artérielle après intervention. McElduff et al. [19] ont estimé le gain pour la santé lorsque les objectifs des indicateurs de qualité selon le système britannique QOF (British Quality and Outcomes Framework) [20], un système de primes pour les médecins généralistes respectant les normes de qualité de soins, sont atteints. Selon leur analyse, l'atteinte des objectifs de taux de cholestérol et de tension artérielle générerait l'amélioration la plus importante. Tenant compte du fait que ces paramètres restent incontrôlés chez une grande proportion de patients, une augmentation des traitements par hypolipémiants et antihypertenseurs pourrait apporter un gain considérable pour la santé. Par contre, l'aspirine étant déjà largement utilisée pour traiter les patients ayant des antécédents cardiovasculaires, l'atteinte des objectifs d'indicateurs de qualité pour ce traitement ne permettrait de prévenir qu'un faible nombre d'événements dans ce groupe [19].

Nous avons comparé cette étude observationnelle à une étude observationnelle allemande [21], à l'étude belge IQED [15] et à une étude américaine [17], qui évaluaient toutes les indicateurs de qualité dans le diabète. Toutes ces études ont été conduites en médecine générale, à l'exception de l'étude IQED. Si on compare la présente étude à l'étude IQED, seule la moitié des patients a atteint l'objectif du taux de LDL-C (DIRECT@GP: 33% par rapport à l'étude IQED: 83%), principalement en raison de l'objectif moins rigoureux utilisé dans l'étude IQED (130 mg/dl), un pourcentage équivalent de patients a atteint l'objectif de la tension artérielle de 140/90 mmHg (46% par rapport à 47%) et les patients à avoir atteint l'objectif d'HbA1c < 7% (56% par rapport à 30%) étaient plus nombreux. La raison de cette différence pourrait se situer dans la comorbidité plus élevé chez les patients de l'étude IQED (en soins secondaires). Par rapport à l'étude américaine, les objectifs de LDL-C ont été atteints par une proportion plus faible de

Tableau $N^\circ 1$: Caractéristiques démographiques et antécédents cardiovasculaires d'une population de patients atteints de diabète de type 2

Paramètres	Valeur
N (patients)	606
N (MG)	61
% de femmes	42
Âge moyen ± écart type (années)	65 ± 11
Temps moyen écoulé depuis la pose du diagnostic ± écart type (années)	7 ± 6
IMC moyen ± écart type (kg/m²)	31 ± 6
Tour de taille moyen ± écart type (cm)	106 ± 14
% de fumeurs au moment de l'étude	12
% ayant les antécédents suivants:	
angor	8
infarctus du myocarde	7
claudication intermittente	5
angioplastie coronarienne	3
accident ischémique transitoire	6
pontage aorto-coronarien	2
syndrome coronarien aigu	2
accident vasculaire cérébral	4
% d'hypertendus (TA ≥ 130/80 mmHg)	72
Score de risque UKPDS moyen ± écart type	22,18 ± 14,41

N: nombre de, MG: médecins généralistes, IMC: indice de masse corporelle, TA: tension artérielle, UKPDS: étude prospective britannique sur le diabète (UK Prospective Diabetes Study)

patients (33% par rapport à 52%), alors que les objectifs TG ont été atteints par une proportion plus élevée de patients (52% par rapport à 45%). Un nombre considérablement plus élevé de patients américains avait atteint l'objectif de la tension artérielle (59% par rapport à 12%). En ce qui concerne le contrôle de la glycémie, nos résultats (56%) étaient similaires aux résultats des patients allemands (54%) et américains (51%).

Tableau N°2: Traitements administrés pour le contrôle du taux lipidique et de la tension artérielle chez les patients diabétiques de type

Paramètres	% patients (N = 606)
Traités par un agent hypolipémiant	55
chez les patients ayant des antécédents CV a	66
chez les patients sans antécédents CV a	52
Traités par	
Statines	43
chez les patients ayant des antécédents CV	55
chez les patients sans antécédents CV	39
fibrates	12
ézétimibe	2
acide nicotinique	0,17
résines	0,17
une association des médicaments ci-dessus	2
Traités par un agent antihypertenseur	74
chez les patients ayant des antécédents CV a	86
chez les patients sans antécédents CV a	69
Traités par	
bêtabloquants	27
IEC	25
diurétiques	29
antagonistes calciques	19
inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II	35
antihypertenseurs centraux	4
alphabloquants	2
une association des médicaments ci-dessus	19

N: nombre total de patients; le nombre total de patients peut varier selon les paramètres, mais le pourcentage reflète le pourcentage réel de patients ayant atteint l'objectif, CV: cardiovasculaire, ECA: enzyme de conversion de l'angiotensine

Cette étude a été conduite à partir d'un ensemble d'indicateurs de qualité qu'on retrouve dans les directives et la littérature. Les données recueillies dans notre étude sont limitées par leur nature transversale; elles ont été collectées à partir de dossiers médicaux qui pourraient avoir été incomplets. Des données sur le

^a Indicateur de méthode selon Wens et al. [5].

Tableau $N^\circ 3$: Valeurs moyennes et atteinte d'objectifs du bilan lipidique chez les patients diabétiques de type 2

Paramètre, Objectif	Valeur moyenne (écart type) – chez les patients sous hypolipémiants		% du nombre total ^a de patients
	Non	Oui	ayant atteint l'objectif
CT (mg/dl) < 175 mg/dl	197,90 ± 34,97	192,00 ± 44,63	32
HDL-C (mg/dl) > 40 mg/dl (hommes) > 50 mg/dl (femmes)	51,07 ± 14,77	49,17 ± 13,56	64 55
LDL-C (mg/dl) ^b < 100 mg/dl < 70 mg/dl	120,19 ± 29,92	110,03 ± 37,06	33 8
CT/HDL-C < 4 (hommes) < 3 (femmes)	4,19 ± 1,50	4,11 ± 1,44	50 74
TG (mg/dl) ^b < 150 mg/dl	158,91 ± 94,41	183,18 ± 126,20	52

CT: Cholestérol total, HDL-C: cholestérol des lipoprotéines de haute densité, LDL: cholestérol des lipoprotéines de basse densité, TG: triglycérides

statut socio-économique des patients n'étaient pas non plus disponibles. De plus, le biais de sélection par les médecins généralistes ne peut être ni exclu (absence d'échantillon randomisé), ni évité (un échantillon uniquement randomisé n'est pas réalisable) et la méthode de recrutement des patients par les médecins généralistes pourrait ne pas avoir conduit à une population représentative de patients diabétiques. Toutefois, les résultats ont été obtenus à partir d'un nombre de médecins généralistes important qui étaient bien répartis à travers le pays.

^a Le nombre total de patients peut varier selon les paramètres, mais le pourcentage reflète le pourcentage réel de patients ayant atteint l'objectif.

^b Indicateur d'évolution selon Ornstein et al. [11].

Tableau $N^\circ 4$: Valeurs moyennes et atteinte d'objectifs de la tension artérielle chez les patients diabétiques de type 2

Paramètre, Objectif	Valeur moyenne (écart type)-chez les patients sous antihypertenseurs		% du nombre total a de patients ayant
	Non	Oui	atteint l'objectif
TA systolique (mmHg) < 130 mmHg	129,86 ± 12,25	138,84 ± 14,01	
TA diastolique (mmHg) < 80 mmHg	$78,63 \pm 8,56$	81,60 ± 8,77	
TA < 130/80 mmHg b			12

TA: tension artérielle

Tableau $N^\circ 5$: Valeurs moyennes et atteinte d'objectifs du taux d'HbA1c chez les patients diabétiques de type 2

Paramètre	Valeur 7,09 ± 1,12	
% d'HbA1c moyen (écart type)		
% du nombre total de patients ayant atteint l'objectif ^a :		
< 7% b	56	
7 – < 8%	29	
8-<9%	9	
≥9%	7	

HbA1c: hémoglobine glyquée

^aLe nombre total de patients peut varier selon les paramètres, mais le pourcentage reflète le pourcentage réel de patients ayant atteint l'objectif.

^b Indicateur d'évolution selon Wens et al. [5] et Ornstein et al. [11].

a Indicateur d'évolution selon Wens et al. [5].

b Indicateur d'évolution selon Ornstein et al. [11].

En conclusion, dans cette étude, les patients ayant reçu un traitement antihypertenseur étaient plus nombreux que ceux ayant reçu des hypolipémiants, et le contrôle du taux lipidique était supérieur au contrôle de la tension artérielle. Enfin, les patients diabétiques restent sous-traités pour ce qui est des statines, même ceux ayant des antécédents cardiovasculaires. Pourtant, le contrôle du taux lipidique et de la tension artérielle est essentiel à la réduction du risque cardiovasculaire associé au diabète, et par conséquent à l'amélioration de la qualité de vie en réduisant le fardeau de cette pathologie chronique. La moitié des patients seulement avait un taux d'HbA1c inférieur à 7%. Une mise en œuvre plus large des indicateurs de méthode et d'évolution ainsi qu'une évaluation continue de leurs résultats pourrait contribuer à l'amélioration de ces paramètres.

Déclaration de conflit d'intérêts

H. Vandenberghe est employé à plein-temps par Pfizer WPO Belgium. Les autres auteurs n'ont pas de conflit d'intérêts en relation avec ce projet.

Remerciements

Cette étude a été promue par Pfizer WPO Belgium. Les auteurs remercient tous les médecins généralistes ayant participé à cette étude et tout particulièrement K. Capiau (Pfizer WPO) pour son soutien opérationnel.

Références:

- 1 K. Khunti, R. Gadsby, C. Millett et al., Quality of diabetes care in the UK: comparison of published quality-of-care reports with results of the Quality and Outcomes Framework for diabetes. Diabetic Medicine 24 (2007) 1436–1441
- 2 G.R. Janes, *Ambulatory medical care for diabetes*. In: National Diabetes Data Group (Eds.), Diabetes in America, Second Ed. (1995) 541–552
- 3 International Diabetes Federation. *Global guideline for type 2 diabetes. Clinical Guidelines Task Force.* Belgium, Paperland Printers (2005)
- 4 P.E. Wandell, *Quality of life of patients with diabetes mellitus. An overview of research in primary health care in the Nordic countries.* Scand. J. Prim. Health Care 23 (2) (2005) 68–74
- 5 J. Wens, K. Dirven, C. Mathieu et al., Quality indicators for type-2 diabetes care in practice guidelines: an example from six European countries. Primary Care Diabetes 1 (1) (2007) 17–23
- 6 C.M. Renders, G.D. Valk, S. Griffin et al., *Interventions to improve the management of diabetes mellitus in primary care, outpatient and community settings (Review)*, Cochrane Database Syst. Rev. (4) (2000)
- 7 E. Stern, C.A. Benbassat, M. Goldfracht. *Impact of a two-arm educational program for improving diabetes care in primary care centres*, Int. J. Clin. Prac. 59 (10) (2005) 1126–1130

- 8 H. Wollersheim, R. Hermens, M. Hulscher et al., *Clinical indicators: development and applications*. Neth. J. Med. 65 (1) (2007) 15–22
- 9 R. Baker, Guest editorial. Monitoring for improvement: quality indicators for diabetes care. Primary Care Diabetes 1 (1) (2007) 3–4
- 10 R. Din-Dzietham, D.S. Porterfield, S.J. Cohen et al., *Quality care improvement program in a community-based participatory research project: example of project DIRECT. J. Natl. Med. Assoc.* 96 (10) (2004) 1310–1321
- 11 J. Wens, P. Sunaert, F. Nobels et al., *Diabetes mallitus type 2. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering.* Huisarts Nu 34 (9) (2005)
- 12 Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 30 (2007) S4-S41
- 13 G. De Backer, E. Ambrosioni, K. Borch-Johnsen et al., European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur. Heart J. 24 (2003) 1601–1610
- 14 L. Ryden, E. Standl, M. Bartnik et al., Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur. Heart J. 28 (1) (2007) 88–136
- 15 N. Debacker, F. Nobels, H. Vandenberghe et al., Organization of a quality-assurance project in all Belgian multidisciplinary diabetes centres treating insulin-treated diabetes patients: 5 years' experience. Diabet. Med. 25 (2008) 179–185
- 16 R.J. Stevens, V. Kothari, A.I. Adler et al., *The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes.* Clin. Sci. 101 (2001) 671–679
- 17 S. Ornstein, P.J. Nietert, R.G. Jenkins et al., *Improving diabetes care through a multicomponent quality improvement model in a practice based research network*. Am. J. Med. Qual. 22 (1) (2007) 34–41
- 18 S. Campbell, D. Reeves, E. Kontopantelis et al., *Quality of primary care in England with the introduction of pay for performance*. N. Eng. J. Med. 357 (2) (2007) 181–190
- 19 P. McElduff, G Lyratzopoulos, R. Edwards et al., Will changes in primary care improve health outcomes? Modelling the impact of financial incentives introduced to improve quality of care in the UK. Qual. Saf. Health Care 13 (2004) 191–197
- 20 Department of Health. *Quality and Outcomes Framework: Guidance*. London, Department of Health (2004)
- 21 J.C. Geller, S. Cassens, M. Brosz et al., Achievement of guideline-defined treatment goals in primary care: the German Coronary Risk Management (CoRiMa) study. Eur. Heart J. 28 (2007) 3051–3058

- 22 J.C. Zgibor, H. Rao, J. Wesche-Thobaben et al., *JHQ151 Improving the quality of diabetes care in primary care practice*. J. Healthc. Qual. 26 (4) (2004) 14–21
- 23 M.O. Roland, S.M. Campbell, N. Bailey et al., *Financial incentives to improve the quality of primary care in the UK: predicting the consequence of change.* Prim. Health Care Res. Dev. 7 (2006) 18–26
- 24 E.L. Deci, R. Koestner, R.M. Ryan et al., *A meta-analytic review of experiments examining the effects of extrinsic rewards on intrinsic motivation*. Psychol. Bull. 125 (1999) 627–668.

La Sécurité du Patient et le Programme Mammographie du Grand-Duché de Luxembourg: Prise en charge des cancers détectés par la mammographie

Etudes rétrospectives

Marie-Christine WAGNON*, Astrid SCHARPANTGEN*, Carlo BACK*,
Danielle HANSEN-KOENIG**

Ministère de la Santé, Allée Marconi, L–2120 Luxembourg, marie-christine.wagnon@ms.etat.lu

Abstract:

In Luxemburg, the national breast cancer mammography screening programme has been running for 18 years. The Coordinating Centre treats approximately 17.000 files a year. The Health Directorate, as promoter of the «Programme Mammographie», is obliged to provide itself with a maximum of guarantees; within the framework of its legal missions, it has to implement all the possible means in order that the whole approach assures minimal adverse effects. The technical quality of the 9 centres is at the level required by the European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening and Diagnosis, 4th edition. The quality of the readings was already the subject of 2 evaluations of the performance of the readers: the mean accuracy of the first readers to detect cancers is 87%, of the second readers 97%. The mean recall rate for assessment is about 6%. The double reading assures the detection of between 15 and 21% additional cancers, depending on the years.

The imaging of diagnostic assessment has been the subject of a retrospective study. Out of 392 cancers, time from assessment to diagnosis was longer then 24 months for 17 women (4%). Examples are described and reasons for negative assessment are listed. The main cause is the multiplicity of the doctors acting in the assessment process, resulting in a default of the examination synthesis and a certain lack of communication and multidisciplinary approach. More convergence in diagnostic breast assessment and a shortening of delays between screening and diagnosis, are desirable.

In conclusion: The evolution towards Specialist Centres for breast cancer care answers an ethical obligation which the initiators of a public health programme have to assume, such as the organization of a high quality breast cancer screening programme.

^{*}Centre Coordinateur du Programme Mammographie; **Directeur de la Santé

Résumé:

Le programme national de dépistage du cancer du sein par mammographie est actuellement dans sa 18è année d'existence; le Centre Coordinateur traite en moyenne annuellement 15.500 dossiers en 2è lecture, 1.000 dossiers de 3è lecture consensuelle, et le suivi de 800 bilans complémentaires.

L'invitation systématique à passer une mammographie est une démarche de santé publique, mais est également une agression envers ces femmes, a priori asymptomatiques.

La Direction de la Santé, étant promoteur du Programme Mammographie, est tenue de s'entourer d'un maximum de garanties; dans le cadre de ses missions légales, elle se doit de mettre en œuvre tous les moyens pour que l'ensemble de la démarche assure un minimum d'effets délétères.

La référence permanente du Programme Mammographie est la 4è édition des European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening and Diagnosis.

Keywords:

Breast cancer screening, Adverse effects of screening, Specialist Centres, Breast cancer assessment evaluation, False negative assessment

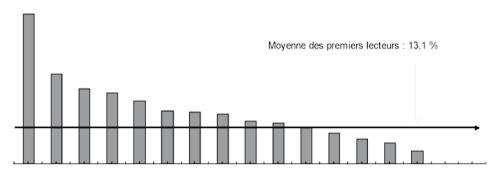
La qualité technique est actuellement sous contrôle: les EPM (experts en physique médicale) de l'EHL effectuent régulièrement les contrôles de qualité nécessaires et en rendent compte à la Division de la Radioprotection; le parc actuel des équipements numériques, tout récemment renouvelé, suffit largement aux besoins du pays. Les ATM (assistantes techniques médicales) suivent une formation continue et l'élément-clé du positionnement fait l'objet d'un effort constant. Quant au radiologue Premier Lecteur, il est tenu de valider la qualité technique des clichés avant que la femme ne quitte le service.

La qualité des lectures par les radiologues Premiers et Seconds lecteurs a fait, fin 2008, l'objet d'une deuxième évaluation: leurs performances sont énoncées par le pourcentage de cancers non signalés et sur le taux de rappel pour bilan complémentaire, en rapport direct avec sensibilité et spécificité. Cette évaluation portait sur 54.500 dossiers, 375 cancers, de 2004 à 2007, lus par 17 Premiers lecteurs et deux Seconds lecteurs. La moyenne des cancers non signalés par Premier lecteur est de 13,1%, et par Second lecteur de 3,1% (Graph.1); le pourcentage de femmes rappelées pour bilan complémentaire est de 6,1% pour un Premier lecteur, équivalent à celui d'un Second lecteur, 6,2% (Graph.2). L'utilité de la double lecture en dépistage est à nouveau démontrée (Graph.3), permettant de «récupérer» entre 16 et 20% de cancers, selon les années.

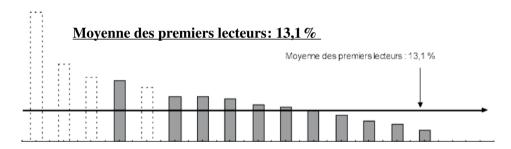
En 2009, quatre radiologues n'ont pas renouvelé leur agrément Programme Mammographie (Graph.4 versus Graph.1), et leur remplacement se fait progressivement par des radiologues davantage polarisés en pathologie mammaire.

% de C non signalés, PAR PREMIER LECTEUR

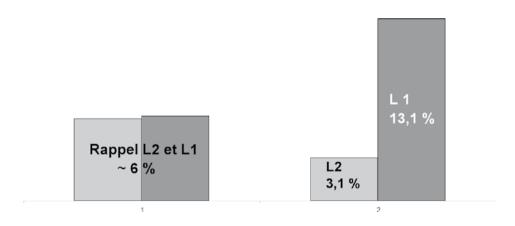
% de C non signalés, PAR PREMIER LECTEUR



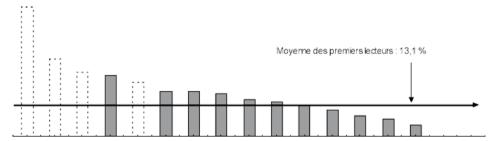
Graph.1: Sensibilité des Premiers lecteurs du PM (pourcentage de cancers non signalés, 2005-2008)



Graph.2: Spécificité des Premiers lecteurs du PM, pourcentage de femmes rappelées pour bilan complémentaire.



Graph.3: Utilité de la double lecture en dépistage: Pour un même taux de rappel pour bilan complémentaire, la différence entre premier (L1) et second lecteur (L2) se situe au niveau du nombre de cancers non signalés.



Graph.4: par rapport au Graph.1: Après la seconde évaluation, quatre radiologues n'ont pas renouvelé leur agrément au PM.

Le parcours d'une femme cancéreuse commence la plupart du temps par un dépistage, qu'il soit individuel ou organisé, il se poursuit par un bilan de diagnostic, avant d'entamer le traitement. C'est la deuxième des étapes, l'imagerie de bilan diagnostique.

<u>L'après-mammographie</u>, en cas de demande de bilan complémentaire, comprend un éventail d'examens dont la synthèse doit répondre à une seule question: «Cette femme a-t-elle un cancer du sein pour lequel elle doit être traitée?».

Les technologies nouvelles, notamment l'archivage numérique, permettent actuellement une meilleure étude du suivi des bilans. Une rétrospective d'évaluation des bilans complémentaires a porté sur la période de 2004 à 2007; il est apparu que sur 392 cancers prouvés histologiquement, 17 femmes avaient eu une demande de bilan complémentaire 2 ans, voire 4 ou 6 ans auparavant, et que ce bilan avait été négativé. Il ne s'agit là que de mammographies réalisées suite à des invitations régulières du PM, à l'exclusion des cancers d'intervalle et bien sûr, des cancers découverts hors PM.

Ce retard au diagnostic concerne donc 4% des demandes annuelles de bilans suite à une mammographie de dépistage PM; or ~110 cancers sont découverts annuellement dans le cadre du PM, pour un nombre total de 340 nouveaux cas de

Cas n°1:

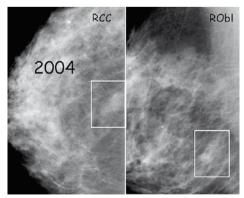


Fig.1a: 2004: 10 mm; bilan demandé: négatif.

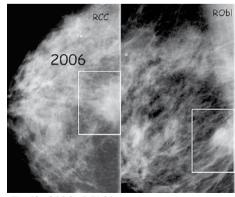


Fig.1b: 2006: CCI 30 mm; retard au diagnostic: 27 mois

cancer du sein pour l'ensemble du pays. Il faut également tenir compte de ce que les procédures de bilans diagnostiques sont pareilles, que le point de départ de ce bilan ait été un dépistage individuel ou organisé. Des illustrations de cas sont reprises dans les Fig. 1 à 6

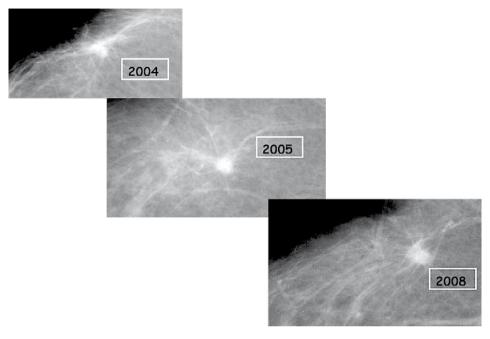


Fig.2: En 2002 (images non disponibles), bilan demandé pour opacité suspecte passée de 4 à 6 mm; bilan négatif, incluant une biopsie chirurgicale. En 2004 et 2005, bilans demandés et à nouveau négativés. En 2008, CCI 11mm; retard au diagnostic de 67 mois.

Cas n°3:

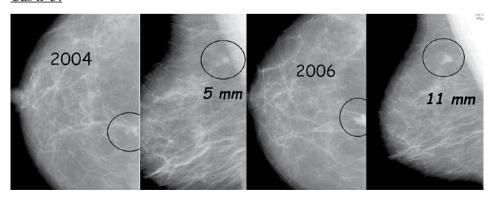


Fig.3 a: 2004 : 5 mm; bilan demandé. Bilan négatif, incluant une biopsie percutanée.

Fig.3 b: 2006: CCI 11 mm; retard au diagnostic: 24 mois.

Cas n°4:

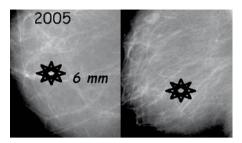


Fig.4 a: 2005: 6 mm de microcalcifications très suspectes à droite (étoile=repère); bilan demandé. Bilan bilatéral RX+Echo: négatif.

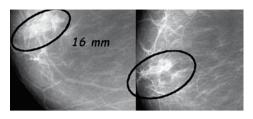


Fig.4 b: 2007: CCI Droit 16 mm.

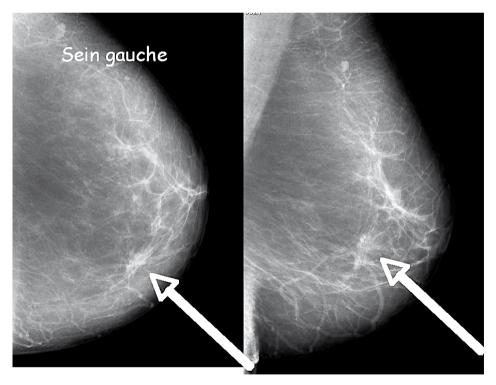


Fig. 4 c: Histoire du bilan 2005: PM: Bilan demandé pour le sein droit; signale plage fibreuse gauche connue, banale, stable depuis 2000.

Gynécologue: fait Echo et schéma d'une anomalie sein G, l'adresse au radiologue;

Radiologue: fait RX et US sein G uniquement, et dit: ACR2 bilatéral.

Bilan réalisé du mauvais côté. Retard au diagnostic: 24 mois.

Cas n°5:

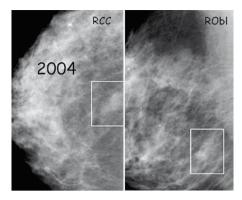


Fig.5 a: 2006: densité hétérogène; opacité 5 mm; pas de bilan demandé.

RCC ROBI

Cancers du sein opérés

Fig. 5 b: 2008: 15mm; bilan demandé. Résultat: Gynécologue: «Echo négative; faire RX sous compression et profil»; Radiologue: «opacité QIID 15 mm, polylobée, à préciser par Echo».

Pour la femme qui s'interroge, aucune réponse n'est donnée, pour un nodule qui, manifestement, grandit.

Cas n°6:

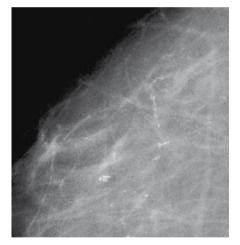


Fig.6 a: Microcalcifications vermiculaires ACR5: bilan demandé.

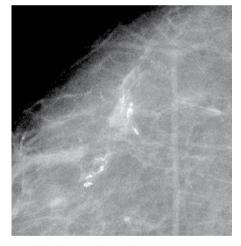


Fig.6 b: 29 mois plus tard: CCI 17 mm.

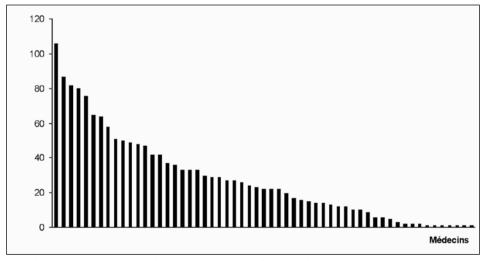
En 29 mois, cette femme a eu, outre les 2 mammos du PM: 5 mammos diagnostiques, 3 échos, 1 IRM, 1 biopsie chirurgicale (avec RX pièce opératoire), 2 mises en place de harpon, 1 biopsie percutanée non contributive; et finalement: 1 tumorectomie + curage axillaire pour un CCI de 17mm, SB3, marges incertaines, 0 ggl/4.

Idéalement, elle aurait pu avoir: 1 mammo PM, 1 mammo complémentaire couplée avec prélèvement sur prone table, 1 écho, 1 repérage pré opératoire, 1 seule intervention chirurgicale. Retard au diagnostic: 29 mois.

L'étude rétrospective de 2008 a relevé les principaux motifs de ces bilans négativés à tort:

- * La multiplicité des médecins intervenant lors de ces bilans:
- → Manque de synthèse de: Ex.Clin, mammo, écho, +/- biopsie percutanée
- → Manque de communication entre radiologue et gynécologue
- → Manque de corrélation entre les examens réalisés par chacun, séparément
- → Nécessité de mieux pondérer la contributivité de chacun des examens du bilan
- → Insuffisance de marquages préop en chirurgie partielle (taux < à 60%)
- → Allongement inadmissible des délais des bilans diagnostiques
- *Absence de toute RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) avant toute thérapeutique, y compris chirurgicale
- *Radiologue non polarisé ou non entraîné en pathologie du sein
- *Technique inadaptée de ponction biopsie percutanée
 - * masse, rupt.architect.,...visibles en écho → BP sous écho
 - * microcalcifications visibles en RX: \rightarrow BP en prone table

Un autre élément intervient probablement comme cause de bilans négativés, c'est le nombre important de médecins (57) qui opèrent les cancers du sein (Graph.5); seuls 4 d'entre eux opèrent de 20 à 25 cancers par an, 63% d'entre eux opèrent moins de 7 cancers par an (Guidelines EUSOMA: 50 cas opérés par an).



Graph 5: Nombre de cancers du sein opérés, par médecin, en 4 ans (1.595 cancers, 57 médecins)

^{*}IRM mammaire: indications inadaptées, ou mauvaise intégration au bilan préalable.

Un dépistage organisé efficace et responsable est indissociable des corollaires suivants:

- * Identifier correctement le caractère cancéreux d'une lésion
- * Identifier rapidement le caractère cancéreux d'une lésion
- * <u>Diminuer l'anxiété</u> de la femme, effet délétère important du dépistage
- * Etablir de façon multidisciplinaire la stratégie thérapeutique
- * Evaluer les processus appliqués et procurer un feed back à chacun des intervenants.

Pour atteindre ces objectifs, décrits de longue date dans les European Guidelines, une évolution des procédures et des habitudes actuellement en cours au Grand-Duché de Luxembourg semble donc nécessaire.

Une première amélioration pourrait être d'attribuer la responsabilité du bilan diagnostique global

à un seul et même imageur, spécialisé en pathologie mammaire (titulaire d'un DIU, formation continue), bien entraîné (qui ait un certain volume d'activité, minimum 50% de ses prestations); il travaillera dans un cadre d'unité d'action, de temps, de lieu, sera en contact étroit avec le gynécologue / plasticien, et fournira un feed back régulier de son activité.

Une résolution du Parlement Européen de 2003 recommande un effort important aux Etats membres pour améliorer la qualité de prise en charge du cancer du sein. Or il apparaît, suite à l'étude qui vient d'être décrite, que le manque de commu-

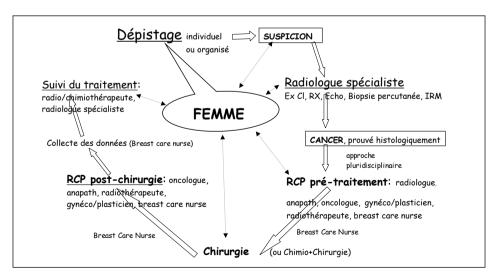


Fig. 7: Schéma d'action d'un Centre de Compétence, regroupant les disciplines de prise en charge du cancer du sein. (Eusoma, breast units; RCP = réunion de concertation pluridisciplinaire).

nication et le défaut d'interactivité médicale sont à l'origine d'un grand nombre de retards au diagnostic. EUSOMA a repris ces recommandations et indique clairement la nécessité de regrouper les différentes disciplines touchant au sein en des Breast Units aux critères préalablement bien définis. Un élément-clé en est celui-ci: psychologiquement mais aussi physiquement, la femme doit être placée au centre de toutes les disciplines complémentaires, afin avant tout de faciliter la communication entre eux. L'évolution doit se faire vers la définition de critères pour l'agrément de Centres de Compétence (fig. 7). De tels centres se structurent de plus en plus dans les pays voisins, notamment en Allemagne.

En conclusion:

La Direction de la Santé se doit de garantir autant que faire se peut la sécurité du patient. L'évolution vers l'agrément de Centres de compétence pour la prise en charge des cancers du sein répond à une obligation de responsabilité que doivent assumer les initiateurs d'une démarche de santé publique telle que celle d'un dépistage organisé.

Ceci permettra de donner plus de cohérence à l'ensemble de la démarche diagnostique: détection plus précoce, amélioration du retard au diagnostic, et meilleur délai de réponse à la femme.

De même, l'ensemble de la prise en charge thérapeutique de la femme sera plus cohérente.

Enfin, et c'est loin d'être négligeable, une telle démarche pourrait bénéficier également aux divers intervenants médicaux, dans le domaine de la protection médico-légale.

Références

- 1 European Guidelines for Quality Assurance in breast cancer screening and diagnosis, 4th edition, 2006
- 2 Parlement européen: Résolution sur le cancer du sein dans l'Union européenne élargie – texte adopté le mercredi 25 octobre 2006 à Strasbourg – P6_TA(2006)0449 –B6-0528/2006
 - http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+20061025+ITEMS+DOC+XML+V0//FR&language=FR#sdocta11
- 3 Eusoma guidelines and publications http://www.eusoma.org The requirements of a specialist breast unit European Journal of Cancer 2000; 36: 2288–2293: revised 2005.
- 4 Convention conclue entre l'Etat du Grand-Duché de Luxembourg et l'Union des Caisses de Maladie portant organisation d'un programme permanent de dépistage précoce du cancer du sein par mammographie. Mémorial A N°167, 19 nov. 2003, 3295–3300

- 5 Wilson R, Liston J Clinical guidelines for breast cancer screening assessment NHSBSP, Publication N°49, Second edition, Jan 2005
- 6 Liston J, Wilson R Quality assurance guidelines for breast cancer screening radiology NHSBSP Publication $N^{\circ}59$, Jan 2005
- 7 Sibbering M, Watkins R, Winstanley J, Patnick J. *Quality Assurance Guidelines for Surgeons in Breast Cancer Screening* NHSBSP Publication N°20, 4th Edition, march 2009
- 8 Patnick J, Carrigan C. *Audit of breast cancers in women aged 50 to 74* NHSBSP Pub. No. 62, April 2006w

De l'intérêt de l'implantation d'un outil de surveillance des voies veineuses périphériques : l'échelle de Maddox modifiée.

B. Wiedenkeller, F. Modert, I. Karleskind, R. Dobbeleer, C. Muller, F. Glaser, A. Kloster

Le cathéter veineux périphérique (CVP) est largement utilisé à l'hôpital. On estime à quelques 25 millions, le nombre annuel de ces dispositifs invasifs posés quotidiennement en France1. Pour notre clinique de 100 lits, il s'agit de plus de 9000 cathéters annuels.

Ces dispositifs invasifs sont générateurs de complications qui peuvent être graves lorsqu'elles ne sont pas décelées à temps, thrombophlébite, obstruction et infection du cathéter.

Notre méconnaissance de la problématique des problèmes infectieux liés au CVP dans notre institution nous a conduits à mener une enquête chez 103 porteurs de CVP (février 2008) :

- Surveillance clinique en notant l'état local selon la gradation de Maddox2,
- Consultation du dossier infirmier à la recherche de renseignements concernant le CVP au niveau soit des transmissions ciblées, soit de la fiche pansement.

Les résultats de cette enquête ont montré un manque de traçabilité de la surveillance du CVP:

- il n'y a pas de renseignement infirmier concernant le CVP dans 83% des cas,
- il n'y a pas de preuve d'une surveillance quotidienne,
- il y a dépassement de la durée maximale de pose (4 jours) dans une forte proportion (13.6%), et de plus non argumenté pour 79% des cas.

Les auteurs3 préconisent l'utilisation d'échelle de score (Maddox, Burke4, Maki5, Baxter et Ringer) pour détecter rapidement, dès leur apparition, les complications locales, thrombophlébite, obstruction et infection du cathéter.

Le comité de prévention des infections nosocomiales a décidé de mettre en place un outil de surveillance basé sur l'Echelle de Maddox.

Objectif

Proposer et implanter dans la pratique infirmière quotidienne un outil simple permettant

 de standardiser la surveillance des dispositifs intra vasculaires par le moyen d'un outil permettant d'évaluer objectivement l'apparition de signes précurseurs d'infection au niveau du site d'insertion du CVP

- d'uniformiser la conduite à tenir en fonction de l'indice relevé,
- d'améliorer la traçabilité dans le dossier infirmier tout en allégeant les écritures soignantes sous forme de cible.

Méthode

Nous avons choisi l'Echelle de Maddox pour sa simplicité, permettant

• **D'évaluer cliniquement** (cotation 0 à 5) l'état local du site d'insertion du CVP; ce sont les différents stades qui mènent à l'abcédation:

Indice 0 : pas de signe clinique,

Indice 1 : Sensibilité du site d'insertion ou rougeur, pas de gonflement, pas d'induration,

Indice 2 : Sensibilité du site d'insertion (avec rougeur ou léger gonflement) : pas d'induration,

Indice 3 : Sensibilité du site d'insertion avec rougeur et (léger gonflement ou cordon veineux palpable),

Indice 4 : Sensibilité du site d'insertion et rougeur et léger gonflement et cordon veineux palpable,

Indice 5 : Présence de pus et tous les signes de l'indice 4.

Cette évaluation est notée chaque jour (niveau de preuve A3, opinion d'experts, consensus de professionnels) et confirme quotidiennement la présence de ce matériel invasif et l'état clinique du site d'insertion du CVP.

Cette Echelle a été élargie dans le but :

• De signaler les évènements éventuels (cotation 6 à 9) ce qui permet d'alléger les écritures soignantes sous forme de cible :

Indice 6: perfusion para veineuse,

Indice 7: non perméabilité du CVP,

Indice 8 : arrachement du CVP par le patient lui-même,

Indice 9: mauvais capital veineux, évitant le changement systématique du CVP toutes les 96 heures. Il revient à Makki5 d'avoir mis l'accent sur la durée de pose du cathéter comme facteur déterminant de risque infectieux lié au cathéter veineux périphérique, ce qui a amené les sociétés savantes (CDC 20027, CTIN 1999) à proposer une durée maximale de pose de 96 heures(niveau de preuve B2). Ce critère est non applicable en cas de justification d'un capital veineux limité (à inscrire dans le dossier du patient)6.

De plus, il nous a paru important de standardiser la conduite à tenir du personnel soignant et d'éviter par exemple l'ablation d'un cathéter pour un score bas :

Indice 0 : le CVP doit être changé toutes les 96 heures, si le capital veineux du patient le permet,

Indice 1-2: à surveiller attentivement,

Indice 3-4: retirer le CVP, mettre la pointe du CVP en culture (la bactériologie est indispensable pour distinguer la colonisation de l'infection sur

CVP: quantification selon Brun-Buisson8 > 1000 UFC), faire un pansement alcoolisé qui sera renouvelé 2 à 3 fois par jour selon la sévérité des signes cliniques, et jusqu'à disparition des signes cliniques, informer le médecin traitant,

Indice 5: faire un prélèvement de pus, retirer le CVP, mettre la pointe du CVP en culture, désinfection et pansement avec polyvidone iodée 2 fois par jour et jusqu'à disparition des signes cliniques, informer le médecin traitant,

Indice 6-7: retirer le CVP,

Indice 8 : faire un pansement adapté,

Indice 9 : ne pas changer systématiquement le CVP toutes les 96 heures.

Du fait de sa simplicité, cet outil a été implanté en un mois (septembre 2008). Le personnel soignant a été accompagné quotidiennement par l'infirmier hygiéniste pendant 3 mois consécutifs.

Pendant cette période, un audit concernant 365 CVP a été réalisé afin de vérifier la bonne compréhension de l'outil et le respect des consignes :

- la bonne compréhension de l'échelle : 83% de similitude avec l'hygiéniste dans l'appréciation clinique,
- l'application des consignes : 98% de respect du protocole de changement du CVP.
- la traçabilité dans le dossier patient : 97% de traçabilité.

Cet outil de surveillance clinique a probablement permis de diagnostiquer précocement, dès l'indice 3, l'unique infection survenue dans cette période.

Avantages de cet outil

- > est facile à comprendre: retenir les signes cliniques des stades d'abcédation (douleur, rougeur, gonflement, induration, présence de pus),
- ➤ force la surveillance clinique pluriquotidienne (il est fortement recommandé d'examiner le site d'insertion au moins une fois par jour) et responsabilise le personnel,
- > standardise la conduite à tenir en fonction de l'indice (cf Mode opératoire 'Pose et surveillance d'une voie veineuse périphérique'),
- facilite la traçabilité dans le dossier par la standardisation de la terminologie,
- > améliore l'exhaustivité de la surveillance des infections sur CVP.

Conclusion

Cet outil nous permet de diagnostiquer les complications infectieuses et autres sur CVP à un stade précoce (indice 3) et d'éviter la survenue de pathologies graves comme la cellulite (avec nécrose des tissus mous et atteinte de la peau) ou la bactériémie.

Bibliographie

- 1 SFHH- HAS. *Prévention des infections liées aux cathéters veineux périphériques*. Novembre 2005- SFHH- HAS- site nosobase.
- 2 MADDOX RR, RUSH DR and al.. *Double-blind study to investigate methods to prevent cephalothin-induced phlebitis*. Am J Hosp Pharm. 1977; 34: 29-34.
- 3 P.AMIRAULT et col.. Pose des cathéters veineux périphériques : étude randomisée multicentrique pour l'évaluation d'une technique de préparation cutanée. Hygiene's 2007-Vol XV n°5.
- 4 BURKE K. Combating phlebitis, a peripheral cannula grading scale. Nursing Times. 2000; 96 (29): 38-39.
- 5 MAKI DG, RINGER M.. Risk factors for infusion-related phlebitis with small peripheral venous catheters. A randomized controlled trial. Ann Intern Med. 1991; 114: 845-854 (page 847).
- 6 VERDEIL X, HAJJAR J.. Critères d'évaluation et d'amélioration des pratiques liées aux cathéters veineux périphériques. SFHH/HAS 2007
- 7 CDC Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections 2002 vol.51.
- 8 CTIN. 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales. Définition des infections nosocomiales. Deuxième édition 1999.

La Clinique Sainte-Marie (CSM) a développé un nouvel outil de surveillance des cathéters veineux, outil unique au pays, qui a fait l'objet d'une communication scientifique à la Société Française d'Hygiène Hospitalière en juin 2009 et obtenu le 1er Prix de la Communication lors des XXXIIès Journées Régionales d'Hygiène Hospitalière et de Prévention des Infections Nosocomiales qui se sont déroulées à Strasbourg les 10 et 11 décembre 2009. Ce prix récompense deux travaux effectués dans le domaine de l'hygiène hospitalière et de la prévention des infections nosocomiales.

Vignette historique

Un manuscrit astrologique et médical du 18e siècle

Henri Kugener

5, rue Charles Arendt, L-1134 Luxembourg

Résumé

Nous présentons un manuscrit du 18e siècle contenant l'abrégé de deux textes recopiés sur une édition française des « Grand et Petit Albert », ouvrages attribués à Albert le Grand. Le recueil est typique pour le Luxembourg dans le sens qu'il présente une plus grande diversité linguistique que le texte d'origine. Deux incantations en langue allemande et un abrégé de cartomancie sont joints à ce texte.

Mots-clefs: manuscrit 18e siècle, médecine, Albert-le-Grand, incantations, car-tomancie.

Zusammenfassung

Vorgestellt wird eine Handschrift aus dem 18. Jahrhundert, eine geraffte Abschrift aus zwei mittelalterlichen Schriften: dem «Grand und dem Petit Albert» die Albertus Magnus zugeschrieben werden. Typisch luxemburgisch an der Handschrift ist ihre Mehrsprachigkeit. Der Textsammlung beigebunden sind zwei Beschwörungen gegen Feuersbrünste in deutscher Sprache sowie eine kurze Anleitung zur Kartomantik.

Schlüsselbegriffe: Manuskript 18. Jahrhundert, Medizin, Albertus Magnus, Be-schwörungsformeln, Kartomantik.

Summary

We present a manuscript from the 18th century, an extract taken from the «Great and the Little Albert» attributed to Albertus Magnus. The linguistic variety in the paper is typical for a text composed in Luxembourg. Added to this text are two incantations and a short cartomancy paper.

Key-words: manuscript, 18th century, medicine, Albert the Great, incantations, cartomancy.

«Nul ne peut se prétendre médecin s'il ne connaît les principes de base de l'Astrologie»

Hippocrate

Dans la philosophe aristotélienne les quatre éléments « feu, terre, eau et air» naissaient du mouvement des astres, tout changement dans la sphère sublunaire était une conséquence de leur mouvement.

Si donc les éléments du monde étaient en désordre, la cause lointaine de cette perturbation devait être recherchée dans les constellations astrales. Les guerres, les catastrophes et épidémies résultaient de ces influences célestes – tout, sauf le destin de l'homme comme individu. Cette philosophe se garda bien en effet, de douter de la libre volonté de l'homme et admit pour cette sphère individuelle une âme que gouvernait la conscience humaine.

A part cette petite restriction, les astres étaient d'une importance capitale dans la philosophie antique. Les anciens considéraient planètes et étoiles comme des divinités que l'on pouvait amadouer au moyen de prières et d'offrandes.

Au Moyen âge cette vision encore soutenue par Platon se vit remplacée par Albert le Grand par celle des astres «instruments au service de Dieu». Le grand Albert donc de mettre fin au culte des astres – ce qui ne revenait absolument pas au refus de l'astrologie: les astres n'agissaient plus activement, mais restaient une variable de taille dans le grand engrenage qu'est la nature, ils restaient des membres au service d'un Dieu omnipotent reconnu comme le «primum movens», le moteur du monde. Observer les astres permettait de lire la volonté divine.

Désordre dans les cieux – désordre dans les éléments: nous voilà dans la définition même de la maladie: dans la médecine gréco-romaine, en cas de pathologie, les éléments étaient sortis de leur équilibre – au médecin de rétablir l'harmonie, en chauffant, en hydratant ...

Pendant de longs siècles, on n'imaginait pas un médecin soignant un malade sans prendre en compte les données astrologiques du moment et le thème astral de son patient. A Paracelse pourtant connu pour sa rébellion contre les idées reçues, de reformuler au 16^e siècle la phrase précitée d'Hippocrate «Ein guter Arzt muss immer auch ein guter Astrologe sein». Les connaissances astrologiques faisaient partie intégrante des acquis de toute formation médicale.

Les deux arts étaient complémentaires – l'astrologie faisait partie de la médecine comme la bactériologie le fait de nos jours. Personne n'aurait osé y voir de la charlatanerie. Tout médecin sérieux scrutait le ciel et faisait l'anamnèse scrupuleuse de son patient en s'enquérant de l'heure et de la date de sa naissance, de l'apparition des premiers signes de la maladie actuelle. Astres et constellations l'orientaient dans ses prescriptions: si la Lune était dans un signe froid ou humide, il fallait prescrire des purgatifs, car l'action éliminatoire était plus active à ce moment-là. Si par contre cette même lune entrait dans la conjonction de Jupiter, il fallait surtout ne pas prescrire de purgatifs, car la nature tempérée de Jupiter contrariait leur efficacité¹. La couleur rouge de Mars laissait croire que cette planète était chaude et sèche. On en déduisit qu'elle devait, qu'elle veuille ou non, avoir une affinité pour la bile, les vaisseaux – et le dos puisqu'aucune humidité ne sort du côté du dos. Les maladies de la tête devaient être traitées de préférence sous la constellation du Bélier, celles du cou sous la constellation du Taureau. La

¹ «Prévisions Certaines, Révéllées Par Dieu A Un Solitaire». Pierre Grégoire, dans «Drucker, Gazettisten und Zensoren, Luxembourg 1964 vol.I p.23 » ne connaît pas d'impression antérieure à 1577.

lune se levait-elle dans le signe d'un animal ruminant comme bélier, taureau ou capricorne – un traitement par voie orale aurait constitué une faute professionnelle grave, le traitement risquant de provoquer nausées et vomissements chez le malade! Le Sagittaire ayant de par sa nature les hanches, le bassin particulièrement sensibles, une saignée à la cuisse aurait mis sa vie en danger.

La récolte même des plantes médicinales devait se faire dans le respect des conjonctions astrales. Car celles-ci modifiaient les propriétés des végétaux. Ainsi pour le lierre, qui était plus efficace s'il était récolté sous la constellation du Taureau ou du Sagittaire, ainsi pour la fameuse mandragore, qu'il fallait se procurer sous le signe du Capricorne.

L'apparition des maladies épidémiques était censée dépendre des astres, ce qui fit prendre à une maladie le nom de toutes ces influences, la fameuse «Influenza» – nom scientifique donné à notre banale grippe.

Ces interdépendances nous paraissent tout à fait incompréhensibles voire loufoques en ce 21ème siècle, mais le monde est fait comme il l'est, et cette façon d'envisager les choses était monnaie courante jusqu'au 16ème siècle.

Le plus compétent des médecins astrologues de cette époque était probablement Henri-Corneille Agrippa (1486-1535) originaire de Nettesheim près de Cologne, un génie universel inculpé de magie noire à Metz – petit épisode rocambolesque dans une vie mouvementée et studieuse qui fit de lui finalement un médecin renommé et le modèle du fameux Faust de Gœthe. Reprenant l'idée néoplatonicienne l'une âme universelle, Agrippa admit que tous les éléments de la nature étaient reliés entr'eux par le biais de cette âme – de là les liens parfois plus que bizarres entre éléments des plus hétéroclites.

Le plus illustre des astrologues fut sans doute le pharmacien et médecin Michel de Nostredame (1503-1566) originaire de la Provence, un homme mi visionnaire, mi escroc. Lui aussi circula dans notre région – une tradition très douteuse il est vrai, affirme qu'il a séjourné un temps à l'abbaye d'Orval. Je rappelle à la mémoire les fameuses prophéties d'Orval qui auraient été éditées à Luxembourg en 1544² et évoquées à la table du gouverneur autrichien von Bender lors d'une réception dans cette même ville en 1793³ ...

L'enseignement de l'astrologie aux universités déclina au 16e siècle, quand Galileo Galilei (1564–1642) et Isaac Newton (1643–1727) démontraient les vraies interdépendances célestes: rien que de la mathématique! C'est à la lumière de ces découvertes qu'en 1666 Jean-Baptiste Colbert, alors ministre d'état du roi Louis XIV, fit exclure de l'Université de Paris l'enseignement de l'astrologie – la vision

D'après les spécialistes en métoposcopie, les lignes frontales n'apparaîtraient pas au hasard: les planètes interviendraient sur la morphologie humaine pour déterminer ou appuyer un tempérament.

³ Elisabeth Teissier, Situation épistémologique de l'astrologie à travers l'ambivalence fascination / rejet dans les sociétés post-modernes, thèse de sociologie, Université Paris V, avril 2001.

du monde de cette «science» étant définitivement incompatible avec la nouvelle philosophie d'un monde physique, vision issue des Lumières. L'année-même de ce bannissement de l'astrologie des milieux scientifiques vit l'éclosion d'une institution prestigieuse en France, celle de l'Académie des sciences aux démarches diamétralement opposées à l'astrologie!

Le 18e siècle continua néanmoins à cultiver la médecine astrologique, les milieux ésotériques en particulier s'obstinaient à croire en l'existence de forces obscures échappant aux investigations des chercheurs positivistes. En résultaient des courants en médecine comme le mesmérianisme et la métoposcopie⁴ qui frôlaient l'occultisme et le charlatanisme le plus éhonté.

Chouchoutée jadis par le catholicisme, rejetée par Luther – «Es ist ein Dreck mit ihrer Kunst», les églises chrétiennes finirent par prendre leurs distances à l'égard de l'astrologie.

Mal vue des cercles académiques, dévalorisée, l'astrologie s'est vue relayée au niveau d'une technique «parallèle». Aux rebouteux d'adopter l'enfant malaimé, de se servir des décoctions astrologiques pour épater leur clientèle par des calculs savants et impénétrables.

Le même sort fut réservé à la cartomancie. De petit jeu divertissant elle se métamorphosa en une pseudo-science aux impacts sociaux importants. Pensez à Marie-Anne Adélaïde Lenormand, la plus célèbre des voyantes parisiennes du 18^e siècle qui marqua son époque – à tel point que l'église finit par interdire cet art.

Le monde veut être trompé⁵ – le «retour aux sources» du 20^e siècle a fait retourner l'astrologie aux universités – en Orient d'abord où plus de 400 universités l'enseignent, en France ensuite où elle est sur le point d'être réhabilitée; une thèse, fort controversée il est vrai, vient d'être soutenue à ce sujet en 2001⁶.

Le manuscrit luxembourgeois

Sur ce fond d'un intérêt croissant pour la matière je me permets de présenter un manuscrit du 18ème siècle, sorti d'un lot de livres ayant appartenu jadis à Antoine Varain (1734-1813), curé à Born sur la Sûre luxembourgeoise, qui échoua dans mes collections en 1995.

Le manuscrit se compose de trois volets distincts:

A. Un recueil sur papier bleu relié dans un carton marbré contenant un abrégé de deux textes, recopiés sur une édition française des « Grand et Petit Albert»
 deux textes consultés couramment dans les milieux mantiques. L'intérêt

⁴ vinca minor

⁵ Carl v.Linné (1707-1778) a présenté son système de classification en 1753, le texte présenté doit donc être ultérieur à cette date

⁶ verbena officinalis L.

qu'Albert le Grand avait porté à l'alchimie et à l'astrologie le prédisposa pour parrainer dans les siècles ultérieurs des faux et des falsifications. Le vrai auteur des textes ici discutés est inconnu, leur attribution à Albert le Grand, frère dominicain, alchimiste et maître de saint Thomas d'Aquin, les mirent à l'abri des persécutions par l'église qui, bien que n'ayant pas trop de sympathie pour ces textes diaboliques, n'ôsa attaquer un texte d'Albert⁷. Albert le Grand était une personne importante qu'à l'époque on écoutait, à qui on demandait aide et conseil. Pensez à Henri I de Vianden qui le fit venir à son château de Schœnecken en 1246/478 pourqu'il dissuade sa fille Yolande qui avec opiniâtreté désirait prendre le voile.

Le recueil est typique pour le Luxembourg dans le sens qu'il présente une plus grande diversité linguistique que le texte d'origine. A plusieurs reprises l'auteur a rajouté des traductions allemandes de noms de plantes.

B. A la page 25 nous trouvons deux incantations, rédigées carrément en allemand – à l'allure toute germanique et payenne – elles étaient censées éteindre les incendies. La vierge Marie s'y retrouve dans la foulée de Wotan⁹ pour commander aux flammes de s'éteindre!

Les fautes d'orthographe très nombreuses sont tout à fait caractéristiques pour un tel manuscrit. A une exception près elles n'ont pas d'impact sur le sens du texte.

La marque filigrane dans le papier (un blason surmonté d'une couronne et d'une croix) permettra un jour de préciser le lieu de production du papier. Vu le commerce international du papier ce détail ne nous aurait pas donné de précision quant au lieu de confection du texte – ce qui nous a découragé de demander l'expertise de la marque.

C. Une grande double-page en papier blanc brun se trouve reliée avec ce recueil, une feuille pliée en 4 au départ et portant sur son dos le nom «Leonhard». Cette feuille, très usée, est un abrégé de cartomancie «Manir De tiré les Carte» – le foisonnement des fautes d'orthographe dans le titre trahit à nouveau la formation plutôt rudimentaire de l'écrivain.

feuille de titre (avers)
Les remèdes et vertus
des herbes suivant
les planètes et les influences

⁷ rauwolfia serpentina, ou bien aron dracunculus L.

⁸ Hirschsprung

⁹ potentilla reptans

feuille de titre (revers)

Les noms des herbes

heliotrope Sonnenwinde
jusquiame Bilsenkraut
mille feuille Schafgarbe
mille pertuis Johannes Kraut

chélidoine Schell-kraut oder Schwalben wurtz

Porvenche ou Pervincea¹⁰ Sinngrünn L:¹¹ vinca

gui de chêne Eichel Mistel

Centaurée Tausend gülden kraut

verveine Eisen-kraut¹²
Serpentine Schlangen wurtz¹³

corrigiole Lungenkraut, L: corrigiola¹⁴ quinte feuille fünf-fingerkraut, fünfblatt¹⁵

Polypode Engelsüss¹⁶

Armoise Beyfuss L: artemisia¹⁷

Lierre terrestre Gundelrebe¹⁸
La joubarbe maurpfeffer¹⁹

capillaire maurraute²⁰
Capillis veneris, item veneris politrichon²¹

¹⁰ polypodium L.

¹¹ artemisia vulgaris L.

¹² glechoma hederacea L.

¹³ sempervivum tectorum L.

¹⁴ asplenium ruta muraria, Mauerpfeffer

¹⁵ adiantum capillus veneris, capillaire de Montpellier, Frauenhaarfarn, Mauerraute

¹⁶ recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» p.110, où il est écrit: «on remarquera premièrement, que l'on distingue ...»

¹⁷ recopié dans le «Petit Albert» (Edition Joseph H. Peterson 2009) n°59.

Cf. édition imprimée de 1782 sur internet: http://www.esotericarchives.com/solomon/petital2.htm

recopié textuellement dans les dernières pages des «Admirables secrets d'Albert le Grand, Livre second, chapitre I», à l'exception de la ligne «si l'on en croit l'empereur Alexandre» qui manque dans le manuscrit entre «suivantes» et «tirent».

¹⁹ Par rapport à la version imprimée (Lyon, chez les Héritiers de Beringos, 1774) il manque: «des reins»

La faute «meaux» pour «maux» est systématique dans ce mémoire, de même le mot «animaux» a été déformé en «animeaux» – l'écrivain n'était pas superfort en orthographie française ...

^{21 «}si elles rendent du sang pour légères occasions ... arrête le flux avec racine d'arnoglose appliquée sur la gencive» (Louis Guyon, Cours de médecine, Lyon 1671). L'Arnoglosse plantain (Arnoglossum plantagineum), autrefois Cacalia plantaginea, est une plante vivace de la famille de l'Aster.

p.1 (numérotation d'époque)

Du verre

Le verre sept fois mis au feu, et sept fois éteint dans de l'eau de saxifrage et pilé bien menu, si on le fait boire à un graveleux rompt la pierre en quel endroit du corps qu'elle soit. Il y a quelques uns qui se vantent d'avoir guéri plusieurs hidropiques par le moyen de la susdite poudre bu avec de l'hydromel²²

Il faut remarquer que l'on distingue deux sortes d'heures, l'égale et l'inégale. L'égale est celle qu'on appelle d'horloge parce qu'elle est toujours semblable et de même durée, l'inégale se prend à mesure que les jours augmentent et diminuent; car les astrologues regardent le tems auquel le soleil est sur l'horison, qu'ils appellent le jour; et celui pendant lequel il n'y est pas, est appelé la nuit. De plus ils partagent le jour en douze parties égales, qui sont les heures; et tout ce que l'on dit jour se doit aussi entendre de la nui, quoique d'une manière toute opposée et contraire.²³

Des Astres et des Planètes²⁴

On saura que le Dimanche à [sic] son signe ou son astre sous le Soleil; le lundi sous la lune; le Mardi sous Mars; le Mercredi sous mercure; le jeudi sous Jupiter; le Vendredi sous Venus; le Samedi sous Saturne

Il faut remarquer que chaque chose veut être faite sous la planète; et il est même meilleur et plus à propos de le faire le jour et à l'heure sur laquelle elle Domine comme par exemple

p.2

Saturne domine sur la vie; les édifices, la science et les changemens Jupiter domine sur l'honneur, les souhaits, les richesses et la propreté aux habits Mars préside à la guerre, dans les prisons, aux mariages et dans la haine.

Le Soleil donne bonne espérance de profit, le bonheur et les héritages.

Venus domine sur les amis, les amoureux, les amans et les voyageurs

Mercure préside aux maladies, aux pertes, aux dettes et à la crainte

La lune domine sur les plaies, les songes, le négoce et les larcins

²² faute d'orthographe: «retient» dans le texte imprimé.

recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» p.110, où il est écrit: «on remarquera premièrement, que l'on distingue ...»

²⁴ recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» p.112.

Des heures du jour et de la nuit²⁵

On doit toujours commencer par les heures du jour du **Dimanche**. A la première domine le Soleil, à la seconde Venus, à la troisième Mercure, à a quatrième la lune, à la cinquième Saturne, à la sixième Jupiter, à la septième Mars, à la huitième le Soleil, à la neuvième Venus, à la dixième Mercure, à la onzième la Lune, à la Douzième Saturne.

Dimanche, les heures de la nuit

A la 1 Jupiter, la 2 Mars, la 3 le Soleil, la 4 Venus, la 5 Mercure, la 6 la lune, la 7 Saturne, la 8 Jupiter, la 9 Mars, la 10 le Soleil, la 11 Venus, la 12 Mercure

p.3

Lundi les heures du jour

A la 1 heure domine la Lune, la 2 Saturne, la 3 Jupiter, la 4 Mars, la 5 le Soleil, la 6 Venus, la 7 Mercure, la 8 la lune, la 9 Saturne, la 10 Jupiter, la 11 Mars, la 12 le Soleil

Lundi les heures de la nuit

A la 1 Venus, la 2 Mercure, la 3 la lune, la 4 Saturne, la 5 Jupiter, la 6 Mars, la 7 le Soleil, la 8 Venus, la 9 Mercure, la 10 la lune, la 11 Saturne, la 12 Jupiter

Mardi les heures du jour

A la 1 Mars, la 2 le Soleil, la 3 Venus, la 4 Mercure, la 5 la lune, la 6 Saturne, la 7 Jupiter, la 8 Mars, la 9 le Soleil, la 10 Venus, la 11 Mercure, la 12 La Lune

Mardi les heures de la nuit

La 1 Saturne, la 2 Jupiter, la 3 Mars, la 4 le Soleil, la 5 Venus, la 6 Mercure, la 7 La Lune, la 8 Saturne, la 9 Jupiter, la 10 Mars, la 11 le Soleil, la 12 Venus

Mercredi les heures du jour

La 1 Mercure, la 2 la Lune, la 3 Saturne,, la 4 Jupiter, la 5 Mars, la 6 le Soleil, la 7 Venus, la 8 Mercure, la 9 La Lune, la 10 Saturne, la 11 Jupiter, la 12 Mars

²⁵ recopié dans le «Petit Albert» (Edition Joseph H. Peterson 2009) n°59. Cf. édition imprimée de 1782 sur internet: http://www.esotericarchives.com/solomon/petital2. htm

Mercredi les heures de la nuit

La 1 le Soleil, la 2 Vznus, la 3 Mercure, la 4 la Lune, la 5 Saturne, la 6 Jupiter, la 7 Mars, la 8 le Soleil, la 9 Venus, la 10 Mercure, la 11 la Lune, la 12 Saturne

p. 4

Jeudi, les heures du jour

La 1 Jupiter, la 2 Mars, la 3 le Soleil, la 4 Venus, la 5 Mercure, la 6 la Lune, la 7 Saturne, la 8 Jupiter, la 9 Mars, la 10 le Soleil, la 11 Venus, la 12 Mercure

Jeudi, les heures de la nuit

La 1 la Lune, la 2 Saturne, la 3 Jupiter, la 4 Mars, la 5 le Soleil, la 6 Venus, la 7 Mercure, la 8 la Lune, la 9 Saturne, la 10 Jupiter, la 11 Mars, la 12 le Soleil

Vendredi, les heures du jour

La 1 Venus, la 2 Mercure, la 3 la Lune, la 4 Saturne, la 5 Jupiter, la 6 Mars, la 7 le Soleil, la 8 Venus, la 9 Mercure, la 10 la lune, la 11 Saturne, la 12 Jupiter

p. 5

Samedi, les heures du jour

La 1 Saturne, la 2 Jupiter, la 3 Mars, la 4 le Soleil, la 5 Venus, la 6 Mercure, la 7 la Lune, la 8 Saturne, la 9 Jupiter, la 10 Mars, la 11 le Soleil, la 12 Venus

Samedi, le heures de la nuit

La 1 Mercure, la 2 la Lune, la 3 Saturne, la 4 Jupiter, la 5 Mars, la 6 le Soleil, la 7 Venus, la 8 Mercure, la 9 la Lune, la 10 Saturne, la 11 Jupiter, la 12 Mars

Jupiter et Venus sont des planètes bonnes et heureuses: Saturne et Mars sont malheureuses et de méchans augures. Le Soleil et la Lune tiennent le milieu. Mercure est bon et favorable quand on s'en sert pour de bonnes choses; et contraire et malheureux quand on veut faire du mal.

p. 6

Les sept herbes suivantes tirent leurs propriétés et influences des planètes²⁶.

²⁶ recopié textuellement dans les dernières pages des «Admirables secrets d'Albert le Grand, Livre second, chapitre I», à l'exception de la ligne «si l'on en croit l'empereur Alexandre» qui manque dans le manuscrit entre «suivantes» et «tirent».

La première est de Saturne et s'appelle offodilius²⁷. Son suc est fort bon pour appaiser et guérir les douleur²⁸ et les meaux²⁹ de jambes. On la donne aussi à ceux qui sont incommodés de la Vessie. Que si on fait tant soit peu cuire sa racine, les Démoniaques et les mélancoliques qui la porteront dans un linge blanc seront délivrés. Enfin cette même racine chasse les malins esprits des maisons.

La seconde est du Soleil, et se nomme Poligoine, corrigiale ou Renouée. Elle tire son nom du Soleil, parce qu'elle est fort fertile, quelques uns l'ont aussi appellée la Maison du Soleil. Cette herbe guérit les douleur du cœur et de l'estomac. Celui qui touche cette herbe a une vertu qui lui vient des influences de sa planète qui a dominé à sa naissance. que si quelqu'un en boit elle l'excitera beaucoup à l'amour et lui donnera des forces pour user du coït: ou bien si on en porte sur soi la racine elle guérit du mal des yeux, elle soulage beaucoup les frénétiques qui la portent sur l'estomac. elle est bonne aux pulmoniques et leur donne une bonne haleine et une libre respiration: elle sert aussi au flux de sang des mélancoliques.

p. 7

Pour éclairer la vue et pour les écrouelles

La troisième est de la Lune et on l'appelle chrynostates. son suc purge les âcretés de l'estomac. La fleur de cette herbe nettoie les reins et les guérit; elle croit et diminue comme la Lune. Elle est fort bonne aux mal des yeux, rend la vue bonne. Si on met de sa racine pilée sur l'œil, elle est merveilleuse pour augmenter et éclaircir la vue, car les yeux ont une grande sympathie avec la Lune et dépendent beaucoup de ses influences; elle sert beaucoup à ceux qui en boivent pour faire la digestion des viandes dans l'estomac ou à ceux qui ont les écrouelles.

La 4e est de Mars et on l'appelle Arnoglose³⁰; sa racine est bonne pour la douleur de tête, car on croit ordinairement que le Bélier qui domine sur la tête de tous les hommes, est la raison de Mars. On s'en sert pour les meaux des testicules et pour les ulcères pourris, lorsque Mars est dans le Scorpion, qui est un signe qui

Dans l'édition de 1477 la plante est appelée Affodillus, Affodisius dans l'édition de Leyde. Asphodelus fistulosus, Röhriger Affodill. Les racines de cet asphodèle fistuleux étaient considérées comme nourriture pour les esprits des défunts chez les anciens égyptiens. La plante continua sa carrière comme plante magique au moyen âge. En médecine c'est plutôt asphodelus luteus, Goldwurzaffodill, considéré comme diurétique.

²⁸ Par rapport à la version imprimée (Lyon, chez les Héritiers de Beringos, 1774) il manque: «des reins»

²⁹ La faute «meaux» pour «maux» est systématique dans ce mémoire, de même le mot «animaux» a été déformé en «animeaux» – l'écrivain n'était pas superfort en orthographie française ...

^{30 «}si elles rendent du sang pour légères occasions ... arrête le flux avec racine d'arnoglose appliquée sur la gencive» (Louis Guyon, Cours de médecine, Lyon 1671). L'Arnoglosse plantain (Arnoglossum plantagineum), autrefois Cacalia plantaginea, est une plante vivace de la famille de l'Aster.

retire³¹ la semence. son suc est admirable pour la dissentérie et les hémoroydes et à l'estomac quand on le boit.

La 5^e est de Mercure et se nomme Pedactilius ou Pentaphilion, en françois quinte feuille, en allemand fünffingerkraut³². La racine de cette herbe guérit les plaies

p.8

et les duretés, si on la met en emplâtre. Elle enlève en peu de tems les écrouelles, et si on boit son suc avec de l'eau. De même son suc guérit aussi les douleurs et les meaux d'estomac et de poitrine. Que l'on en mette dans la bouche elle appaise les meaux de dents et tous les autres qui pourroit y avoir. Que si quelcun la porte sur soi, elle lui sera d'un grand secours. De plus, si on veut demander quelque chose à un Roi ou à un Prince, on n'a qu'à le porter sur soi, elle rend savant et fait obtenir ce que l'on en souhaite.

La sixième est de Jupiter qui se nomme communément Acharon et par quelques uns Jusquiame, en allemand Eisen-Kraut, doll-kraut, Schlaffkraut, en latin Hiosciamus³³. Sa racine étant mise sur les ulcères, les enlève et empêche qu'il ne vienne dans l'endroit où étaient ces ulcères aucune inflammation. Si on la porte sur soi avant qu'on ait aucun ulcère ou aposthume il n'y en viendra point. Sa racine est fort bonne pour la goutte si après l'avoir pilés on la met sur l'endroit ou on sent la douleur su tout sous la domination des signes qui ont des pieds ou qui dominent dessus. Que si l'on boit son suc avec du miel ou du mellicrat, elle est merveilleuse aux douleurs du foie, par³⁴ Jupiter le domine. Elle contribue beaucoup à donner de l'amour et à se servir du coït.

p.9

Ceux qui veulent se faire aimer des femmes n'ont qu'à la porter sur eux, car ceux qui en portent sont joyeux et fort agréable.

La septième est de Vénus et on l'appelle Pisterion, quelques uns la nomme aussi colombaire ou verveine, Eisenkraut³⁵. Sa racine étant mise sur le cou, guérit les écrouelles, les parotides, les ulcères et la perte d'urine si on en fait un emplâtre on la mettra sur l'endroit où est le mal. Elle est souveraine pour les écorchures qui se font dans le fondement et pour les hemoroïdes, si on boit son suc avec du miel dans de l'eau chaude elle donne bonne haleine et libre respiration. Elle rend amoureux par ce que son suc fait beaucoup de sperme, de plus si quelcun la porte

³¹ faute d'orthographe: «retient» dans le texte imprimé.

³² la traduction allemande manque dans la version imprimée consultée.

³³ les traductions allemande et latine manquent dans la version imprimée consultée.

³⁴ la traduction allemande manque dans la version imprimée consultée.

recopié dans le «Petit Albert» 1782 (Edition Joseph H. Peterson 2009), n°117.

sur soi il sera fort vigoureux dans le coït pourvu qu'il n'ait rien autre que cette herbe. Si on la met dans une maison, une terre ou une vigne, on en tirera de grands revenus. De plus sa racine est bonne pour ceux qui veulent planter des vignes et des arbres et les enfans qui la porteront sur eux seront bien élevés et aimeront la Science, ils seront éveillés et de bonne humeur. Elle est encore fort utile dans les purgations et chasse enfin les esprits malins et les démons³⁶.

p.10

Il faut remarquer et avertir tout ensemble que ceux qui voudront se servir utilement de ces herbes ne les doivent cueillir que depuis le 23 jour de la Lune jusqu'au 30^e en commençant par Mercure³⁷. on les peut amasser pendant toutes heures du jour, mais on doit savoir qu'en l'arrachant, on nommera les vertus de l'herbe et l'usage que l'on en veut faire. Ensuite prenez cette herbe et la mettez sur du froment ou de l'orge jusqu'à ce que vous vous en voudrez servir à quelque chose

Pour se préserver de la goutte³⁸

Ce mal est causé par Saturne. Prenez à l'heure de Mars ou de Vénus l'herbe nommée Materica³⁹, que vous pilerez et mêlerez avec le jaune d'un œuf cuit en façon d'omelette et mangès [sic] en à jeun; cela vous préservera tout à fait de la goutte.

Pour les fistules⁴⁰

Ce mal est causé de Mars. Prenez à l'heure de Saturne ou de Jupiter ses ennemis, la racine de Lireos mise en poudre que vous mêlerez avec la cendre d'huitres brulées sain de pourceau⁴¹

p.11

et vous l'appliquerez sur la fistule.

Pour laver les taches de la petite vérole⁴²

Ce mal est causé de Mars. Prenez à l'heure de la lune, Mercure, Saturne ou Jupiter ses ennemis Litharge, racine de cannes sèches, farine de poids [sic] chiches, farine de Ris, pilés [sic] et mêlés [sic] avec de l'huile d'amande douce et graisse

³⁶ recopié dans le «Petit Albert» 1782 (Edition Joseph H. Peterson 2009) n°118.

recopié dans le «Petit Albert» 1782 (Edition Joseph H. Peterson 2009) n°119.

recopié dans le «Petit Albert» 1782 (Edition Joseph H. Peterson 2009) n°120.

recopié dans le «Petit Albert» 1782 (Edition Joseph H. Peterson 2009) n°121.

⁴⁰ Anthyllis vulneraria, Anthyllide vulnéraire, Trèfle jaune des sables, Thé des Alpes, Patte de chat.

⁴¹ Artemisia abrotanum L, Aurone mâle, Armoise citronelle, Eberraute, Aberraute, Zarter Beifuß.

⁴² faute d'orthographe par rapport au texte d'origine: «piès» au lieu de «pieds».

de mouton liquéfiée: il en fait⁴³ oindre le visage et le laisser ainsi toute la nuit et la matinée; et le laverés [sic] avec de l'eau chaude.

Pour la pierre de la Vessie⁴⁴

Ce mal est causé par la lune. Prenez à l'heure de Mars ou de Mercure, des Scorpions, mettez les dans un pot de terre neuve qui ait la bouche étroite et le mettez dans un four qui ne soit pas trop chaud l'espace se six heures, puis l'ôtés [sic] et en pilez subtilement.

Pour les douleurs de colique⁴⁵

Ce mal est causé par la Lune. Prenez à l'heure de Mars ou de Mercure ses ennemis, le fruit de Laurier, faites en une poudre et en donnés [sic] à boire le poids de deux dragmes avec du vin aromatique cela ôtera la douleur.

p.12

Pour la difficulté d'uriner⁴⁶

Ce mal est causé par la Lune. Prenez à l'heure de Mars ou de Mercure ses ennemis, la feuille et semence du Triolet⁴⁷ et la semence d'Abrotanus⁴⁸ et faites la bouillir dans de l'eau: vous ajouterez dans cette décoction une cantaride sans tête; piès⁴⁹ et ailes, mise en poudre et en boirez une cuillerée, cela fera uriner.

Pour l'hydropisie⁵⁰

Ce mal est causé par Saturne. Prenez à l'heure de Mars ou de Vénus, ses ennemis, un Faisan, tuez le et en prenez le sang et donnez en deux verres à boire et le malade guérira infailliblement.

Pour les douleurs d'Estomac⁵¹

⁴³ recopié dans le «Petit Albert» 1782 (Edition Joseph H. Peterson 2009) n°122.

⁴⁴ recopié dans le «Petit Albert» 1782 (Edition Joseph H. Peterson 2009) n°123.

⁴⁵ en français moderne la pluche désigne les extrémités feuillues de certains légumes et herbes aromatiques.

⁴⁶ recopié dans le «Petit Albert» ou «Secrets curieux éprouvés, trouvés dans le cabinet d'un curieux de la Nature» n°101 (Edition Joseph H. Peterson 2009).

⁴⁷ mercuriale annuelle, mercurialis annua, L. dite aussi foirande, foirolle, et ortie morte; mercuriale vivace, mercurialis perennis, L. L'herbe est douée de propriétés diurétiques et laxatives, et, dans la médecine populaire, on s'en sert pour faire passer le lait aux nourrices.

⁴⁸ Borago officinalis L.

⁴⁹ Le miel de romarin aussi appelé «Miel de Narbonne» était un des multiples constituants de la thériaque de la pharmacopée maritime occidentale au 18e siècle.

⁵⁰ recopié dans le «Petit Albert» ou «Secrets curieux éprouvés, trouvés dans le cabinet d'un curieux de la Nature» n°102 (Edition Joseph H. Peterson 2009).

recopié dans le «Petit Albert» ou «Secrets curieux éprouvés, trouvés dans le cabinet d'un curieux de la Nature» n°111 (Edition Joseph H. Peterson 2009).

Ce mal est causé par le Soleil. Prenez à l'heure de Mars, Mercure ou la Lune, ses ennemis, une poule et la tués [sic] et tirez-en la pluche⁵² qui se trouve dans le petit ventre et en faites une poudre, la donnant à boire avec du vin, c'est un bon remède.

Manière pour faire un Sirop pour conserver la vie⁵³ Prenez huit livres de suc Mercurial⁵⁴, deux livres de suc de bourache⁵⁵ tiges et feuilles, douze livres de Miel de Narbonne⁵⁶ ou autre le meilleur du pays,

p.13

mettez bouillir le tout ensemble un bouillon pour l'écumer et le passer par la chausse à Hypocras et le clarifiés [sic].

Mettez à part à infuser pendant vingt quatre heures quatre onces de racine de gentiane coupée par tranches dans trois chopine de vin blanc sur des cendres chaudes en l'agitant de tems en tems, vous passerez ce vin dans un linge sans l'exprimer.

Mettez cette colature dans les dits sucs avec le miel, faisant bouillir doucement le tout et cuire en consistance de sirop: vous les mettrez rafraichir dans une terrine vernie; après dans des bouteilles que vous conserverez dans un lieu tempéré pour vous en servir comme il est dit, en prenant tous les matins une cuillerée

Le Sirop dont je parle dans ce mémoire prolonge la vie, rétablit la santé contre toutes sortes de maladies, même la goutte; dissipe la chaleur d'entrailles et quand il ne resteroit dans le corps qu'un petit morceau de poumon et que le reste serait gâté, il maintiendroit le bon et rétabliroit le mauvai; il est bon pour les douleurs d'estomac, pour la sciatique, les vertiges, la Migraine, et généralement pour les douleurs internes.

p.14

En prenant seulement tous les matins une cuillerée de ce sirop on peut s'assurer de n'avoir besoin ni d'apoticaire ni de Médecin et on passera les jours de sa vie destinés de Dieu dans une heureuse santé; car il a une telle vertu qu'il ne peut souffrir corruption ni mauvaise humeur dans le corps, faisant évacuer le tout, doucement par le bas.

⁵² Charles I d'Angleterre (1600-1649).

⁵³ recopié dans le «Petit Albert» 1782 (Edition Joseph H. Peterson 2009), introduction.

recopié librement dans la page 134 des «Secrets d'Albert le Grand» Livre III p.131 où il est écrit: «La langue de huppe, pendue au cou, fait revenir la mémoire et le jugement à ceux qui l'ont perdu». Upupa epops, huppe fasciée, Wiedehopf.

⁵⁵ recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre II p.135.

⁵⁶ il manque «sans le casser».

Ce secret a été donné par un pauvre paysan de Calabre à celui qui fut nommé par Charles V pour Général de cette belle Armée Navale qu'il envoya en barbari. Le bon homme était âgé de 132 ans à ce qu'il assura à ce général, qui étant allé loger chez lui et le voyant d'un si grand âge l'informa de sa manière de vivre et de plusieurs de ses voisins qui étaient tous presque aussi âge que lui et même aussi sains et gaillards que s'ils n'avaient eu que 30 ans quoique d'ailleurs ils avouèrent qu'ils avoient mené une vie assez libertine.

p.15

Pour planter toutes sortes de branches d'arbre et leur faire prendre racine⁵⁷

Il faut couper une branche de quelque arbre que ce soit, mais il ne faut pas qu'il soit en sève; faites au bout une croix de la longueur de deux ou trois travers de doigt, mettez au milieu un grain d'avoine le germe en bas, mais qu'il aille au fond, et à chaque fente de côté un grain d'avoine le germe en haut et mettez ainsi la branche en terre.

Chélidoine cette herbe vient aussi lorsque les hyrondelles nichent. Si quelcun la porte sur soi avec le cœur d'une taupe il sera audessus de tous ses ennemis et se tirera de toutes sorte d'affaires et de procès.

Heliotropium cette interprétation vient d'Elios qui signifie Soleil parce que cette herbe se change au Soleil. Elle a une vertu admirable si on la cueille dans le mois d'Aoust pendant que le Soleil est dans le signe du Lion; car si étant enveloppée dans une feuille de laurier avec une dent de loup, on la porte sur soi personne ne pourra mal parler ni nuire par de méchantes paroles à celui qui la portera; au contraire on n'en dira que du bien

p.16

Celui qui la mettra sous sa tête pendant la nuit verra et connoitra ceux qui pourroit venir la nuit le dérober.

Si on met cette herbe dans une église de la manière que l'on a dit cidessus où il y aura des femmes, celles qui auront violé la fidélité qu'elles avaient promises à leur maris n'en pourront pas sortir, si on ne l'ôte de l'église. Ce secret est assuré et a été souvent expérimenté.

L'orties qui tiendra cette herbe dans sa main avec du mille feuille n'aura point de peur et ne sera point effrayé à la vue de quelque fantome. Que si on la joint avec du jus de serpentine et qu'après vs'en être frotté les mains, on jette le reste dans l'eau, on prendra facilement avec la main tous les poissons qui s'y trouveront.

⁵⁷ il manque «temps».

Le Gui de chêne elle croit les arbres qui sont périés et étant jointe avec une autre nommée Sylpium ouvre toute sorte de serrures; que si on la pend à un arbre avec une aile d'hirondelle tous les oiseaux s'y assembleront de deux lieues et demie.

p.17

Wieder den Griess um ihn zu heilen und zu verhindern dass er nicht zunimmt

Man nimmt eine halbe Maas Regenwasser, 2 Löffel voll gerollte Gerste, ein Stück Süssholz lang wie eine Hand recht plat geschlagen. Man muss dieses den ganzen tag weichen lassen, und wasser es sieden lassen, bis die Gerste anfängt zu stalten. Nehmet von diesem morgens und abend 4 Löffel voll, mit 8 Löffel voll Kühmilch, so wie man den Caffe trinkt.

Pour nettoyer les dents et les gencives et faire croitre la chaire

Prenez un once de Mirthe bien pillée⁵⁸, deux cuillerées de miel blanc du meilleur et un peu de Sauge verte bien pulvérisée, et vous en frotterés [sic] les dents soir et matin⁵⁹.

Pour la fièvre tiers et quarte

Prenez du charton Bénit, ou cardanus benedictus, de l'Absinthe et du Safran, versés [sic] y dessus de l'eau bouillante et la buvez de la même manière qu'on fait thé, tous les jours un peu avant que la fièvre vienne et elle s'en ira bientot⁶⁰.

p.18

Secret admirable pour se conserver toujours en santé, souvent mis en usage par sa Majesté Charles I. 61

Prenez à l'heure du Soleil comme Auteur de la vie, quatre branche de Rhue, neuf grains de genèvre, une Noix, une figue sèche et un peu de sel; pilés [sic] le tout ensemble et le mangés [sic] à jeun en plusieurs fois⁶².

Pour faire revenir la mémoire et la raison à ceux qui les ont perdues, on leur pendra au cou la tête, l'œil ou la cervelle d'une huppe⁶³.

⁵⁸ il manque «par».

⁵⁹ recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.151.

⁶⁰ recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.152.

⁶¹ recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.152.

⁶² Pline l'ancien (23-79 apr.Chr.) est la seule autorité citée dans le mémoire.

⁶³ mot inexistant dans la version imprimée.

Si une femme a donné quelque chose à un homme pour s'en faire aimer, et qu'il s'en veuille défaire, il prendra sa chemise et pissera par la tétière et par la manche droite, aussitôt il sera délivré de ses maléfices⁶⁴.

Pour rendre un œuf souple et doux et le faire passer par une bague ou ailleurs⁶⁵

Il faut prendre un œuf et le faire tremper pendant cinq jours dans un bon vinaigre; au bout du quel⁶⁶ on le fera passer⁶⁷ tout où l'on voudra. cela est expérimenté⁶⁸

Pour connoitre si une personne mourra d'une maladie ou si elle en reviendra, allant la voir, prenez de la verveine à la main et quand vous serez proche du lit du malade vous lui demanderez comment il se porte; s'il dit qu'il se porte mieux, il en échappera; s'il répond le contraire il n'en reviendra pas⁶⁹.

p.19

Si on yeut se faire aimer d'un homme ou d'une femme

On se frottera les mains avec du jus de verveine et ensuite on touchera celui qu'on voudra amouracher; ce secret a été souvent éprouvé⁷⁰.

Pour couper avec un couteau ou avec un sabre, du fer et de l'acier on se servira de l'herbe appellée Berbette, dont on frottera le taillant d'une épée ou couteau que l'on laissera sécher après: il est sûr qu'il coupera tout ce qui se trouvera dessous⁷¹.

⁶⁴ recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.153.

⁶⁵ recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.153.

⁶⁶ la version imprimée est plus claire «si on enveloppe l'œil droit de cet oiseau».

⁶⁷ recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.164.

recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.165/166 où il est écrit: «Il y avait dans Lisbonne, ville de Portugal proche le cap Saint Vincent, un frère Cordelier qui guérissait en peu de tems plusieurs personnes de la jaunisse. Ce bon frère ambitieux et amoureux de l'argent faisait croire à ces pauvres gens que c'étaient des remèdes fort précieux et fort chers, mais à la fin on décoouvrit sa ruse et on vit que ce n'était que de la fiennte d'Oye, détrempée avec du vin blanc, dont il faisoit boire tous les matins une drachme pendant neuf jours: je me suis servi plusieurs fois de ce secret avec succès».

recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.166 où il est écrit: «Dioscoride dit que la fiente de Poule n'a auci-une autre proprété que pour la brûlures, étant détrempée avec de l'huile rosas et appliquée sur le lieu offensé».

⁷⁰ recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.166 où il est écrit: «Il n'est rien de plus sur que la fiente de Souris mêlée avec du miel, fait revenir ...»

recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.170 avec la petite variante: «en» au lieu de «dans». L'auter se donne une plus grande liberté dans la fin de cet alinéa qui, dans la version imprimée de 1774 s'ecrivait: «Les médecins Arabes disent qu'il faut que ce soit avec du vin clairet et qu'on doit se servir des Os d'un homme pour un homme et de ceux d'une femme pour une femme. Cependant j'ai guéri à Tours une jeune fille affligée de ce mal, en lui faisant boire les cendres d'autres Os que ceux d'homme, avec une décoction de pivoine, pendant quarante jours, tous les matins».

Pour chasser les puces d'une chambre arrosez-la avec de la décoction de rue, de l'urine d'une jument et il n'en restera point. Pline⁷² a assuré que c'est le meilleur remède qu'on puisse trouver⁷³.

Pour faire mourir toute les punaises qui sont dans un lit prenez un concombre en forme de serpent, faites le confire et tremper dans de l'eau, en suitte frottés [sic] -en votre lit, le secret est immanquable; ou bien prenez le fiel ou la fiente d'un bœuf, mêlé et détrempé dans du vinaigre, frottés [sic] -en le lit, et on en⁷⁴ verra qu'à l'avenir il n'y aura aucunes punaises.

Pour les prendre en vie sans les toucher; en allant coucher on mettra sous son chevet de la grande consoude; toutes les punaises s'assembleront dessus; et n'iront pas ailleurs: on en a fait l'expérience plusieurs fois⁷⁵.

Pour faire un voyage facilement et sans se fatiguer

On portera à la main l'herbe qu'on nomme armoise et on s'en fera une ceinture en marchant, ensuite qu'on fasse cuire cette herbe et qu'on s'en lave les pieds, on ne se lassera jamais.

p.20

De même celui qui a soin d'avoir toujours sur lui de cette herbe, ne craint point les mauvais esprits, ni le poison, ni l'eau, ni le feu, et rien ne lui peut nuire. De plus si on en tient dans la maison le tonnerre ne tombera point dessus ni aucun air venimeux ne l'infectera, pourvu qu'on la mette à l'entrée⁷⁶.

Pour dégraisser les habits, lever toutes sortes de taches, telles qu'elles puissent être: prenez demi livre de cendre gravelée, deux onces de Savon blanc, deux onces de gomme arabique, deux onces d'écume d'alun, une once de glu ou gomme, une once de campanes; réduisez toutes ces drogues en poudre, ensuite mêlez les toutes ensemble et détrempez-les dans de l'eau claire; vous dégraisserez ce que vous voudrez avec cette eau et leverez toutes les taches⁷⁷.

⁷² recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.171 où il est écrit: «Celle de bœuf brûlée »

recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.173 où il est écrit: «Je ne puis me dispenser de vous dire les beaux secrets que j'ai faits avec des limaçons. Je les fais brûler.»

⁷⁴ recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.174.

⁷⁵ recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.174 où il est écrit: «Galien nous apprend un secret admirable que j'ai souvent expérimenté moi-même; c'est que si on prend des Limaçons en morceaux ...»

^{1&#}x27;application de médicaments sur le nombril a une longue tradition: Pline l'ancien recommandait de mettre un cœur de lion sur le nombril pour accélérer l'accouchement Dans l'herbaire de Pseuso-Apulée datant du 13e siècle le plantain est appliqué dans le nombril (p.12v). Du temps de van Helmont, au 16/17e siècle, en cas de menace de fausse couche, on appliquait un aimant sur le nombril de la femme enceinte pour retenir le fétus.

⁷⁷ recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.176 où il est écrit: «De plus, étant hachés ...»

Celui qui portera sur soi les pieds d'une alouette ne sera jamais persécuté, au contraire il aura toujours envie de s'avancer. Il sera toujours victorieux et ses ennemis le craindront. Si on en⁷⁸ enveloppe l'œil droit dans de la peau d'un loup, l'homme qui le portera sera agréable doux et plaisant, et si on met de ce que l'on a dit cidessus parmi de la viande ou dans du vin, on se fera aimer de celui qui en boira⁷⁹.

Pour prendre une taupe; on mettra dans son trou un oignon, un poireau ou des ails; et peu de tems après elle sortira sans forces⁸⁰.

p.21

De la fiente de brebis

Il ne faut jamais prendre cette fiente par la bouche, comme celle des autres animeaux, mais l'appliquer extérieurement sur le mal; elle a les mêmes propriétés que la fiente de la chèvre. Cette fiente guérit toutes sortes de verrues de feroncles⁸¹ durs et des cloux, si on la détrempe avec du vinaigre et qu'on l'applique sur la douleur⁸².

Pour guérir la jaunisse

On prend de la fiente d'oie détrempée avec du vin blanc dont on en fait boire tous les matins une drachme pendant neuf jours: on s'en sert avec succès⁸³.

Pour la brulure

On détrempe de la fiente de poule dans de l'huile rosat et on l'applique sur le lieu offensé⁸⁴.

La fiente de souris mêlée avec du miel fait revenir le poil en quelque partie du corps qu'il soit tombé, pourvu qu'on en frotte l'endroit avec cette mixtion⁸⁵.

Les os de l'homme pour guérir l'épilepsie ou le haut mal

⁷⁸ la version imprimée est plus claire «si on enveloppe l'œil droit de cet oiseau».

⁷⁹ recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre II p.100.

recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.140 où il est écrit: «on mettra dans son trou un oignon, un porreau ou des aulx».

⁸¹ erreur de copie: dans la version imprimée se trouve le terme correct de «furoncle».

⁸² recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.164.

recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.165/166 où il est écrit: «Il y avait dans Lisbonne, ville de Portugal proche le cap Saint Vincent, un frère Cordelier qui guérissait en peu de tems plusieurs personnes de la jaunisse. Ce bon frère ambitieux et amoureux de l'argent faisait croire à ces pauvres gens que c'étaient des remèdes fort précieux et fort chers, mais à la fin on décoouvrit sa ruse et on vit que ce n'était que de la fiennte d'Oye, détrempée avec du vin blanc, dont il faisoit boire tous les matins une drachme pendant neuf jours: je me suis servi plusieurs fois de ce secret avec succès».

⁸⁴ recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.166 où il est écrit: «Dioscoride dit que la fiente de Poule n'a auci-une autre proprété que pour la brûlures, étant détrempée avec de l'huile rosas et appliquée sur le lieu offensé».

⁸⁵ recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.166 où il est écrit: «Il n'est rien de plus sur que la fiente de Souris mêlée avec du miel, fait revenir ...»

Si après les avoir réduit en poudre on les fait boire en ce que l'on voudra, à jeun, à celui qui sera atteint de ce mal, les guérit. on peut les donner dans une décoction de pivoine pendant quarante jours, les cendres des autres os aussi font de l'effet⁸⁶.

La corne des pieds de bœuf brulée et mêlée avec du miel raffermit et consolide les dents qui branlent; bue avec du

p.22

du miel, fait mourir les vers du corps; si on la prend avec de l'oximel, elle appaise les douleurs et les meaux de rate⁸⁷.

Pour guérir touts sortes d'hernies sans y rien appliquer

On fait bruler des limaçons rouges au four dans un pot bien bouché et on fait prendre pendant 15 jours de la poudre mêlée avec de la bouillie si ce sont des enfans ou dans du potage s'ils ne tettent plus, et on guérit avec ce remède toutes sortes d'hernies sans y rien appliquer⁸⁸.

Les limaçons à coquilles ont des propriétés merveilleuses; car étant broyés et appliqués sur le ventre d'un hydropique, ils font sortir les eaux qui sont entre deux peaux: il les y faut laisser jusqu'à ce qu'ils tombent d'eux-mêmes⁸⁹.

Pour guérir toutes les fluxions

Si on prend des limaçons en morceaux et si les ayant bien mêlés avec de la poudre d'encens et aloès jusqu'à ce que le tout soit épais comme du miel, on les applique sur le front, ils guérissent toutes les fluxions des yeux⁹⁰.

Pour la dissenterie

On fait boire de la poudre de limaçons brulés, de mûres de buissons pulvérisées et un peu de poivre blanc et des galles; étant bien broyés et appliqués sur le nombril⁹¹

⁸⁶ recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.170 avec la petite variante: «en» au lieu de «dans». L'auter se donne une plus grande liberté dans la fin de cet alinéa qui, dans la version imprimée de 1774 s'ecrivait: «Les médecins Arabes disent qu'il faut que ce soit avec du vin clairet et qu'on doit se servir des Os d'un homme pour un homme et de ceux d'une femme pour une femme. Cependant j'ai guéri à Tours une jeune fille affligée de ce mal, en lui faisant boire les cendres d'autres Os que ceux d'homme, avec une décoction de pivoine, pendant quarante jours, tous les matins».

⁸⁷ recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.171 où il est écrit: «Celle de bœuf brûlée ...»

⁸⁸ recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.173 où il est écrit: «Je ne puis me dispenser de vous dire les beaux secrets que j'ai faits avec des limaçons. Je les fais brûler.»

⁸⁹ recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.174.

⁹⁰ recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.174 où il est écrit: «Galien nous apprend un secret admirable que j'ai souvent expérimenté moi-même; c'est que si on prend des Limaçons en morceaux ...»

⁹¹ l'application de médicaments sur le nombril a une longue tradition: Pline l'ancien recommandait de mettre un cœur de lion sur le nombril pour accélérer l'accouchement Dans l'herbaire de Pseuso-Apulée datant du 13^e siècle le plantain est appliqué dans le nombril (p.12v). Du temps de van Helmont, au 16/17^e siècle, en cas de menace de fausse couche, on appliquait un aimant sur le nombril de la femme enceinte pour retenir le fétus.

ils arrêtent toutes sortes de menstrues. Quelques uns disent appliqués sur une plaie ils attirent tout ce qui était resté de dans⁹².

p.23

Pour la rétention d'urine

Les vers de terre étant bien hachés et cuits avec de l'eau et du miel, si on boit cette composition elle guérit les rétentions d'urine quelqu'invétérées qu'elles soient⁹³. Pour appaiser les douleurs et meaux d'oreilles

Les vers de terre cuits avec de la graisse d'oie appaisent toutes les douleurs et meaux d'oreilles, ou bien qu'ayant boulli dans de l'huile ils arrêtent les douleurs de dents, si on les distile chaud dans l'oreille opposée⁹⁴.

Les vers bus avec du vin rompent toutes sortes de pierres qui sont dans la vessie. Les vers de terre bus avec l'eau mêlée avec du miel guérissent en peu de tems la jaunisse. On peut aussi les réduire en poudre et les faire prendre⁹⁵.

Les vieux souliers réduits en cendre guérissent les meurtrissures et engelures des talons comme par antipathie⁹⁶.

La poudre de vieilles tuiles et de vieux pots mêlée avec du miel est merveilleuse pour blanchir les dents: de même détrempée dans du fort vinaigre, enlève toutes sortes de petites gales et démangeaisons de cuir; elle guérit aussi avec du vinaigre les pustules; de plus, si on la broie bien avec de la cire, et qu'on l'applique sur les écrouelles, elle les fait venir à suppuration⁹⁷.

La poudre du nid des irondelles est un remède inestimable contre les inflammations si on la mêle avec du miel et qu'on en frotte l'endroit offensé audehors et audedans s'il se peut.

p.24

Si on fait cuire un nid d'hirondelle avec du vin blanc, par une vertu particulière, si on frotte il guérit en peu de tems les meaux de gosier⁹⁸.

Pour guérir les engelures

La suie de nos cheminées la plus fine, mêlée avec du fort vinaigre guérit les engelures, mais il faut frotter au paravant l'endroit jusqu'à ce qu'il devienne rouge.

⁹² recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.175 où il est écrit «J'en ai délivrai plus de trois cents de cette dangereuse maladie, en leur faisant boire de la poudre ...»

⁹³ recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.176 où il est écrit: «De plus, étant

⁹⁴ recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.176 ou il est écrit: «Dioscoride dit, que les vers de terre cuits ...»

⁹⁵ recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.176 où il est écrit: «Le même Dioscoride assure qu'il a lu dans des livres, que les vers bus avec du vin ...»

⁹⁶ recopié dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.177 où il est écrit: «étant réduits en cendre, ils guérissent ...»

⁹⁷ recopié textuellement dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.181/182.

⁹⁸ recopié textuellement dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.184.

Ce même remède est aussi bon pour toutes les humeurs et démangeaisons de cuir qui restent après les maladies, si on la fait de la manière qu'on va dire, en faisant bruler du beurre dans une lampe. On la doit conserver avec soin, car c'est un trésor de Médecine pour arrêter, dessécher les eaux qui découlent des yeux, pour fermer les fistules lacrymales et guérir les autres meaux des yeux⁹⁹.

La cervelle de Lièvre

est fort bonne pour faire sortir les dents aux enfants quand on en frotte les gencives ¹⁰⁰; une personne qui prend facilement peur, n'a qu'à en manger souvent, et s'il n'est rien de plus sûr qu'elle sera délivrée de ces frayeurs, paniques et imaginaires. Plus de 30 personnes tant garçons que filles ont été guéris ¹⁰¹ de la perte d'urine involontaire leur faisant boire, en se couchant, de la susdite cervelle détrempée dans un vin clairet ^{102, 103}.

De la coque des œufs

La coque d'un œuf d'où est sorti un poulet, étant broyée avec du vin blanc et bue, rompt les pierres tant les reins que de la vessie¹⁰⁴.

p.25

Für böse Augen

Man nimmt Meisterwurtz und hängt es an 105 , und alle 14 Tage eine andre, anzufangen an freitag

en français autruche ou impératoire¹⁰⁶.

⁹⁹ recopié textuellement dans «Les secrets d'Albert le Grand» Livre III p.185.

¹⁰⁰ Quintus Serenus (chap. 60), Plinius (Historia naturalis livre XXVIII) et Plinius Valerianus (livre 1 chap. 41) parlent des effets de la cervelle de lièvre sur la dentition.

¹⁰¹ peucedanum ostruthium

En Transsilvanie, pour éteindre un incendie, on récitait la prière suivante: «Maria ging durch einen grünen Wald. Da fand sie einen glühenden Brand. Aufnahm sie den glühenden Brand und sprach: Feuer, du sollst gelöscht sein, ohne Wasser, ohne Wein. In des wahren Herrn Jesu Christi seinem Namen! Amen».

En Basse-Franconie le peuple priait au 17° siècle: «Unsere liebe Frau (la vierge Marie) ging über Land. Sie führte ihr liebes, trautes Kind an ihrer schneeweißen Hand. Sie sahen sich um und sahen einen Brand dort hinten glühen. Sie hob ihre gesegnete Hand. Sie löschte aus den Brand. So klar wie die Sonne, so groß wie der Mond und so eben wie ein Ei, so soll der Brand in drei Tagen heilen. Im Namen des Vaters, des Sohnes und des Heiligen Geistes».

¹⁰³ La cartomancie atteignit son apogée dans la France pré-révolutionnaire et fut révélée à un très large public par le franc-maçon Jean-François Alliette (1738-1791) alias Etteilla qui utilisa le jeu de 32 cartes Tarot. Les cartes utilisées par notre astrologue-cartomancier sont d'un type tout à fait ordinaire tel qu'il circulait en Europe depuis la Renaissance – le jeu de cartes étant arrivé en France vers 1370 sous Charles VI.

¹⁰⁴ dans le texte imprimé nous lisons: «J'ai, après Pline, guéri ...»

¹⁰⁵ dans le «Maderanertal» en Suisse on coupe la plante en petits morceaux pour en fabriquer des chaînettes qu'on suspent au cou des enfants pour faciliter la dentition. A Saint Gall les mêmes chaînettes sont portées contre les affections des yeux.

¹⁰⁶ peucedanum ostruthium

Für den Brand zu stillen

Mein Fleisch und Bein,
geschwürt¹⁰⁷ weniger als ein Stein
Das gebe Gott mir zu
Im Namen Gottes des Vatters
im Nahmen des Sohnes,
im Nahmen Gottes des hl. Geistes
drei mahl nacheinander und bey jedem Nahmen auf die Wunde geblasen
- auch für alle Wunden gut

ein anders für den Brand zu stillen

Maria ging über Land
sie sah einen feurigen Brand
Brand du sollst nicht brennen
noch weiter um dich greifen
bis Maria ihren zweiten Sohn gebährt
Im Namen G: des V:, im Nahmen Gottes des Sohnes,
im Nahmen Gottes des hl. Geistes
Amen¹⁰⁸

Manier De tiré Les Carte¹⁰⁹

Il faut Compter tout Le grand jeu de Carte Depuis l'As jusqu'au Roy, on tire Celles qui se Remontrent sur L'as, Et on les mets sur trois Rangs, a chaque fois que Le jeu doit être reconté, on fait Couper, La dernier Carte sert de Clée pour toute Les autre

sil vient des figures dans Le second rang Cest une Marque, qu'on à des amis, qu'on doit menage; si dans le Premier rang il ne se trouve que des Rouge on â du bonheurs sil ny'a que des noire on a du Malheurs; quand La dernier Carte est

¹⁰⁷ Geschwüre tragend. On souhaite que la peau soit débarrassée d'ulcérations, comme une pierre qui elle non plus, ne porte pas d'ulcères.

En Transsilvanie, pour éteindre un incendie, on récitait la prière suivante: «Maria ging durch einen grünen Wald. Da fand sie einen glühenden Brand. Aufnahm sie den glühenden Brand und sprach: Feuer, du sollst gelöscht sein, ohne Wasser, ohne Wein. In des wahren Herrn Jesu Christi seinem Namen! Amen».

En Basse-Franconie le peuple priait au 17^e siècle: «Unsere liebe Frau (la vierge Marie) ging über Land. Sie führte ihr liebes, trautes Kind an ihrer schneeweißen Hand. Sie sahen sich um und sahen einen Brand dort hinten glühen. Sie hob ihre gesegnete Hand. Sie löschte aus den Brand. So klar wie die Sonne, so groß wie der Mond und so eben wie ein Ei, so soll der Brand in drei Tagen heilen. Im Namen des Vaters, des Sohnes und des Heiligen Geistes».

¹⁰⁹ La cartomancie atteignit son apogée dans la France pré-révolutionnaire et fut révélée à un très large public par le franc-maçon Jean-François Alliette (1738-1791) alias Etteilla qui utilisa le jeu de 32 cartes Tarot. Les cartes utilisées par notre astrologue-cartomancier sont d'un type tout à fait ordinaire tel qu'il circulait en Europe depuis la Renaissance – le jeu de cartes étant arrivé en France vers 1370 sous Charles VI.

une figure Celas signifies Le plaisire ou Le Contentement, La seconde sinifie Le Plaisire actuelle La troisième La plaisire future

quand La dernier Carte est Rouge, on a des Contrariétée en amour, quand Elle est noire on a de Lesprit Et L'on doit être heureux danns ses Entreprisse, si cessst une as Cest de lavencement Et de lhonneur

quand il ne vient aucune carte dans Le dernier Rang Celas signifie une vie courte, quand ille Envient Beaucoup, Celas annonce du bonheur

si Les carte sont Rouge, La personne est d'une Constituution amoureuse Et elle se Marira, si elle sont noire elle est Changente et elle ne se marira pas

Cœur

As	un Billiet doux si tous les quade ses de Lamitié				
Roy ¹¹⁰	un Amant				
Dames	une très Bonne amie				
Valet	un Confident, s'il vient Le dernier Cest un homme prest				
	à vous rendre service				
10	une intrigue, tous Les 4 Ensemble une Grande Maladie				
9	une amour manquée				
8	un petit voyage				
7	une Declaration D'amour				
6	un Repantire de quelquechose s'il tombe dans Le second Rang				
	La personne sera Elevée a quelque honneur				
5	un Eloigement agréable				
4	une ville				
3	une table				
2	De Largent				

Pique

As une Lettre triste Roy un mariage amoureux

Dames une veuve, sil se trouve dans Le second Rang on a une forte protitution,

mais que Lon quitera si L'as setrouve dans le même Rang

Valet un homme diabolique sil vient dans Le second Rang ille marque Le plus Grand chagrin avec un mary et son Epouse

¹¹⁰ «En interprétation de ce que dessus a esté arresté qu'on osteroit l'y grec de tous les mots à l'exception de y adverbe, Il y a, de cy, cecy, icy, ny, des diphtongues finales comme Roy, loy, j'ay, j'aimay, je formay, j'ordonnay, et les diphtongues au milieu des mots où la diphtongue se rencontre au milieu des mots, comme loyal, voyez, essayez, et des mots qui viennent du grec comme sympathie, physique, Libye, etc.

Ce 12e Janvier 1678».

Malgré cette recommandatrion de l'Académie l'ygrec continua à être utillisé pendant tout un siècle, en parrticulier dans le mot «roy». En 1740 cette recommandation sera renouvelée dans la 3^e édition du «Dictionnaire de l'Académie».

9	philosophe, sil est dans Le second Rang on est Esposée a des fatalitée					
0	ou malheurs					
8 7	quelque Chose dagreable de perdu ou a perdre					
6	un proçes					
5	uns separation douloureuse					
	une petite Maladie					
4	un presant agréable					
3	une piquanterie					
2	un divertisement agréable					
	Caro					
As	une Lettre venant de Loin					
Roy	un amant, Malheureux, quand ille est dans Le troisieme on doit se					
	trouvé dans une afaire Malheureuse					
Dames	une Conquette					
Valet	un Ennemi					
10	une promenade En voiture					
9	un Grand voyage					
8	une jalousie					
7	des pleurs					
6	de la douleur					
5	Du chagrin					
4	Des Mauvais propos					
3	une afaire Dhonneur					
2	une Confusion					
	Treffle					
As	une Lettre agréable					
Roy	une personne Distinguée					
Dames	es un mariage amoureux, quand elle se trouve dans Le troisième rang,					
	Cest un mariage avec une veuve, Dans Le second Cest une personne					
	qui pense Constament a une autre					
Valet	un jeune homme, dans le premier Rang un mariage					
	avec un jeune homme aimable					
10	une vielle personne					
9	un Eritage					
8	un Bonheur inattendu					
7	une Bonne amie					
6	une Dépeche					
5	une Connaissance agréable					
4	une sertaine Chose resura ou se terminera heureuse					
3	quelque Chose a Craindre					

quelque Chose a Craindre quelque Chose Entierement inatendu

2

une grand Maladie

10

Bibliographie Albert le Grand

- 1 Belfond, Pierre, Le grand et le petit Albert. Paris 1970.
- 2 Best, Michael R. & Frank H. Brightman, The Book of Secrets of Albertus Magnus of the Virtues of Herbs, Stones and Certain Beasts Also a Book of the Marvels of the World, London, Oxford University Press. 1974.
- 3 Fauser, Winfried: Die Werke des Albertus Magnus in ihrer handschriftlichen Überlieferung, Monasterii Westfalorum: Aschendorff 1982.
- 4 Det Morson, Das große Buch der Liebeszauber, 2. Aufl. 1999, Esoterischer Verlag.
- 5 Schönberger, Rolf, B. Kible: Repertorium edierter Texte des Mittelalters, aus dem Bereich der Philosophie und angrenzender Gebiete, Berlin 1994.
- 6 Thirndyke, Lynn, A History of Magic and Experimental Science. Volume Ii. During the First Thirteen Centuries of Our Era. Second Printing with Corrections. Macmillan, New York, 1929, 2nd printing.
- 6 Thorndike Lynn, Albertus Magnus: His Life As a Scientist, His Allusions to Magic and His Attitude Toward Astrology (Paperback).
- Weisheipl, Joseph: Albertus Magnus and the Sciences. Commemorative Essays 1980, Toronto: Pontifical Institute of Medieval Studies 1980.

Bibliographie Incantations magiques

- Delaurenti, Béatrice, La Puissance des mots. «Virtus verborum». Débats doctrinaux sur le pouvoir des incantations au Moyen Age, dans: L'Histoire n° 325 11/0007.
- 2 Delaurenti, Béatrice, La puissance des mots. «Virtus verborum». Débats doctrinaux sur le pouvoir des incantations au Moyen Age, Paris, Le Cerf, 2007.
- 3 Delaurenti, Béatrice, Variations sur le pouvoir des incantations, dans: Archives d'histoire doctrinale et littéraire du Moyen-âge, 2007, vol. 74, pp. 173-235.
- 4 Rosier-Catach, Irène, Le Pouvoir des mots, Remarques sur la notion de causalité naturelle, dans: Revue de Synthèse, Volume 129, Number 4 / Dezember 2008.
- 5 Magic, Ritual, and Witchcraft, Recent Publications, 2007-8, dans: Project Muse Journals, Volume 3, Number 2, 2008.
- 6 Camus, Dominique, La sorcellerie en France du Moyen-Age à nos jours, Essai, éd. Dervy, 2008.

Bibliographie Plantes magiques

- Agier, Camille, Les plantes médicinales, Comment expliquait-on leurs effets thérapeutiques, en Europe, à travers l'histoire, travail de maturité, Collège Calvin, Genève 2004.
- 2 Bilimoff, Michèle, Enquête sur les plantes magiques, éd. Ouest France 2003.

- Bilimoff, Michèle, Promenade dans les jardins disparus, les plantes au Moyen Age d'après les Grandes Heures d'Anne de Bretagne, éd. Ouest France 2005.
- 4 Lais, Erica, Le grand livre des plantes magiques, éd. Rustica 2006.
- Opsomer, Carmelia, Sur quelques plantes magiques légendaires décrites dans les herbiers du Moyen Âge, Annales du XLIII^e Congrès de la Fédération des cercles d'archéologie et d'histoire de Belgique, Saint-Nicolas, 1975.
- Opsomer, Carmelia, Sur quelques plantes magiques ou légendaires décrites dans les «herbiers» du Moyen Age, Revue d'histoire des sciences, 1976 Volume 29 Numéro 29-4.

Bibliographie Cartomancie

- Boiteau d'Ambly, Paul, Les cartes à jouer et la cartomancie, Londres 1859.
- De Siké, Yvonne, Histoire de la divination, Oracles, prophéties, voyances, Larousse 2001.
- 3 Lamarque, Philippe, Histoire de la sorcellerie en France et dans le monde, éd. Trajectoire 2003

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

Effects of the endocrine disruptors atrazine and PCB 153 on the protein expression of MCF-7 human cells.

JP Lasserre¹, F Fack², D Revets², S Planchon¹, J Renaut¹, L Hoffmann¹, AC Gutleb¹, CP Muller², T Bohn¹.

Polychlorinated biphenyls (PCBs) and a number of pesticides such as atrazine can act as endocrine disrupting compounds (EDCs). These molecules exhibit hormonal activity in humans, and can therefore interact and perturb normal physiological functions. Many of these compounds are persistent in the environment, and their bioaccumulation may impose a significant threat to human health.

Physiological abnormalities such as following exposure of these xenobiotic compounds go along with alterations at the protein level of individual cells. In this study, MCF-7 cells were exposed to environmental relevant concentrations of atrazine, PCB153 (100 ppb, respectively), 17-estradiol (positive control, 10 nM) and a negative control (solvent) for 24 hours (n=3 replicates/exposure group). After trizol extraction and protein solubilisation, protein expression levels were studied by 2D-DiGE. Proteins differentially expressed were excised, digested by trypsin, and identified by MALDI-ToF and followed by a NCBInr database search.

2D-DiGE experiments demonstrated that 49 spots corresponding to 29 proteins were significantly differentially expressed in MCF-7 cells (>1.5 fold, P<0.05, Student's paired T-test). These proteins belonged to various cellular compartments (nucleus, cytosol, membrane), and varied in function; 88% of proteins were down-regulated during atrazine exposure whereas 75% of proteins were up-regulated during PCB153 treatment. Affected proteins included those regulating oxidative stress such as superoxide dismutase and structural proteins such as actin or tropomyosin, which may explain morphological changes of cells already observed under the microscope. This study highlights the susceptibility of human cells to components with endocrine disrupting properties.

Published in Journal of Proteome Research 8, 5485-96, 2009.

¹ Centre de Recherche Public – Gabriel Lippmann, Department Environment and Agro-Biotechnologies, 41, rue du Brill, L-4422 Belvaux, Luxembourg,

² Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé/CRP-Santé, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg, Luxembourg

Phylogenetic analysis of Human Parvovirus B19 sequences from eleven different countries confirms the predominance of genotype 1 and suggests the spread of genotype 3b.

JM Hübschen¹, Z Mihneva², AF Mentis³, F Schneider⁴, Y Aboudy⁵, Z Grossman⁵, H Rudich⁵, K Kasymbekova⁶, I Sarv⁷, J Nedeljkovic⁸, MC Tahita⁹, Z Tarnagda⁹, JB Ouedraogo⁹, AG Gerasimova¹⁰, TN Moskaleva¹⁰, NT Tikhonova¹⁰, N Chitadze¹¹, JC Forbi I, ¹², AO Faneye¹³, JA Otegbayo¹⁴, E Charpentier¹, CP Muller¹.

Phylogenetic analysis of 166 human parvovirus B19 strains from eleven different countries attributed 91.57% to genotype 1, 5.42% to genotype 3b and 3.01% to genotype 3a. Very similar strains of genotype 1 circulated widely in Europe and Israel. Genotype 3b seems to show an increasing spread also outside of Africa.

Published in Journal of Clinical Microbiology 47, 3735-3738, 2009.

Depletion of measles virus glycoprotein-specific antibodies from human sera reveals genotype-specific neutralising antibodies.

RL de Swart¹, S Yüksel¹, CN Langerijs¹, CP Muller², ADME Osterhaus¹.

Measles virus (MV) neutralising antibodies in sera from vaccinated subjects are mainly directed to the haemagglutinin (H). We have previously shown that depletion of vaccination-induced H-specific antibodies by co-culture of sera with cells expressing the MV-Edmonston H glycoprotein resulted in almost complete

¹ Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé/CRP-Santé, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg, Luxembourg,

National Center of Infectious & Parasitic Diseases, Department of Virology, Measles/Rubella Laboratory, Sofia, Bulgaria,

³ Laboratory of Medical Microbiology, Institut Pasteur Hellenique, Athens, Greece, ⁴Division of Microbiology, Laboratoire National de Santé, Luxembourg, Luxembourg, ⁵Central Virology Laboratory, Sheba Medical Center, Ramat Gan, Israel,

⁶ National Virological Laboratory, Department of the State Sanitary and Epidemiological Surveillance, Ministry of Health of Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyzstan,

⁷ Central Laboratory of Communicable Diseases, Health Protection Inspectorate, Tallinn, Estonia,

⁸ Respiratory Department, TORLAK Institute of Immunology and Virology, Belgrade, Serbia,

⁹ Institut de Recherche en Sciences de la Santé, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso,

¹⁰ Gabrichevsky G.N. Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation,

¹¹ Measles/Rubella Group, National Center for Disease Control and Public Health, Tbilisi, Georgia,

¹² Virology Laboratory, Innovative Biotech-Keffi No.1, Keffi, Nasarawa State, Nigeria,

¹³ Department of Virology, College of Medicine, University of Ibadan, Ibadan, Oyo State, Nigeria,

¹⁴ Department of Medicine, University College Hospital & University of Ibadan, Ibadan, Nigeria

¹ Department of Virology, Erasmus MC, PO Box 2040, 3000 CA Rotterdam, The Netherlands,

² Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé/CRP-Santé, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg, Luxembourg

abrogation of neutralising activity. Here, we have depleted MV H- and/or fusion protein (F)-specific antibodies from sera of naturally immune subjects. Early convalescent samples were collected 1.5 years after a well-characterised measles outbreak in Luxembourg caused by a genotype C2 virus, while late convalescent samples were collected from healthy Dutch subjects born between 1960 and 1970. Depletion of both H- and F-specific antibodies completely abrogated virus neutralising (VN) activity against MV-Edmonston. However, in the early convalescent samples residual VN antibody against wild-type MV genotype C2 was detected. This demonstrates that although the majority of MV-specific VN antibodies recognised epitopes conserved between different genotypes, genotype-specific VN epitopes were also induced. In sera only depleted of H-specific antibodies VN activity against MV-Edmonston was not completely abrogated, demonstrating the presence of F-specific VN antibodies. In conclusion, this study demonstrates that a fraction of VN antibodies induced by wild-type MV genotype C2 does not neutralise MV strain Edmonston. In addition, it was shown that in sera from naturally immune donors the majority of VN antibodies are specific for MV H, but up to 10% of neutralising antibodies are specific for MV F.

Published in Journal of General Virology 90, 2982-2989, 2009.

Epitopes.

CP Muller and M Jacoby.

Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé/CRP-Santé, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg, Luxembourg

Epitopes are three-dimensional structures on the surface of biological molecules that mediate specific recognition by the immune system. Since in a biological system antibody molecules face a virtual infinite number of structures, cognate interactions with epitopes are the basis of the primordial intelligence that drives the teleological choices of the immune system.

Published in Encyclopedia of Life Sciences. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester. Pages 1-13, 2009.

Ongoing rubella outbreak in Bosnia and Herzegovina, March-July 2009 – preliminary report.

A Novo¹, JM Huebschen², CP Muller², M Tesanovic³, J Bojanic³.

Between 24 March and 31 July 2009, 342 clinically diagnosed cases of rubella were notified in five municipalities in Republika Srpska, Bosnia and Herzegovina.

¹ WHO Country Office for Bosnia and Herzegovina, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina,

² Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé/CRP-Santé, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg, Luxembourg,

³ Public Health Institute Republika Srpska, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina

Four virus isolates were obtained and identified as genotype 2B strains, with one isolate differing by a single mutation in the region of the E1 gene. This ongoing outbreak revealed gaps in the immunization programme during the war in BiH (1992–1995) and highlights the need to revise legislation to permit immunization of children above 14 years of age with measles, mumps, rubella (MMR) vaccine and to introduce supplemental immunisation activities.

Published in Eurosurveillance 14, 39, 2009.

Four different sublineages of highly pathogenic avian influenza H5N1 introduced in Hungary in 2006–2007.

Z Szeleczky¹, Á Dán¹, K Ursu¹, É Ivanics¹, I Kiss², K Erdélyi1, S Belák², CP Muller³, IH Brown⁴, Á Bálint¹.

Highly pathogenic avian influenza (HPAI) H5N1 viruses were introduced to Hungary during 2006–2007 in three separate waves. This study aimed at determining the full-length genomic coding regions of the index strains of these epizootics in order to; (i) uderstand the phylogenetic relationship to other European H5N1 isolates, (ii) elucidate the possible connection between the different outbreaks and (iii) determine the origin and way of introduction of the different virus variants. Molecular analysis of the HA gene of Hungarian HPAI isolates obtained from wild birds during the first introduction revealed two groups designated HUN1 and HUN2 within cluster 2.2.2 and branch 2.2.1.1, respectively. Sequencing the whole coding region of the two index viruses A/mute swan/Hungary/3472/2006 and A/mute swan/4571/Hungary/2006 confirmed the the role of wild birds in the introduction of HUN1 and HUN2 isolates from the neigbouring countries: the most similar isolates to HUN1 and HUN2 group viruses were found in Croatia and Slovakia, respectively. The second introduction of HPAI H5N1 led to the largest epizootic in domestic waterfowl in Europe. The index strain of the epizootic A/goose/Hungary/14756/2006 clustered to branch 2.2.1.2 forming HUN3 group. The Bayarian origin of HUN3 isolates is the most likely scenario. HUN4 viruses isolated from the third introduction clustered with isolate A/turkey/

Department of Virology, Central Agricultural Office Veterinary Diagnostic Directorate, Tábornok u. 2, H–1581 Budapest, Hungary,

² The Joint Research and Development Division, in Virology of the National Veterinary Institute and Swedish University of Agricultural Sciences and Dept of Biomedical Sciences and Public Health, Section of Parasitology and Virology, Uppsala, Sweden,

³ Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé/CRP-Santé, 20A rue Auguste Lumière, L–1950 Luxembourg, Luxembourg,

⁴ Virology Department, Veterinary Laboratories Agency – Weybridge, New Haw, Addlestone, Surrey KT15 3NB, United Kingdom

United Kingdom/750/2007 forming branch 2.2.1.3 within cluster 2.2.1. The origin and way of introduction of HUN4 viruses was obscure, thus further genetic, phylogenetic, economical and epidemiological data are required in order to fill the missing gaps.

Published in Veterinary Microbiology 139, 24-33, 2009.

Identification of hemagglutinin structural domain and polymorphisms which may modulate swine H1N1 interactions with human receptor.

V Veljkovic¹, HL Niman², S Glisic¹, N Veljkovic¹, V Perovic¹, CP Muller³.

Background: The novel A/H1N1 influenza virus, which recently emerged in North America is most closely related to North American H1N1/N2 swine viruses. Until the beginning of 2009, North American swine H1N1/N2 viruses have only sporadically infected humans as dead-end hosts. In 2009 the A/H1N1 virus acquired the capacity to spread efficiently by human to human transmission. The novel A/ H1N1 influenza virus has struck thousands of people in more than 70 countries and killed more than 140, representing a public health emergency of international concern. Here we have studied properties of hemagglutinin of A/H1N1 which may modulate virus/receptor interaction. Results: Analyses by ISM bioinformatics platform of the HA1 protein of North American swine H1N1/N2 viruses and the new A/H1N1 showed that both groups of viruses differed in conserved characteristics that reflect a distinct propensity of these viruses to undergo a specific interaction with swine or human host proteins or receptors. Swine H1N1/N2 viruses that sporadically infected humans featured both the swine and the human interaction pattern. Substitutions F71S, T128S, E302K, M314L in HA1 of swine H1N1 viruses from North America are identified as critical for the human interaction pattern of A/H1N1 and residues D94, D196 and D274 are predicted to be «hot-spots» for polymorphisms which could increase infectivity of A/H1N1 virus. At least one of these residues has already emerged in the A/H1N1 isolates from Spain, Italy and USA. The domain 286-326 was identified to be involved in virus/receptor interaction. Conclusion: Our results (i) contribute to better understanding of the origin of the novel A/H1N1 influenza virus, (ii) provide a tool for monitoring its molecular evolution (iii) predicts hotspots associated with enhanced infectivity in humans and (iv) identify the rapeutic and diagnostic targets for prevention and treatment of A/H1N1 infection.

Published in BMC Structural Biology 9, 62, 2009.

Center for Multidisciplinary Research, Institute of Nuclear Sciences VINCA, P.O. Box 522, 11001 Belgrade, Serbia,

² Recombinomics, Inc., 648 Field Club Road, Pittsburgh, PA 15238, USA,

³ Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé/CRP-Santé, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg, Luxembourg

Characterization of a new genotype and serotype of infectious bronchitis virus in Western Africa.

MF Ducatez¹, AM Martin², AA Owoade³, IO Olatoye⁴, BR Alkali⁵, I Maikano⁶, CJ Snoeck¹, A Sausy¹, P Cordioli², CP Muller¹.

Between 2002 and 2007, more than 1000 chicken from commercial farms, live bird markets and backyard farms in Nigeria and Niger were tested for infectious bronchitis virus (IBV) genome. Phylogenetic analysis of full-length sequences of the spike 1 gene (S1) revealed a new genotype of IBV that we refer to as «IBADAN». The minimum genetic distance to the closest «non-IBADAN» strains (UK/7/93 [Z83979] at nt level; H120 [M21970] and M41 [DQ664534] at aa level) reached 24 and 32% at nt and a levels respectively. As S1 protein plays a major role in IBV antigenicity, antigenic relatedness of the IBADAN reference strain (NGA/ A116E7/2006) was compared with strains of other serotypes. NGA/A116E7/2006 did not cross-react with antisera against IT02, M41, D274, Connecticut or 793/B strains in virus neutralization assays. NGA/A116E7/2006 only cross-reacted with the OX-like strain ITA/90254/2005 but to a low level (antigenic relatedness = 33%), suggesting that IBADAN may also represent a new serotype. A comparison of S1 sequences identified several amino acids which may play a role in IBV antigenicity. Despite the absence of obvious clinical signs in poultry infected by IBADAN strains it is important to test crossprotection of current vaccine strains.

Published in Journal of General Virology 90, 2679-2685, 2009.

Genomic diversity of oseltamivir sensitive and resistant H1N1 viruses, Luxembourg 2007/08.

NA Gerloff1, JR Kremer1, J Mossong2, M Opp2, CP Muller1.

No abstract available.

Published in Emerging Infectious Diseases 15, 1523-1524, 2009.

¹ Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé/CRP-Santé, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg, Luxembourg,

² Istituto Zooprofilattico sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna, Reparto di virologia e sierologia specializzata, Via Bianchi 9, 25124 Brescia, Italy,

³ Department of Veterinary Medicine, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria,

⁴ Food Safety, Drug Residues/Animal Diseases Surveillance and Intervention, Department of Veterinary Public Health and Preventive Medicine, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria,

Department Veterinary Pathology and Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Sokoto, Nigeria,

⁶ LABOCEL, Direction des Laboratoires Vétérinaires, Niamey, Niger

¹ Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé/CRP-Santé, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg, Luxembourg,

² Microbiology, National Health Laboratory, PO Box 1102, L-1011 Luxembourg, Luxembourg

Emergence of oseltamivir-resistant influenza A H1N1 virus during the 2007–2008 winter season in Luxembourg: clinical characteristics and epidemiology.

J Mossong¹, M Opp¹, N Gerloff², P Hau³, J Kremer², A Lackenby⁴, V Gregory⁵, J Even¹, P Huberty-Krau³, CP Muller², F Schneider¹.

Human cases of oseltamivir resistant influenza A H1N1 emerging in 2007–2008 in Luxembourg were not associated with treatment, prophylaxis or stockpiling of oseltamivir. Following initial local seeding, resistant strains spread synchronously to sensitive strains causing a similar epidemiology and clinical symptoms.

Published in Antiviral Research 84, 91-94, 2009

- ¹ Microbiology, National Health Laboratory, PO Box 1102, L-1011 Luxembourg, Luxembourg,
- ² Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé/CRP-Santé, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg, Luxembourg,
- ³ Health Inspection, Health Directorate, 5a, rue de Prague, L-2348 Luxembourg, Luxembourg,
- ⁴ Health Protection Agency, 61 Colindale Avenue, NW9 5EQ London, UK,
- ⁵ National Institute for Medical Research, Mill Hill, NW7 1AA London, UK

Modulation of Benzolalpyrene induced immunotoxicity in mice actively immunized with a BlalP-diphtheria toxoid conjugate.

MT Schellenberger, N Grova, S Willième, S Farinelle, EJF Prodhomme, CP Muller.

Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé/CRP-Santé, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg, Luxembourg

Benzo[a]pyrene (B[a]P) is a small molecular weight carcinogen and the prototype of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). While these compounds are primarily known for their carcinogenicity, B[a]P and its metabolites are also toxic for mammalian immune cells. To protect against detrimental effects of B[a]P, we have immunized mice with a B[a]P-diphtheria toxoid conjugate vaccine. We showed that high levels of antibodies against B[a]P and its metabolites modulate the redistribution of these PAHs in the blood. After immunization, increased levels of B[a] P and its metabolites were recovered in the blood. B[a]P significantly suppressed the proliferative response of both T and B cells after a sub-acute administration, an effect that was completely reversed by vaccination. In immunized mice also the immunotoxic effect of B[a]P on IFN-γ, IL-12, TNF-α production and the reduced B cell activation was restored. Finally, our results showed that specific antibodies inhibited the induction of Cyp1a1 by B[a]P in lymphocytes and Cyp1b1 in the liver, enzymes that are known to convert the procarcinogen B[a]P to the ultimate DNA-adduct forming metabolite, a major risk factor of chemical carcinogenesis. Thus, we demonstrate that vaccination with a B[a]P conjugate vaccine based on

a carrier protein used in licensed human vaccines reduces immunotoxicity and possibly other detrimental effects associated with B[a]P.

Published in Toxicology & Applied Pharmacology, 240, 37-45, 2009.

Pandemic flu: from the front lines (Sub-Saharan Africa).

S Bertozzi, A Kelso, M Tashiro, V Savy, J Farrar, M Osterholm, S Jameel, CP Muller.

Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé/CRP-Santé, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg, Luxembourg

H1N1 has not yet been reported in Nigeria, or any of the other sub-Saharan African countries with which we collaborate - Niger, Burkina Faso or the Central African Republic, although the Democratic Republic of Congo has one confirmed case. Surveillance is still very poor, and the virus may well often escape detection. International media attention to the pandemic is probably more than it deserves from an African public health point of view. And deviating resources from other important programmes must be carefully evaluated for long-term costbenefit and sustainability. Systems for lab surveillance and reporting of respiratory illnesses have improved in response to the threat of H5N1, which has hit nine sub-Saharan African countries since it first spread to the continent in 2006. With international support, Nigeria, for example, has set up a central national laboratory for human influenza surveillance in Abuja, as well as several decentralized satellite labs; veterinary authorities have done likewise for H5N1. There is no culture of testing for respiratory viruses, however, and the effort that went into H5N1 control is losing steam. The H5N1 virus was perceived as a major threat to the poultry industry, which is the second-largest industry in Nigeria and the industry with the most rapid growth. Don't expect much mobilization for a virus where most cases are mild.

Published in Nature, 461, 20-21, 2009.

Slave Trade and Hepatitis B Virus Genotypes and Subgenotypes in Haiti and Africa. The spread of genotype E in Africa occurred after the end of the transatlantic slave trade.

IE Andernach¹, C Nolte², JW Pape², CP Muller¹.

In Haiti, where more than 90% of the population are descendants of African slaves, among 7147 women 44% of HBV infections were caused by genotype A1, today

¹ Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé/CRP-Santé, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg, Luxembourg,

² Les Centres Gheskio, Division of International Medicine and Infectious Diseases, Cornel University, Port-au-Prince, Haiti

mainly found in East-Africa. 20% belong to a rare subgenotype A5, which so far was only found in the former Bight of Benin, a primary slave trading post. Haitian A subgenotypes separated early from their African ancestors. In contrast, the most prevalent sub/genotypes in West Africa of today (E and A3) are very rare in Haiti. This strongly indicates that this genotype emerged in the general population in Africa only after the slave trade and explains the low genetic diversity of genotype E. The high prevalence of HBV genotype E in large part of Africa further suggests that HBV hyperendemicity is a recent phenomenon, and probably the result of the extensive use of unsafe needles.

Published in Emerging Infectious Diseases 15, 1222–1228, 2009.

Towards the Conformational Mimicry of the Measles Virus HNE Loop: Design, Synthesis and Biological Evaluation of a Cyclic Bile Acid-Peptide Conjugate

CA Bodé¹, T Bechet², E Prodhomme², K Gheysen¹, P Gregoir¹, JC Martins¹, CP Muller², A Madder¹.

The current article reports on the design, synthesis and biochemical evaluation of a cyclic bile acid-peptide conjugate as a mimic of the loop-like structure of the measles virus haemagglutinin noose epitope (HNE). This macrocyclic structure was assembled by solid-phase synthesis. Scaffold-peptide ring closure was achieved via the introduction of a succinate linker. After subsequent disulfide bridge formation with iodine, the desired 14 amino acid cyclic conjugate was obtained with overall yields between 15 and 35%. NMR analysis supports the presence of a helical conformation in the Q384-G388 pentapeptide portion, in agreement with the organization of this chain in the native protein. The compound was found to have increased biostability compared to stabilised linear peptides and displayed good binding towards monoclonal antibodies known to bind to the HNE and thus has potential in an alternative peptide-based measles vaccine.

Published in

Organic and Biomolecular Chemistry 7, 3391-9, 2009.

¹ Laboratory for Organic and Biomimetic Chemistry, Department of Organic Chemistry, Ghent University, B-9000 Gent, Belgium,

² Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé/CRP-Santé, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg, Luxembourg

Genetic variability of wild-type measles viruses, circulating in the Russian Federation during Implementation of the National Measles Elimination Program 2003 – 2007.

SV Shulga¹, PA Rota², JR Kremer³, MA Naumova1, CP Muller³, NT Tikhonova¹, EV Lopareva², TA Mamaeva¹, OV Tsvirkun¹, MN Mulders⁴, GY Lipskaya⁴, AG Gerasimova¹.

Genetic characterization of wild-type measles viruses (MVs) is an important component of laboratory surveillance for measles. In this study, phylogenetic analysis was performed on the nucleoprotein (N) gene sequences of 228 MVs isolated in the Russian Federation between 2003 and 2007. Five genotypes, D4, D5, D6, D8, and H1, were detected. From 1999 through the first six months of 2003, the most prevalent genotype in the European part of Russia was D4. All the viruses were closely related to each other (overall sequence diversity up to 0.9%) suggesting the presence of a single endemic MV strain. Since 2003, viruses with closely related sequences within genotype D6 (up to 0.9% nt variability) were prevalent. During this time there was a low level of indigenous transmission of genotype D6 and D6 viruses were imported from neighboring countries such that two lineages of D6, D6a and D6b were identified. Lineage D6a was closely related to viruses isolated in Turkey, Kazakhstan and Uzbekistan, while D6b was linked to a large outbreak in Ukraine in 2005-2006. Genotypes H1, D5 and D8, were associated with sporadic cases and clusters of transmission linked to importations. Enhanced vaccination interrupted the transmission of the previous endemic genotype D4 in 2003 and lineage D6a in 2005. Although an accumulation of susceptible individuals in the population allowed for prolonged circulation of the D6b lineage, these data on measles genotype distribution in conjunction with the epidemiological data show considerable progress in measles control and suggest that regional elimination is possible.

Published in Clinical Microbiology and Infection 15, 528-37, 2009.

¹ G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, WHO European Reference Laboratory for Measles and Rubella, Moscow, Russia,

Measles, Mumps, Rubella and Herpesviruses Laboratory Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA,

³ Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé/CRP-Santé, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg, Luxembourg,

⁴ World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark

Hepatitis B Virus: the genotype E puzzle.

IE Andernach, JM Hübschen, CP Muller.

Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé/CRP-Santé, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg, Luxembourg

Despite efficient vaccines, hepatitis B virus (HBV) infections continue to be a public health problem throughout most of the world. It is estimated that more than a third of the world population is or has been infected with HBV at some time during their lives 1. The virus can cause acute and chronic liver disease, including cirrhosis and hepatocellular carcinoma ². More than 350 million people are chronic carriers of the virus³, 65 million of which live according to conservative estimates in Africa^{4,5}. Worldwide, HBV infections account for 1 million deaths per year³, 250 000 in Africa alone ⁴. Acute infection is cleared in more than 90% of adult cases¹. Infection with HBV during early childhood is mild or inapparent but is associated with a risk of chronic disease, that can be as high as 90% in infants^{6,7}. Chronic carrier status is relatively low throughout most of Western Europe (0.05-0.9%) 8, Australia (0.7-2.1%) 9, 10 and North America (0.33-1.4%)¹¹⁻¹³, except for areas with a high migratory background ¹²⁻¹⁵. In countries of the former Soviet Union and the Mediterranean basin, like Tunisia and Egypt, in Southwest-Asia and in Central- and South-America the HBsAg-prevalence is intermediate (2-7%) 4,16, whereas in South-East Asia, the Indian Sub-continent and throughout most of sub-Saharan Africa the HBsAg prevalence exceeds 10%. In high risk populations it can be much higher, e.g. 55% in medical students in Mali⁵ or in more than 90% of HIV carriers in Cameroon⁵. The prevalence of anti-HBc antibodies is even higher and reaches about 85% in Western Africa and 65-85% in East Africa⁴, indicating that in many sub-Saharan countries most people become eventually infected by HBV.

Published in Reviews in Medical Virology 19, 231-240, 2009.

Modulation of carcinogen bioavailability by immunisation with benzolalpyrene-conjugate vaccines.

N Grova, EJ Prodhomme, MT Schellenberger, S Farinelle, CP Muller.

Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé/CRP-Santé, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg, Luxembourg

Benzo[a]pyrene (B[a]P) conjugate vaccines based on ovalbumin, tetanus toxoid and diphtheria toxoid (DT) as carrier proteins were developed to investigate the effect of specific antibodies on the bioavailability of this ubiquitous carcinogen and its metabolites. After metabolic activation of this prototype carcinogen, B[a]P

forms DNA adducts which initiate chemical carcinogenesis. B[a]P-DT conjugate induced the most robust immune response. The antibodies reacted not only with B[a]P but also with the proximate carcinogen 7,8-diol-B[a]P. Antibodies modulated the bioavailability of B[a]P and its metabolic activation in a dose dependent manner by sequestration in the blood. Our results showed that this immune prophylactic strategy influences the pharmacokinetic of B[a]P and further studies to investigate their effects on chemical carcinogenesis are warranted.

Published in Vaccine 27, 4142-51, 2009

Exceptional genetic variability of hepatitis B virus indicates that Rwanda is east of an emerging African genotype E/A1 divide.

JM Hübschen¹, J Mugabo², CA Peltier³, JC Karasi⁴, A Sausy¹, P Kirpach⁵, V Arendt⁵, CP Muller¹.

Background. In West Africa, hepatitis B virus (HBV) genotype E predominates throughout a vast crescent spanning from Senegal to Namibia and at least to the Central African Republic to the East. In South Africa and in countries lining the eastern coast of Africa genotype A dominates. Objectives. To study how far the genotype E crescent extends to the East and to further characterize the African genotype E/A divide, HBV genotypes in Rwanda were investigated. Study Design. Serum samples of 408 HIV-positive patients were investigated for serological markers and genotypes of HBV. Results. Phylogenetic analysis of 45S fragment sequences revealed strains of genotypes A (n=30), D (n=10), C (n=4) and B (n=1). 12 genotype A sequences clustered together, but separately from the reference strains of the different A subtypes. **Conclusions.** The increasing genetic diversity of genotype A is in sharp contrast with the low diversity of genotype E throughout Africa. Despite an exceptional genetic variability including four genotypes and possibly eight subgenotypes, not a single genotype E virus was found indicating that this country is clearly east of the genotype E/A divide in Africa.

Published in Journal of Medical Virology 81, 435-440, 2009

¹ Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé/CRP-Santé, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg, Luxembourg,

² Treatment and Research AIDS Center, Center of Infectious Disease Control, Kigali, Rwanda,

³ ESTHER Project /Luxembourg, Lux-Development, Kigali, Rwanda,

⁴ Laboratoire de Rétrovirologie, Centre de Recherche Public de la Santé, Luxembourg, Luxembourg,

⁵ Service National des Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg Luxembourg

Characterization of conserved properties of hemagglutinin of H5N1 and human influenza viruses: possible consequences for therapy and infection control.

V Veljkovic¹, N Veljkovic¹, CP Muller², S Müller³, S Glisic¹, V Perovic¹, H Köhler⁴.

Influenza is currently considered as one of the most severe threats to human health and animal welfare. The highly pathogenic avian influenza (HPAIV) H5N1 viruses have been isolated from avian species in more than 50 countries. As of January 2008, 349 human H5N1 infections that meet its strict laboratory criteria have been reported to the World Health Organization (WHO) since reporting began for 2003 [1]. Of these 349 cases, 216 patients have died (62%) and there has been no decline in that mortality rate over time. Because the virus is novel in terms of antigenic type and causes infection and illness, and because humans have no pre-existing immunity, the conditions for a possible pandemic exist. Additionally, wild migratory birds appear to be spreading the virus across ever larger geographic areas, and newer clade 2 influenza A/H5N1 viruses have begun to emerge. In light of this situation, the World Health Organization reiterated its 1997 call for all countries to prepare for the next pandemic, which it termed «inevitable, and possibly imminent».

Here presented results of the ISM analysis of the HA subunit 1 (HA1) of H5N1 viruses showed that this protein encodes specific and highly conserved information which determines the recognition and targeting of these HPAIV viruses to their receptor. We also identified a domain of H5N1 HA1 which is essential for this information, potentially representing a candidate target for prevention and therapy. The possible role of information determining interaction between H5N1 HA1 and receptor in viral evolution has been also discussed.

Published in BMC Structural Biology 9, 21, 2009.

¹ Center for Multidisciplinary Research, Institute of Nuclear Sciences VINCA, P.O. Box 522, 11001 Belgrade, Serbia,

² Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé/CRP-Santé, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg, Luxembourg,

³ Immpheron Inc., 5235 Athens-Boonesboro Rd., Lexington, Kentucky 40509, USA,

⁴ Department of Microbiology and Immunology, University of Kentucky, Markey Cancer Center, Combs 203, 800 Rose Street, Lexington, Kentucky 40536, USA

Measles in Europe – there is room for improvement.

JR Kremer, CP Muller.

Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé/CRP-Santé, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg, Luxembourg

No abstract available.

Published in The Lancet 373, 356-358, 2009.

Measles - Rubeola.

JR Kremer and CP Muller.

Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé/CRP-Santé, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg, Luxembourg

Measles is an acute systemic disease associated with a maculopapular rash, fever and respiratory symptoms caused by a single stranded RNA virus of the family of *Paramyxoviridae* and the genus of *Morbilliviruses*. Here progress in clinical case management is described.

Published in

Conn's Current Therapy. Rakel and Bope, Saunders Elsevier p 141-143, 2009.

Newcastle disease virus in West Africa: new virulent strains identified in non-commercial farms.

CJ Snoeck1, MF Ducatez¹, AA Owoade², OO Faleke³, BR Alkali⁴, MC Tahita⁵, Z Tarnagda⁵, JB Ouedraogo⁵, I Maikano⁶, PO Mbah⁷, JR Kremer¹, CP Muller¹.

Forty-four Newcastle disease virus (NDV) strains, obtained between 2002 and 2007 from different poultry species in Nigeria, Niger, Burkina Faso and Cameroon were phylogenetically analysed on the basis of partial F sequence. Lineage 2 viruses were genetically identical or similar to the locally used LaSota vaccine strain and were

¹ Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé/CRP-Santé, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg, Luxembourg,

² Department of Veterinary Medicine, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria,

Department of Public Health and Animal Production, Faculty of Veterinary Medicine, Usman Danfodio University, Sokoto, Nigeria,

Department of Veterinary Pathology and Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Sokoto, Nigeria,

⁵ Institut de Recherche en Sciences de la Santé, 399 Avenue de la Liberté, BP 545 Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.

⁶ Direction des Laboratoires Vétérinaires, Niamey, Niger,

⁷ District Hospital Bali, North West Provincial Delegation of Public Health, Bamenda, Cameroon

mostly detected in commercial farms. Lineage 1, 3 and 4 strains were only sporadically found and their origin was less clear. Twenty-one strains from backyard farms and live bird markets formed three new clusters within lineage 5, tentatively named 5f, 5g and 5h. All of these strains were highly pathogenic as predicted by their F protein cleavage site sequence. Minimal genetic distances between new and previously established sublineages ranged from 9.4% to 15.9%, and minimal distances between the new sublineages were 11.5% to 17.3%. Their high genetic diversity and their presence in three different Sub-Saharan countries suggest that these new sublineages represent the NDV variants indigenous in West Africa.

Published in Archives of Virology 154, 47–54, 2009.

Highly individual methylation patterns of alternative glucocorticoid receptor promoters suggest individualised epigenetic regulatory mechanisms.

JD Turner, LPL Pelascini, JA Macedo, CP Muller.

Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé/CRP-Santé, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg, Luxembourg

The transcription start sites and promoters of many genes are located in upstream CpG islands. Methylation within such islands is known for both imprinted and oncogenes, although poorly studied for the remaining genes. Methylation patterns of complex CpG islands with multiple first exons and promoters have never been studied. The glucocorticoid receptor (GR) CpG island contains 7 alternative first exons and their promoters. Here we show for the 5 GR promoters activated in PBMCs that methylation patterns are highly variable between individuals. The majority of positions were methylated at levels >25% in at least one donor affecting each promoter and TSS. We also examined the evolutionarily conserved transcription factor binding sites (TFBS) using an improved in silico phylogenetic footprinting technique. The majority of these contain methylatable CpG sites, suggesting that methylation may orchestrates alternative first exon usage, silencing, and controlling tissue specific expression. The heterogeneity observed may reflect epigenetic mechanisms of GR fine tuning, programmed by early life environment and events. With 78% of evolutionarily conserved alternative first exons falling into such complex CpG islands, their internal structure and epigenetic modifications are bound to be biologically important, and may be a common transcriptional control mechanism used throughout many phyla.

Published in Nucleic Acids Research 36, 7207–7218, 2008.

Acute parvovirus infection in Belarus [Russian].

MA Yermalovich¹, GV Semeiko¹, EO Samoilovich¹, VA Matveev, NV Proschaeva, JM Hübschen, CP Muller.

No abstract available.

Published in Zdravookhranenie 11, 13-18, 2008.

¹ Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus,

² Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé/CRP-Santé, 20A rue Auguste Lumière, L–1950 Luxembourg, Luxembourg

In Memoriam

Georges Erasme Muller

1925 - 2010



J'ai appris avec beaucoup de tristesse le décès de mon confrère et ami de longue date Georges Muller, médecin-spécialiste en neuropsychiatrie. Membre fondateur de la Société de Neurologie, Georges a été un pilier non seulement de sa spécialité mais de la médecine au Grand-Duché en général.

Formé dans les «Mecca» de la neurologie, à savoir la Salpêtrière de Paris et le National Hospital Queen Square de Londres, suivie d'une formation aux U.S.A., Georges avait acquis les principales bases d'un bon clinicien. Son extraordinaire talent pour les langues lui permettait un dialogue avec les patients de toute nationalité.

A cela s'ajouta un don d'écrivain avec non seulement des publications scientifiques mais de vrais romans, un don qui lui valait une renommée en littérature française.

Dans les réunions internationales ses dons d'interprète lui assuraient souvent la présidence qu'il assumait avec compétence et esprit.

On gardera de lui le souvenir d'un médecin hors pair, d'un animateur prestigieux et d'un collègue fidèle et charismatique.

Henri METZ

Calendrier des conférences et présentations

organisées par ou sous les auspices de la Société des Sciences Médicales 2010

22.02.2010 Les nanotechnologies peuvent-elles contribuer à guérir des maladies sévères? par le Prof. Patrick Couvreur à l'Université de Paris, Amphithéâtre de la Ville de Luxembourg

Les Chercheurs Luxembourgeois à l'Etranger. Cycle de conférences réalisées à l'initiative de la Section des Sciences Naurelles, Physiques et Mathématiques de l'Institut Grand-Ducal dans l'amphithéatre de la Ville de Luxembourg au n° 3, rue Genistre à Luxembourg-Ville

- 01.03.2010 Le cerveau: ça fonctionne comment si ça fonctionne par le Prof. Dr. Sc. Bio Fernand Anton de l'Université de Luxembourg
- 08.03.2010 Les états dépressifs et leur approche thérapeutique par le Prof. Dr. Med. Charles Pull, CHL
- 15.03.2010 Les états psychotiques et leur approche thérapeutique par le Dr.Med. Marc Graas Hôpital du Kirchberg
- 22.03.2010 Epilepsien: klinische Aspekte und Therapiemöglichkeiten par le Priv.doz. Dr. Med. Stefan Beyenburg, CHL
- 29.03.2010 Accidents cérébraux-vasculaires: prevention, traitement et espoirs futures par le Dr.Med. René Metz, CHL

- 16.04.2010 Hypercholesterolaemia in children and adolescents. Up to European guidelines for diagnosis and treatment? Par les docteurs C. de Beaufort, J. Defesche,
 - N. Bratina, L. Ose, O. Guardamagna, Hôtel Hilton Luxembourg
- 05.05.2010 Interactions intestinales medicaments-aliments par le Prof Yves-Jacques Schneider, UCL Louvain-la-Neuve à l'occasion de l'Assemblée Générale de la Société des Sciences Médicales, Amphithéâtre CHL
- 17.05.2010 La thérapie personnalisée par le Prof. Gérard Siest de l'Université de Nancy, Membre d'Honneur de la Section des sciences de l'Institut Grand-Ducal, Amphithéâtre de la Ville de Luxembourg

Société des Sciences Médicales: séance de communications du 2 juin 2010 à Amphithéâtre CHL

- a. New vaccine strategies against Benza(a)pyrene par Mario Schellenberger, Sophie Farinelle, Stephanie Willieme, Nathalie Grova, Claude P. Muller.
- b. Thrombose artérielle familiale et nouvelle mutation de la Protéine par C. L. Plawny
- c. Médecine Préventive à la ZithaKlinik: résultats préliminaires par Marc Keipes
- d. Déléguer l'enseignement de l'hygiène par Germain Becker
- e. Slave Trade and Hepatitis B Virus Genotypes and Subgenotypes in Haiti and Africa par Iris E. Andernach; Claudine Nolte; Jean W. Pape; Claude P. Muller
- f. Jeunesse et alcopops: aspects de santé publique par Robert Wennig.
- 03.06.2010 Borrelia und andere Zeckenerreger: Ergebnisse der luxemburgischen Studie 2007 par le Prof. Claude.P. Muller, Anna Reye, Amphithéâtre CHL
- 12.07.2010 Update Schlaganfall 2010 par le Prof. D.W.Droste, Luxembourg, PD Dr Christian Stapf, Paris, Prof. Dr. J. Treib, Kaiserslautern, Dr. J. Schneider, Würzburg, PD Dr. R. Dittrich, Münster, Prof. Dr W. Van Mieghem, Genk-B., Amphithéâtre CHL