

BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales
du Grand-Duché de Luxembourg

N° 1

1993



Rund ein Drittel aller Phytotherapeutika wird heute auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten verordnet. *Warum meint der Patient, ausdrücklich nach einem „Naturheilmittel“ fragen zu müssen? Weil über die Hälfte der Patienten die Einstellung des Arztes zu Naturstoff-Präparaten nicht kennt. Jeder zehnte vermutet sogar, daß sein Arzt diesen Arzneimitteln ablehnend gegenübersteht. Dabei sind die Sorgen der Patienten unbegründet, denn 77 Prozent aller Ärzte geben an, daß sie auf diesen Patientenwunsch eingehen. **

Der Patient glaubt also, daß sein Arzt weniger als er selbst von der Wirksamkeit pflanzlicher Arzneimittel überzeugt ist. Und er weiß auch nicht, nach welchen für ihn entscheidenden Kriterien der Arzt die Wirksamkeit eines Arzneimittels beurteilt. Dies zeigt, wie mangelhaft die Kommunikation zwischen Arzt und Patient oft ist und wie kontrovers die Frage nach der Wirksamkeit eines Arzneimittels immer noch gesehen wird.

Die streng naturwissenschaftlich orientierte Medizin möchte ihr therapeutisches Konzept hauptsächlich mit Ergebnissen experimenteller Untersuchungen begründen. Dabei wird häufig vernachlässigt, daß

die Erfahrung aus der ärztlichen Praxis für den Nachweis der Wirksamkeit von Arzneimitteln unverzichtbar ist. Experiment und Erfahrung dürfen sich aber nicht ausschließen. Sie sind keine Gegensätze, sondern eine notwendige Ergänzung. Eine sinnvolle Behandlung ist ohne die Nutzung von Erfahrung nicht denkbar.

Deshalb müssen alle Anstrengungen unternommen werden, die mehr experimentell orientierte naturwissenschaftliche Medizin mit dem Wissen der traditionellen Erfahrungsheilkunde zusammenzuführen. Die Gesundheit des Menschen ist nicht teilbar.

Madaus als führender Hersteller von Arzneimitteln aus Naturstoffen verfolgt das Ziel, die therapeutische Wirksamkeit von Naturstoff-Präparaten mit Hilfe wissenschaftlich anerkannter Methoden zu belegen. Dies ist jedoch gerade bei Naturstoffen

eine komplizierte und langwierige Aufgabe. Eine jahrzehntelange Erfahrung bei der wissenschaftlich seriösen Erforschung von Arzneipflanzen bietet jedoch die besten Voraussetzungen zu ihrer Lösung. MADAUS AG, Köln.



Echinacin® Liquidum. Zusammensetzung: 100 g enthalten: Preßsft aus Herba recens Echinaceae purpureae 80 g. Enthält 22 Vol.-% Alkohol. Anwendungsgebiete: Unterstützende Behandlung rezidivierender Infekte im Bereich der Atemwege und der ableitenden Harnwege. Gegenanzeigen: Echinacin® Liquidum soll nicht angewendet werden bei progressiven Systemerkrankungen wie Tuberkulose, Leukosen, Kollagenosen, multiple Sklerose und bei bekannter Allergie gegen Korbblütler. Nebenwirkungen und Wechselwirkungen: Nicht bekannt. Darreichungsform und Packungsgrößen: O.P. mit 50 ml, O.P. mit 100 ml. Apothekenpflichtig. Vertrieb für Luxemburg: Integral S.A. MADAUS AG, Köln

FÖRDERT DIE IMMUNSTÄRKE

„KÖNNEN SIE MIR NICHT WAS PFLANZLICHES VERSCHREIBEN, HERR DOCTOR?“



*Psyma: Phytotherapie - Einstellungen der Ärzte, 1987

**Infratest Gesundheitsforschung: Naturheilmittel - Verordnungsstruktur und Einstellungen der Ärzte, 1986

BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales
du Grand-Duché de Luxembourg

Fondé en 1864

N° 1
1993

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

Conseil d'Administration de la Société des Sciences Médicales:

Président: Prof. H. Metz
Vice-président: G. Theves
Secrétaire général: Dr M. Schroeder
Membres: A. Betz, D. Hansen-Koenig, N. Calteux,
G. Kayser, M. Bruck, R. Wennig, R. Blum,
R. Kraus (cooptés).

Bulletin de la Société des Sciences Médicales:

Administration: Dr M. Schroeder, secrétaire général,
72, rue de Schoenfels, L-8151 Bridel, Tél. 33 96 08
Publicité: M. M. Bruck, 107, av. de la Faiencerie,
L-1511 Luxembourg
Rédaction: Prof. M.-A. Dicato, Rédacteur en chef
Centre Hospitalier de Luxembourg
4, rue Barblé, Luxembourg
Dr D. Hansen-Koenig, rédacteur adjoint
Ministère de la Santé, 57, bd de la Pétrusse, Luxembourg

Le Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg publie des articles en français, en allemand et en anglais. Les auteurs sont priés de remettre leurs manuscrits, dactylographiés en double ou triple interligne et en deux exemplaires, au rédacteur en chef.

Les références, classées par ordre alphabétique, doivent comporter dans l'ordre:

a) Le nom des auteurs et les initiales de leurs prénoms. b) le titre du travail, c) le nom du journal, d) le tome, e) la première page de l'article, f) l'année de parution. Pour les citations d'ouvrages, une référence comportera dans l'ordre, outre les noms des auteurs et le titre du livre: a) la ville, b) l'année de parution, c) le nom de la maison d'édition.

Il est recommandé aux auteurs que les articles soient succincts et, si possible, suivis d'un résumé en anglais. Tous les articles seront lus par le rédacteur et un consultant-spécialiste

Les articles n'engagent que leurs signataires, et sauf avis spécial les opinions exprimées ne reflètent pas nécessairement la position de la Société des Sciences Médicales.

The Bulletin is published two or three times per year and accepts articles in French, German and English. The authors are invited to submit the original copy and a duplicate, typed double spaced, to the editor. The references, in alphabetical order, should conform to the style of the Index Medicus: Surname and initials of authors, title of article, name of journal, volume number, first page and year.

All the articles, which should be succinct, are reviewed by the editor and a member of the editorial board

Copyright 1993 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg.

Impression: Imprimerie Saint-Paul S.A.

Sommaire

- La chémoprévention: une nouvelle stratégie de lutte contre le cancer du sein?	G. Berchem et al.	5
- Le vétérinaire d'hier et de demain	V. Bienfet	11
- Les transplantations fœtales et surrénales dans la maladie de Parkinson: fondements théoriques et résultats cliniques.	N. Diederich	25
- Les heat shock protéines.	G. Gilson	37
- Les sept premiers mois du fonctionnement d'une unité de psychogériatrie au Luxembourg.	J. C. Leners	45
- Théophylline et comitialité.	A. Moscariello et al.....	57
- Doctors attitudes towards patients who smoke and opinions on the role of the medical profession in policies to control tobacco use.	J. C. Schneider et al.....	61
- Séance de communications		64
- Livres:		
* Orthopédie: Conférence d'enseignement 1992	L. Schuman	65
* La thyroïde	G. Michel	74
* Transcriptional activation and oncogenicity of SL3-3 Murine Leukemia Virus	M. Pauly	75
* Nutrition du praticien	F. Hecq	77
* Diététique du praticien	F. Hecq	77
* Der Schwarze Urin	D. Kutter	78

Nomenclature des Laboratoires et Firmes ayant annoncé dans le présent volume

Asta Medica
Boehringer Ingelheim
Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois
Heumann Pharma
Cyanamid Benelux S.A.
Integral S.A., Luxembourg
Madaus, Troponwerke
Janssen Pharmaceutica
Mondorf Domaine Thermal
Philips S.A., Luxembourg
Prophac S.A., Luxembourg
Boehringer Mannheim, P. Fabre, Lepetit, Schwarz Pharma
Therabel Pharma
Upjohn Pharmaceuticals
Will Pharma, Luxembourg
Laboratoires Wyeth S.A.

symptômes postprandiaux ?



Sensation postprandiale de plénitude, de lourdeur, de brûlure ou de douleur épigastrique...

Voilà les plaintes si courantes qui font immédiatement penser à l'estomac. Et il s'agit presque toujours d'un ralentissement de la vidange gastrique.

Cyprid rétablit la coordination perturbée entre l'antre et le duodénum, de sorte que l'estomac se vide de nouveau comme il se doit.



TRADEMARK
Cyprid
CISAPRIDE 5 MG

LE MOTEUR DE LA DIGESTION



1 comprimé
ou mesurette
3 fois par jour
avant le repas

JANSSEN
PHARMACEUTICA
grand dans la recherche gastro-intestinale

TRADEMARK Cyprid

Composition: Comprimés à 5 mg: 5,193 mg de monohydrate de cisapride (R 51 619) (= 5 mg de cisapride) par comprimé. Soluté buvable 100 ml: 1,039 mg de monohydrate de cisapride (R 51 619) (= 1 mg de cisapride) par ml de soluté buvable.

Formes, modes d'administration et conditionnements: Comprimés à 5 mg: Emballage alvéolé de 30 comprimés sécables. Soluté buvable: Flacon de 100 ml de soluté buvable (avec mesurette de 5 ml; la mesurette est pourvue de graduations à 2,5 et 5 ml).

Indications: Traitement de symptômes postprandiaux, tels que sensation de lourdeur, sensation de plénitude, douleur épigastrique et nausées, en l'absence d'une pathologie organique des organes de la digestion.

Posologie et mode d'emploi: *Adultes:* 5 mg par voie orale, 3 fois par jour, 15 minutes avant les repas (5 mg = 1 comprimé ou 1 capuchon doseur du soluté buvable).

Contre-indications: On ne connaît aucune contre-indication absolue. **Effets indésirables:** Au début du traitement, des crampes abdominales, des borborygmes intestinaux et un ramollissement des selles peuvent se produire. Dans ce cas, il vaut mieux diminuer temporairement la dose. Si l'efficacité du traitement est ainsi compromise, on envisagera de passer à un autre traitement ou d'ajouter un autre traitement. Une céphalée et des étourdissements de nature passagère ont été signalés. Ceux-ci sont cependant peu fréquents. Des cas isolés de convulsions ont été rapportés, sans qu'on ait pu montrer un lien manifeste avec le traitement par Cyprid. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

La chémoprévention: Une nouvelle stratégie de lutte contre le cancer du sein?

**BERCHEME G.,
RIES F. ET DICATO M.**

Service d'Héмато-Oncologie, Centre
Hospitalier du Luxembourg

INTRODUCTION

En raison du faible impact des traitements sur la survie dans le cancer du sein généralisé, la prévention est une des armes essentielles pour lutter contre cette maladie redoutable.

Il s'agit aussi bien de prévention primaire, c'est à dire tenter d'éviter la maladie, que de prévention secondaire, c'est-à-dire minimiser les effets d'une maladie déjà apparue.

Nous allons ici nous limiter à traiter de la prévention primaire. Le cancer du sein est la première cause de mortalité par cancer chez la femme et la deuxième cause de mortalité par cancer en général dans les pays occidentaux.

CHÉMOPRÉVENTION PRIMAIRE

Afin de faire une prévention efficace, il faut tout d'abord définir un groupe à risque. Un premier groupe à risque peut être défini comme englobant les femmes nullipares après 30 ans, les femmes postménopausiques et les femmes ayant des seins adipeux. Ce groupe constitue environ 12% de la population féminine, et on évalue l'augmentation du risque à trois fois par rapport à la population générale. Un deuxième groupe à risque est celui des patientes ayant eu une maladie bénigne du sein, mais un risque accru n'est observé que dans les cas d'hyperplasie atypique, ce qui constitue 3,6% des cas de maladies bénignes, et le risque relatif est de 4 fois. Un autre groupe est celui des patientes avec un cancer du sein familial. Il s'agit de patientes ayant dans leur parenté de premier degré plusieurs cas de cancers du sein, ici selon les familles le risque peut atteindre 50%, mais le groupe cible est relativement restreint car il ne s'agit que de 5% des cancers du sein (1).

MOYENS DE PRÉVENTION NON MÉDICAMENTEUX

Différentes possibilités de préventions ont été proposées. D'une part les traitements locaux, comme la mammectomie

bilatérale avec reconstruction, technique agressive s'il en est mais qui comporte un risque résiduel pratiquement nul à condition que le mamelon soit enlevé également.

D'autre part il y a la mammectomie sous-cutanée bilatérale qui en raison de la quantité relativement importante de glande laissée en place présente un risque résiduel important.

Différentes techniques de destructions de la glande ou bien par des produits sclérosants, cytotoxiques ou même radioactifs ont été proposées et sont en cours d'investigation (13).

Une autre approche serait la radiothérapie externe à doses curatives. Deux études chez des patientes atteintes d'une néoplasie mammaire sont en cours évaluant l'apparition de nouvelles tumeurs hétérolatérales après tumorectomie et radiothérapie bilatérale.

Comme traitement systémique on notera d'abord les régimes diététiques qui sont basés sur différentes observations comme l'étude de Singapour (2) qui a montré qu'un régime riche en graisses et protéines animales présente un facteur de risque important pour le cancer du sein. Une autre observation allant dans le même sens (3) affirme qu'il y a 5 fois plus de cancers du sein dans les pays avec régime riche en graisses que dans les pays avec régime pauvre en graisse (5). L'abus d'alcool est également incriminé, avec une augmentation du risque aux alentours de 1.4 à 2 fois selon la dose journalière (4). De même l'usage de traitements de remplacement hormonaux lors de la ménopause serait associé à une augmentation du risque de 1.5 (4). Par ailleurs les acides gras polyinsaturés, le bêta-carotène et le soja seraient associés avec une diminution de risque de cancer du sein. Ces facteurs de risque doivent être considérés avec une certaine prudence, la variabilité du mode de vie pouvant mener à toutes sortes de confusions.

CHÉMOPRÉVENTION MÉDICAMENTEUSE

1. LE TAMOXIFÈNE.

Le tamoxifène fut initialement développé comme contraceptif en 1966 mais il fut rapidement considéré comme inefficace car il stimule l'ovulation.

In vitro le tamoxifène agit comme anti-oestrogène ce qui entraîne un changement de conformation du récepteur oestrogénique altérant ainsi la transcription du RNA et inhibant la prolifération cellulaire. A des concentrations inférieures à 7μ M le tamoxifène a des effets sur la durée de la phase G1 freinant ainsi un pool de cellules rapidement prolifératives.

Des concentrations plus élevées font un blocage en G1 spécifique irréversible par l'oestradiol (5). L'action du tamoxifène serait également influencée par l'inhibition de certains polypeptides comme le transforming growth factor (TGF) et le epidermal growth factor (EGF) produit par la cellule cancéreuse. Le TGF β par contre serait stimulé, et ce dernier est connu pour inhiber la croissance in vitro de nombreuses lignées épithéliales y compris des lignées à récepteur négatif (6).

Le tamoxifène agit également comme inhibiteur de la protéine C kinase, ce qui se traduit par la diminution de la formation de radicaux libres, d'où inhibition de la carcinogenèse (7).

En ce qui concerne la pharmacocinétique de la molécule, le tamoxifène est métabolisé dans le foie par le système du Cytochrome P 450 puis excrété par la bile. Des quantités minimes sont excrétées dans les urines. Sa demi-vie est de 7 jours et il faut au moins 4 semaines pour atteindre l'équilibre plasmatique (99% liés aux protéines).

Chez les femmes post-ménopausiques les taux de LH, FSH et prolactine sont significativement réduits et ceci est réversible après arrêt du traitement. Les concentrations d'oestradiol et d'oestrone restent inchangées. Chez les femmes pré-ménopausiques les taux d'oestrone, d'oestradiol et de progestérone montent.

En ce qui concerne les effets cliniques, la drogue utilisée comme traitement adjuvant dans le cancer du sein chez la femme postménopausique montre une efficacité sur la mortalité (8).

Dans le cadre des traitements adjuvants plusieurs études ont montré une réduction de la mortalité par cancer du sein controlatéral (9,10,11), ce qui s'est confirmé par la métaanalyse du Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (12). Rutqvist (10) par exemple a suivi 1 846 patientes postménopausiques. Elles ont été randomisées après chimiothérapie pour cancer du sein dans 3 bras, tamoxifen pendant 2 ans versus tamoxifen pendant 5 ans versus pas d'hormonothérapie. La médiane de suivi fut de 7 ans et on a observé 29 tumeurs controlatérales dans le bras tamoxifen tandis qu'on a observé 47 tumeurs controlatérales dans le bras contrôle ($p=0,03$). Il est très intéressant de remarquer qu'il n'y avait pas de différence significative entre le bras tamoxifen pendant 2 ans et le bras tamoxifen pendant 5 ans. Par contre la proportion de deuxième tumeur à récepteurs hormonaux négatifs était plus élevée dans le groupe tamoxifen.

Il y a plusieurs autres phénomènes positifs qui caractérisent cette molécule, et qui émanent de son action oestrogénique sur certains tissus. On assiste notamment à une légère augmentation de la densité osseuse sous traitement par Tamoxifen, donc à un effet protecteur contre l'ostéoporose et notamment l'ostéoporose corticoinduite (13). Un effet oestrogénique est également à l'origine de l'effet cardioprotecteur de la molécule. Dans l'étude écossaise (8), 1 070 patientes post-ménopausiques avec cancer du sein opérable ont été randomisées dans 2 bras, tamoxifen versus pas de tamoxifen. Dans le bras tamoxifen on observe 10 morts par infarctus du myocarde, tandis que dans le bras contrôle on observe 25 morts par infarctus ($p = 0,0087$) (14).

On note également un abaissement sensible du taux de cholestérol et des lipoprotéines (15). En ce qui concerne les effets secondaires, on observe des effets à court terme comme des bouffées de chaleur et un écoulement vaginal dans un petit nombre de patientes.

De façon plus inquiétante on a observé une stimulation de cellules néoplasiques endométriales en culture. De plus, une étude de Fornander (11) portant sur le traitement adjuvant du cancer mammaire montre avec un dosage de 40mg/j de tamoxifen, 13 cas sur 931 de cancers de l'utérus dans le groupe traité versus 2 cas sur 915 dans le groupe contrôle. L'apparition d'hyperplasie utérine et la formation de polypes a également été observée (16), par contre dans l'étude écossaise (8) dans laquelle les patientes prenaient 20 mg de tamoxifen le groupe contrôle comportait 2 sur 531 néoplasies de l'endomètre tandis que le groupe traité en comportait 0 sur 539.

Comme autre toxicité on doit noter que chez le rat, des doses de 35 mg/kg par jour (ce qui fait 70 fois la dose humaine) ont provoqué le développement de cataractes et de carcinomes hépatiques.

Une augmentation des néoplasies hépatiques chez la femme après traitement par tamoxifen n'a pas été observée.

Fort de cette expérience, plusieurs groupes ont donc décidé d'entreprendre des études préventives du cancer du sein chez des patientes saines. La première étude pilote fut celle du Royal Marsden Hospital Londres, elle fut entreprise dès 1984 (17).

Les patientes ont été choisies pour leur histoire familiale. Les critères furent: un membre de la famille du premier degré développe la maladie avant 40 ans, ou développe une maladie bilatérale à n'importe quel âge, ou deux

membres du premier degré développent la maladie à n'importe quel âge. Les femmes furent randomisées dans 2 bras, tamoxifen 20 mg versus placebo. Après 2 ans de suivi médian la compliance était de 68% sans toxicité majeure à court ou moyen terme (les seules différences significatives d'effets secondaires entre les deux groupes furent un excédent de flush et d'écoulement vaginal dans le groupe tamoxifen).

Une étude randomisée à grande échelle conduite par le «National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project» a commencée et comprendra 16 000 patientes, aux Etats-Unis et au Canada. Les critères de sélection sont les suivants:

femmes entre 45 et 65 ans

* malade parent de premier degré inférieur à 40 ans

* malade parent de premier degré avec maladie bilatérale

* deux parents de 1er ou 2e degré avec cancer du sein

* nullipare et malade parent 1er degré

* carcinoma insitu ou hyperplasie atypique

* biopsie bénigne avec malade parent 1er degré

entre 35 et 45 ans

* malade parent 1er degré avec maladie bilatérale inférieur à 40 ans

* deux malades parent 1er degré age < à 50 ans

* carcinoma insitu

critères d'exclusion pour les deux groupes

* enceinte ou à risque de grossesse

* antécédent de cancer

* espérance de vie <10 ans

* traitées par anticoagulant

Les résultats de cette étude seront évidemment d'un intérêt majeur, vu le grand nombre de patientes qui seraient visées par ce programme de prévention.

2. L RÉESTINOIDES.

L'acide rétinolique ainsi que plusieurs autres rétinoliques, présentent un effet de différenciation sur de nombreux modèles tumoraux (18). En ce qui concerne le cancer mammaire, un effet antitumoral des rétinoliques a été observé dans des études in vitro, avec un effet maximal sur des lignées cellulaires hormonodépendantes (19). Des études sur l'animal ont suggéré une synergie entre

rétinoïdes et tamoxifen dans la chimoprévention des tumeurs mammaires du rat induites par des carcinogènes.(20). La même combinaison réduit également l'incidence de deuxièmes tumeurs sur le modèle de la tumeur mammaire du rat (21)

Basée sur des données précliniques, une étude de chimoprévention par un dérivé de l'acide rétinoïque, le 4-HPR, a démarrée en Europe, dans le but de réduire l'incidence de deuxièmes tumeurs mammaires contralatérales chez des femmes opérées avec des tumeurs sans envahissement axillaire (22).

3. LE GESTODENE

Il s'agit d'un progestagène synthétique anti-conceptionnel agissant sur un nouveau récepteur spécifique des cellules tumorales mammaires (23). In vitro la croissance des cellules tumorales est inhibée, et cela indépendamment des autres récepteurs hormonaux.

D'autres études ont montré que cette molécule est un puissant stimulant du TGFβ (-comme le tamoxifen).(24). Si ces nouveaux récepteurs apparaissent tôt dans l'évolution des cellules cancéreuses, on pourrait imaginer l'utilisation du gestodène comme anti-conceptionnel idéal, protégeant efficacement contre le cancer du sein.

CONCLUSION

Il apparaît donc que dans la panoplie des moyens préventifs du cancer du sein ressortent particulièrement deux voies dont il faut espérer qu'une utilisation plus large soit prometteuse dans un proche avenir. Il s'agit évidemment surtout du tamoxifen, dont le peu d'effets secondaires démontrés dans ses 27 ans d'existence et ses effets potentiellement cardio- et ostéoprotecteurs en font un agent unique en prévention.

Une seconde famille de produits, les rétinoïdes, sont également très prometteurs, et ceci également dans la prévention d'autres tumeurs que mammaires, à condition de développer un dérivé assez peu toxique afin de pouvoir être utilisé à large échelle et pendant des temps prolongés. La voie de la chimoprévention offre donc une autre possibilité de cerner un problème de santé publique, pour lequel les mesures curatives radicales semblent reléguées à un avenir plus lointain. Il faudra toutefois attendre les résultats des études prospectives actuellement en cours avant de pouvoir préconiser une attitude bien définie et probablement seulement pour certains sous-groupes déterminés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wolfe J.N.:
Risk of breast cancer development determined by mammographic parenchymal patterns.
Cancer 37: 2486-2492, 1976
2. Lee H.P., Gourley C., Duffy S.W., et al.:
Dietary effects on breast cancer risk in Singapore.
Lancet 337: 1197- 1200, 1991
3. Greenwald P.:
Issues raised by the Women's Health Trial.
J. Nat. Cancer Inst. 80: 788-790, 1988
4. Harris J.R., Lippman M.E., Veronesi U., Willet W.:
Medical progress: Breast cancer (first of three parts).
N. Engl. J. Med. 327: (5), 319-328, 1992
5. Sutherland R.L., Reddel R.R., Murphy L.C., et al.:
Effects of antiestrogens on cell cycle progression.
In: *Estrogen/antiestrogen Action and Breast Cancer Therapy*
Univ. Wisconsin Press, 1986 pp 265 -81
6. Knabbe C., Lippman M.E., Wakefield L.M., et al.:
Evidence that transforming growth factor-beta is a hormonally regulated negative growth factor in human breast cancer cells.
Cell 48: 417-428, 1987
7. O'Brian C.A., Liskamp R.M., Solomon D.H., et al.:
Inhibition of protein kinase C by Tamoxifen.
Cancer Res. 45: 2462-2465, 1985
8. Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office (MRC), Edinburgh:
Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: The Scottish Trial
Lancet 2: 171-175, 1987
9. Cuzick J., Baum M.:
Tamoxifen and contralateral breast cancer.
Lancet 2: 282, 1985

10. Fornander T., Cedermark B., Mattson A., et al.:
Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: Occurrence of new primary cancer.
Lancet 2: 1070- 1073, 1989
11. Fornander T., Rutqvist L.E., Cedermark B., et al.:
Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: Occurrence of new primary cancers.
Lancet 1: 117-120, 1989
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group:
Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy.
Lancet 339: 1-15, 1992
13. Fentiman I. S. :
Prospects for the prevention of breast cancer. *Annu. Rev. Med.* 43: 181-94, 1992
14. Mc Donald C.C., Stewart H.J. for the Scottish Breast Cancer Committee:
Fatal myocardial infarction in the Scottish adjuvant tamoxifen trial.
Br. Med. J. 303: 435-437, 1991
15. Dewar J.A., et al.:
Long term effects of tamoxifen on blood lipid values in breast cancer.
Br. Med. J. 305: 225-226, 1992
16. Stewart H., Knight G.M.:
Tamoxifen and the uterus and endometrium.
Lancet 1: 375-376, 1989
17. Powels T.J., Tillyer C.R., Jones A.L., Ashley S.E., Treleaven J., Davey J.B., McKinna J.A.:
Prevention of breast cancer with tamoxifen-an update on the Royal Marsdon Hospital pilot programme.
Eur. J. Cancer 26: (6), 680-684, 1990
18. Smith M.A., Parkinson D.R., Cheson B.D., Fridman M.A.:
Retinoids in cancer therapy.
J. Clin. Oncol. 10: 839-864, 1992
19. La Croix A., Lippman M.:
Binding of retinoids to human breast cancer cell lines and their effects on cell growth.
J. Clin. Invest. 65: 586-591, 1980
20. Mc Cormick D., Moon R.:
Retinoid-tamoxifen interaction in mammary cancer chemoprevention.
Carcinog. Compr. Surv. 7: 193-196, 1986
21. Ratto T., Detrisac C., Dinyer N., et al.:
Chemoprevention efficacy of continued retinoid and tamoxifen treatment following surgical excision of a primary mammary tumor in female rats.
Cancer Res. 49: 4472-4476, 1989
22. Formelli F., Carsana R., Costa A., et al.:
Plasma retinol level reduction by the synthetic retinoid fenretinide: A one year follow-up study of breast cancer patients.
Cancer Res. 49: 6149-6152, 1989
23. Coletta A, Howell F., Baum M.:
A novel binding site for a synthetic progestagen in breast cancer cells.
J. Steroid. Biochem 33: 1055-1061, 1989
24. Coletta A., Wakefield L., Sporn M., et al.:
The growth inhibition of human breast cancer cells by a novel synthetic progestin involves the induction of transforming growth factor beta.
J. Clin. Invest. 87: 277-283, 1991

Alle m~~a~~gen Solugastril® Spasmo-



Spasmo-Solugastril Gel und Tabletten:

Zusammensetzung: 1 Beutel (10 g) enthält: Aluminiumhydroxid-Gel 3,480 g (= 435 mg Al₂O₃), Calciumcarbonat 0,600 g, Butinolinphosphat 0,002 g. 1 Tablette enthält: Aluminiumhydroxid-Trockengel 0,200 g (= 100 mg Al₂O₃), Calciumcarbonat 0,300 g, Butinolinphosphat 0,002 g. **Anwendungsgebiete:** Krämpfe und Säureschmerzen bei Gastritis, Duodenitis, Ulcus ventriculi et duodeni, Völlegefühl, Sodbrennen, Magenbeschwerden durch Diätfehler und Medikamente. **Gegenanzeigen:** Engwinkelglaukom, Prostataadenom mit Restharnbildung, mechanische Stenosen im Bereich des Magen-Darm-Kanals, Tachyarrhythmie, Megacolon. **Nebenwirkungen:** Mundtrockenheit, Abnahme der Schweißdrüsensekretion, Hautrötung, Akkommodationsstörungen, Glaukomauslösung, Tachykardie, Miktionsbeschwerden.

Darreichungsformen und Packungsgrößen: Packungen mit 20 und 50 Beuteln Gel, Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten, Anstaltspackungen.

HEUMANN PHARMA GMBH & CO · 8500 Nürnberg · Postfach 22 60
Littérature et échantillons: ACTESSA S.A. Groupe C.P.L. 4005 ESCH SUR ALZETTE

Stand: Dezember 1990



Le vétérinaire d'hier et de demain.

V. BIENFET

Dans le cadre des festivités marquant le Bicentenaire de la médecine vétérinaire au Luxembourg, la Société des Sciences Médicales et le Syndicat National des Médecins-Vétérinaires du Grand-Duché avaient l'honneur et le plaisir d'accueillir le 2 octobre 1992 le docteur Valère Bienfet, professeur émérite de la Faculté de Médecine Vétérinaire de l'Université de Liège, pour entretenir ses auditeurs d'un sujet qui lui tient particulièrement à coeur:

LE VÉTÉRINAIRE D'HIER ET DE DEMAIN .

Les anniversaires, et celui-ci en est un, ont ce double privilège de regrouper pour un moment ceux qu'une communauté d'origine et de formation ont réunis, mais que la vie de tous les jours se charge de disperser. Ils permettent de confier, le plus souvent aux aînés, le soin de survoler cette longue histoire et de retrouver ensemble quelques-unes de ces pensées profondes qui nous réunissent et de ces aspirations qui constituent notre conscience commune.

Plus enclin aux exigences du futur, je ne me serais pas permis d'accepter la tâche de ce soir si je n'avais été convaincu que votre Histoire est aussi la nôtre et que nous ne sommes devenus nous-mêmes qu'au travers des mêmes heurts de l'Histoire et de longues épreuves similaires ou communes. Si je n'avais pas eu aussi à portée le talent et le savoir de grands historiens de notre profession, au premier rang desquels Marc Mammerickx, dont j'ai eu plusieurs fois l'occasion de mesurer la généreuse disponibilité et la richesse de ce second volet d'un vétérinaire d'exception.

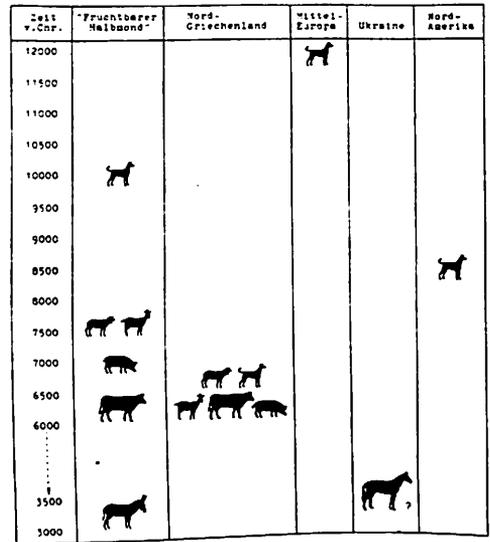
Je mettrai au même volet Emmanuel Leclainche et sa très belle «Histoire illustrée de la Médecine vétérinaire», l'oeuvre de toute une vie, publiée au décours d'une combien brillante carrière, ainsi que la splendide «Geschichte der Tiermedizin» publiée en

1989 par Angela von den Driesch, professeur de l'Histoire de la Médecine vétérinaire à l'École Vétérinaire de Munich.

Je citerai aussi notre beau Liber mémorialis des 150 ans de Cureghem dont nous sommes redevables à cet incomparable trio que sont Marc Mammerickx déjà cité, Paul-Pierre Pastoret, l'homme de toutes les audaces et d'une activité qui donne le vertige, Georges Mees dont la double formation et la connaissance minutieuse à la fois du monde végétal et du monde animal en fait un porte-parole prestigieux de notre profession. Et sans oublier la très intéressante contribution à l'histoire de la médecine vétérinaire au Grand-Duché de Luxembourg de notre confrère Georges Theves.

Ce qui fut et restera fondamentalement notre Art est né dès le moment même où notre ancêtre s'est redressé, provocant et fier, au sortir de sa caverne et qu'il s'est essayé à la chasse du renne et de l'aurochs . . . en s'aidant de ses premières pierres taillées. Cet art deviendra irrépressible dès le moment où il s'assujétira les espèces les plus dociles et où, s'étant rendu maître de la conservation du feu, il commencera l'ère de la domestication. Ce sera tour à tour et sous toutes les latitudes celle du chien qui troquera, comme d'instinct, sa propre autonomie pour pouvoir être le compagnon et le serviteur de l'homme, celle des bovins sous leurs diverses composantes qui vont du zébu au taurin, de l'âne, du mouton, de la chèvre, celle du chat, du pigeon, de l'oie et, beaucoup plus tard, celle du cheval et de la poule.

Il ne sera jamais plus possible à l'homme de ne pas prendre en compte, dès ce moment, la chirurgie d'urgence, la réparation des fractures et le traitement des plaies, l'art de la contention, le marquage au fer rouge, l'amputation des cornes, la castration des mâles, l'obstétrique, le gavage, le dressage . . . Certes, nous non plus, qui étions en charge de l'animal, nous n'avons pu échapper à cette autre constante de notre humanité. Celle qui a fait en sorte que partout et pendant longtemps encore, existe parallèlement le besoin de s'en remettre à la ou aux divinités, de pratiquer des sacrifices pour demander leur aide ou apaiser leur courroux, de faire voisiner, avec l'observation, les essais d'intervention et l'analyse des résultats obtenus, une médecine théurgique avec ses Grands Prêtres, ses rites et ses incantations. Nous n'avons pu nous empêcher de conférer le caractère sacré au boeuf Apis et de faire du chat un objet de culte.



L'apparition des premiers animaux domestiques (Angela von den Driesch: Geschichte der Tiermedizin, München, 1989)

Cela n'empêchera cependant pas le premier courant de pensée et d'action de développer la production de lait, d'oeufs, de viande, d'organiser la garde des troupeaux, les travaux des champs, le bât, et, avec la découverte de la roue, l'attelage et nombre d'autres moyens de transport, de trouver des utilisations de plus en plus variées des os et des cornes, de la peau, de la laine, des plumes . . .

Pendant toute cette préhistoire, rien ne différenciera ce qu'on pourra apporter à l'homme et à l'animal. Au contraire, les interventions, les techniques, les moyens instrumentaux ou autres seront à ce point communs que ce seront les médecins de l'homme qui feront bénéficier l'animal de leurs techniques et de leur savoir, quitte à s'être fait la main sur eux. Ce seront ces médecins qui serviront de référence à ceux qui progressivement s'attacheront à telle ou telle espèce animale pour devenir les hippiatres, les mulomedici . . .

Par contre, en pleine originalité, comme ce sera le cas de nos jours, ceux des nôtres plus directement liés à ce qui était dès le départ les animaux de rente, historiquement les bovins, les oies, les moutons . . . vont développer un second volet, celui qui donnera priorité aux règles d'hygiène et d'exploitation rationnelle des troupeaux.

Tandis que certains s'en remettaient aux dieux pour implorer la santé et la guérison,

d'autres, avec obstination et méthode, réuniront tant d'observations, de tentatives et d'essais qu'en 1700 avant Jésus-Christ, Hammourabi, roi de Babylone, pouvait réunir dans un véritable Code Civil ce qui concerne les personnes et les biens, l'administration, la justice, mais surprise, aussi les droits et les devoirs de ceux qui sont chargés des soins à l'homme et aux animaux.

Ce pragmatisme sans a priori va pouvoir culminer un millénaire plus tard dans cette civilisation qui nous marquera tous, celle de la Grèce Antique. Avec son souci de l'objectivité et son culte de la Raison, elle va pousser très loin la prééminence du pouvoir humain.

Tandis qu'Alcméon de Crotona introduit la dissection comme moyen de connaissance, Hippocrate, lui, immortalisera cinq siècles avant notre ère dans une somme sans précédent, tout ce que les médecines de l'homme et de l'animal, toutes deux confondues avaient pu observer jusque-là en matière de maladies et d'affections, de particularités symptomatiques et d'interventions qui avaient pu se révéler utiles.

Le moment n'était pas encore venu de ne plus invoquer les dieux pour prêter le serment d'initiation et de dissocier médecine et sacerdoce mais jamais encore on n'en était venu à

tant de mesure et de bon sens, jusqu'à pouvoir prôner que le premier précepte est de «*primum non nocere*» et jusqu'à oser affirmer qu'à l'intérieur de tout être vivant il y a la «*natura medicatrix*», une pulsion innée vers le retour à l'équilibre et à la guérison, et qu'à défaut de remèdes avérés, il convient de la respecter et de s'effacer devant elle.

Hélas, au moment même où Hippocrate traduit ainsi publiquement ce que devait être la marche en avant de cet important chapitre de la connaissance humaine, la philosophie va elle aussi, avec Platon, atteindre ses «*sommets*». Il concilie l'homme et la divinité et développe la présence chez l'homme d'une âme spirituelle et impérissable. Ainsi s'établissait une nouvelle prééminence à l'égard des avatars possibles du corps et de la santé, et plus grave encore, se créait une fracture insensée entre l'homme et les animaux. Ceux-ci seront désormais ravalés au rang d'êtres négligeables sinon méprisables.

Ce fossé totalement aberrant qu'on créait au nom de notions sans aucun rapport avec la biologie et son génie allait dans notre univers occidental interrompre cette continuité du monde vivant qui s'était affirmée jusque-là et dissocier malgré elles les médecines de l'homme et de l'animal appelées jusque-là à se comprendre et à s'épauler. Ce sera d'autant plus grave que le Christianisme est proche et que dans son souci de prendre en compte une nouvelle société, il va amplifier ces notions platoniciennes et accentuer une rupture qu'il juge nécessaire entre l'homme et l'animal.

L'époque de Rome qui fera la liaison entre la civilisation grecque et la prochaine société chrétienne, ne reniera pas la médecine hippocratique mais n'aura déjà plus l'influx nécessaire pour soutenir ce grand souci d'analyse et de raison de la Grèce Antique. Elle aura ses compilateurs de renom qui rapporteront fidèlement les observations de la Grèce toute proche. Elle ne pourra, par contre, soutenir cet influx qui les soutenait.

En revanche, elle aura le mérite de faire profiter l'Occident de l'apport des Carthaginois, lorsqu'elle les aura vaincus, en matière d'agriculture et d'élevage des ruminants. C'est à Rome que nous devons d'avoir dépassé la médecine essentiellement hippiatrice pour un tout beaucoup plus général où prennent place, en rang égal avec les équidés, les biongulés, tous les animaux de rente y compris les abeilles. C'est Rome aussi qui situera la médecine animale dans le cadre plus général des traités d'agronomie.



La saignée aux quatre membres et le lavement chez le cheval. Manuscrit de vétérinaire grec. (Bibliothèque nationale de Paris)

na fuerit Agnolo. Ariba enas
 ra non pngades mano que nuna
 quaresera. Esta es la mancha
 carro se deue fazer la cura de la
 puma ciclada. 2 2 2 2



Le traitement de la fracture de l'os métacarpien au XIV^e siècle: Jehan Alvares de Salamiellas (Bibliothèque nationale de Paris)

Rien d'étonnant dès lors que l'hippiatros grec, traduit un temps par equarius medicus, medicus jumentarius, mulomedicus... devienne avec Columelle le veterinarius et le medicus veterinarius, l'homme de toutes les espèces animales. Nous le verrons, ce terme va bientôt disparaître pour des siècles. Il fera heureusement surface le jour où, bien plus tard, le monde sera mûr pour reprendre la grande aventure hippocratique.

Pour y arriver, ni les Celtes, ni les Francs, ni les Gaulois qui mettront fin au pouvoir de Rome ne pourront apporter autre chose que leur théurgie propre. Ils ne pourront pas insuffler ce sang neuf qui aurait permis de rejoindre l'histoire. Byzance échappera un temps à cette « barbarie » et se fera de la sorte la dépositaire de cette tradition gréco-latine. L'Islam tout proche en sera le grand bénéficiaire. Engagé dans ses rêves de conquête mais réfractaire à cette rupture entre l'homme et l'animal, il fera siennes les connaissances médicales et les possibilités thérapeutiques, accumulées jusque-là. C'est dans le monde arabe

et spécialement celui d'Afrique du Nord, que la médecine du cheval va connaître ses sommets du 5^e au 12^e siècle.

Pendant ce temps, notre Occident se ralliera à la religion du Christ et, tout à la joie de son Dieu d'amour et de pardon, tentera de peaufiner une société qui reconnaîtrait ces notions toutes neuves et combien exaltantes. Hélas, de débordements en abus, on eut tôt fait de mettre à mal et pour longtemps ce qui constituait une innovation sans précédent et un formidable espoir. Ce qui devait devenir une société égalitaire où chacun trouverait sa place au travers d'un respect commun et d'une fraternité toute empreinte de miséricorde, débouchera très vite sur l'intolérance et une rupture voulue avec tout ce qui n'était pas initié par cette religion toute neuve.

Ce sera la plongée dans cette société médiévale qui va se couper volontairement de ses racines historiques pour s'adonner à une structuration sociale bien loin des rêves de départ.

La médecine de l'homme deviendra une nouvelle fois une affaire de Dieu et ses intermédiaires privilégiés ne doivent à nouveau plus être l'homme de l'Art mais les Saints guérisseurs qui sont ses intercesseurs. Quant à l'animal, désormais sans âme et ramené au rang d'utilité ou d'outil, il n'avait désormais plus besoin de medicus ou de veterinarius. On pouvait désormais se contenter de palefreniers et de cochers pour s'occuper des chevaux, de muletiers, de bergers, de « maîtres » de bétail, pour s'occuper du « reste ».

Dans cet Occident sans égards pour ce qui n'était pas le devenir de l'âme et où a fortiori, l'ars veterinaria avait été volontairement rayé de l'échiquier de la connaissance et depuis longtemps oublié, la première « émancipation » viendra une nouvelle fois du cheval. A défaut de pouvoir central ou de cette société qui aurait mis en application les préceptes de charité et d'amour qui lui avaient valu ce succès, c'est la maison seigneuriale qui allait concentrer tous les pouvoirs et devenir le point d'autorité et l'élément déterminant de notre devenir. Dans ce cadre-là, le cheval ne sera plus seulement l'auxiliaire indispensable des armées, des travaux agricoles et des transports, il deviendra la plus noble conquête de l'homme et sera associé à tous les plaisirs de la cour, à la promenade, à la chasse, aux tournois. Celui qui pourra être, à l'égal du destrier des grandes guerres et des croisades, le chevalier, progressivement héros de l'amour courtois, l'écuier, appelé à tous les honneurs, deviendra peu à peu le maréchal (du celle

mar'ch = cheval et skalk = serviteur), celui qu'on met en responsabilité des soins à donner aux chevaux.

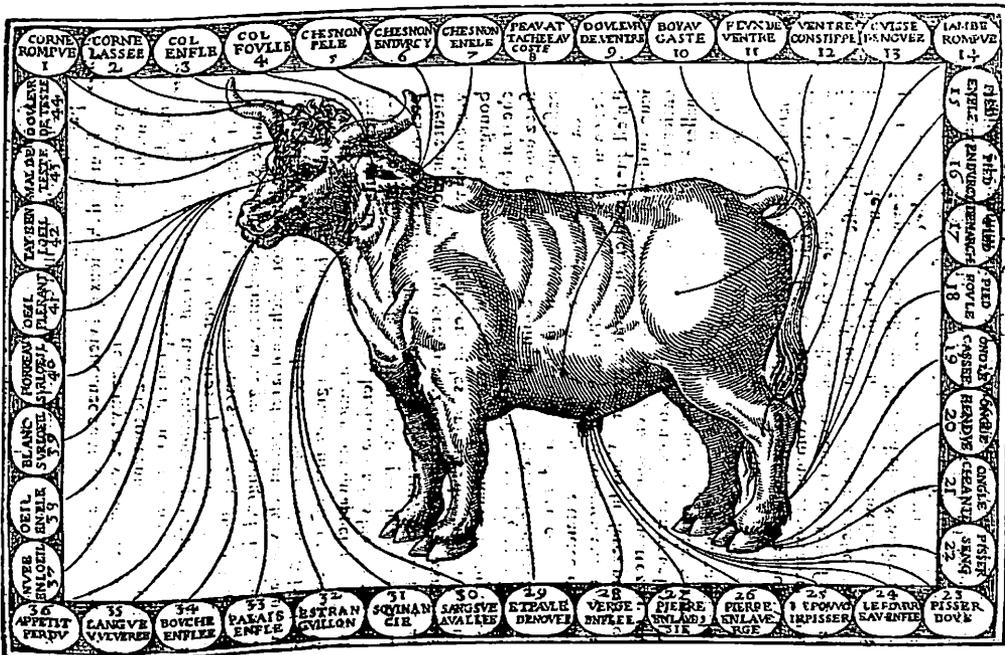
Ce maréchal prendra au fil des ans une telle consonance de compétence et de qualité qu'il prendra rang à l'égal du sénéchal et du chambellan et l'on n'hésitera pas à garder le mot pour désigner le plus haut placé de la hiérarchie militaire.

L'introduction de la ferrure à clous en provenance de l'Orient, au moment des premières croisades, va créer le besoin nouveau de pouvoir disposer progressivement dans chacun de nos bourgs, aux confluent des grandes chaussées pavées et à tous les endroits du développement rural, d'un nouveau métier qui n'enlèvera rien au titre nobiliaire du maréchal et qu'on désignera du nom, lui aussi chargé de combien de technicité et d'estime, de maréchal-ferrant. Et très bientôt, leurs forges et le bruit saccadé du marteau sur l'enclume vont ponctuer la géographie de nos provinces.

Deux autres mouvements vont progressivement ébranler cette sorte de boycott voulu à l'égard de ceux qui avaient le souci d'observer et de guérir les animaux. Il existe pour chacune des espèces animales auxquelles l'homme avait lié son sort, des affections qui

provoquent de telles hécatombes et constituent de tels fléaux qu'on les appelle les Pestes: la peste bovine, la peste équine, les deux pestes porcines, les pestes aviaires. Les brassages des populations humaines et animales que provoquent les guerres qui se multiplient, vont créer de telles catastrophes qu'on ne pourra s'empêcher de mettre un jour en doute l'efficacité des pèlerinages et des litanies, des médailles et des ex-votos.

Par ailleurs, tandis qu'il apparaissait de plus en plus nécessaire de pouvoir approfondir à l'usage des clercs, la théologie et le droit canon et qu'il importait de créer à cet effet des établissements d'enseignement supérieur, - ô perfidie ou préscience de quelques-uns! - leurs promoteurs eurent l'originalité d'associer à la connaissance du sacré tout ce qui pouvait prolonger le développement de l'esprit humain. On les appellera les Universités où devront obligatoirement se côtoyer certes l'ontologie et l'approfondissement des religions mais aussi les arts libéraux, au rang desquels la Dialectique et la Rhétorique, l'Arithmétique et l'Astrologie, et par chance, après bien des hésitations, aussi la Médecine, à l'image de ce qui s'était écrit 3000 ans plus tôt dans le Code d'Hammourabi. Après la Sorbonne et Oxford, Toulouse et Montpellier, nous verrons se créer



Le boeuf aux 44 maladies. Gravure sur bois éditée à Lyon en 1583.



Le Parfait Maréchal du Sieur de Solleysel, Ecuier. L'ouvrage édité en 1664 a connu de nombreuses rééditions aux XVII^e et XVIII^e siècles.

LE PARFAIT
MARÉCHAL,
 QUI ENSEIGNE A CONNOÏTRE
 LA BEAUTÉ, LA BONTÉ ET LES DÉFAUTS
DES CHEVAUX,

Les signes & les causes des maladies; les moyens de les prévenir; leur guérison, le bon ou mauvais usage de la Purgation & de la Saignée. La manière de les conserver dans les voyages, de les nourrir, & de les panser selon l'ordre.

La Ferrure sur les desseins des Fers, qui rétabliront les méchans pieds, & conserveront les bons.

ENSEMBLE,

Un Traité du Haras pour élever de beaux & bons Poulains, & les Préceptes pour bien enlever les Chevaux, avec les Figures nécessaires.

NOUVELLE ÉDITION,

AUGMENTÉE D'UN ABREGÉ DE L'ART DE MONTER A CHEVAL.

PAR LE SIEUR DE SOLLEYSSEL, ECUYER.

MDLXVI

A PARIS, RUE SAINT JACQUES,

Chez MARTIN, à l'Etoile.

M. DCC. LIV.

AVEC PRIVILEGE DU ROY.

l'Université de Salamanque à la fin du 12^e siècle, celle de Turin en 1404, celle de Louvain en 1426.

Ces jours-là s'inscrivait enfin dans notre Occident chrétien la fin de ce millénaire qu'avaient miné les tabous religieux. Une véritable révolution naissait. Près de 2000 ans après Pythagore et Hippocrate et plus tard Euclide et Galien, notre monde permettait enfin à certains des siens de penser autre chose que ce qu'autorisaient les scrutateurs tout-puissants d'une analyse combien orientée des textes évangéliques.

La porte s'ouvrait pour retrouver la voix de la raison et la préséance progressive de l'observation et de l'expérimentation sur celle coercitive de la « Révélation ».

Tout cela ne se fera pas en un tour de main ni sans tâtonnements. Il faudra un siècle pour arriver à Erasme et à Vésale. Il faudra deux siècles pour connaître les Provinciales et les Pensées de Pascal; 300 ans pour en arriver à Bichat et à Jenner, quatre siècles pour qu'apparaissent enfin Auguste Comte, Claude Bernard, Louis Pasteur...

La médecine vétérinaire sera exclue de ces Centres de la Connaissance. Le fossé qui

avait été créé pendant dix siècles entre l'homme et l'animal ne pouvait pas disparaître comme par enchantement. Il faudra la fin du 18^e siècle, soit encore trois siècles, pour qu'on conçoive qu'il importerait peut-être de créer des Écoles Vétérinaires et de donner à l'animal cette place et ces droits qu'il avait perdus depuis si longtemps. Sommes-nous sûrs nous-mêmes d'être entièrement libérés aujourd'hui de cet oukase qui a pesé sur l'animal sans autre justification que de venir en appui à une transcendance de l'homme qu'on aurait dû pouvoir justifier sans cela?

Pour nous vétérinaires, cette longue traversée du désert, qui devra se poursuivre pendant trois siècles au-delà de celle du médecin de l'homme, aura à tout le moins un avantage, celui de pouvoir recevoir un jour en une fois tout l'acquis de ces trois siècles d'initiatives et d'efforts, celui aussi, à défaut d'avoir pu participer, de nous être de plus en plus différenciés. Ne disposant pas des mêmes possibilités d'enseignement et de recherche, nous ne pourrions donner de sens qu'à l'acquis de la pratique et aux possibilités qui se sont révélées sur le terrain.

Nos livres de référence seront du type de ceux de Solleysel (1) tandis que nos prépara-

tions et nos recettes figureront un jour en bonne place dans les *Dorvault* du siècle dernier.

Cet isolement forcé va faire en sorte que nous deviendrons de plus en plus l'homme de l'Art, l'Artiste, devenu dépositaire par expérience, des connaissances et des secrets en matière de soins à donner aux animaux. Il va nous faire prendre conscience aussi que la médecine des animaux est bien plus que l'art de guérir, que l'alimentation est une composante essentielle pour obtenir l'équilibre physiologique indispensable aussi bien pour garantir la santé que pour rendre possibles les performances que nous souhaitons en matière de production.

Que la génétique n'était pas seulement un moyen d'élucider les anomalies que le hasard des croisements nous révèle mais le moyen le plus sûr, pour nous qui ne sommes pas empêtrés dans les difficiles problèmes d'éthologie et de déontologie humaine, de gérer de toutes pièces l'animal qui convient le mieux pour répondre à nos différents objectifs de production.

Que le plus sûr moyen d'endiguer une brusque épizootie était sans aucun doute de créer une police sanitaire très stricte qui réglementerait le devenir des cadavres, des contacts et des échanges. Pour ce faire, quoi de mieux que le «*stamping-out*», c'est-à-dire de se décider à détruire par le feu ou par enfouissement contrôlé tous les animaux qui se

révèlent atteints d'une maladie contagieuse dont on veut interrompre l'extension.

N'est-ce pas merveilleux qu'en 1598, on ait décidé en Allemagne d'enfouir les cadavres des animaux morts de peste bovine et d'empêcher d'encore les jeter dans les rivières et qu'en 1717, soit 150 ans avant Pasteur et avant même de comprendre quelque chose à la contagion, Thomas Bates fait exécuter la destruction complète des troupeaux atteints avec crémation et indemnisation, organise la désinfection poussée des locaux et oblige à respecter un vide sanitaire pendant trois mois. On croit rêver...!

Pour nous vétérinaires, le retour aux sources du savoir, notre «*Renaissance*» à nous va naître en 1761 de la conjonction d'un contrôleur général des Finances résidant à Lyon, Henri Bertin, un temps Ministre du Roi, et d'un écuyer du Roi, combien brillant chef de l'Académie d'équitation de cette même ville, Claude Bourgelat. Celui-ci reçut autorité et moyens pour mettre en place un établissement d'Enseignement Supérieur de Médecine Animale. Un an plus tard, en 1762, s'ouvrira à Lyon la première École Vétérinaire au Monde, avec le titre d'École Vétérinaire Royale en 1764.

Pour notre Occident, cette initiative et sans aucun doute sa qualité vont faire effet de révélation. Il suffit de voir les pays et les dates pour voir à quelle vitesse on imita cet exemple. Il y avait là un besoin trop longtemps ignoré. Il était temps de pouvoir répondre à une évidente nécessité. Après tant de siècles de rupture avec un passé que rien ne justifiait d'interrompre, toute l'Europe suivra en quelques décades l'exemple de Lyon.

Bien des choses devront encore s'amalgamer. La tradition hippiatrice et la chirurgie, qui pouvait immédiatement bénéficier de celle de l'homme, prenaient trop facilement au départ une longueur d'avance. De même, à défaut de pouvoir disposer au départ d'enseignants qualifiés, il fallut faire appel, entre autres à Londres et à Utrecht, à des titulaires de médecine humaine. Ce fut sans doute bénéfique pour assurer une qualité de l'enseignement mais il s'avéra très vite et partout qu'on ne pouvait apprécier le futur vétérinaire à l'aune de la seule médecine et que le jury final devait être constitué majoritairement de vétérinaires. Il y eut enfin ce problème beaucoup plus difficile parce qu'issu de ses traditions et de son histoire, celui d'un enseignement à deux vitesses. Il convenait dans nos Écoles d'encadrer et de qualifier ceux qui disposaient auparavant d'un acquis sans



La visite du vétérinaire. Musée de Guéret. France.

Lyon.	1782	Madrid	1793
Alfort	1786	Bern	1806
Limoges	1786 (+1768)	Wilna	1806 (+1841)
Wien	1786/87 (Scott)	Petersburg	1803 (+1883)
	1777 (Wolstein)	Schwerin	1812 (+1843)
Turin	1789	Parma	1815 (+1840)
Söttingen	1771 (+1777)	Jena	1816 (+1846)
Köpenhagen	1773	Warschau	1820
Padua	1774 (+1819)	Zürich	1820
Skara	1778 (+1859)	Stockholm	1821
Hannover	1778	Stuttgart	1821 (+1916)
Dresden	1780	Utrecht	1821
	(später Leipzig)	Edinburgh (Dick)	1823
Glessen	1777 (1829)	Florence	1823
Bologna	1784	Lissabon	1830
Freiburg	1783 (+1784)	Abrazabel-Giza	1831
Karlsruhe	1784 (+1861)	Cureghem-Brüssel	1836
Ferrara	1786	Karkov	1836
Budapest	1787 (1826)	Cordoba	1847
Marburg	1789 (+1833)	Zaragoza	1847
Neapel	1788	Dorpat, Tartu	1848
Berlin	1790	Istanbul	1849
München	1790	Leon	1825
Mailand	1791	Edinburgh (Gangee)	1857 (+ 1868)
Modena	1791 (+1925)	Mexiko	1852
Würzburg	1791 (+1869)	New York (Busteed)	1857 (+ 1870)
London	1791	Pisa	1859
Madrid	1783		

(+) = Disparues depuis

Dates de fondation des premières Ecoles vétérinaires. Par l'auteur d'après Angela von den Driesch.

conteste appréciable qu'ils avaient obtenu au travers d'une activité antérieure sur le terrain. Il était non moins souhaitable, et certains bataillèrent dur pour en faire un point fondamental du futur, de ne plus admettre progressivement que des éléments spécialement doués qu'on pourrait conduire au sommet d'une formation à l'égal de ce qui se faisait en médecine humaine et dans toutes les sciences engagées dans la connaissance du vivant.

Ce fut ce second mouvement qui finit par prévaloir et quand on fait rétrospectivement le bilan de ces deux siècles de Médecine Vétérinaire, il nous faut rendre hommage à ceux qui ont voulu que notre enseignement atteigne ce sommet et conduite à cette polyvalence que beaucoup nous envient.

Nous voilà tardivement peut-être, mais pas entièrement par hasard, au départ de votre bicentenaire. L'époque était politiquement bien troublée et les occupations comme les changements de régime vont nous obliger, vous comme nous, à envoyer nos premiers candidats et à trouver nos sources à Lyon, puis très vite à Alfort, à Vienne aussi et à Utrecht et très bientôt à Cureghem.

C'est l'époque où nous pourrions tirer parti de tout acquis de la médecine humaine en sciences de base, en propédeutique, en moyens de diagnostic - qui comprendront dès le départ l'auscultation, la percussion, le fouiller, la sonde nasale ou oesophagienne - en techniques et en instrumentations chirurgicales.

C'est aussi celle où, marqués par nos Charbons et nos Pestes, nous allons très tôt donner une importance toute particulière à l'épidémiologie et à tous les moyens de prophylaxie.

Ce n'est pas par hasard si nous avons été tellement attentifs aux travaux de Jenner, aux environs de 1800, à ceux du médecin Louis Willems en matière de vaccination contre la pleuro-pneumonie des bovins (1852), aux découvertes mémorables de Pasteur, de Koch, de Löffler à qui la médecine vétérinaire va fournir des disciples combien brillants comme Chauveau, Nocard, Ramon . . .

Très précocement aussi, la médecine vétérinaire va donner une importance très grande au contrôle des denrées alimentaires d'origine animale et de ce point de vue la Belgique et le Luxembourg vont être de véritables pionniers. La Belgique sera la première à faire en sorte que l'expertise des viandes fasse partie de la formation vétérinaire et que dès 1891, cette expertise devienne obligatoire sur toute l'étendue de son territoire. Ce seront sur ce plan deux Luxembourgeois qui vont jouer un rôle déterminant.

Je veux citer Jean-Mathias Wehenkel, né à Nagem en 1839, qui sera formé à Cureghem mais ira avec deux de ses compatriotes se faire diplômer à l'École Vétérinaire de Vienne. Il nous reviendra comme répétiteur à Cureghem en 1863 et il se fera diplômer médecin humain à l'Université Libre de Bruxelles en 1865. Il sera chargé de l'enseignement de la Pathologie médicale et de l'Anatomie pathologique à la fois à Cureghem et à l'ULB. Proche de Thiernesse, directeur à l'époque, Wehenkel fonda un comité consultatif des Epizooties et soutint l'initiative qui voulait que les élèves de Cureghem aient une formation très poussée en inspection des viandes. Dès 1868, celle-ci était confiée au directeur de ce qui s'appela dès ce moment l'abattoir d'Anderlecht. Naîtra ainsi une coopération qui ne sera plus jamais démentie et qui scellera ce jour-là la triade de l'Ecole Vétérinaire de Cureghem, l'abattoir d'Anderlecht et l'autorité tutélaire de Saint Guindon. C'est Wehenkel qui fut chargé de l'organisation du 4e Congrès International Vétérinaire de 1883. Ce fut un immense succès du fait des thèmes abordés et d'une assistance de plus de 300 participants.

Ceci devait être rappelé à l'occasion de ce bicentenaire parce que ce fut encore un vétérinaire luxembourgeois né en 1842, Charles Siegen, qui au titre de Vétérinaire municipal de la Ville de Luxembourg présenta un projet de réglementation au Congrès national Vété-

naire Belge de 1880. Celui-ci sera déterminant pour le futur arrêté royal qui pour la première fois dans le monde, rendra obligatoire l'inspection vétérinaire partout dans le pays pour toutes les viandes destinées à l'alimentation humaine.

Il faut encore citer dans la même promotion que Wehenkel, Jacques-Joseph Leyder, né à Saeul en 1840, lui aussi diplômé de Vienne mais qui nous reviendra pour assumer la charge de professeur de Zootechnie et devenir vice-directeur de l'Institut Agronomique de Gembloux. C'est lui qu'on désignera comme précepteur du Prince Albert de Belgique, futur Roi des Belges et père de votre Grande-Duchesse.

Vos médecins-vétérinaires constitueront à ce moment une véritable pépinière, puisqu'on retrouve parmi eux Eugène Fischer de Cessange et Charles Buffet d'Ettelbruck qui à leur retour chez vous devinrent tous deux membres de la Chambre des Députés.

Ceci situe bien ce que fut cette explosion de la médecine vétérinaire dès qu'on put donner des bases scientifiques à une formation qui

s'était imposée même sans elles. Non seulement elle répondait à un véritable besoin en matière de médecine et de soins comme en matière d'épidémiologie et de protection des troupeaux. Mais vous le voyez, et vos représentants en furent de véritables promoteurs, c'est au vétérinaire qu'il appartient de garantir la qualité de tout ce qui est d'origine animale et qui est destiné à l'alimentation de l'homme. Ce précédent va profondément marquer la législation communautaire qui prend cours dès 1993.

Très tôt aussi la médecine vétérinaire comprit que pour réaliser l'équilibre de la santé, il lui fallait identifier les besoins alimentaires de chaque espèce animale aux grands moments de l'existence que sont la croissance, la gestation, la lactation, l'engraissement, et qu'il s'agisse de bovins ou de porcs, de poulets ou de chiens, de lapins ou de poissons. Elle eut très tôt le mérite de considérer qu'il ne lui importait pas seulement de pouvoir gérer un élevage de Demi-sangs ou de Grostraites, de Saint-Bernards, de Yorkshire ou de Siamois, mais qu'elle devait aussi pouvoir prendre en compte l'énorme déficit de la population hu-



La Consultation à l'École de Médecine Vétérinaire de Cureghem/Bruxelles en 1884, d'après le tableau d'Emile Seeldrayers (Patrimoine de la Faculté de Médecine Vétérinaire de l'Université de Liège)



L'examen clinique pour le dépistage de la tuberculose bovine fin des années trente (Angela von den Driesch: Geschichte der Tiermedizin, 1989)

maine en protéines animales qui n'allait qu'en s'accroissant.

Après avoir acquis de pouvoir gagner son pain, gagner son beefsteak devenait le nouveau leit-motiv des revendications sociales, tandis que le drame des pays en développement s'insinuait lentement dans la conscience des pays favorisés. Il nous importait de pouvoir assurer des possibilités de production telles qu'elles nous mettent à l'abri d'encore avoir faim comme ce fut le cas au cours de deux guerres. Il fallait en arriver à un système économique de production qui puisse garantir les résultats. Ce fut la génération - la nôtre - de la course à la production: 7.500 l et plus de moyenne de production de lait par étable, un taurillon de 55 kg à 15 mois, 300 oeufs par an, un poulet de chair en sept semaines . . .

Tout cela ne posait plus aucun problème parce que parallèlement à un enseignement de la nutrition, 50 ans avant que la médecine humaine ne découvre la diététique, nous individualisions aussi un cours de génétique. Il nous fallait pouvoir gérer un troupeau de vaches Holstein, issues d'une vision réaliste et combien organisée des USA et du Canada. Il

nous fallait valoriser ce don d'exception qui nous avait permis après le cheval de trait belge, de faire aussi bien en porc Piétrain, en bovin Bleu-Blanc-Belge . . . Cela ne pouvait se faire qu'en maîtrisant aussi l'hormonologie de la reproduction, pour pouvoir féconder au 100e jour après le vêlage une vache qui donne 35 l de lait, pour faire en sorte qu'une vache allaitante ait un veau par an et qu'une truie revienne en chaleur cinq jours après qu'on lui ait retiré ses porcelets.

Cette productivité à tout crin est le fruit d'un demi-siècle d'efforts et de recherche et constitue un acquis qui permet désormais de gérer comme il convient ce qui survivra de cette course aux performances. Mais chacun l'a compris, tout cela est désormais du passé. Aux prix surfaits qui sont les nôtres, il n'y a pas de marché pour nos surplus. Il est évident aussi que, sauf disette extrême comme celle de la Somalie, la solution des pays en développement n'est pas de mettre à mal leur agriculture en y jetant sur le marché nos surplus à vil prix. Leur être utile, c'est les aider à produire eux-mêmes et y créer les conditions d'un marché.

Tout un courant aussi est venu de ceux qui n'avaient pas accepté qu'on ait pu faire croire, sur base philosophique, qu'il y avait une différence de nature et de droits entre l'homme et l'animal. Ce mouvement n'est bien sûr pas issu de notre monde catholique romain. Il s'est développé dans le monde anglo-saxon et dans le Nord de l'Europe plus réfractaires que nous à ce type de dialectique et peu enclins à ce genre d'outrances. Comme disait le Dr Schweitzer, il faut que nous respections la vie, avec dans respecter une notion de révérence à l'égard de tout ce qui fait la beauté et la richesse de notre nature.

Celui qui cueille une fleur dérange une étoile, disait le poète anglais et rien d'étonnant que ce soit ce courant de pensée qui exige aujourd'hui que si l'animal doit satisfaire à des exigences alimentaires ou environnementales, de transport ou de jeu, il n'en a pas moins droit aux égards qui conviennent en matière de confort, de relations intraraciales, de transport ou d'abattage.

Et même en étant d'avis que l'expérimentation des animaux restera un préalable obligé si nous voulons progresser en chirurgie, en possibilités thérapeutiques, en transplantations d'organes, en immunologie, il faut aujourd'hui que tout chercheur qui peut s'en prévaloir,

qu'il appartienne à l'Université, à un Centre de recherche ou à une industrie habilitée, doit être obligé de rendre compte de ses objectifs, de justifier les protocoles expérimentaux qu'il préconise, les espèces animales qu'il propose d'utiliser, le nombre d'animaux qui se justifie à chaque étape, ce qu'il considérerait comme un échec, afin de prévenir tout acharnement.

Chacun, quel qu'il soit, fut-il, comme ce fut le cas au Royaume-Uni, un prix Nobel combien prestigieux, doit être soumis à une Autorité Nationale, comme prévue dans la Directive. Ce n'est que justice de pouvoir exiger que le recours à l'animal nécessite des justifications et qu'à l'intérieur du choix des espèces, il soit tenu compte des sensibilités particulières et des réactivités émotionnelles de celles retenues. Il faut enfin qu'on en vienne à ne faire appel à l'animal qu'après avoir utilisé ou préconisé de faire appel parallèlement à tout ce que peuvent apporter les méthodes alternatives.

Tout ceci fait désormais partie de l'acquis et n'est plus à mettre dans ce que sera le futur du vétérinaire de demain.

Où se trouvent dorénavant les axes de son devenir?

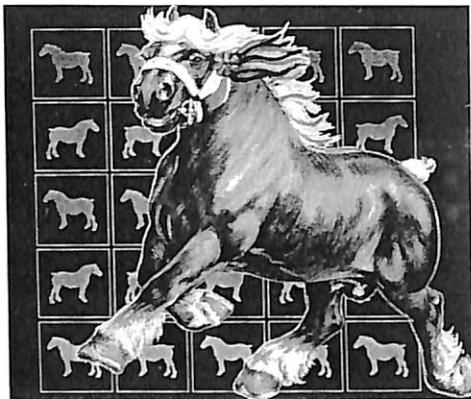
Ils se situent à deux niveaux et je n'ai d'autre intention que de les esquisser. La science est en marche et s'il y a des échecs majeurs comme la malaria ou le SIDA... que de découvertes et d'espoirs!

Savoir qu'à deux pas d'ici pour une maladie qui a hanté l'humanité mais qui ne pouvait se transmettre que par voie transcutanée au départ de morsures, on prévoit maintenant la protection contre la rage vulpine avec un virus qui n'a plus rien à voir avec celui du départ (vaccin-rage), mais qui détermine la formation d'anticorps aussi efficaces que ceux du vaccin de Pasteur et qui – ô imagination! – peut le provoquer par voie orale.

On peut aujourd'hui diviser l'ovule avant ou après fécondation et en faire la transplantation dans toutes les conditions utérines de race et d'influences hormonales qu'on souhaite. Après ce que nous avons appris dans le monde végétal et animal, nous connaissons avant peu chacun des gènes et la localisation de chacun sur les chromosomes humains. Nous nous unissons aujourd'hui à plusieurs pays pour définir l'empreinte génétique des virus de la peste porcine qui nous agressent, pour tenter de définir s'il y a une analogie entre telle souche qui survient et celles des sangliers, entre souches de tel ou tel pays, de l'Est ou d'ailleurs. Nous essayons, à l'image de ce



A la clinique chirurgicale pour chevaux et petits animaux (Angela von den Driesch: *Geschichte der Tiermedizin*, 1989)



Le cheval de trait, un des orgueils de l'élevage belge

qui est aujourd'hui possible en matière de vaccination contre la maladie d'Aujeszky (2) et la maladie de Newcastle (3), de pouvoir recourir, si jamais plus tard nous devions revivre une épidémie de fièvre aphteuse, à un vaccin qui permettrait de le différencier du virus naturel.

Nous avons programmé aussi, à l'image de ce qui s'est fait aux USA, la mise en place d'une véritable structure de spécialisation transnationale dans des secteurs où elles se révèlent dès à présent indispensables (en cardiologie, en dermatologie, en ophtalmologie, en chirurgie osseuse). Nous sommes tout près de pouvoir enchaîner sur l'initiative prise ici même à Luxembourg par le «Groupe de Bèze» et son président Hans Koch. Nous croyons bien avoir obtenu que la Commission de Bruxelles pour la formation vétérinaire patronnera cette spécialisation et en garantira, par le fait même, le caractère multinational et la qualification au sommet que chacun souhaite.

Il y a enfin la question et j'en finirai par là: Avec ou sans Maastricht, que sera pour nous l'Europe toute proche du Marché Unique? Ce dernier est irréversible et tout ce qui nous intéresse, nous vétérinaires, se trouve en entier dans ce volet. Que nous soyons demain à douze ou à onze, et même moins ou à dix-sept et encore plus, on ne reviendra plus sur la suppression des frontières internes ni sur la nécessité d'avoir des garanties adéquates à tous les points de contrôles extérieurs pour ce qui nous vient des pays tiers et aux départs de chacun de nos pays.

On ne reviendra plus sur la politique que la CEE a adoptée en matière sanitaire. Nous l'avons calquée sur celle des grands pays d'échanges que sont toute l'Amérique du

Nord, l'Australie, la Nouvelle-Zélande, le Japon et sur ceux d'entre nous qui avaient déjà adopté cette attitude: le Danemark, le Royaume-Uni et l'Irlande.

Chacun de nous doit apprécier que si on a choisi de sacrifier 8,5 milliards de nos francs dont six milliards à charge des douze pays, et si on a accepté de détruire 1 200 000 porcs pour enrayer la peste porcine qui s'était développée en Belgique, en lieu et place d'une vaccination sans grands frais qui aurait été immédiatement efficace, ce n'était pas au nom d'un a priori discutable. C'est que la Belgique, comme la CEE, mesurait qu'il en eût coûté beaucoup plus encore aux régions infectées si on les avait coupées de tout commerce possible tant que n'auraient pas été apportées les preuves définitives de l'éradication.

Quelques cas isolés de fièvre aphteuse au Danemark avaient empêché ce pays de retrouver ses marchés lointains avant de nombreuses années.

Cette maîtrise des maladies contagieuses qu'on appelle aujourd'hui l'épidémiologie n'est pas qu'un vœu. Les dommages économiques – l'exemple belge a été révélateur – peuvent être d'une ampleur telle qu'il n'est pas permis de ne pas réussir.

Un second problème a pris, en peu de temps, une signification quasi équivalente et ses répercussions économiques sont aujourd'hui d'un même ordre de grandeur, tellement il handicape dorénavant la problématique de nos débouchés... c'est celui des résidus.

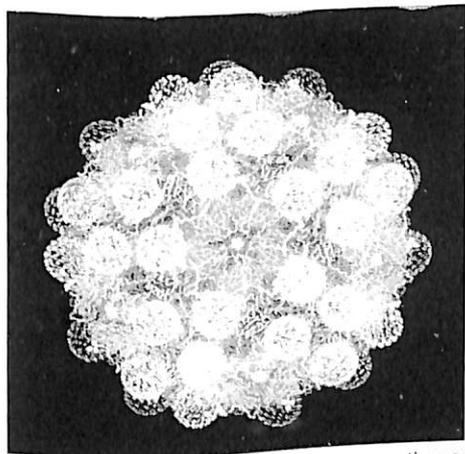
Pour répondre à ces contraintes qui toutes deux pourraient mettre en question l'existence même de cette mise en commun de nos douze pays, les «technocrates de Bruxelles», et nous leur en sommes reconnaissants, ont proposé et obtenu que la personne la plus qualifiée pour les mener à bien était le médecin-vétérinaire et que c'était dès lors lui qu'il fallait mettre en responsabilité. Il n'y a jamais eu dans l'histoire du monde de précédent à pareille mission comme il n'y en a jamais eu non plus en matière de construction politique telle que nous l'engageons.

Il nous faut homogénéiser en une fois ce qu'avait résolu vaille que vaille, au fil du temps, chacun de nos pays, au gré des circonstances et de leur génie propre. Ce choix nous honore et nous nous devons de le justifier. Les voies pour ce faire doivent obligatoirement se situer dès le moment de la production animale et les deux personnes déterminantes seront obligatoirement et l'éleveur et le vétérinaire

qu'il se sera choisi. La concertation à concevoir entre eux peut s'établir sous la forme d'une convention librement consentie avant d'être officialisée à la façon de ce qui s'est mis en place au Danemark, dans les fermes laitières des USA et de ce qui se fera certainement au Royaume-Uni. Ailleurs, ce sera sans doute une structure organisée à l'initiative des autorités ministérielles, mais que ce soit d'initiative propre ou que ce soit programmé, tout repose désormais sur ce tandem «livestock holder» et «herd-vet», éleveur et vétérinaire d'exploitation dont il faudra définir très précisément les tâches respectives et les responsabilités de chacun d'eux. Sans vouloir entrer ici dans les détails, à l'éleveur de tenir à jour un registre des présences à la ferme où figurent le nombre des animaux, les naissances, les achats et les ventes, les maladies et les mortalités, les analyses faites et les diagnostics posés.

Il y aura un second registre où figureront un exemplaire de toutes les ordonnances qui lui auront été remises, de toutes les prescriptions d'aliments médicamenteux et de celles que devra fournir le vétérinaire d'exploitation à chaque administration ou délivrance d'un médicament qui «pose problème» (résidus).

Quant au vétérinaire d'exploitation qui devra désormais être seul habilité pour l'état sanitaire et les médicaments utilisés, il devra parapher les registres à chacune de ses visites et certifier de la sorte que toutes les règles sont respectées. Il gardera aussi la haute main sur les médicaments non encore utilisés ou qui ont été inemployés.



La structure du virus de la fièvre aptheuse (d'après David Stuart d'Oxford)

Tout cela provoque encore chez la plupart de vous un sourire sceptique mais méfiez-vous, le contrôle est aisé et les sanctions faciles à trouver. Avant quelques mois, les bovins et les porcs seront identifiés et pourront être individualisés séance tenante par chacun des douze pays. L'Inspection vétérinaire pourra aller contrôler à la ferme à tout moment, puisque les registres doivent être à jour et que rien ne peut y manquer. Supposons qu'on découvre demain un résidu quelconque d'hormones, une trace d'antibiotique dans le lait livré à la laiterie, ou dans les reins ou les urines d'un animal abattu, les responsabilités deviennent faciles à établir. Est-ce la faute du fermier qui s'est permis d'administrer autre chose que ce que son vétérinaire prescrivait? Est-ce le vétérinaire qui n'avait pas l'autorité voulue pour se faire respecter? Est-ce un inspecteur-vétérinaire qui ne jouait pas son rôle sur le terrain? Les sanctions sont faciles. Si l'éleveur est en faute, on lui enlève son droit de commercialisation de ses animaux et il sera obligé de demander un contrôle avant toute possibilité d'encore mettre un animal sur le marché! Si le vétérinaire désigné et agréé n'a pas joué son rôle, l'Inspection vétérinaire sera autorisée à lui enlever son agrément, là et ailleurs, pendant un temps qui sera jugé dissuasif.

Ce qui eut été illusoire dans nombre de nos pays, dont le mien, est sur le point de devenir une réalité. Déjà d'autres personnes ont été mises en responsabilité et surtout il y a aujourd'hui le droit de regard de tous les pays de la CE qui ne s'accommoderont pas tous du laxisme de certains autres.

Après avoir mérité et conquis au cours de ces deux siècles, que vous célébrez, d'être devenus des dépositaires attirés d'un secteur non négligeable de la connaissance, d'avoir joué notre rôle en production et en hygiène des denrées alimentaires d'origine animale, d'être à pied d'œuvre pour devenir les garants de nos animaux en matière de protection et d'expérimentation, nous voilà devant un autre défi.

Défi mais aussi gageure. Pour nous qui avons toujours rêvé d'être pour l'éleveur l'homme de bon conseil et, de par notre indépendance et le génie même de notre profession, le conseiller forcément le plus désintéressé, voilà que l'occasion nous en est donnée et pas seulement chez les bovins mais pour toutes les espèces animales.

Quelle gifle à l'égard de ceux des nôtres qui ne rêvaient plus que d'additifs, d'anabolisants

et d'autres artifices! Quelle lame de fond en faveur d'une éthique de production et de cette vague de bon sens que symbolise ici le consommateur!

Pour nous vétérinaires, quel paradoxe de l'Histoire! Après avoir dû subir le dédain et jusqu'à l'opprobre, après avoir été exclue, presque à jamais, des voies du progrès, voilà qu'en deux siècles d'initiative notre Médecine vétérinaire s'est créé un tel impact que cet Occident qui nous avait rejetés, nous met en responsabilité pour réussir un pan essentiel de sa construction!

Comme nous avons dû assumer au lendemain de l'ouverture de nos Écoles, il nous faut aujourd'hui tirer parti de toutes les expériences déjà faites et pouvoir nous révéler par

le réalisme de notre efficacité. Une seconde fois, ce que nous sommes appelés à devoir créer pour nos douze pays, doit aussi dès demain devenir la référence du monde . . .

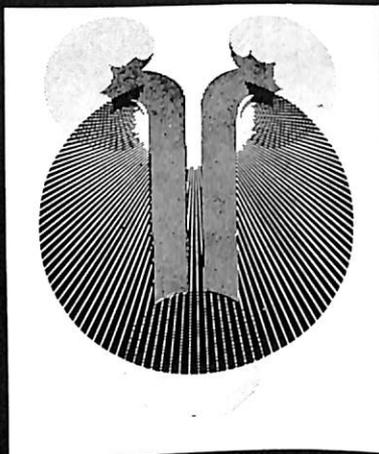
¹ Jacques Labessie de Solleysel (1617-1680) publie en 1664 son «Parfait Mareschal», traité de la connaissance, de l'alimentation et des maladies du cheval. Le livre a connu de nombreuses rééditions pendant plus d'un siècle.

² Maladie à virus aiguë et mortelle, le plus souvent sous forme d'encéphalo-myélite accompagnée d'un violent prurit, chez le porc, le ruminant, le chien et le chat.

³ Pneumo-encéphalite aviaire très contagieuse.

Harnwegsinfekte

kompromisslos
und
spezifisch
behandeln



Urospasmon®

Hohe Erregerempfindlichkeit bei geringem Risiko –
daher auch bei Banalinfekten einsetzbar

Urospasmon Tabletten
Urospasmon sine Kapseln

Zusammensetzung: 1 Tablette Urospasmon enthält: Sulfadiazin 150 mg, Nitrofurantoin 50 mg, Phenazopyridinhydrochlorid 50 mg. 1 Kapsel Urospasmon sine enthält: Nitrofurantoin 50 mg, Sulfadiazin 150 mg.

Anwendungsgebiete: Akute und chronische Nieren- und Nierenbeckenentzündung, Harnblasenentzündung, Harnröhrenentzündung, Infektionen bei mechanischen oder funktionellen Harnabflußstörungen; zur Vorbeugung gegen Infektionen bei diagnostischen und operativen Eingriffen in der Urologie; besonders zur Behandlung des Harnwegsinfekts mit krampfartigen Beschwerden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide und Nitrofurantoin, schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, schwere Blutbildveränderungen wie Mangel an roten Blutkörperchen infolge Glucose-6-phosphatdehydrogenasemangel, Scheibenrose, Nervenentzündung. Letzte Woche der Schwangerschaft, Stillzeit sowie bei Früh- und Neugeborenen bis zum 3. Lebensmonat kontraindiziert. **Nebenwirkungen:** Übelkeit und Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerzen, Kribbeln, Schmerzen und Mißempfindungen an den äußeren Gliedmaßen sowie an der Ohrspeicheldrüse, Atembeschwerden, Magen-Darm-Störungen, Gallestauungen und Überempfindlichkeitsreaktionen wie Fieber, Gewebeeränderungen und Entzündungen der Lunge, Hautreaktionen, Blutbildveränderungen. Cave: Funktionsstörungen der Schilddrüse.

Darreichungsformen und Packungsgrößen: Urospasmon: Packungen mit 20 und 50 Tabletten; Urospasmon sine: Packungen mit 20 und 50 Kapseln. Anstaltspackungen

Stand: Dezember 1990

HEUMANN PHARMA GMBH & CO., 8500 Nürnberg 1, Postfach 2260.

Littérature et échantillons: ACTESSA S.A. Groupe C.P.L. 4005 ESCH SUR ALZETTE



Les transplantations fœtales et surrénales dans la maladie de Parkinson: fondements théoriques et résultats cliniques

DOCTEUR NICO J. DIEDERICH (1)
PROFESSEUR CHRISTOPHER G. GOETZ (2)

(1) Centre Hospitalier de Luxembourg
Département de Neurologie
4, rue Barblé
L- 1210 Luxembourg (Luxembourg)
(2) Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center
Département de Sciences Neurologiques
1725 W. Harrison Street
Suite 1140
Chicago, IL 60612
(Etats- Unis)

1. INTRODUCTION

Avant l'ère de la levodopa, les approches neurochirurgicales, spécialement la thalamotomie et la subthalamotomie, étaient un traitement régulier de la maladie de Parkinson (MP). Depuis les années soixante-dix nous avons à notre disposition un large éventail d'agents médicamenteux et il y a eu une baisse remarquable des interventions chirurgicales. Néanmoins on constate un intérêt nouveau pour ces traitements, dû partiellement à un raffinement des techniques stéréotactiques (Kelly et al, 1987, Diederich et al., 1992, Goetz et al, 1992). En complément à ces techniques dites «destructives», il y a de même une nouvelle sensibilité pour des techniques dites «restoratives», dont notamment la neurotransplantation. Après une décennie de recherches prometteuses et après la publication de premiers essais cliniques, rapportant un effet allant du modeste au spectaculaire (Madrazo et al, 1987a; Goetz et al, 1989, Jiao et al, 1989; Allen et al, 1989), ce domaine ne cesse de susciter un intérêt accru, aussi bien de la part des cliniciens que de la part des laboratoires de recherche. Mais la neurotransplantation a aussi provoqué de vifs débats. Ainsi il y eu controverse sur la provenance et le prélèvement de tissus humains convenables. D'autre part l'instauration des essais cliniques a été jugée prématurée par certains critiques. — Par la suite nous étudierons en revue les différentes théories courantes, en nous appuyant d'abord sur les modèles d'animaux, en analysant par la suite les résultats cliniques et en proposant à la fin des perspectives d'avenir.

2. RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

2.1 Découvertes neuroanatomiques et biochimiques

Les travaux pionniers de Hassler sur la neuropathologie de MP ont établi comme principe moteur la dégénérescence des cellules de la substance noire (Hassler, 1938). Ces cellules dopami-

nergiques projettent sur le corps strié et exercent une influence inhibitrice sur le globus pallidus. On suppose que les signes cliniques de la MP n'apparaissent que lorsque la dégénérescence a affecté 80% des cellules.

Les deux parties du corps strié, à savoir le noyau caudé et le putamen ont été longtemps considérées comme des «conducteurs en série» entre les aires corticales et le thalamus, alors qu'aujourd'hui nous savons qu'elles font partie de différents circuits parallèles (Alexander et al, 1990). Ainsi le putamen joue probablement un rôle important dans un circuit de contrôle de la motricité (motor control loop), alors que le noyau caudé s'intègre dans un circuit plus complexe de la cognition. Il en résulte que le putamen détient un rôle plus important que le noyau caudé dans la motricité pathologique de la MP. A noter l'organisation somatotopique du putamen avec représentation du visage dans la zone dorsolatérale, de la jambe dans la région ventromédiale et du bras entre ces deux territoires (Leenders et al, 1990).

Les implications éventuelles de cette anatomie fonctionnelle pour les neurotransplantations sont multiples. Premièrement du point de vue anatomique, le putamen devrait être la meilleure cible d'implantation à cause de son rôle primordial dans le contrôle de la motricité; en second lieu, compte tenu du homunculus striatal, il se peut que les effets de transplantation varient pour les différentes parties du corps. Troisièmement la trajectoire chirurgicale et la cavité opératoire pourraient détruire ou déranger substantiellement des voies axonales importantes, reliées directement ou indirectement aux noyaux de base.

Puisqu'il y a une réduction d'activité dopaminergique dans la MP, les recherches sur la neurotransplantation se sont concentrées en premier lieu sur les différentes sources cellulaires ayant le potentiel de produire la dopamine. La zone médullaire de la glande surrénale contient des cellules non-neuronales qui produisent la dopamine comme produit intermédiaire dans la synthèse de l'adrénaline. Elles contiennent les mêmes produits enzymatiques que les neurones dopaminergiques du système nerveux central, à savoir l'hydroxylase de la tyrosine et la décarboxylase de la dopa. En culture cellulaire, dans un milieu neuronal, sans l'influence de cellules surrénales corticales, ces cellules peuvent prendre une morphologie neuritique et changer leur produit final de synthèse en dopamine (Freed et al, 1983). D'autres sources cellulaires avec un potentiel de synthèse dopaminergique incluent la substance noire

foetale, les ganglions sympathétiques ainsi que le tissu surrénal foetal.

2.2 Modèles d'animaux

Deux substances chimiques sont utilisées dans le règne animal afin d'imiter la MP humaine. Il s'agit de la 6-OHDA (6-hydroxydopamine et de la MPTP (1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine). Par la suite nous allons présenter brièvement chacune des deux substances avec leurs effets pathophysiologiques pour nous concentrer après sur les expériences de transplantation.

2.2.1. Études de Transplantation après traitement par la 6-OHDA

La 6-OHDA est une puissante toxine dopaminergique qui détruit complètement les projections striatales après injection unilatérale dans la substance noire du rat (rat d'Ungerstedt) (Ungerstedt, 1968). Les rongeurs ainsi traités montrent des mouvements rotatoires en sens inverse de la lésion, aisément quantifiables. En 1979 Bjorklund et Perlow ont utilisé des rongeurs prétraités à la 6-OHDA pour rapporter indépendamment qu'ils avaient réussi à reconstituer des projections nigrostriatales fonctionnelles avec des greffes contenant des neurones dopaminergiques (Bjorklund et al, 1979; Perlow et al 1979). Les tissus utilisés provenaient du mésencéphale ventral de foetus de rats et étaient déposés, soit dans le ventricule latéral, soit dans le noyau caudé de rats adultes. Les neurones survivant formaient une innervation dopaminergique dense, ne pénétrant cependant que de façon minime le corps strié de l'hôte. De même, en sens inverse, il n'y avait que quelques neurones résiduels de l'hôte qui s'attachaient au tissu transplanté (Mahalik et al, 1983). En dépit de ces constatations anatomiques, le comportement de rotation des rats traités avec 6-OHDA changeait après la transplantation. Le manque d'évidence directe pour une innervation fonctionnelle suggère cependant la possibilité d'un effet non spécifique, «glandulaire» ou sécrétoire (Kamo et al, 1986). Cependant par la suite d'autres groupes de recherche, qui transplantaient chez le rat du tissu foetal humain, originaire de la substance noire, ont démontré la survie d'un grand nombre de neurones transplantés, par coloration immunohistochimique à la hydroxylase de tyrosine (Strömberg et al, 1986).

A première vue il est étonnant que le changement de comportement rotatoire peut aussi être provoqué par simple lésion mécanique du cortex cérébral ou par une transplantation stri-

atale «à blanc» («sham transplant») (Freed et al, 1983, Przedborski et al, 1990). Ce phénomène pourrait être dû à l'effet curatif de facteurs de croissance neurotrophique (FCN) endogènes, activés par la lésion locale. Ceci expliquerait aussi le fait que l'addition au greffon de tels FCN ou de cellules aptes à les produire peut accroître de façon significative l'extension des processus neuritiques (Strömberg et al, 1985; Bing et al 1990).

2.2.2. Études de Transplantation après traitement par la MPTP

La MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6 tétrahydroxydopyridine) montre une toxicité spécifique pour les neurones dopaminergiques à travers son métabolite MPP⁺. En effet ce métabolite que induit la synthèse locale de peroxyde d'hydrogène et d'ions superoxydes qui en tant que radicaux d'oxygène libres détruisent les cellules dopaminergiques (Cohen, 1984). Après la découverte du potentiel parkinsonien de cette substance chez l'homme (Langston et al, 1983) on a appliqué la substance par injection intracarotidienne unilatérale chez les singes (Burns et al, 1983). Ils deviennent hémiparkinsoniens et montrent des mouvements rotatoires vers le côté lésé. Le taux de la dopamine intrastriale est abaissé de façon significative.

Le groupe de Redmond et Sladek a transplanté avec succès des cellules mésencéphaliques foetales chez de tels singes traités à la MPTP (1986). Après l'intervention les animaux ont perdu partiellement leurs symptômes parkinsoniens; la concentration de l'acide homovanillique dans le LCR s'est élevée et après le sacrifice des animaux le marquage immunohistochimique à l'hydroxylase de tyrosine (TH) a identifié dans le corps strié de l'hôte un grand nombre de neurones, producteurs de la dopamine. La connectivité des neurones a été significative (Redmond et al, 1986).

L'endroit exact du placement de l'implantat est crucial, puisque les singes recevant des transplantats de même origine mais placés ailleurs, soit dans le cortex cingulaire, soit dans le cervelet, n'ont pas montré d'amélioration de leurs symptômes parkinsoniens.

L'impact des FCN a été confirmé de nouveau. En effet, puisque les cellules de Schwann constituent une source fiable des FCN, on peut utiliser des nerfs périphériques comme cotransplantats et fournisseurs additionnels de FCN exogènes. Par utilisation de cette technique, la survie des cellules chro-

maffines transplantées dans des singes rendus hémiparkinsoniens par la MPTP, augmente de façon significative (Kordower et al, 1990). D'autre part on peut même induire la croissance de fibres immunoréactives à la TH par des transplantats «à blanc», c'est-à-dire sans véritable greffe organique. L'ampleur du phénomène semble être proportionnelle à la grandeur de la lésion (Fiandaca, 1990) et laisse supposer l'action de FCN endogènes.

2.3. Développement génétique de lignes cellulaires

La disponibilité non-restreinte de cellules modifiées génétiquement pourrait nous aider un jour à dépasser les problèmes techniques et éthiques en relation avec la transplantation de tissu adrénal ou foetal. La MP est une maladie modèle pour de telles recherches, puisqu'à la fois la déficience neurochimique - manque de dopamine - et la région affectée - les fibres nigrostriales - sont bien connues et définies. Les gènes de l'homme et du rat pour l'enzyme limite de la production de dopamine, à savoir l'hydroxylase de tyrosine, ont été clonés pour les deux espèces. Des fibroblastes modifiés pour produire de la levodopa peuvent atténuer les effets du parkinsonisme induits par lésion chirurgicale dans le rat. D'autre part le recours à des lignes de cellules immortalisées provenant d'embryons ou de neuroblastomes humains (Sladek et al, 1988 b; Gash et al 1986) est théoriquement possible. Chez le rat on a déjà réalisé avec succès la transplantation de telles cellules immortalisées provenant du cervelet (Bredesen et al, 1990).

2.4. Leçons pathophysiologiques apprises par les modèles d'animaux

Les mécanismes expliquant l'amélioration du syndrome parkinsonien après la transplantation restent spéculatifs. Nous essayons quand même de donner une vue synoptique des hypothèses sous étude courante. Il est acquis que la synthèse et la sécrétion renforcées de dopamine par les cellules transplantées (théorie de la pompe miniature) n'est pas le moteur principal. Si une telle production se fait, elle est limitée à une courte période de temps après l'intervention chirurgicale puisque la survie à long terme des cellules transplantées n'est pas nécessaire pour une efficacité à long terme. La théorie courante la plus prometteuse affirme que des facteurs neurotrophiques sont libérés suite à la procédure chirurgicale et/ou la transplantation. Ces facteurs renforceraient alors la réponse intrinsèque de l'hôte à la dopamine.

Les transplantations fœtales montrent de meilleurs résultats que les transplantations surrénales, mais il existe seulement quelques rares études à long terme. Le cerveau a été longtemps considéré comme un lieu privilégié du point de vue immunologique, probablement puisque le tissu du système nerveux central n'exprime pas des taux détectables des principaux antigènes MHC (major histocompatibility) (Bartlett et al, 1990). Toutefois la question n'est pas encore résolue si des transplantations fœtales nécessitent quand-même une immunosuppression concomitante.

Des problèmes majeurs restent à résoudre: quels sont les rôles respectifs du donateur et de l'hôte et quelle est la contribution spécifique du transplantat pour l'amélioration fonctionnelle? Des expériences futures, utilisant des facteurs neurotrophiques de croissance (FGN) et des procédures chirurgicales plus sélectives devront aborder ces questions. - Le tableau 2 fait le résumé des résultats principaux.

3. ÉTUDES CLINIQUES

3.1. Sélection des patients

Jusqu'ici il n'y a pas de réponse définitive sur la question: quels patients peuvent être acceptés pour la transplantation comme traitement expérimental? La plupart des auteurs ont exigé qu'un tel traitement devrait être réservé à des patients gravement malades avec des fluctuations «on/off» prononcées, ne répondant pas suffisamment à un traitement pharmacologique de pointe. Toutefois ces patients risquent aussi d'avoir le plus haut taux de morbidité périopératoire. Le plus souvent la limite d'âge est fixée à 65 ans et les malades ne doivent pas souffrir de maladies internes concomitantes (Gash et al, 1989). Toutefois dans quelques cas l'intervention a été faite aussi chez des malades à un stade précoce de la maladie (Bakay et al, 1987), avec un syndrome atypique (Wolff et al, 1989), ou même chez des malades qui n'ont jamais été traités avec de la lévodopa (Sladek et al, 1988b).

3.2. Techniques neurochirurgicales

Il y a deux procédures de base: la craniotomie ouverte et la stéréotaxie. La première a été utilisée le plus fréquemment suivant la méthode décrite par Madrazo (Madrazo et al, 1987) alors que l'implantation stéréotactique n'a été utilisée couramment qu'avec des tissus fœtaux (Hitchcock et al, 1990).

En comparant les deux techniques, il faut relever que la préparation obligatoire d'une «cavité d'accueil» en chirurgie ouverte provo-

que une plus large destruction de tissu que la trajectoire stéréotactique. Or des travaux récents indiquent que justement cette plus large lésion pourrait promouvoir éventuellement la production de facteurs neurotrophiques. Cette hypothèse étonnante se base sur une approche en deux étapes rarement utilisée où on laisse un décalage de dix jours entre la préparation de la cavité et l'implantation du tissu de transplantation (Sladek et al, 1988a). De l'autre côté l'approche stéréotactique a précisément été développée afin d'éviter une trop grande manipulation cérébrale et de réduire la morbidité périopératoire (Bankiewicz et al, 1986). En effet cette technique peut se faire en anesthésie locale et ne nécessite qu'une courte hospitalisation.

3.3. Sites d'implantation

On peut distinguer deux sites d'implantation: le noyau caudé et le putamen, et deux niveaux de placement: intraparenchymateux et superficiel. La plupart des chercheurs placent le transplantat dans une cavité artificielle, préparée dans la tête du noyau caudé et adjacente au ventricule latéral. Ainsi le transplantat est partiellement baigné dans le liquide céphalo-rachidien. Quelques neurochirurgiens ont choisi un site intraparenchymateux, de préférence le putamen (Lindvall et al, 1987). Des chercheurs suédois ont transplanté du tissu dans de multiples sites (Lindvall et al, 1990b). Le champ opératoire a été le plus souvent l'hémisphère droit, présumé hémisphère non-dominant, ou l'hémisphère contralatéral aux symptômes les plus prononcés de la MP. Les quelques casuistiques sur des transplantations bilatérales de tissu fœtal ou surrénal ne sont pas concluantes sur l'avantage de cette technique (Neal et al, 1990; Apuzzo et al, 1990)(Tableau 3).

3.4. Sources de tissu

Le choix sur l'origine de la greffe reste une issue très controversée et probablement une des plus importantes. A présent il y a deux possibilités majeures: des autogreffes humaines dérivées du tissu surrénal médullaire ou des greffes humaines fœtales originaires du mésencéphale ou rarement de la glande surrénale. Lorsqu'on utilise des autogreffes humaines, il est évident qu'une double intervention chirurgicale est nécessaire: la glande surrénale est extirpée par voie transabdominale ou par le rétropéritoine. Cette dernière approche a l'avantage d'éviter une éventuelle manipulation gastrointestinale. Par contre l'approche frontale est considérée comme plus facile pour les deux équipes chirurgicales

Deux jambes pour marcher,
deux yeux pour voir,
deux oreilles pour entendre,
Duivent pour respirer.



Duivent[®] BRONCHODILATATEUR A DOUBLE ACTION
POUR UNE EFFICACITE OPTIMALE.



un produit issu
de notre recherche

Duovent[®] aérosol doseur

fenoterol + ipratropium
le bronchodilatateur à double action

Composition

Une bouffée contient 0.1 mg de bromhydrate de fenoterol et 0.04 mg de bromure d'ipratropium

Propriétés

Le fenoterol est un bronchospasmodique puissant stimulant les récepteurs bêta-2 adrénergiques. Il agit sélectivement au niveau de la musculature bronchique et utérine. Ses effets cardio-vasculaires sont faibles. De plus, le fenoterol stimule le transport mucociliaire et exerce un effet anti-allergique. En inhalation par aérosol-doseur (Béroltec[®]), la dose unitaire recommandée est de 0.2 mg (c'est-à-dire une bouffée).

L'ipratropium est un bronchospasmodique à effet parasymphaticolytique qui inhibe la bronchoconstriction réflexe induite par le vague, contrairement à l'atropine. L'ipratropium n'agit pas au niveau du système nerveux central du fait de la présence dans sa structure chimique d'un groupement ammonium quaternaire. Par inhalation, une très faible dose suffit pour relâcher la musculature bronchique (la dose unitaire délivrée par l'aérosol-doseur d'Altovent[®] est de 0.02 mg et la dose recommandée (en 1 fois) est de 0.04 mg), une telle dose n'induit pas d'effets secondaires systémiques de type anticholinergique tels que sécheresse buccale ou troubles de l'accommodation visuelle; par ailleurs, elle est sans influence sur la sécrétion bronchique et la fonction mucociliaire. D'autre part, lorsqu'on en accroît les doses, l'ipratropium dispose encore d'une marge de sécurité particulièrement étendue.

Le Duovent associe le fenoterol et l'ipratropium

Grâce à leur mode d'action différent, chacun des composants exerce un effet complémentaire.

En pathologie bronchique, il en résulte un élargissement du spectre thérapeutique de la médication et une diminution du taux de non-répondeurs à chacune des composantes. En effet, le bronchospasme peut être influencé quel qu'en soit le mécanisme: sympathique ou para-symphatique, allergique ou non...

La présence de fenoterol se traduit par une entrée en action immédiate de l'effet bronchodilatateur, qui apparaît plus lentement sous ipratropium seul. La durée de l'effet thérapeutique varie entre 4 et 8 heures, en fonction du degré de sévérité des bronchospasmes.

Des études de pharmacologie animale ont montré que le rapport optimal des 2 drogues dans l'association est de 2.5 pour le fenoterol et de 1 pour l'ipratropium.

L'aérosol-doseur de Duovent délivre par bouffée: 0.100 mg de fenoterol et 0.040 mg d'ipratropium.

Ainsi, l'adjonction d'ipratropium au fenoterol permet une réduction de moitié du dosage du fenoterol habituellement admis, tout en garantissant le maintien d'un effet thérapeutique au moins équivalent. Il en résulte aussi une diminution de la fréquence et de l'intensité des effets secondaires du fenoterol.

Indications

- Traitement ou prévention du bronchospasme dans les bronchopneumopathies obstructives, telles que l'asthme bronchique, la bronchite chronique, l'emphysème pulmonaire, les pneumoconioses
- Pré-traitement (ouverture des voies respiratoires) avant l'inhalation d'aérosols d'antibiotiques, de mucolytiques, de corticostéroïdes, de cromoglycate disodique ou de dérivés de la théophylline

Contre-indications

- Thyrotoxicose
- Sténose hypertrophique idiopathique subaortique
- Hypertrophie prostatique

Précautions particulières

On utilisera le Duovent avec prudence dans les affections cardiaques accompagnées de tachycardie ou de tachyarythmies. On évitera la prescription simultanée d'autres substances sympathicomimétiques.

Utilisation au cours de la grossesse

Bien qu'aucun effet délétère ne soit apparu chez l'animal, on évitera par principe d'administrer le Duovent durant les trois premiers mois de la grossesse. Au cours de la période précédant immédiatement l'accouchement, il convient de tenir compte du fait que le fenoterol exerce également un effet tocolytique.

Effets secondaires

Au dosage recommandé, on ne constate qu'exceptionnellement des effets secondaires, de type sympathicomimétique, et pratiquement aucun effet secondaire de nature anticholinergique.

À dose élevée ou chez des patients présentant une sensibilité particulière aux sympathicomimétiques, on pourra observer des tremblements digitaux, des palpitations ou de l'agitation.

Rarement, on voit survenir à titre de réaction locale, une sécheresse buccale ou, en cas de projection dans les yeux, des troubles modérés et réversibles de l'accommodation visuelle.

Surdosage et antidote

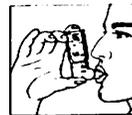
En cas d'intoxication par une dose massive, les symptômes principaux de surdosage sont essentiellement de caractère sympathicomimétique. On administrera des lois, en tant qu'antidote spécifique, une substance bêta-lytique. Dans ce cas, il faut toutefois prendre en considération l'éventualité d'une aggravation de l'obstruction bronchique chez des patients souffrant d'une affection bronchospastique.

Posologie

Adultes et enfants au-dessus de 6 ans: 1 bouffée, à répéter éventuellement après 5 minutes. L'inhalation d'une telle dose peut être pratiquée à intervalles de 4 à 6 heures, en moyenne. On ne dépassera pas une dose totale de 6 doubles bouffées réparties sur 24 heures. Comme dose d'entretien, on administrera 1 ou 2 bouffées 3 à 4 fois par jour. L'administration aux enfants se fera sous la surveillance d'un adulte.

Mode d'emploi

1. Enlever le capuchon de protection de l'embout plastique
2. Agiter l'appareil (voir schéma) avant chaque emploi
3. Prendre l'appareil entre deux doigts, l'index sur le fond de la cartouche en aluminium et le pouce sur l'embout. La flèche de l'étiquette est ainsi dirigée vers le haut.
4. Expirer à fond
5. Serrer l'embout plastique avec les lèvres (voir schéma)
6. Inspirer par la bouche le plus profondément possible tout en exerçant une pression sur le fond en aluminium de l'appareil; il y a libération d'une bouffée d'aérosol. Retenir la respiration quelques secondes
7. Relâcher l'embout de la bouche, puis expirer lentement
8. Remettre le capuchon de protection



L'opacité du flacon ne permet pas de contrôler le niveau du liquide. Aussi faut-il agiter pour en vérifier la présence. Dès qu'il paraît vide, la soupape peut encore fonctionner efficacement une dizaine de fois.

L'embout buccal doit être conservé dans un parfait état de propreté. Il peut être nettoyé facilement à l'eau chaude savonneuse et rincé à l'eau claire. L'aérosol doseur de Duovent est sous pression; il ne peut être ouvert avec violence ni exposé à des températures supérieures à 50 °C.

Présentation

Aérosol doseur (cartouche avec embout buccal) contenant 30 mg de fenoterol et 12 mg de bromure d'ipratropium (300 doses)

Validité

3 ans

Formule

(80) 3 α -hydroxy 8-(isopropyl 1 α H-5 α H-tropaniumbromid (2) tropasmonohydras 0.012 g, 1-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-[[1-(4-hydroxybenzyl)-ethyl]-amino]aethanol hydrobromid 0.03 g Sorbitan trioleas Monolluorotrichloromethan Dilluorodichloromethan Tetrafluorodichloroethan q.s. pro 15 ml (= 300 bouffées dosées)

Boehringer
Ingelheim



n.v. Boehringer Ingelheim s.a.
Vesalius Science Park
Avenue Ariane 16
1200 Bruxelles - Tél.: 02/773 33 11

qui opèrent simultanément au crâne et à l'abdomen. Après l'extirpation, le tissu médullaire est séparé du tissu cortical et sectionné en cubes minuscules (Penn et al, 1988). Le tissu fœtal provient d'avortements faits à l'âge embryonnaire variant de la 7^e à la 19^e semaine (Lindvall et al, 1990a; Hitchcock et al, 1990, Madrazo et al, 1987b). Généralement des fœtus multiples sont utilisés pour disposer du tissu mésencéphalique nécessaire à l'implantation. Plusieurs questions importantes ne sont pas encore résolues: l'âge optimal du fœtus, la sécurité des techniques de gel, la nécessité d'une immunosuppression simultanée, le décalage maximum entre l'avortement et la transplantation et finalement le nombre de cellules nécessaires. Suite aux appréhensions éthiques au sujet de cette procédure les transplantations médullo-surrénales restent encore rares, mais il est probable que cette tendance va se renverser pendant les années à venir.

3.5. Résultats cliniques

3.5.1 Mortalité primaire et morbidité générale

La mortalité primaire et la morbidité générale apparaissent plus importantes pour les autogreffes surrénales que pour les greffes fœtales. Il importe de rappeler à cet effet que les autogreffes surrénales sont réalisées surtout en craniotomie ouverte et les greffes fœtales surtout en procédé stéréotaxique. Le registre UPF pour les transplantations surrénales aux Etats-Unis et au Canada indique une mortalité de 10% pour la première année postopératoire et de 15% après deux ans. Cependant les rapports sur des décès directement reliés à l'intervention chirurgicale restent rares; sont mentionnés: hémorragies cérébrales, thromboses veineuses corticales, accidents cérébrovasculaires.

Les plus hauts taux de mortalité et de morbidité sont vus pour la craniotomie avec extirpation transabdominale de la glande surrénale (Goetz et al, 1990).

3.5.2. Complications médicales

Des complications médicales sont vues dans 43% des cas dans les trois premiers mois. La pneumonie est la complication la plus fréquente et les patients doivent passer jusqu'à trois semaines sous assistance respiratoire. L'extirpation de la glande surrénale est quelquefois associée avec des complications telles que la pancréatite, l'abcès subphrénique, et l'ileus, l'hémorragie gastrointestinale et l'insuffisance surrénale. Les complications neurochirurgicales sont rares. Le tableau 4

énumère les complications les plus fréquentes.

3.5.3. Complications neuropsychiatriques

Les syndromes psychiatriques constituent les complications les plus étonnantes (Stebbins et al, 1992). Dans une large étude multicenter chacun des symptômes suivants a affecté entre 15 et 40% des malades: délires, hallucinations visuelles, confusion, dépression, hypersomnie et insomnie. Les hallucinations visuelles et auditives étaient nouvelles pour la plupart des patients et se produisaient même avant que le traitement par la lévodopa fût redémarré. A l'exception de la dépression et de l'insomnie tous les symptômes psychiatriques disparurent en moins de trois mois. Il y a une forte probabilité que ces effets psychiatriques soient dus à une action neurochimique immédiate du transplantat. Jusqu'à présent ces effets secondaires n'ont pas encore été rapportés sur des patients avec des transplantats fœtaux.

3.6. Efficacité

Les premiers rapports scandinaves sur l'implantation de cellules adrénales en profondeur dans le noyau caudé ne pouvaient pas démontrer une amélioration substantielle (Backlund et al, 1985). Cependant, en 1987 l'équipe de Madrazo annonça une amélioration spectaculaire de l'akinésie et de la rigidité chez deux patients. Par la suite de multiples investigateurs développèrent des études analogues. Aucune de ces études n'a pu confirmer une efficacité remarquable, bien que plusieurs chercheurs aient documenté une amélioration modeste de certains signes parkinsoniens (Allen et al, 1989; Freed et al, 1990; Hitchcock et al, 1990; Goetz et al, 1989, Lindvall et al, 1990b; Lieberman et al, 1990). Cependant plusieurs études ont dénié tout effet significatif de longue durée (Lindvall et al, 1987; Ahlskog et al, 1990). Les symptômes les plus remarquablement changés étaient:

- * augmentation quantitative du temps dit «on» (approx. 20%)

- * amélioration qualitative des temps dits «on» et «off» (Goetz et al, 1989 et 1990).

Ces améliorations se développèrent plusieurs semaines après l'intervention chirurgicale et devenaient maximales après six mois. Des examens de contrôle minutieux ont démontré que plusieurs de ces paramètres restaient inchangés après dix-huit mois. Des dates collectives sur 56 patients survivant une période

de deux ans ont même montré que les paramètres: quantité du temps dit «on» et qualité du temps dit «off» restaient améliorés de façon significative après cette période, mais à un niveau plus bas que lors de l'examen de contrôle de six mois (Stebbins et al, 1991b). Les paramètres améliorés contenaient des évaluations subjectives par les patients eux-mêmes, mais aussi des scores sur les performances motrices .

Une étude mondiale sur 138 patients rédigée par Fahn a indiqué que trois mois après l'opération l'état de 52% des patients s'était amélioré au moins de façon modérée (Fahn, 1988). L'amélioration semblait être plus prévisible pour de jeunes patients (Jiao et al, 1989). Toutefois, malgré la publication de plus de 200 cas, une analyse plus sophistiquée reste impossible, parce que les différents groupes de recherche n'utilisent pas les mêmes instruments de mesure (Bakay et al, 1990; Quinn, 1990; Liebermann et al, 1990a). Une seule étude rapportant un cas isolé (Lindvall et al, 1990a) a indiqué une influence préférentielle de l'intervention sur les extrémités contralatérales au site opératoire alors que toutes les autres études relevaient une action bilatérale symétrique, suggérant par là que les changements sont plutôt diffus et non limités au noyau transplanté.

Les suivis de longue durée sont encore rares dans les greffes fœtales mésencéphaliques. Des petites séries de patients ont été observées jusqu'à 46 mois; on relate une amélioration modérée voire prononcée sur les scores «on» et «off» (Hitchcock et al, 1990; Freed et al, 1992; Spencer et al, 1992), une amélioration modérée de la motricité manuelle et de la vitesse ambulatoire (Freed et al, 1990) ainsi que de la rigidité et de l'akinésie (Lindvall et al, 1990b; Madrazo et al, 1990). La médication parkinsonienne a pu être réduite dans plusieurs patients (Spencer et al, 1992; Widner et al, 1992). A noter tout particulièrement le suivi de deux patients dont le syndrome parkinsonien avait été induit par le MPTP; après transplantation bilatérale tous les deux ont montré une nette amélioration de leur motricité (Widner et al, 1992). Finalement l'absence d'une morbidité médicale grave chez les patients recevant des greffes fœtales contraste de façon remarquable avec le taux élevé de complications chez les malades aux autogreffes surrénales médullaires.

Plusieurs auteurs ont rapporté des signes d'altération de la fonction dopaminergique pendant les premières semaines (Hitchcock et al, 1990; Madrazo et al, 1987; Apuzzo et al,

1990). Ainsi les patients ont montré un accroissement des dyskinésies en dépit d'un traitement médical inchangé, une réduction transitoire de la bradykinésie et de la rigidité et des hallucinations. Il est à discuter si ces phénomènes sont dus à une libération transitoire de la dopamine par effet de pompe.

3.7. Investigations neurochimiques

Les déterminations postopératoires des métabolites de la dopamine dans le liquide céphalorachidien (LCR) ont été difficiles à interpréter puisque les patients n'avaient pas arrêté leur médication antiparkinsonienne. A relever que la chromogranine A (CgA), qui est la principale protéine soluble dans les granules chromaffines, n'a pas pu être détectée dans le LCR postopératoire, ce qui suggère qu'il n'y a pas de survie significative de cellules chromaffines (Shults et al, 1991).

On a rapporté un seuil algésique élevé après l'intervention chirurgicale. Ce phénomène étrange pourrait suggérer une libération accrue d'enképhalines, dont on sait qu'elles influencent la libération de la dopamine au niveau présynaptique. Cependant un accroissement très prononcé des enképhalines au-dessus des valeurs de base ($\times 40$), décrit par une seule équipe de chercheurs (Iacono et al, 1988), n'a pas été confirmé dans une autre étude très extensive (Yaksh et al, 1990). Quoique plusieurs études animales et humaines laissent penser à l'action d'un facteur neurotrophique, celui-ci n'a pas encore pu être identifié jusqu'à maintenant. Des examens successifs du LCR s'étendant de la première semaine jusqu'à neuf mois après l'opération, n'ont pas détecté des facteurs basiques de croissance des fibroblastes, même chez des patients avec une amélioration clinique significative (Shults et al, 1991).

3.8. Investigations par ETP

La tomographie d'émission des positrons (TEP) avec de la lévodopa radioactive peut évaluer l'activité dopaminergique postopératoire in vivo à condition qu'on connaisse les valeurs de base préopératoires. Des chercheurs suédois ont publié des résultats de la TEP montrant une bonne corrélation avec les dates cliniques. Ainsi il n'y a pas eu de changement dans la TEP postopératoire des patients sans amélioration clinique, alors que le seul patient avec greffe fœtale a montré une bonne amélioration clinique en parallèle avec un accroissement marqué du métabolisme striatal de la fluorodopa ra-

dioactive (130%)(Lindvall et al, 1990a). Ces résultats ont été confirmés récemment par d'autres groupes; l'augmentation maximale du métabolisme dopaminergique n'était atteint qu'après 13 à 23 mois (Freed et al, 1992; Widner et al, 1992, Spencer et al, 1992).

3.9. Etudes neuropathologiques

Des examens neuropathologiques de dix patients ont été publiés. Dans deux patients avec des greffes fœtales, des cellules transplantées viables ont pu être décelées (Quinn,1990). Un patient avec autogreffe surrénale est mort trois mois après l'intervention. Il y a seulement description du «placement correct du transplantat» (Allen et al, 1989). A l'exception d'un cas avec un placement stéréotactique bilatéral d'une autogreffe surrénale (Waters et al, 1990), tous les autres malades avaient subi une craniotomie ouverte avec implantation unilatérale de l'autogreffe surrénale. Dans 85% des cas on ne pouvait pas trouver des cellules chromaffines viables et toutes les greffes montraient des signes évidents de nécrose. On rapporte un cas avec description de poches minuscules de cellules probablement d'origine surrénale (Kordower et al, 1991); ce malade montrait d'abord une bonne amélioration clinique après l'opération, mais au moment de sa mort, trois ans après l'intervention, il avait réacquis le même niveau de déficits fonctionnels qu'avant l'opération.

Les techniques de l'immunoréactivité sont utiles pour établir les changements morphologiques. Les neurones dopaminergiques sont identifiés par une réaction positive à l'hydroxylase de tyrosine (HT) et une réaction négative à l'hydroxylase bêta de la dopamine (HBDA). Dans deux études (Hirsch et al, 1990; Kordower et al, 1991) on rapporte une réaction marquée de l'hôte, entourant la greffe. En résumé le rôle des cellules survivantes pour l'amélioration clinique reste indéfini et les phénomènes les plus marquants après l'opération sont la nécrose de la greffe et la réaction positive de l'hôte, mais non la survie de la greffe.

4. QUESTIONS NON RÉSOLUES

Malgré les progrès théoriques et cliniques, la transplantation dans la maladie de Parkinson reste strictement un domaine de recherches et ne peut pas encore être considérée comme un traitement alternatif ou de choix ultime pour les malades parkinsoniens ordinaires. En particulier des suivis plus étendus sont

nécessaires (Fahn, 1992). D'autre part il importe de trouver des réponses aux questions suivantes

* Pathophysiologie:

Quel est le mécanisme décisif induit par la transplantation? Est-il dû à l'action spécifique de la greffe dopaminergique ou à une lésion non spécifique? Quel est le rôle des facteurs neurotrophiques participant à ce processus? Est-ce que leur synthèse est une réaction non-spécifique ou un phénomène dû exclusivement à la transplantation? Comment pouvons-nous expliquer les effets bénéfiques bilatéraux avec des greffes unilatérales?

* Site de l'action:

Quelle est la localisation idéale pour l'implantation des greffes dopaminergiques? Est-ce que nous voyons des réactions différentes si nous lésions le circuit moteur du putamen ou le circuit complexe du noyau caudé? Quelle est l'importance de l'«homunculus» du putamen?

* Choix de la technique:

Est-ce que la technique fœtale se confirme comme la technique la plus prometteuse? Si tel est le cas, quelle est la quantité de tissu nécessaire à la transplantation? Faut-il employer une immunosuppression concomitante?

* Durée de l'action:

Combien de temps les changements induits peuvent-ils subsister? Est-ce que le processus sous-jacent et intrinsèque de la maladie de Parkinson continue après la transplantation ou est-ce qu'en fait la transplantation change l'histoire naturelle de la dégénérescence neuronale? Concernant cette dernière question, les modèles du règne animal échouent, puisqu'ils s'appuient sur une exposition toxique unique et de courte durée qui n'est pas analogue à un processus neurodégénératif progressif comme celui de la maladie de Parkinson.

* Les meilleurs candidats pour la transplantation:

Est-ce que la transplantation doit être considérée comme un traitement réparateur et par conséquent se faire dans le premier stade de la maladie au moment où les cellules de l'hôte sont encore nombreuses et où le système dopaminergique est encore plus intact qu'au stade avancé?

En essayant de dégager théoriquement ces différents problèmes, nous proposons trois éventuelles phases d'action successives, qui

pourraient être importantes pour l'évaluation des effets de la neurotransplantation dans la maladie de Parkinson humaine ainsi que chez les modèles de l'animal: une première phase courte quasi hormonelle où il y a sécrétion aigue de produits transplantés qui provoquent des comportements dopaminergiques de courte durée et d'autres changements éventuellement dus à la libération de stéroïdes ou d'endorphines; une seconde phase reliée à des effets non-spécifiques de la lésion et/ou de facteurs de croissance qui finalement conduit à une troisième phase où se produit un relancement de l'action dopaminergique elle-même, soit par amélioration de la fonction des cellules-hôtes, soit par survie de la greffe et production nouvelle de dopamine et/ou d'autres produits .

5.PERSPECTIVES FUTURES

Les technologies employées actuellement ne sont certainement qu'une première étape dans le traitement réparateur de la maladie de Parkinson. Avec les progrès faits dans l'étude des lésions thérapeutiques, de nouvelles possibilités révolutionnaires s'entrevoient où on combinerait des techniques destructrices et reconstructives dans une même séance (Lindvall, 1989). En additionnant les bénéfices des deux approches, nous serons peut-être un jour à même d'influencer la balance perturbée entre inhibition et excitation neuronales afin d'obtenir un nouveau niveau de stabilité.

L'environnement de la greffe détermine probablement sa viabilité à long terme et dépend largement de la quantité des facteurs de croissance neurotrophiques (FCN). La faible concentration de ces facteurs dans le corps strié pourrait être accrue par différentes stratégies thérapeutiques incluant le prétraitement du greffon avec des FCN avant l'implantation elle-même, la perfusion passagère de FCN dans les alentours de l'implantat (Olson et al, 1991) ou la transplantation simultanée de sources naturelles de FCN comme les nerfs périphériques riches en cellules de Schwann comme donateurs des FCN (Kordower et al, 1991a).

Les sources cellulaires employées aujourd'hui ne constituent éventuellement que des étapes intermédiaires d'une évolution scientifique qui aboutira à la synthèse génétique de lignes de cellules (Sladek et al, 1988a). De tels produits immortalisés avec des caractéristiques neurochimiques bien définies pourraient être cultivés et stockés dans de larges quantités.

Tableau 1:

Mécanismes éventuels du changement de comportement dans des animaux rendus parkinsoniens et ayant subi une transplantation surrénale ou foetale

- * Production accrue de dopamine par les cellules transplantées

(théorie de la «pompe»; sécrétée comme une hormone, cette dopamine pourrait avoir initialement aussi un effet transitoire «hormonal»)

- * Stockage accru de dopamine dans les cellules transplantées

- * Production de facteurs neurotrophiques par les cellules de la greffe.)

(cette théorie explique le mieux la réaction retardée à la transplantation, vue dans la majorité des cas; le stimulus neurotrophique induit une plus grande connectivité entre la greffe et l'hôte ou seulement entre les cellules de la greffe

- * Production de facteurs neurotrophiques par les cellules de l'hôte

(Les cellules donatrices éventuelles incluent les cellules de Schwann, les cellules de la névroglie et les macrophages activés; dans ce modèle la nécessité de greffes cellulaires dopaminergiques n'est pas requise.)

- * Lésion spécifique dans le noyau caudé (Interruption d'un circuit inhibiteur, comme faite jadis dans la chirurgie stéréotactique destructive.)

- * L'ésion cérébrale non spécifique

(La réaction inflammatoire du cerveau à une lésion quelconque provoque la sécrétion de facteurs trophiques et la réinnervation réparatoire.)

Tableau 2:

Techniques neurochirurgicales

- ** Autogreffes de tissu surrénal médullaire

- * craniotomie ouverte

ou

stéréotaxie

- * extirpation de la glande surrénale par voie transabdominale

ou

par voie rétroperitonéale

- * implantation dans une cavité du noyau caudé adjacente au ventricule latéral

ou

implantation intraputaminale

- * greffe unique contralatérale au côté le plus atteint
- ou
- greffe unique dans l'hémisphère droite pour maladie bilatérale
- * nombre de greffes:
- greffe unique
- ou
- greffes bilatérales (rare)
- * procédure:
- dans une seule étape
- ou dans deux étapes (avec décalage entre la formation de la cavité et l'implantation elle-même)
- ** greffes foetales
- * tissu mésencéphalique
- ou
- tissu surrénal
- * foetus unique
- ou
- de multiples foetus
- * site d'implantation unique
- ou
- de multiples sites d'implantation
- * avec ou sans immunosuppression

6. RÉFÉRENCES

- * Aebischer P., Tesco P.A., Winn S.R. et al.: Long-term cross-species brain transplantation of a polymer-encapsulated dopamine-secreting cell line. *Exp. Neurol.* 1991; 111: 269-275
- * Alexander G.E. and Crutcher, M.D.: Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *TINS* 1990; 13: 266-271.
- * Allen G.S., Burns R.S., Tulipan N.B. and Parker R.A.: Adrenal medullary transplantation to the caudate nucleus in Parkinson's disease. Initial results in 18 patients. *Arch. Neurol.* 1989; 46: 487-491.
- * Backlund E.O., Granberg P.O., Hamberger B. et al.: Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism: first clinical trials. *J. Neurosurg.* 62: 169-173, 1985.
- * Bakay R.A.E., Allen G.S., Apuzzo M. et al.: Preliminary report on adrenal medullary grafting from the American Association of Neurological Surgeons graft project. In: Dunnett S.B. and Richards S. J. (Eds). *Progress in Brain Research*, Vol. 82, 1990 Elsevier, pp. 603-610.
- * Bankiewicz K.S., Oldfield E.H., Chiueh C.C. et al.: Hemiparkinsonism in monkeys after unilateral internal carotid artery infusion of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Life Sciences*, 1986, 39: 7-16.
- * Bartlett P.F., Rosenfeld J., Bailey K.A. et al.: Allograft rejection overcome by immunoselection of neuronal precursor cells. In: Dunnett S.B. and Richards S.J. (Eds). *Progress in Brain Research*, Vol. 82, 1990 Elsevier: pp. 153-160.
- * Bing G., Notter M.F.D., Hansen J.T. et al.: Co-grafts of adrenal medulla with C6 glioma cells in rats with 6-OHDA-induced lesions. *Neuroscience* 1990; 34: 687-697.
- * Bjorklund A., Stevan U.: Reconstruction of the nigrostriatal dopamine pathways by intracerebral nigral transplants. *Brain Res.* 1979; 77: 555-560.
- * Bredesen D.E. Hisanaga K., Sharp F.R.: Neural transplantation using temperature-sensitive immortalized neural cells: a preliminary report. *Ann. Neurol.*, 1990; 27: 205-207.
- * Brundin P., Strecker R.E., Lindvall O. et al.: Intracerebral grafting of dopamine neurons. Experimental basis for clinical trials in patients with Parkinson's disease. *Ann. NY Acad. Sci.* 1987; 495: 473-485.
- * Burns R.S., Chiueh C.C., Markey S.P. et al.: A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Proc. Natl. Sci USA* 1983; 80: 4546-4550.
- * Cohen G.: Oxyradical toxicity in catecholamine neurons. *Neurotoxicology* 1984; 5: 77-82
- * Diederich N., Goetz C.G., Stebbins G.T. et al.: Blinded evaluation confirms long-term asymmetric effect of unilateral thalamotomy or subthalamotomy on tremor in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 1992, 42: 1311-1314.
- * During M.J., Freese A., Sabel B.A. et al.: Controlled release of dopamine from a polymeric brain implant: in vivo characterization. *Ann. Neurol.* 1989, 25: 351-356.
- * Fahn S. Soriano Lecture: Status of transplantation in patients with Parkinson's disease. Presented at the 113th annual meeting of the American Neurological Association, Philadelphia, PA, October 1988.
- * Fahn S.: Fetal-Tissue Transplants in Parkinson's Disease. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1589-1590.
- * Fiandaca M.S., Kordower J.H., Hansen J.T. et al.: Adrenal medullary autograft into the basal ganglia of cebus monkeys: injury-induced regeneration. *Exp. Neurol.* 1988; 102: 76-91

- * Freed, W.J., Karoum, F., Spoor, H.E., et al.: Catecholamine content of intracerebral adrenal medulla grafts. *Brain Res.* 1983; 269: 184-189.
- * Freed W.J., Spoor H.E., Beaufort R.D., et al.: Embryonic substantia nigra grafts. Factors controlling behavioral efficacy and reinnervation of the host striatum. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1987; 495: 581-598.
- * Freed C.R., Breeze R.E., Rosenberg N.L., et al.: Transplantation of human fetal dopamine cells for Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 1990; 47: 505-512.
- * Freed C.R., Breeze R.E., Rosenberg N.L. et al.: Survival of Implanted Fetal Dopamine Cells and Neurologic Improvement 12 to 46 Months after Transplantation for Parkinson's Disease. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1549-1555.
- * Gash D.M., Notter M.F.D., Okawara S.H., et al.: Amitotic neuroblastoma cells used for neural implants in monkeys. *Science* 1986; 233: 1420-1422.
- * Gash D.M., Sladek J.R.: Neural transplantation: problems and prospects - Where do we go from here? *Mayo Clin. Proc.* 1989; 64: 363-367.
- * Goetz C.G., Olanow C.W., Koller W.C. et al.: Multicenter study of autologous adrenal medullary transplantation to the corpus striatum in patients with advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 337-341.
- * Goetz C.G., Stebbins G.L., Klawans H.L., et al.: United Parkinson Foundation Neurotransplantation Registry: Multicenter US and Canadian data base, presurgical and 12 months follow-up. In: Dunnett S.B. and Richardson S.J.(eds), *Progress in Brain Research*, Vol. 82, 1990, Elsevier, pp. 611-617
- * Goetz C.G., De Long M.R., Penn R.D., Bakay R.A.E.: Neurosurgical horizons in Parkinson's disease. *Neurology* 1992 (in press).
- * Hassler R.: Zur Pathologie der Paralysis agitans und des postenzephalitischen Parkinsonismus. *J Psychol. Neurol.* 1938; 48: 387-476.
- * Hirsch E.C., Duyckarb C., Javoy-Agid F., et al.: Does adrenal graft enhance recovery of dopaminergic neurons in Parkinson's disease? *Ann. Neurol.* 1990; 27: 676-682.
- * Hitchcock E.R., Kerny B.G., Clough C.G. et al.: Stereotactic implantation of fetal mesencephalon (STIM): the UK experience. In: Dunnett S.B. and Richardson S.J. (eds): *Progress in Brain Research*, Vol 82, 1990, Elsevier, pp. 723-729.
- * Iacono R.P., Sandyk R.: Adrenal medullary tissue transplantation in Parkinson's disease. *J. Neurosurg.* 1988; 68: 158.
- * Ichitani Y., Okamura H., Matsumoto Y. et al.: Degeneration of the nigral dopamine neurons after 6 hydroxydopamine injection into the rat striatum. *Brain Res.* 1991; 549: 350-353.
- * Jiao S.-S., Ding Y., Zhang W.-C. et al.: Adrenal medullary autograft in patients with Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 324-325.
- * Kamo H., Kim S.U., Mc Geer P.L., et al.: Functional recovery in a rat model of Parkinson's disease following transplantation of cultured human sympathetic neurons. *Brain Res.* 1986; 397: 372-376.
- * Kelly P.J., Ahlskog J.E., Goerss S.J. et al.: Computer-assisted stereotactic ventralis lateralis thalamotomy with microelectrode recording control in patients with Parkinson's disease. *Mayo Clin. Proc.* 1987; 62: 655-664 .
- * Kordower, J.H., Fiandaca, M.S., Notter, M.F.D. et al.: Peripheral nerve provides NGF-like trophic support for grafted Rhesus adrenal chromaffin cells. *J. Neurosurg.* 1990; 73: 418-428.
- * Kordower J.H., Cochran E., Penn R.D. and Goetz C.G.: Putative chromaffin cell survival and enhanced host-derived TH- fiber innervation following a functional adrenal medulla autograft for Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 1991a; 23: 405-412.
- * Kordower J.H., Felten D.L. and Gash D.M.: Neural grafting for Parkinson's disease. In: Olanow C.W. and Liebermann A., (Eds.), *Scientific Basis for the Treatment of Parkinson's Disease*. Parthenon Publ. Lancs. Engl. 1991b (in press).
- * Langston J.W., Ballard P., Tetrud J.W., et al.: Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine - analog synthesis. *Science* 1983; 219: 979-980.
- * Lieberman, A., Ransohoff, J., Berczeller, P., and Goldstein, M.: Adrenal medullary transplants as a treatment for advanced Parkinson's disease. In: Dunnett, S.B. and Richards, S.J. (Eds.). *Progress in Brain Research*, Vol. 82, 1990; Elsevier, pp. 665-669.
- * Lindvall O., Backlund E. O., Faeda L. et al.: Transplantation in Parkinson's disease: two cases of adrenal medullary grafts to the putamen. *Ann. Neurol.* 1987; 22: 457-468.
- * Lindvall O.: Transplantation into the human brain: present status and future possibilities. *J. Neurol. Neurosurg., Psychiatry* 1989 (special suppl): 39-54.

- * Lindvall O., Brundin P., Widner H., et al.: Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's disease. *Science* 1990a; 247: 574-577.
- * Lindvall O., Rehnecrona S., Brundin P. et al.: Neural transplantation in Parkinson's disease: the Swedish experience. In: Dunnett S.B. and Richards S. J. (eds): *Progress in Brain Research*, Vol. 82, 1990b, Elsevier, pp. 729-734.
- * Madrazo J., Drucker-Colin R., Diaz V. et al.: Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 1987a; 316: 831-834.
- * Madrazo I., V. Leon, C. Torres et al.: Transplantation of fetal substantia nigra and adrenal medulla to the caudate nucleus in two patients with Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 1987b; 318: 51.
- * Madrazo I., Franco-Boulard R., Ostrosky-Solis F. et al.: Fetal homotransplants (ventral mesencephalon and adrenal tissue) to the striatum of parkinsonian subjects. *Arch. Neurol.* 1990; 47: 1 281 -1 285.
- * Mahalik T.J., Finger T.E., Stromberg I., et al.: Substantia nigra transplants into denervated striatum of the rat: Ultrastructure of graft and host interconnections. *Science* 1983; 240: 67-70.
- * Narabayeshi, H.: Surgical treatment in the levodopa era. In: Stern, G.M. (Ed.). *Parkinson's Disease*, pp. 537-646, 1990. Chapman and Hall, London.
- * Neal J.H., Apuzzo M.L.J. and Waters, C.: Stereotactic adrenostratial autograft for parkinsonism; rationale, techniques and observations. In: Dunnett S.B. and Richards S.-J. (Eds.). *Progress in Brain Research*, Vol 82, 1990 Elsevier, pp. 683-691.
- * Olson L., Backlund E.O., Ebendal T. et al.: Intraputaminial infusion of nerve growth factor to support adrenal medullary autografts in Parkinson's disease. *Arch. Neurol.*, 1991; 48: 373-381.
- * Penn R.D., Goetz C.G., Tanner C.M., et al.: Adrenal medullary transplant operation for Parkinson's disease. *Neurosurgery* 1988, 22: 998-1004.
- * Perlow M.J., Freed W.J., Hoffer B.J., et al.: Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of nigrostriatal dopamine system. *Science* 1979; 204: 643-647
- * Quinn N.P.: The clinical application of cell grafting techniques in patients with Parkinson's disease. In: Dunnett S.B. and Richardson S.-J. (eds.). *Progress in Brain Research*, Vol 82, 1990, Elsevier, pp. 619-625.
- * Redmond D.E., Sladek J.R., Roth R.H., et al.: Fetal neuronal grafts in monkeys given methylphenyltetrahydropyridine. *Lancet* 1986; in: 1125-1127.
- * Rush Research Group and Colleagues: The adrenal medullary transplant operation: the Chicago experience. In: Dunnett S.B. and Richards S.J. (eds). *Progress in Brain Research*, Vol. 82: 1990 Elsevier pp. 627-635
- * Shults C.W., O'Connor D.T., Baird A. et al.: Clinical improvement in parkinsonian patients undergoing adrenal to caudate transplantation is not reflected by chromaffin A or basic fibroblast growth factor in ventricular fluid. *Exp. Neurol.* 1991; 11: 276-281.
- * Sladek J.R., Gash D.M.: Nerve-cell grafting in Parkinson's disease. *J. Neurosurg.* 1988a; 68: 337-351.
- * Sladek J.R., J. Shoulson: Neural transplantation: a call for patience rather than patients. *Science* 1988b; 240: 1386-1388
- * Spencer D.D., Robbins R.J., Naftolin F. et al.: Unilateral transplantation of human fetal mesencephalic tissue into the caudate nucleus of patients with Parkinson's disease. 1992; 327: 1542-1548.
- * Stebbins G.T., Tanner C.M.: Behavioral effects of intrastratial adrenal medullary surgery in Parkinson's disease. In: Huber, S.J. and Cummings, J.L. (eds.): *Parkinson's Disease: Behavioral and Neuropsychological Aspects*. New York: Oxford University Press, 1991a (in press).
- * Stebbins, G.T., Gilley, D.W., Goetz, C.G., et al.: Quality of life in Parkinson's disease patients at two years following adrenal medullary/caudate implant. *Neurol.*, 1991b; 41 (Suppl.): 398.
- * Stromberg I., Herrera-Marschitz M., Ungerstedt U. et al.: Chronic implants of chromaffin tissue into the dopamine-denervated striatum. Effects of NGF on graft survival, fiber growth and rotational behaviour. *Exp. Brain Res.* 1985; 60: 335-349.
- * Stromberg J., Bygeman M., Goldstein M., et al.: Human fetal substantia nigra grafted to the dopamine-denervated striatum of immunosuppressed rats: evidence for functional reinnervation. *Neurosci. Lett.* 1986; 71: 271-276.
- * Ungerstedt U.: 6-hydroxydopamine-induced degeneration of central monoamine neurons. *Eur. J. Pharmacol.*, 1968; 5: 107-110.

* Waters C., Habashi H.H., Apuzzo M.L.J. and L.P. Weiner: Adrenal to caudate transplantation postmortem study. *Movement Disorders* 1990; 5: 248-250.

* Watts, R.L., Freeman, A., Bakay, R.A., et al.: Adrenal caudate transplantation in patients with Parkinson's disease (PD): 1-year-follow-up. *Neurology*, 1989; 39 (Suppl.): 127.

* Widner H., Tetud J., Rhencrona S. et al.: Bilateral fetal mesencephalic grafting in two patients with parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1556- 1563.

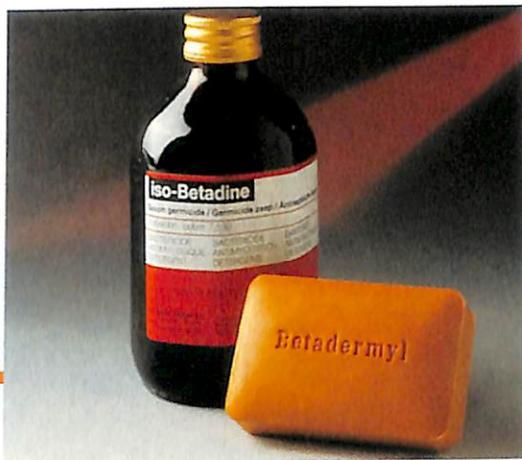
* Wolff J.A., Fisher L.J. Xu L., et al.: Grafting fibroblasts genetically modified to produce L-dopa in a rat model of Parkinson's disease. *Proc Natl. Acad. Sci.* 1989; 86: 9011-9014.

* Yaksh T.L., Carmichael S.W. Stoddard S.L. et al.: Measurements of lumbar CSF levels of met-enkephalin, encrypted met-enkephalin and neuropeptide Y in normal patients and in Parkinson's patients before and after autologous transplant of adrenal medulla into the caudate nucleus. *J. Lab Clin. Med.* 1990; 115: 346-351.

iso-Betadine

Légitime défense de la peau

Détersion



Décontamination



Protection



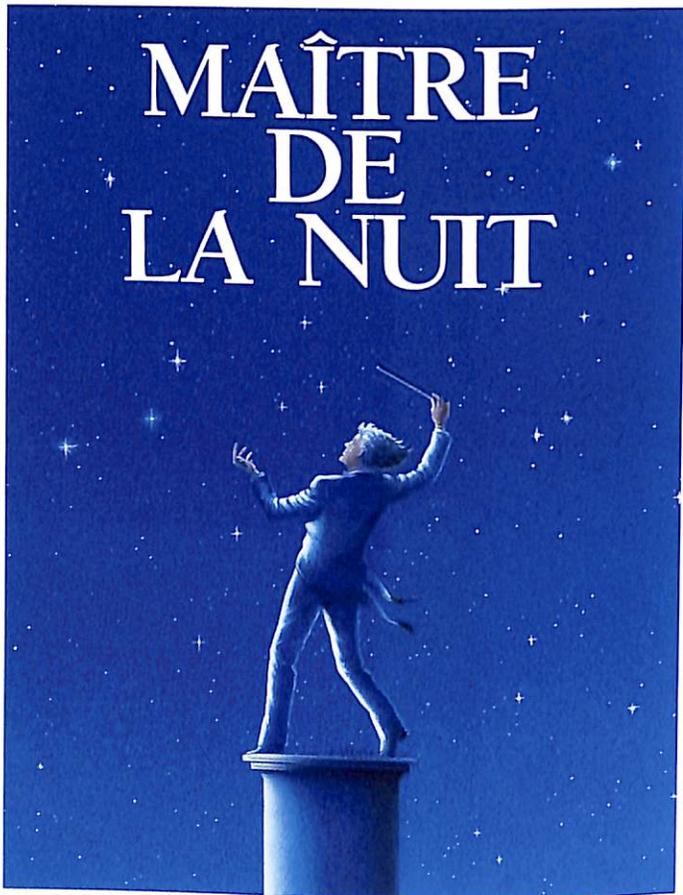
**ASTA
MEDICA**

rue de l'Étuve 77 81

1000 BRUXELLES

© 02/504.08.11

MAÎTRE DE LA NUIT



Loramet[®] 2

Challengier

 Wyeth

Les Heat Shock Protéines

GEORGES GILSON

Laboratoire de Biochimie
Centre Hospitalier de Luxembourg

Abstract: All cells, procaryotic and eucaryotic, respond to a rise in environmental temperature by a rapid synthesis of a set of specific proteins: the heat shock proteins (HSPs). These HSPs appear to be among the most conserved proteins in nature and certain members of the HSP family are present in non-stressed cells. These observations are reflecting the fact that HSPs serve vital physiological functions as well in normal cells as in stressed cells. In the past few years, various fields of medicine have shown growing interest in the role that the HSPs may play in cellular mechanisms. In this paper we are briefly summarizing the actual knowledge of HSP involvement in carcinogenic and immunological processes.

Key words: heat shock proteins; chaperones; tumours; autoimmunity

INTRODUCTION

Tout comme les organismes sont capables de s'adapter à un nouvel environnement, il existe au niveau cellulaire un certain nombre de mécanismes qui permettent à la cellule de répondre à des changements dans leur milieu normal.

En 1962, Ferruccio Ritossa a décrit dans un article qui à l'époque passait presque inaperçu, que dans certaines régions des chromosomes géants des glandes salivaires de larves *Drosophila buschii*, la transcription des gènes peut être perturbée de façon dramatique par des facteurs externes¹. Ainsi, après une élévation de température de 25 à 30°C pendant 30 minutes, certains gènes sont activés alors que la transcription de la majorité des gènes initialement actifs est diminuée. Chez la *Drosophila*, ces changements dans l'activation des gènes sont visibles grâce à l'apparition et la disparition des «puffs» (= régions de DNA déroulé des chromosomes géants). En 1974, Tissières et al. ont purifié à partir des glandes salivaires de *Drosophila melanogaster* les protéines nouvellement synthétisées à la suite d'une élévation de température: les protéines «heat shock» ou HSP². Depuis, la nature universelle de ce phénomène a été graduellement découverte et il est aujourd'hui acquis que tous les

organismes, procaryotes et eucaryotes, répondent à une élévation de température par la synthèse rapide de ces HSP. Il existe de légères différences entre les divers organismes concernant le poids moléculaire des HSP et leur nombre, mais il est intéressant de noter que la «réponse heat shock» (réponse HS) est restée similaire tout au long de l'évolution pour des espèces aussi différentes qu'*Escherichia coli*, *Drosophila melanogaster* et l'homme. En effet, il a pu être mis en évidence par des comparaisons de séquences génomiques ainsi que par l'utilisation d'anticorps spécifiques que les HSP comptent parmi les protéines les mieux conservées qui existent dans la nature³. La température optimale d'induction de la réponse HS varie d'une espèce à l'autre et est corrélée à la température normale à laquelle l'organisme en question est exposée.

Il a été documenté clairement que la réponse HS est impliquée dans la protection et/ou la survie de la cellule lors d'une élévation de température. La fonction collective des HSP semble être de faciliter la restauration des processus métaboliques qui ont été perturbés à la suite du traitement hyperthermique.

LES FAMILLES DE HSP

Parmi les HSP, certaines qui sont induites lors d'un choc thermique sont indétectables dans des cellules normales non stressées alors que d'autres sont synthétisées constitutivement avant toute élévation de température. Lors d'un choc thermique, la synthèse de ces dernières se trouve seulement augmentée. Le Tableau 1 montre les familles de HSP identi-

fiées dans les cellules de mammifères avec leur localisation intracellulaire et leur fonction présumée telles qu'elles ont été décrites par Jaatela et Wissing⁴.

INDUCTEURS DE LA RÉPONSE «HEAT SHOCK»

En fait, le terme protéine «heat shock» est mal choisi car on s'est vite aperçu qu'il existe une multitude de stress cellulaires qui peuvent induire la synthèse des HSP. Les ions de métaux lourds⁵, les analogues d'acides aminés⁶, l'éthanol⁷, les hormones stéroïdes⁸, la déplétion en glucose⁹, l'infection virale¹⁰, les ionophores du calcium⁹, les agents endommageants du DNA¹¹, l'anoxie¹² ainsi que la récupération de l'anoxie¹³ et la phagocytose¹⁴ ont tous été décrits comme inducteurs de HSP. L'utilisation de la désignation «réponse au stress» serait donc plus adéquate que le terme «réponse heat shock». L'expression de certains membres des familles HSP27, HSP70 et HSP90 est aussi induite à divers stades de l'embryogenèse précoce¹⁵.

Le dénominateur commun de tous ces agents inducteurs semble être le fait qu'ils engendrent des perturbations au niveau de la conformation des protéines. Soit ils conduisent directement à des protéines dénaturées, soit ils entraînent indirectement la synthèse de protéines anormales dans les compartiments nucléocytoplasmiques ou le réticulum endoplasmique. Au cours de ces dernières années, il a été montré par des expériences d'électroporation, de transfection de gènes codant pour des protéines thermolabiles et de microinjection

Famille	Membres principaux	Expression normale / inducible	Localisation	Fonction présumée
HSP110	HSP110	++/++	nucléole/nucléole	protection du nucléole
HSP90	HSP90	++/++	cytosol/nucléole	régulation de l'activité des récepteurs stéroïdes
HSP70	HSC70	+++/-	cytosol/nucléole	liaison aux oncogènes et anti-oncogènes
	HSP72	(+)/++++	cytosol/nucléole	protection contre TNF, protection contre chaleur
	HSP70	-/++++	-/nucléole(?)	chaperone
HSP60	HSP58	++/+++	mitoch./mitoch.	chaperone mitochondriale, auto-antigène
HSP47	HSP47	++/+++	cytosol/cytosol	liaison au collagène
HSP27	HSP27	++/+	cytosol/nucléole	protection
	ubiquitine	++/++	cytosol/cytosol	dégradation protéique

Tableau 1: Les HSP des cellules de mammifères

dans des oocytes de *Xenopus laevis* que les cellules savent distinguer entre la forme native et la forme dénaturée de la même protéine¹⁵. La désignation de protéotoxicité a été créée pour décrire l'action de tous les agents chimiques ou physiques conduisant à des protéines endommagées.

LES HSP EN TANT QUE CHAPERONES?

Si l'on veut discuter du rôle que pourraient jouer les HSP dans la cellule, il est important de garder à l'esprit que beaucoup de ces protéines sont abondamment présentes dans des cellules normales, non stressées. Il semble donc raisonnable d'admettre que les HSP participent à des processus essentiels à la survie des cellules normales, non stressées.

Le terme de chaperones moléculaires a été proposé par Ellis pour désigner un groupe de protéines dont le rôle biologique serait de maintenir et de protéger l'état «non plié» des protéines nouvellement synthétisées afin d'éviter leur agrégation ou leur «misfolding», de permettre leur passage à travers les membranes et de réaliser leur structure tertiaire par oligomérisation¹⁶. Ces protéines sont capables de se fixer sur des sites exposés de polypeptides (tels qu'on les trouve sur des protéines nouvellement synthétisées émergeant du ribosome ou sur des protéines dénaturées) et empêchent donc que, par des interactions prématurées, la chaîne polypeptidique n'adopte une mauvaise conformation. Ces dernières années, un nombre croissant d'arguments suggérant que les protéines des familles HSP jouent un rôle dans le maintien de la structure secondaire et tertiaire des protéines (dans des cellules normales et, à plus forte raison, dans des cellules soumises à un stress protéotoxique) se sont accumulés.

Il a été montré par des expériences de co-immunoprécipitation que les HSP interagissent avec des protéines présentant une structure tertiaire anormale ou incomplète; la forme mature, native de ces mêmes protéines ne co-précipite pas avec les HSP. Il apparaît que les HSP reconnaissent préférentiellement des protéines partiellement «dépliées», probablement en se fixant au niveau de résidus hydrophobes qui se trouvent normalement enfouis dans la structure mature de la protéine.

La HSP70, membre principal et inductible par un stress de la famille des HSP70, se lie à des protéines dénaturées pour qu'elles restent solubles, pour faciliter leur renaturation après le stress et, le cas échéant, pour les transporter au niveau des lysosomes en vue de leur dégradation¹⁷. La protéine BiP, une autre HSP

de la famille des HSP70 localisée au niveau du lumen du réticulum endoplasmique, se lie aux chaînes lourdes des immunoglobulines non pliées afin de maintenir leur solubilité¹⁸. La HSP90, ensemble avec la HSC70 (= protéine HSP70 exprimée constitutivement), fixe les récepteurs des stéroïdes pour former un complexe inactif et empêcher ainsi leur fixation au DNA en absence d'une stimulation hormonale¹⁹. La HSP47 a tendance de s'associer avec le procollagène²⁰ et la HSP27 se lie aux récepteurs des oestrogènes²¹.

Toutes ces observations indiquent que les HSP servent à des fonctions vitales aussi bien dans des cellules normales que dans des cellules stressées et plaident en faveur de l'attribution d'un rôle de chaperones aux protéines de stress.

RÉGULATION DE LA RÉPONSE HS

Dans les cellules eucaryotiques, l'induction de la synthèse des HSP est principalement contrôlée au niveau de la transcription. En effet, tous les gènes des HSP présentent à leur extrémité 5' des copies multiples d'une séquence consensus de 5 paires de bases (nGAAn) qui est appelée «heat shock element» (HSE)²². Le HSE est le site de fixation pour un activateur transcriptionnel, le «heat shock factor» (HSF) présent à l'état inactif (c.-à-d. non liant au DNA) dans des cellules non stressées²³. Au cours d'un stress cellulaire, le HSF est activé, vraisemblablement par phosphorylation et oligomérisation, de façon à former un complexe à haute efficacité transcriptionnelle capable de se fixer d'une façon spécifique sur les HSE. Les mécanismes détaillés de la modification du HSF ainsi que de l'activation de la transcription des gènes HSP ne sont pas encore élucidés. Il semble que le HSF n'est pas seulement impliqué dans l'activation des gènes HSP mais aussi dans la répression des gènes normaux au cours d'un traitement de stress²³. Une question primordiale reste actuellement encore sans réponse: Quelle est la structure cellulaire qui fait fonction de sensor des températures élevées ou des perturbations physiologiques? Est-ce que des protéines dénaturées pourraient constituer à elles seules le signal original conduisant à l'activation du HSF?

LES HSP EN MÉDECINE

L'induction de l'expression des HSP dans divers tissus a pu être observée chez l'Homme au cours d'atteintes aussi variées que l'ischémie²⁴, l'hypertrophie cardiaque, la fièvre et l'inflammation²⁵. L'apparition des HSP dans ces

tissus humains pourrait représenter une réponse aiguë à un état physiologique ou encore l'adaptation chronique à un état pathologique.

La cancérologie et l'immunologie sont deux disciplines qui, depuis peu, s'intéressent fortement aux HSP, étant donné qu'un nombre croissant d'arguments plaident pour un rôle important des protéines de stress joué dans ces domaines.

HSP ET TUMEURS

Les HSP90, HSP70 et HSP27 sont exprimés à des taux élevés dans les cancers du sein²⁶. Il existe une corrélation entre les tumeurs du sein exprimant la HSP27 et les tumeurs répondant à une thérapie endocrinienne²⁷. Récemment, il a pu être montré que la HSP27 est identique à une protéine associée aux récepteurs des oestrogènes dans certains cancers du sein et de l'endomètre²¹. C'est ainsi que certains auteurs ont proposé l'utilisation de la HSP27 comme marqueur tumoral²⁶.

Des taux élevés de HSP27 ainsi que l'expression constitutive prononcée de la HSP90 ont été observés dans des cas de leucémie aiguë lymphoblastique²⁸. Une surexpression de la HSP27 a aussi été décrite dans des cas de carcinome hépatocellulaire²⁹.

Il a été montré qu'un bref choc thermique, induisant la synthèse des HSP, protège les cellules tumorales contre l'action cytotoxique du Tumor Necrosis Factor (TNF)³⁰. Des expériences de transfection de cDNA, codant pour HSP27 et HSP70 respectivement, suggèrent que la HSP principale, la HSP70, joue un rôle important dans ce mécanisme de protection³¹. Le fait qu'un traitement hyperthermique et la HSP70 protègent les cellules tumorales contre l'action cytotoxique du TNF suggère qu'un stress conduisant à l'expression de la HSP70 pourrait augmenter le potentiel oncogénique de certaines cellules tumorales en leur conférant une possibilité d'échapper à la surveillance immunologique. Il existe au niveau du génome humain une étonnante proximité des gènes α et β du TNF et des gènes de la HSP70.

Les mutations du gène suppresseur p53 comptent parmi les altérations génétiques les plus fréquemment rencontrées dans des cas de maladies malignes³². Le p53 natif régule de façon négative la croissance cellulaire et des mutations sont nécessaires pour qu'il développe son pouvoir oncogénique³³. L'accumulation du p53 muté est due à sa demi-vie plus longue comparée à celle du p53 «wild type». Certaines des formes mutantes du p53 se lient

de façon spécifique à une protéine de la famille des HSP70, la HSC70³⁴. L'hypothèse a été émise que cette liaison pourrait contribuer à la demi-vie prolongée et à l'expression amplifiée du p53 telles qu'elles ont été observées dans certaines lignées tumorales.

La co-localisation des oncoprotéines c-myc et v-myc avec la HSP70 dans des cellules tumorales, stressées ou non, peut refléter une régulation de l'expression de ces oncogènes par la HSP70³⁵.

La HSP90 se lie spécifiquement à l'oncoprotéine pp60src³⁶, la protéine transformante du virus du sarcome de Rous ainsi qu'aux tyrosines kinases transformantes yes, fps, fes et fgr. La HSP60 est capable de s'associer à une autre oncoprotéine, la p21 ras³⁷.

L'importance et la signification de toutes ces interactions protéines-protéines entre produits d'oncogènes ou de gènes suppresseurs et les différentes HSP sont actuellement encore incertaines.

HSP EN IMMUNOLOGIE

Bon nombre des cibles antigéniques majeures reconnues au cours d'infections bactériennes ou parasitaires ont été identifiées comme étant des membres des familles HSP; de ce fait il a été avancé que les protéines de stress jouent un rôle dans la réponse immunitaire à l'infection. L'apparition d'anticorps dirigés contre des HSP des familles HSP70, HSP60 et HSP27 dans le cadre d'infections mycobactériennes a été très étudiée mais le Tableau 2^e montre que les HSP sont impliquées dans la réponse immunitaire contre toute une variété d'autres pathogènes. Il n'est pas surprenant que les HSP soient des antigènes potents étant donné leur abondance et étant donné le fait qu'une infection conduit souvent à leur synthèse accrue.

Les HSP, nous l'avons déjà évoqué, sont des protéines hautement conservées au cours de l'évolution; ainsi les HSP70 de l'Homme et d'*Escherichia coli* présentent une homologie de 50% tant au niveau de la séquence nucléotidique qu'au niveau de la séquence des acides aminés. Il n'est donc pas étonnant que la production d'anticorps spécifiques aux épitopes présents sur les HSP procaryotiques conduit dans l'organisme hôte à l'apparition d'anticorps réagissant aussi avec les HSP humaines. Le fait que des patients atteints de maladies autoimmunes, telles que la polyarthrite rhumatoïde³⁸, l'arthrite chronique juvénile³⁹, le lupus érythémateux disséminé⁴⁰, le diabète de type 1⁴¹, la sclérodermie⁴² et la connectivité mixte, présentent des anticorps

Pathogène	Maladie	Famille de HSP
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	tuberculose	HSP60, HSP70
<i>Mycobacterium leprae</i>	lèpre	HSP60, HSP70
<i>Borellia burgdorferi</i>	maladie de Lyme	HSP60
<i>Legionella pneumophila</i>	maladie du légionnaire	HSP60
<i>Treponema pallidum</i>	syphilis	HSP60
<i>Plasmodium falciparum</i>	malaria	HSP70, HSP90
<i>Schistosoma pallidum</i>	schistosomiase	HSP70
<i>Trypanosoma cruzi</i>	maladie de Chagas	HSP70
<i>Brugia malayi</i>	filariose	HSP70
<i>Chlamydia trachomatis</i>	trachome	HSP60
<i>Coxiella burnetii</i>	fièvre Q	HSP60

Tableau 2: Les HSP en tant qu'antigènes au cours de diverses maladies infectieuses et parasitaires

contre des HSP, suggère que les protéines de stress pourraient jouer un rôle clé en tant qu'agents déclenchants dans les mécanismes de l'autoimmunité. Actuellement bon nombre de laboratoires travaillant sur des modèles animaux (notamment l'arthrite de l'adjuvant) essayent de développer des vaccinations contre des maladies autoimmunes en utilisant des HSP ou des peptides dérivés des HSP.

Des observations récentes suggèrent que les HSP sont impliquées dans le processus de présentation des antigènes au cours duquel l'antigène est reconnu et clivé (=«processing»)²³. Les fragments de l'antigène sont fixés sur des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité pour présentation aux cellules T. La protéine PBP 72/74 est une protéine qui joue un rôle dans le «processing» et la présentation des antigènes²⁴. Cette protéine PBP 72/74 qui a été identifiée à la surface des lymphocytes B et T est reconnue par des anticorps dirigés contre des épitopes conservés de la HSP70²⁵.

CONCLUSION

Les HSP connaissent actuellement un regain d'intérêt de la part d'adeptes de disciplines aussi différentes que la génétique, la physicochimie et la médecine.

Le rôle important que jouent ces HSP dans la conformation des protéines et dans la protection des cellules contre les agents stressants, protéotoxiques commence à être de mieux en mieux compris. Cependant, nos connaissances de l'implication des HSP dans des processus physiologiques aussi différents que la pathogenèse, l'embryogenèse et

même le vieillissement restent encore fragmentaires. La compréhension de leur rôle dans ces phénomènes complexes est un défi relevé de nos jours par des scientifiques dans le monde entier.

RÉFÉRENCES:

1. Ritossa F.: A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila*. *Experientia* 18: 571-573, 1962.
2. Tissieres A., Mitchell H. K., Tracy U.: Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*. Relation to chromosome puffs. *J. Mol. Biol.* 84: 389-398, 1974.
3. Hunt C. R., Morimoto R. I.: Conserved features of eukaryotic hsp70 genes revealed by comparison with the nucleotide sequence of human hsp70. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82: 6.455-6.459, 1985.
4. Jaattela M., Wissing D.: Emerging role of heat shock proteins in biology and medicine. *Ann. Med.* 24: 249-258, 1992.
5. Hightower L. E., White F. P.: Preferential synthesis of rat heat shock and glucose-regulated proteins in stressed cardiovascular cells. 369-377 In: Schlesinger et al.: *Heat shock: From bacteria to man*. New York, 1982, Cold Spring Harbor Lab.
6. Wilhelm J. M., Spear P., Sax C.: Heat shock proteins in the protozoan *Tetrahymena*: Induction by protein synthesis inhibition and possible role in carbohydrate metabolism. 309-314 In: Schlesinger et al.: *Heat shock: From bacteria to man*. New York, 1982, Cold Spring Harbor Lab.

7. Plesset J., Palm C., McLaughlin C. S.: Induction of heat shock proteins and thermotolerance by ethanol in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 108:1.340-1.345, 1982.
8. Ireland R. C., Berger E. M.: Synthesis of low molecular weight heat shock proteins stimulated by ecdysterone in *Drosophila* tissue culture cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79: 855-859, 1982.
9. Welch W. J., Garrels J. I., Thomas G. P., Lin J. J.-C., Feramisco J. R.: Biochemical characterization of the mammalian stress proteins and identification of two stress proteins as glucose- and Ca²⁺-ionophore-regulated proteins. *J. Biol. Chem.* 258: 7.102-7.111, 1983.
10. Nevins J. R.: Induction of the synthesis of a 70.000 dalton mammalian heat shock protein by the adenovirus E1A gene product. *Cell* 29: 913-919, 1982.
11. Fornace A. J. Jr., Alamo I. Jr., Hollander M. C., Lamoreaux E.: Induction of heat shock proteins and B2 transcripts by various stresses in Chinese hamster cells. *Exp. Cell Res.* 182: 61-74, 1989.
12. Sciandra J. J., Subjeck J. R., Huges C. S.: Induction of glucose-regulated proteins during anaerobic exposure and heat shock proteins after reoxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 4.883-4.887, 1984.
13. Clerget M., Polla B. S.: Erythrophagocytosis induces heat shock protein synthesis by human monocytes-macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 1.081-1.085, 1990.
14. Zimmerman J. L., Petri W., Meselson M.: Accumulation of specific set of *D. melanogaster* heat shock mRNAs in normal development without heat shock. *Cell* 32: 1.161-1.170, 1983.
15. Ananthan J., Goldberg A. L., Voellmy R.: Abnormal proteins serve as eukaryotic stress signals and trigger the activation of heat shock genes. *Science* 232: 252-254, 1986.
16. Ellis R. J.: Proteins as molecular chaperones. *Nature* 328: 378-379, 1987.
17. Pelham H. R. B.: Functions of the hsp70 protein family: an overview In: *Stress proteins in Biology and Medicine*, Morimoto R. I., Tissieres A., Georgopoulos C., New York, 1990, Cold Spring Harbor Lab.
18. Langer T., Neupert W.: Heat shock proteins hsp60 and hsp70: their role in folding, assembly and membrane translocation of proteins. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 167: 3-30, 1991.
19. Pratt W. B., Scherrer L. C., Hutchison K. A., Dalman F. C.: A model of glucocorticoid receptor unfolding and stabilization by a heat shock protein complex. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 41: 223-229, 1992.
20. Saga S., Nagata K., Chen W. T., Yamada K. M.: pH-dependent function, purification and intracellular location of a major collagen-binding glycoprotein. *J. Cell. Biol.* 105: 517-527, 1987.
21. Ciocca D. R., Luque E. H.: Immunological evidence for the identity between the estrogen-regulated heat shock protein and the p29 estrogen receptor-associated protein in breast and endometrial cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 20:33-42, 1991
22. Amin J., Amanthan J., Voellmy R.: Key features of heat shock regulatory elements. *Mol. Cell. Biol.* 8: 3.761-3.769, 1991.
23. Westwood J. T., Clos J., Wu C.: Stress-induced oligomerization and chromosomal relocalization of heat shock factor. *Nature* 353: 822-827, 1991.
24. Abe K., Tanzi R. E., McGuire K.: Induction of hsp70 mRNA after transient ischemia in gerbil brain. *Neurosci. Lett.* 125: 166-168, 1991.
25. Morimoto R. I., Milarski K. L.: Expression and function of vertebrate hsp70 genes. In: *Stress proteins in Biology and Medicine*, Morimoto R. I., Tissieres A., Georgopoulos C., New York, 1990, Cold Spring Harbor Lab.
26. Adams D. J., Hajj H., Edwards D. P., Bjercke R. J., McGuire W. L.: Detection of a 24.000 estrogen-regulated protein in human breast cancer by monoclonal antibodies. *Cancer Res.* 43: 4.297-4.301, 1983.
27. Ciocca D. R., Adams D. J., Edwards D. P., Bjercke R. J., McGuire W. L.: Distribution of an estrogen-induced protein with a molecular weight of 24.000 in normal and malignant human tissues and cells. *Cancer Res.* 43: 1204-1210, 1983.
28. Yufu, Y., Nishimura J., Nawata H.: High constitutive expression of heat shock protein 90 & in human acute leukemia cells. *Leukemia Res.* 16: 597-605, 1992.

29. Delhaye M., Gulbis B., Galand P., Mairesse N.: Expression of 27kd heat shock protein isoforms in human neoplastic and nonneoplastic liver tissues. *Hepatology* 16: 382-389, 1992.
30. Gromgowski S., Yagi J., Janeway C. A. Jr.: Elevated temperature regulates tumour necrosis factor-mediated immune killing. *Eur. J. Immunol.* 19: 1.709-1.714, 1989.
31. Jaattela M., Wissing D., Bauer P. A., Li G. C.: Protection of tumour necrosis factor cytotoxicity by hsp70 (soumis pour publication).
32. Levine A. J., Monand J., Finley C. A.: The p53 tumour suppressor gene. *Nature* 351: 453-456, 1991.
33. Hinds P., Finlay C., Levine A. J.: Mutation is required to activate the p53 gene for cooperation with the oncogene and transformation. *J. Virol.* 63: 739-746, 1990.
34. Lehman T. A., Bennet W. P., Metcalf R. A., Welch J. A., Ecker J., Modali R. V., Ullrich S., Romano J. W., Appella E., Testa J. R., Gerwin B. I., Harris C. C.: p53 mutations, ras mutations and p53-heat shock 70 protein complexes in human lung carcinoma cell lines. *Cancer Res.* 51: 4.090-4.096, 1991.
35. Koskinen P., Sistonen L., Even G., Morimoto R., Alitalo K.: Nuclear colocalization of cellular and viral myc proteins with hsp70 in myc overexpressing cells. 65: 842-851, 1991.
36. Brugge J., Erikson E., Erikson R. L.: The specific interaction of the Rous sarcoma virus transforming protein, pp60src, with two cellular proteins. *Cell* 25: 363-372, 1981.
37. Ikava S., Weinberg R. A.: An interaction between p21ras and heat shock protein hsp60, a chaperonin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 2.012-2.016, 1992.
38. Bahr G. M., Rook G. A. W., Shabin A., Stanford J. L., Sattar M. I., Behbehani K.: HLA-DR-associated isotype-specific regulation of antibody levels to mycobacteria in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 72: 26-31, 1988.
39. Danieli M. G., Markovits D., Gabrielli A., Corvetta A., Giorgi P. I., Van der Zee R., Van Embden J. D. A., Danieli G., Cohen I. R.: Juvenile rheumatoid arthritis patients manifest immune reactivity to the mycobacterial 65kda heat shock protein, to its 180-188 peptide and to a partially homologous peptide of the proteoglycan link protein. *Clin. Immunol. Immunopath.* 64: 121-128, 1992.
40. Minota S., Cameron B., Welch W. J., Winfield J. B.: Autoantibodies to the constitutive 73kd member of the hsp70 family of the heat shock proteins in systemic lupus erythematosus. *J. Exp. Immunol.* 168: 1.475-1.480, 1988.
41. Brudzinski K., Martinez V., Gupta R. S.: Secretory granule autoantigen in insulin-dependent diabetes mellitus is related to 62kda heat shock protein (hsp60). *J. Autoimmunity* 5: 453-463, 1992.
42. Danieli M. G., Candela M., Ricciatti A. M., Reginelli R., Danieli G., Cohen I. R., Gabrielli A.: Antibodies to mycobacterial 65kda heat shock protein in systemic sclerosis (scleroderma). *J. Autoimmunity* 5: 443-452, 1992.
43. Young R. A.: Stress proteins and immunology. *Ann. Rev. Immunol.* 8: 401-420, 1990.
44. Pierce S. K., DeNagel D. C.: Heat shock proteins and antigen processing and presentation
In: Heat shock, Maresca B., Lindquist S., Berlin, Springer Verlag, 215-225, 1991.

Rantudil[®] forte

gegen Rheuma

zum Festbetrag



Wirkung: stark – Verträglichkeit: sanft

Wenn der Schmerz im Vordergrund steht.

Rantudil forte

Wenn die chronischen Beschwerden dominieren.

Rantudil retard

Rantudil Kapseln · Rantudil forte Kapseln · Rantudil retard Kapseln

Zusammensetzung: 1 Rantudil Kapsel enthält 30 mg Acemetacin, 1 Rantudil forte Kapsel enthält 60 mg Acemetacin, 1 Rantudil retard Kapsel enthält 90 mg Acemetacin. Anwendungsgebiete: Chronischer Gelenkrheumatismus, aktivierte Arthrose/Spondylarthrose, M. Bechterew, Gichtanfall; Entzündungen der Gelenke, Muskeln, Sehnen und Schleimbeutel; Lumbago-Ischialgie, Thrombophlebitis und Vasculitis. Zusätzlich bei Rantudil forte und retard Kapseln: Psoriasis-Arthritis, posttraumatische/postoperative Entzündungen und Schwellungen. Gegenanzeigen: Ungeklärte Blutbildungsstörungen, Überempfindlichkeit gegen Acemetacin oder Indometacin. Strenge Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren (auch in der Vorgeschichte). Kinder, Schwangerschaft, Stillzeit. Nebenwirkungen: Gelegentlich Magen-Darm-Störungen, Kopfschmerzen, Benommenheit, Schwindel, Müdigkeit. Seltene Magen-Darm-Geschwüre u. U. mit Blutung und Durchbruch, Angstzustände, Verwirrtheit, Psychosen und Halluzinationen, Ohrensausen, Appetitlosigkeit, Muskelschwäche, periphere Neuropathien, Nierenschäden, Ödeme, Blutdruckanstieg, Hyperkaliämie, Allergie, anaphylaktoide Reaktionen, Haarausfall, Leukopenie. In Einzelfällen Thrombopenie, Agranulozytose, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Gehörstörungen, schwere Hautreaktionen, akutes Nierenversagen, toxische Hepatitis und Leberschäden, Hyperglykämie und Glukosurie, pectanginöse Beschwerden, Vaginalblutungen, bei Langzeitanwendung: Pigmentdegeneration der Retina und Cornea-Trübungen. Besondere Vorsichtshinweise: Bei Patienten mit starken allerg. Reaktionen auf NSAR (Anwendung in Notfallbereitschaft). Allergiker sind durch Überempfindlichkeitsreaktionen besonders gefährdet. Sorgfältige Überwachung bei Patienten mit Magen- und Darmbeschwerden (-geschwüren), bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz und älteren Patienten. Eine Verstärkung der Symptome bei Epilepsie, Morbus Parkinson und psychiatrischen Vorerkrankungen ist möglich. Besondere Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe mit zentral wirksamen Pharmaka oder Alkohol. Eine Beeinflussung der Thrombozytenaggregation bei vermehrter Blutungsneigung ist möglich. Die Fähigkeit zum Fahren eines Kraftfahrzeuges und zur Bedienung von

Maschinen kann eingeschränkt sein. Handelsformen:

20 Rantudil forte Kapseln

50 Rantudil forte Kapseln

20 Rantudil retard Kapseln

50 Rantudil

Stand: Januar 1992



TROPON
ARZNEIMITTEL
KÖLN

retard Kapseln

Für Luxembourg: Integral S. A., Téléphone 48.56.56

- rezeptpflichtig -

Les sept premiers mois de fonctionnement d'une unité de psycho-gériatrie au Luxembourg

J.-C. LENERS

Hôpital Neuro-Psychiatrique d'Ettelbruck
Directeur: Dr J.-J. Meisch
17, avenue des Alliés
L-8012 Ettelbruck

SUMMARY:

Since September 1991 a new unity has been opened in the Neuro-Psychiatric Hospital: a ward of 26 beds for psychogeriatric patients. 50 persons (half women and half men) have been admitted during the first seven months. By the end of this study (June 1992) 76% are no more staying in the hospital. Besides the five deaths, most of the people have returned to their previous home. With a mean stay of two to three months we believe that our psychogeriatric ward will be able to admit about 70 or 80 new patients by one year.

RÉSUMÉ:

Depuis septembre 1991, une unité nouvelle a été créée au sein de l'Hôpital Neuro-Psychiatrique: un service de psycho-gériatrie de 26 lits. 50 personnes (26 femmes et 24 hommes) y ont été traitées pendant les sept premiers mois. Au mois de juin 1992 76% des personnes âgées admises ont quitté le service. A part les cinq décès, la majorité des personnes ont réintégré leur lieu de vie précédent. Avec une durée de séjour moyenne de deux à trois mois, nous pensons pouvoir admettre quelque 70 à 80 personnes par an.

HISTORIQUE DE L'HOPITAL NEURO-PSYCHIATRIQUE D'ETTELBRUCK (HNPE):

L'Hôpital Neuro-Psychiatrique d'Ettelbruck, longtemps appelé Hospice Central, fut créé en 1855 et installé tant bien que mal dans les bâtiments d'une caserne d'artillerie.¹

Dans les écrits officiels de l'époque c'était une «section du dépôt de mendicité dite hospice central». En 1856 il y avait 27 hommes et 29 femmes. La progression fut constante:

1900: environ 400 malades
1950: environ 750 malades
1970: environ 1 100 malades.

Depuis cette époque le nombre de malades s'est stabilisé en dessous des 1 000 malades par suite de la création de services de psychiatrie au sein des hôpitaux généraux.

L'HOPITAL NEURO-PSYCHIATRIQUE ET LES PERSONNES AGÉES DANS LE PASSÉ:

L'espérance de vie croissante de la population et les soins médicaux pour les malades psychiatriques en particulier ont élevé la moyenne d'âge de la population de l'HNPE.

Par l'ouverture de services psychiatriques en dehors de l'HNPE, les malades psychotiques jeunes ont bénéficié de séjours moins prolongés à Eitelbruck.

Par contre les malades psychotiques chroniques plus âgés sont restés à l'HNPE et y passeront le reste de leur vie (± 150 personnes).

En ce qui concerne les malades atteints de démence, l'HNPE a été longtemps disposé à prendre en charge ces malades jusqu'à la fin de leur vie.

Depuis quelques années cependant, la direction, en accord avec le ministre de tutelle de l'établissement (ministre de la Santé), a freiné cette politique d'admission. Afin de répondre aux besoins, de nouvelles institutions furent créées: les maisons de soins ont une vocation d'institution de long séjour et prennent en charge les malades déments.

Ceci a en partie expliqué la diminution du nombre des admissions de malades âgés (supérieur à 60 ans) pendant les dernières années:

en 1987:	16% des admissions et
en 1990:	14% des admissions. ²

La consigne des médecins psychiatres attachés à l'HNPE était de limiter les admissions des personnes âgées aux seuls cas présentant de graves troubles psycho-pathologiques.

SITUATION ACTUELLE DES PERSONNES AGÉES À L'HNPE:

En 1991 l'hôpital regroupait 22 unités d'hospitalisation avec en moyenne 30 malades par unité.

Ces 22 services sont divisés en fonction du sexe des malades en onze unités pour hommes et dix unités pour femmes. Une seule unité est mixte: jeunes malades psychotiques.

Sur les onze unités pour hommes:
trois sont destinées aux malades alcooliques chroniques et aux psychotiques chroniques âgés

trois sont destinées aux handicapés mentaux et aux déments âgés.

Sur les dix unités pour femmes:

quatre sont destinées aux personnes âgées démentes principalement

deux sont destinées aux malades psychotiques chroniques et âgées.

En 1990: 278 personnes de plus de 60 ans vivaient à l'HNPE. Le statut administratif des personnes âgées hospitalisées n'est pas univoque: certaines personnes âgées démentes, restant plus ou moins longtemps à l'HNPE, peuvent être déclarées «simple cas d'hébergement» par les médecins des Caisses de maladie. Ceci entraîne pour elles l'obligation de payer la totalité des frais qui découlent de leur hospitalisation.

NAISSANCE DE L'UNITÉ DE PSYCHO-GÉRIATRIE À L'HNPE:

La volonté de la direction de dispenser les meilleurs soins psychiatriques possibles aux malades a permis une spécialisation progressive au sein de l'hôpital.

Cette spécialisation, qui n'est pas encore achevée, prévoit quatre secteurs spécifiques, à savoir:

- les personnes âgées
- les personnes psychotiques
- les handicapés mentaux et
- les malades dépendants (toxicomanes, alcooliques, dépendants aux médicaments).

Le premier secteur ouvert par la direction fut le secteur «personnes âgées».

L'idée de départ était de créer deux structures plus ou moins autonomes l'une de l'autre:

a) six services de long séjour (trois pour hommes et trois pour femmes) regroupant les pensionnaires psychotiques chroniques devenus âgés et nécessitant des soins médicaux.

Comme les malades psychiatriques âgés ont souvent des problèmes à être admis dans une maison de soins, la direction de l'HNPE a décidé de créer ce secteur long séjour.

b) Une unité d'hospitalisation temporaire pour personnes âgées présentant des troubles psycho-pathologiques dus à l'âge: confusion, dépression, démence, tels qu'ils sont décrits par le professeur Dom³ (Congrès de la Fondation Julie Renson).

Cette unité fut concrétisée en septembre 1991 au deuxième étage du grand bâtiment et ainsi se créa le service de psycho-gériatrie.

LES OBJECTIFS DU SERVICE DE PSYCHO-GÉRIATRIE:

Confronté à différentes demandes d'admission de personnes âgées, surtout démentes, par suite du manque de place dans les maisons de soins⁴, le service de psycho-gériatrie devrait répondre aux objectifs tels que T. Arie les a énoncés⁵:

- diagnostic psychiatrique de la personne âgée présentant des troubles psycho-pathologiques et son traitement

- bilan d'une personne présentant une démence

- adaptation thérapeutique pour personnes démentes ayant un comportement «perturbateur»: fugues, insomnies, agressivité...

- hospitalisation de jour ou de nuit (l'HNPE est le seul hôpital à avoir des tarifs spécifiques reconnus par les caisses de maladie pour une hospitalisation partielle

- «respite care»: permettre à la famille s'occupant de la personne démente de prendre quelques semaines de vacances

- donner des avis psychiatriques sur un éventuel encadrement juridique de la personne âgée dépendante: retrait du permis de conduire, tutelle ou curatelle?

- faire un travail de soutien auprès de la famille

- prendre en charge les personnes âgées placées: en effet la loi du 26 mai 1988 permet à l'HNPE seul de prendre en charge les personnes placées, c'est-à-dire où le comportement psychique est perturbant au point d'imposer à ces personnes un placement en milieu spécialisé pour y subir temporairement un traitement psychiatrique.

D'autres objectifs, tels que le foyer de jour, la proximité d'un hôpital général, sont garantis par le fait que ces structures existent à Ettelbruck même.

DESCRIPTION DU SERVICE DE PSYCHO-GÉRIATRIE:

L'équipe soignante est composée de deux psychiatres, d'un médecin généraliste orienté vers la gériatrie, d'un psychologue orienté vers la thérapie familiale, d'une assistante sociale, d'une infirmière psychiatrique ayant acquis la pratique de l'animation au sens large du terme, de huit infirmiers/ières et de six aides-soignants/tes psychiatriques.

Le service a en outre recours à différents intervenants à temps partiel ou de façon occasionnelle. Il s'agit de l'aumônier de l'hôpital et de kinésithérapeutes. En plus une collaboration peut se faire avec le moniteur de sport de l'hôpital, qui gère un hall omnisports bien doté en matériel, même pour personnes âgées.

Le service est une unité mixte de 26 lits, disposant de six chambres individuelles, six chambres à deux lits et deux chambres à quatre lits. Les blocs sanitaires sont séparés pour hommes et femmes; en outre, l'unité a une salle d'«ergothérapie», une grande salle de séjour et une salle à manger.

L'organigramme de l'équipe multidisciplinaire prévoit le schéma suivant:

- * Les médecins psychiatres traitent les sujets admis par thérapie médicamenteuse et/ou psychothérapie.

Leur compétence est également requise pour faire une demande de protection juridique auprès du juge des tutelles. Leur avis est indispensable pour organiser les sorties en week-end et pour programmer les sorties définitives.

Un suivi en policlinique de l'HNPE peut être réalisé après la sortie du malade, si tel est son désir.

Un travail à l'extérieur de l'HNPE est également prévu pour les médecins psychiatres: certaines maisons de retraite sont prêtes à permettre aux psychiatres de jouer un rôle de consultant au sein de leur établissement.

- * Le médecin généraliste règle toute admission, sortie et/ou transfert et s'occupe du volet somatique de la personne âgée pendant son hospitalisation. En outre, il centralise les différentes informations venant de la famille ou des professionnels qui ont connu la personne âgée avant son transfert dans le service.

- * Le psychologue fait un travail individuel auprès des personnes âgées (testing, entretiens) et peut établir un premier contact avec la personne âgée avant son arrivée à l'unité.

- * L'assistante sociale fait une évaluation avant l'admission, gère le côté social de la personne âgée pendant son séjour et continue à suivre la personne âgée après sa sortie en fonction de sa disponibilité.

- * L'infirmière psychiatrique chargée de l'animation a un emploi du temps plus ou moins régulier durant la semaine et est peu impliquée dans les soins de base destinés aux personnes âgées.

- * L'équipe du personnel de santé a une mission d'évaluation lors de chaque admission,

une activité dans les soins de base, une activité d'information auprès de la famille et, en fonction de leurs emplois du temps, une activité d'«ergothérapie» avec la personne âgée.

Un des points qui démarque l'unité des autres services de psychiatrie qui prennent également en charge les personnes âgées (p. ex. dans les hôpitaux généraux) est la sociothérapie.

Cette thérapie englobe toute une gamme de techniques de réadaptation, qui sont soit spécifiques au sujet dément, soit accessibles à toute personne âgée hospitalisée (cf. Muller et Wertheimer⁶).

La prise en charge spécifique de la personne démente repose sur un modèle élaboré par une infirmière allemande (Göschel⁷).

De toute façon l'animation pour personnes âgées doit rester un libre choix pour le pensionnaire et doit lui permettre de garder son identité (C. Adam⁸).

Une question n'est pas encore résolue: faut-il séparer les sujets déments des autres personnes âgées hospitalisées en ce qui concerne les activités de la sociothérapie? Pour certains auteurs⁹ la mixité des groupes ne doit pas avoir un effet négatif sur certaines activités (exercices physiques, cuisine...).

Les observations des premiers mois ont montré que le service doit proposer des activités spécifiques aux personnes âgées non-démentes pour qu'elles se sentent suffisamment stimulées pendant leur séjour.

PHILOSOPHIE DE FONCTIONNEMENT DU SERVICE:

Plusieurs réunions préliminaires ont permis de dégager les lignes de conduite principales pour ce service de psycho-gériatrie.

Lors de nos discussions nous avons voulu élargir le champ d'application de la psycho-gériatrie. En effet, souvent la psycho-gériatrie est synonyme de «service s'occupant de la personne démente». Ceci était exclu de notre concept par peur de ne pouvoir garder une stabilité dans le personnel encadrant ces personnes âgées.

Pour cette raison le service a pris la vocation de s'occuper de tous les troubles psychopathologiques, tels que Ferrey et Le Goues les décrivent¹⁰:

- le syndrome confusionnel
- les dépressions
- les états maniaques
- les démences

les états névrotiques et

les troubles d'adaptation (abus d'alcool et/ou de médicaments).

La philosophie repose sur les idées de base suivantes:

a) respect de la personne âgée, conservation au mieux de son style de vie antérieur (Henreaux¹¹)

b) réhabilitation: correction d'un déficit, d'un handicap (Müller, Wertheimer¹²)

c) réanimation, réactivation pour stimuler les fonctions existantes et/ou faire découvrir les capacités restantes à la personne âgée (Gyselynck-Mambourg¹³)

d) réinsérer la personne âgée dans son lieu de vie antérieur si cela est possible ou réorienter la personne vers un autre lieu d'hébergement définitif.

Comme nous voulons nous démarquer du long séjour en maisons de soins et de retraite, nous avons introduit la notion d'hospitalisation temporaire pour les pensionnaires. Ceci veut dire que, par signature d'un contrat d'hospitalisation avec la famille, nous allons travailler en vue d'une éventuelle sortie dès l'admission de la personne âgée (texte en annexe).

Pour cette raison nous sommes amenés à fixer arbitrairement et de façon théorique la durée de séjour maximum à trois mois au sein de l'unité. Il est clair que certains pensionnaires quittent l'unité avant les trois mois, mais d'autres y restent plus longtemps.

Dans le contexte de pénurie des lits en maisons de soins au Luxembourg (document en annexe) on serait tenté de croire que l'hôpital psychiatrique pourrait jouer le même rôle que les établissements de long séjour.

Il faut être clair: lorsqu'un diagnostic de démence reste à faire ou lorsque le dément présente des troubles psychopathologiques graves (agressivité ou agitation extrême), alors une unité de psycho-gériatrie pourra assumer temporairement une hospitalisation.

D'autres personnes seraient tentées de croire que la personne démente doit être placée à l'HNPE d'après la loi du 26 mai 1988 (loi sur le placement en milieu psychiatrique fermée des personnes ayant des troubles mentaux graves).

Or, cette loi stipule que la «diminution des facultés mentales due au vieillissement n'est pas, à elle seule, un motif (suffisant) de placement».

Pour cette raison l'objectif est d'éviter dans la mesure du possible le placement de la personne âgée.

Une étude du professeur Cooper¹⁴ met en évidence que 15% à 40% des pensionnaires des maisons de retraite auraient besoin d'une hospitalisation en milieu psychiatrique. Ceci nous a amené à ouvrir largement le service envers les institutions de long séjour pour personnes âgées.

ANALYSE DE FONCTIONNEMENT DU SERVICE:

Quand le service a démarré en septembre 1991, six lits seulement étaient libres, les autres vingt étant occupés par des patients plus ou moins chroniques, qui ont été soit élargis, soit transférés vers d'autres unités de l'HNPE.

Le point positif est que nous tentons le pari de faire participer au sein d'une même unité des personnes démentes et des personnes non-démentes aux différentes activités. Ceci est d'ailleurs seulement possible parce que le séjour est limité. Nous sommes aussi assez réalistes pour savoir que l'une ou l'autre admission ne se fera pas à cause de cette mixité de pathologies.

Certaines pathologies se sont avérées être plus difficiles à gérer au sein de notre unité, à savoir les états maniaques et les abus éthyliques.

Les points négatifs sont: le manque d'intimité et la fermeture à clef de l'unité:

- * l'intimité ne sera jamais réalisée si la chambre individuelle n'existe pas
- * le service est fermé pour éviter les fugues des personnes démentes.

Le compromis éternel, pour le coordinateur, est celui d'une qualité de soins de base et d'une pratique quotidienne de la psychothérapie, deux activités qui doivent être en grande partie exécutées par le même personnel de santé.

L'ÉTUDE PROPREMENT DITE:

L'étude prend en compte toutes les admissions effectuées entre le 15 septembre 1991 et le 30 avril 1992.

Elle veut surtout répondre à deux questions:

- la population admise est-elle spécifique pour la psycho-gériatrie?
- les admissions sont-elles réellement des admissions temporaires (et qui ne deviennent pas chroniques)?

Cette deuxième question a été le souci majeur des confrères psychiatres qui ne sont pas impliqués dans le travail de la psycho-géria-

trie: le service ne risque-t-il pas d'accroître de façon massive le nombre des personnes âgées chroniques?

Notre délai d'observation va jusqu'au 1^{er} juin 1992 pour les dernières admissions.

Nous avons également inclus dans cette étude les quelques cas que nous n'avons pas admis: soit pour motif insuffisant, soit par manque de place, soit par le fait d'avoir trouvé avec la famille une solution alternative.

Les non-admissions dans ce domaine sont nettement plus difficiles à gérer que les admissions.

RÉSULTATS:

1) Nombre de personnes étudiées:

53 personnes âgées sont incluses dans cette étude; trois femmes ont été réadmis au service pendant la durée de cette étude

50 personnes différentes ont été examinées: 26 femmes et 24 hommes.

2) Primoadmission ou réadmission?

Parmi les 50 pensionnaires, plusieurs ont été déjà traités à l'HNPE avant d'être admis au service de psycho-gériatrie:

cinq femmes (psychose chronique et démence débutante) et

huit hommes (alcoolisme et psychose chronique).

3) Répartition des âges:

l'âge moyen des hommes est de $73,2 \pm 7,4$ ans

l'âge moyen des femmes est de $79,0 \pm 4,5$ ans

avec des extrêmes allant de 59 à 92 ans

entre 59 et 70 ans: 9 hommes et 1 femme

entre 71 et 80 ans: 8 hommes et 18 femmes

supérieur à 80 ans: 7 hommes et 10 femmes

4) Durée de séjour:

Puisque certains malades ont été admis en avril 1992, nous avons arbitrairement pris comme date de fin d'observation le 1^{er} juin 1992.

Le séjour est compté en semaines (arrondi à quelques jours près)

Pour les hommes: 10 semaines en moyenne

pour les femmes: 6 semaines en moyenne.

La moyenne globale est de 7.6 semaines (environ deux mois).

5) Provenance des pensionnaires:

	femmes	hommes
domicile:	12 (+ une réadmission)	15
maison de soins:	0	2
maison de retraite:	8 (+ une réadmission)	2
pension de famille ou équivalent:	2	1
hôpital:	4 (+ une réadmission)	4
	<u>26</u>	<u>24</u>

6) Destination future des pensionnaires (données au 1^{er} juin 1992):

	femmes	hommes
décès à l'HNPE:	0	5
hôpital:	1	0
domicile:	7 (+ une réadmission)	9
maison de soins (luxbg. ou belge):	2	3
maison de retraite:	8 (+ une réadmission)	1
autres structures d'accueil:	2	0
présents à l'HNPE:	6 (+ une réadmission)	6
	<u>26</u>	<u>24</u>

Sur un total de 53 admissions, le service a pu faire élargir 35 malades. En décomptant les cinq décès, le service garde actuellement 24% de ses admissions, tout en espérant pouvoir en faire partir encore quelques-uns.

7) Hospitalisation ou placement:

La majorité des admissions sont des hospitalisations libres. Cependant certaines personnes âgées nous sont adressées avec un certificat médical de placement temporaire. Ce certificat doit être accompagné de la signature d'une autorité plaçante, telle que la famille, la commune, le procureur, le responsable d'un établissement...

pour les hommes: 14 sont hospitalisés et 10 placés (41%)

pour les femmes: 24 sont hospitalisées et 5 placées (17%)

L'autorité plaçante a été:

	pour les hommes:	pour les femmes:
la commune:	5x	3x
la famille:	3x	0x
le responsable d'établissement:	1x	2x
le procureur:	1x	0x

La disproportion pour le placement des hommes est manifeste. L'explication est cependant difficile; la famille a-t-elle plus de facilité pour s'occuper d'une femme âgée?

Qu'en est-il du placement de la personne démente?

Cinq hommes déments ont été placés contre une femme démente. Une raison du placement plus fréquent pour les hommes pourrait être leur agressivité plus grande ou une moindre tolérance de la famille vis-à-vis de cette agressivité?

8) Le diagnostic de la démence parmi les admissions:

pour les hommes:

11 cas de démence ont été admis et

3 cas de démence associée à une autre pathologie

pour les femmes:

9 cas de démence et

3 cas de démence associée à une autre pathologie

9) Le diagnostic psychiatrique des malades:

Ces diagnostics sont établis par les psychiatres selon la 9^e Révision de la Classification Internationale des Maladies (OMS 1979)¹⁷.



ASSURANCE CORVATON®

**Anti-angoreux
avec effet anti-agrégant plaquettaire**



Therabel Pharma s.a.

GRUPE PHARMACEUTIQUE BELGE
RECHERCHE ET PRODUCTION DE MEDICAMENTS DEPUIS 1885

Xanax[®]



Upjohn

Parfois un diagnostic double a été émis:

hommes		femmes
11	290 (démences)	9
2	291 (psychoses alcooliques)	0
0	293 (états psychotiques transitoires)	3
0	294 (autres états psychotiques chroniques)	2
1	295 (psychose schizophrénique)	1
2	296 (psychoses affectives)	3
1	297 (états délirants)	3
1	303 (dépendance alcoolique)	0
0	309 (troubles d'adaptation)	1
0	311 (troubles dépressifs)	1

Pour les pathologies associées, nous trouvons:

hommes: 297	+ 294	femmes: 290	+ 296
	296		290 + 297
	303		290 + 303
	291		
	290		
	290.4		
	+ 294.1		

En prenant en compte seulement le diagnostic de la démence, nous avons 40% des admissions avec une démence et en additionnant les autres pathologies associées à une démence, celle-ci représente alors 50% de nos admissions. Ce chiffre est comparable à celui dont parle Gutzmann¹⁸.

Par contre l'alcoolisme reste une pathologie rare ou méconnue. Pour Iliffe¹⁹ la consommation d'alcool serait moindre chez la personne

âgée. Par contre, 3% des sujets âgés auraient une consommation exagérée. Cependant dès que les fonctions cognitives seraient en déclin, la consommation diminue.

10) Pathologies somatiques associées:

En faisant une classification arbitraire en dix catégories, nous trouvons les résultats suivants (plusieurs pathologies pour une même personne possible):

	hommes	femmes
Atteinte cardio-vasculaire (ischémie, HTA, artériopathie des MI, anévrisme...):	8	11
Atteinte pulmonaire (bronchite, ins. resp. ...):	3	2
Hypoaccousie (dont quatre sont appareillés)	5	9
Troubles de la vision altérant la qualité de vie:	2	4
Troubles endocrinologiques (diabète, goître, anorexie...) dont trois diabétiques:	4	4
Pathologie ostéo-traumatologique (fracture col du fémur, OP sévère, amputation MI...):	4	5
Troubles prostatiques:	5	0
Troubles neurologiques (séquelles AVC, Parkinson, neuro-syphilis...):	4	2
Pathologie tumorale évolutive:	0	2
Anémies d'origine mixte:	4	5
	<hr/> 38	<hr/> 33

Pour six malades au moins nous n'avons pas trouvé de pathologie somatique grave associée.

11) Bilans psychométriques:

Ces bilans n'ont pas été faits régulièrement. Cependant sur plusieurs admissions femmes nous trouvons les données suivantes: Mini Mental Status de Folstein (cut-off score: inférieur ou égal à 23).

femmes démentes: 16/30

femmes non-démentes: 26/30

F. Dumay²⁰ a montré que certains facteurs tels que des loisirs pratiqués peuvent influencer le score au MMSF.

12) Analyse de quelques pathologies spécifiques:

* XY, femme célibataire de 84 ans

Le bilan somatique et psychiatrique a mis en évidence une débilité congénitale légère; une hypoaccousie dont l'origine semble être une maladie de Paget découverte au service; hypoaccousie qui elle-même a probablement entraîné des idées délirantes.

* XY, femme vivant séparée de son mari, âgée de 80 ans

Le placement est demandé pour isolement, idées paranoïdes et négligence sur sa propre personne. Le bilan somatique révèle un diabète mal équilibré, nécessitant une insulinothérapie passagère, une anémie carencielle et une vision réduite à 1/50° sur un oeil et une cataracte mûre de l'autre côté. On se trouve devant un problème de désafférentation sensorielle.

* XY, femme de 76 ans, veuve, adressée pour délire hallucinatoire chronique

Ici également un isolement progressif vis-à-vis du voisinage avec négligence de sa propre personne a été constaté par l'assistant social du secteur. Le bilan ophtalmologique révèle également une amaurose + cataracte + glaucome sur un oeil et une cataracte + glaucome de l'autre côté.

* XY, célibataire, âgée de 74 ans

Elle nous est adressée pour agitation et cris.

En dehors de son problème cardiaque avec HTA et décompensation cardiaque, elle a été opérée d'un néo du sein D. Le bilan d'extension pour métastases cérébrales a été négatif, mais des métastases hépatiques ont été découvertes en plus d'une insuffisance rénale ce qui nous a amené à transférer la malade vers un hôpital général.

* XY, célibataire, âgé de 72 ans

Il nous est adressé pour démence agitée. Les ATCDs sont connus: infarctus du myocarde et anévrisme abdominal. Six jours après son admission il est transféré d'urgence pour rupture anévrismale vers un hôpital général où il est mort quelques heures plus tard.

* XY, femme âgée de 74 ans

Admission pour bilan des fonctions cognitives et troubles de la marche. Admise en fin de journée, la radio du bassin du lendemain confirme les craintes existantes: fracture du col du fémur G sur chute survenue à la maison. Après la mise en place d'une prothèse, elle nous est réadmise pour traitement psychiatrique.

Nous pensons avoir démontré par ces quelques cas cliniques l'intérêt d'avoir une équipe multidisciplinaire, couvrant aussi bien le somatique que le psychique.

Au moment de l'admission, il est crucial de faire un bilan somatique et psychiatrique le plus complet possible pour éventuellement réorienter directement la personne âgée vers un hôpital général, si son état somatique le nécessite.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES:

Cette étude a porté sur les premiers mois de fonctionnement d'un service nouvellement créé au Grand-Duché: à savoir une unité de psycho-gériatrie.

Avec le manque de place dans le secteur «long séjour», il était clair que les demandes allaient être nombreuses. En effet, presque tous les jours des demandes d'hospitalisation nous sont adressées. Sur un service de 26 lits le turn-over n'est pas très rapide parce que la moitié des lits environ est occupée par des malades devenus chroniques.

Les hospitalisations moyennes ont été de l'ordre de deux à trois mois, ce qui théoriquement nous ferait cent admissions par an. Nous pensons pouvoir en accueillir au maximum 80 par an.

Le service se veut une unité ouverte à toute pathologie «neuro-psychiatrique» spécifique de la personne âgée. Travaillant dans l'enceinte de l'HNPE, nous savons que certaines personnes ne viendront jamais (idée négative pour tout ce qui s'appelle psychiatrie) et qu'une partie des malades psychiatriques chroniques âgés nous seront adressés au service d'admission.

Il faudra également comptabiliser les non-admissions pour lesquelles nous avons réussi à trouver une autre solution que l'HNPE (au moins dix personnes ont profité des consultations en policlinique et des solutions que nous y avons élaboré ensemble).

A l'avenir il faudra faire attention à deux choses:

- éviter de passer d'un service semi-aigu vers un service chronique, type «long séjour», et

- éviter de faire un recrutement uniquement de malades déments.

Pour cette raison il faudra négocier chaque admission, être ferme sur l'objectif du service, qui n'est et qui ne sera jamais un service de long séjour, où on pourrait admettre les personnes âgées plus rapidement que dans une maison de soins et/ou de retraite.

La meilleure façon de gérer les admissions, et d'éviter une «malorientation» du patient vers notre unité, est la visite de la personne âgée avant son transfert par un membre de notre équipe. Parfois le transfert se fait en urgence et nous n'avons pas le choix pour apprécier la nécessité du placement, mais pour nous, il est clair:

il y a rarement urgence pour un placement en psycho-gériatrie; toute admission devrait être préparée!

En ce qui concerne le travail quotidien dans l'unité de psycho-gériatrie, nous savons qu'il faut avoir recours à beaucoup de patience pour organiser une animation qui dépasse la simple promenade dans le jardin de l'HNPE. Une infirmière psychiatrique a spécialement été recrutée pour organiser certaines activités pour et surtout avec la personne âgée. Dans ce domaine, nous pensons que la personne âgée a le droit de refuser telle ou telle activité (comme la charte des droits de la personne âgée dépendante l'exprime en annexe).

En ce qui concerne l'animation avec les personnes âgées, elle doit être assez simple en partie pour que les sujets déments puissent également en profiter, mais d'autres activités plus spécifiques doivent aussi être proposées aux personnes âgées valides.

Un modèle de référence pour le travail avec les sujets déments est celui de Mme Göschel (Dortmunder Modell: Betreuungskonzepte für psychisch veränderte Bewohner)²¹.

En parlant des droits de la personne âgée, nous sommes mal à l'aise devant le nombre

croissant de personnes à placer en long séjour. Un réseau d'institutions en Belgique s'est créé, mais dont nous connaissons fort peu les pratiques. Notre service a eu recours à deux reprises à cette pratique afin de placer des personnes, toujours en accord ou sur proposition de la famille.

La collaboration avec les médecins libéraux ne fait que commencer alors qu'avec les institutions de long séjour une collaboration sincère s'est installée dès le départ.

Le manque de personnel dans ces institutions nous permet de combler cette lacune par une hospitalisation temporaire dans notre service.

En ce qui concerne les personnes âgées admises et les craintes de les voir toutes devenir chroniques dans notre hôpital, nous pensons pouvoir conclure sur sept mois de fonctionnement: une personne âgée sur quatre reste, mais trois sur quatre repartent.

Ce succès vient du fait que toute l'équipe s'efforce à trouver une sortie acceptable pour la personne âgée dès que son état psychique s'est amélioré.

La moitié des admissions sont des personnes non-démentes. Ceci doit être un souci majeur pour notre équipe: pour nous la psycho-gériatrie aiguë est autre chose que le seul travail avec la personne démente. Cependant les demandes d'admission pour personnes démentes sont plus fréquentes; raison pour laquelle il y a encore un travail d'information à faire auprès du corps médical.

Nous n'avons pas d'idées définitives pour savoir dans quelle mesure l'hétérogénéité de notre population est une bonne chose ou si, au contraire, il faut plus spécialiser selon la pathologie rencontrée.

Par contre nous avons d'autres projets pour la prise en charge des sujets déments: foyers de jour et unité de vie (Métais²²) qui pourraient être une alternative aux services hospitaliers, mais qui ne seraient probablement qu'une complémentarité (Manus²³).

En résumé, nous pensons que l'unité de psycho-gériatrie peut faire sa preuve d'une complémentarité dans les soins spécifiques pour personnes âgées entre l'hôpital général aigu et le long séjour.

Le travail est dur mais gratifiant à chaque fois qu'une personne âgée guérie ou améliorée de sa souffrance psychique peut quitter l'unité.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ Maison de Santé Ettelbruck 1855-1955, pp. 11-14
- ² Rapport annuel de l'HNP 1987 et 1990
- ³ R. Dom - L'assistance psychogériatrique dans notre pays: Difficultés et possibilités
dans: Psychogériatrie Congrès International Fondation J. Renson, 87, pp. 255-260
- ⁴ Secrétariat général AMST / Ministère de la Santé 1991
- ⁵ T. Arie: Recent advances in Psychogeriatrics, p. 123 (1992)
- ⁶ Ch. Müller, J. Wertheimer: Psychogériatrie, p. 192, Abrégés/Masson, 1981
- ⁷ I. Göschel: Lebensorientierung-Strukturierung für Bewohner mit seniler Demenz
in: Geronto-psychiatrische Versorgung in Hamburg, HAFA, Bd. 3, pp. 54-69 (1990)
- ⁸ C. Adam: L'animation en long séjour
dans La Revue de Gériatrie, v. 16, n° 10, p. 438 (1991)
- ⁹ D. Eichardt, T. Niedmann: Gruppenarbeit mit Verwirrten
dans Altenpflege, n° 8, pp. 483-489 (1991)
- ¹⁰ G. Ferrey, G. Le Goues: Psychopathologie du sujet âgé, p. 57 et suivantes, Abrégés/Masson, 1989
- ¹¹ A. Henreaux: Droits des personnes âgées
dans: Psychogériatrie Congrès International Fondation J. Renson, pp. 101-106 (1987)
- ¹² Ch. Müller, J. Wertheimer: Psychogériatrie, pp. 196-197, Abrégés/Masson, 81
- ¹³ A.-M. Gysélynck-Mambourg: Stratégies thérapeutiques en milieu institutionnel
dans Psychogériatrie. Congrès International Fondation J. Renson, pp. 233-242
- ¹⁴ B. Cooper, U. Sosna: Psychische Erkrankung in der Bevölkerung
Nervenarzt 54, pp. 239-249 (1983)
- ¹⁵ I. Göschel, C. Lucke: Sperrt uns nicht ein, Hannover, Vincentz Verlag, 1990
- ¹⁶ R. Harwood, S. Ebrahim: Is relocation harmful to institutionalized elderly people?
Age and Ageing, vol. 21, n° 1, pp. 61-66 (1992)
- ¹⁷ Troubles mentaux: Glossaire et guide classification en concordance avec la 9^e révision de la CIM, OMS, Genève, 1979
- ¹⁸ M. Baltes, H. Gutzmann: Brennpunkt Gerontopsychiatrie, Vincentz Verlag, Hannover, 1990
- ¹⁹ S. Iliffe: Alcohol consumption by elderly people, Age and Ageing, vol. 20, n° 2, pp. 120-123 (1991)
- ²⁰ F. Dumay: Facteurs modifiant le Mini-Mental Status chez les sujets âgés de plus de 65 ans
La Revue de Gériatrie, vol. 16, n° 8, pp. 339-344 (1991)
- ²¹ Haeberte G.-F.: Die aktivierende Station 5 in Dortmund-Burgholtz
in: Vorgestellt n° 43, p. 10, Kuratorium Deutsche Altershilfe (1988)
- ²² P. Métails: Les unités de vie: l'hébergement alternatif
La Revue de Gériatrie, tome 16, n° 2, pp. 81-84 (1991)
- ²³ A. Manus: Les structures psychiatriques
La Revue du Praticien, tome 40, n° 27, pp. 2 532-2 535 (1990)

ANNEXE 1

Hôpital Neuropsychiatrique de l'Etat
17, avenue des Alliés
b.p. 111
L-9002 ETTTELBRUCK
Tél. 81 84 84

Ettelbruck, le

CONTRAT D'HOSPITALISATION

Par la présente, l'équipe thérapeutique de l'unité de psychogériatrie prend en charge Madame/Monsieur..... pour une durée d'hospitalisation. Le but de cette hospitalisation est de permettre par des soins spécifiques (psychiatrique, gériatrique, socio- et psychothérapeutique et infirmier) à la personne hospitalisée, dès que l'état de santé le permet, de réintégrer son lieu d'hébergement antérieur.

L'unité sera largement ouverte à la famille et à l'entourage de la personne hospitalisée pour éviter tout risque d'isolement.

L'équipe thérapeutique est à la disposition de la famille et de l'entourage pour les informer si nécessaire de l'évolution de l'état de santé de la personne âgée.

Pour la famille:

Pour l'équipe thérapeutique:

Valeur déposée:

Argent: bijoux: autres:

Clés pour armoire personnelle:

ANNEXE 2

QUELQUES CHIFFRES CONCERNANT LES ADMISSIONS EN MAISON DE SOINS (1992):

Délai d'attente pour entrée dans une maison de soins: 26 mois en moyenne.

Nombre de demandes classées «urgence I» (une admission immédiate serait indiquée): 802 demandes.

Nombre de demandes classées «urgence II» (un maintien à domicile est encore possible): 1 146 demandes.

Nombre de cas soins hospitalisés actuellement en hôpital: 347 patients.

Projets d'augmenter la capacité des lits dans les maisons de soins: passer de 410 lits à ± 900 lits.

(Source: I. Hardt: Interview mit Gesundheitsminister J. Lahure
de Schaukelstull et Zeitung vun der ALA)

ANNEXE 3

CHARTRE DES DROITS DE LA PERSONNE AGÉE DÉPENDANTE:

1. Droit au respect, à la décence, à l'aide épanouissante et au maintien de sa dignité d'homme.

Tous ceux qui entourent le sujet âgé et le soignent doivent lui permettre de vivre dans la dignité d'être humain. La stimulation des fonctions physiques et psychiques est capitale. Cela exige des aptitudes humaines et professionnelles solides, une formation à l'écoute, au décodage des messages reçus et la soumission à une supervision compétente et aidante.

2. Droit à l'expression de ses désirs et au choix de ses activités.

Il faut, bien sûr, tenir compte des capacités physiques et cognitives et des possibilités du lieu et du service pour assurer des activités qui aident la mobilisation physique individuelle ou en groupe (promenades, jeux, danses...)

qui favorisent la psychothérapie (jeux de société, spectacle, shopping, visites...) qui privilégient les activités «naturelles» ou traditionnelles (tâches ménagères, artisanales ou artistiques...). Une évaluation régulière de leurs effets sur le sujet est souhaitable.

3. Droit à la pratique de la religion de son choix.

Un local d'accès facile pouvant servir de lieu de culte et permettant la visite de représentants religieux devrait être disponible. Les informations y relatives sont à communiquer aux patients et à leur entourage.

4. Droit à l'information en ce qui concerne son handicap (son état de santé).

Le malade devrait être renseigné par un médecin de son choix, ou par une personne de confiance, sur son état de santé et sur les bilans à faire. Il faut considérer qu'en la matière, un diagnostic n'est pas à exprimer à la légère, vu les conséquences qu'il peut entraîner.

5. Droit à une aide personnalisée, juridique et sociale.

Ce droit exige une information claire et précise sur les droits sociaux et sur l'évolution de la législation concernant la personne affligée de handicaps séniles. Cela exige aussi des mesures de protection souples concernant sa personne et ses biens.

Lors de l'entrée en institution ou du déplacement dans une famille d'accueil, les conditions de résidence doivent être garanties par un contrat explicite et tenues à la connaissance de la personne concernée et des instances compétentes.

6. Droits aux soins nécessaires: médicaux, para-médicaux, psycho- et psychothérapeutiques.

Ces soins doivent viser à compenser les handicaps, à rééduquer les fonctions, à soulager la douleur, à maintenir la lucidité et le confort de la personne atteinte, à réanimer ses espoirs et ses projets, à améliorer sa qualité de vie.

Ce droit implique également un accompagnement plein de chaleur humaine jusqu'à la mort. D'où la nécessité d'une formation continue en matière gériatrique et l'aide d'un bénévolat averti.

La tarification des soins doit dépendre des besoins de la personne âgée dépendante et non de la nature du service ou de l'établissement qui la prend en charge. Il incombe à la société et/ou la famille de garantir un minimum de vie décente en cas d'insuffisance de ressources.

7. Droit de refus.

La personne dépendante doit pouvoir mener une vie indépendante, si elle le désire, même au prix d'un certain risque pour elle, dont il faut l'informer ainsi que son entourage. Ce droit n'autorise pas à l'abandonner, mais à mettre sur pied une aide discrète, vigilante et judicieuse.

8. Droit à la prévention.

La prévention inclut toutes les initiatives visant à briser l'isolement et à augmenter la sécurité des personnes à autonomie réduite.

Elle passe par une information claire, objective et bienveillante (du sujet et de son entourage) et par la mise en place de structures adéquates pour diagnostiquer et traiter au mieux la dépendance psychique.

9. Droit à un hébergement adapté à sa situation.

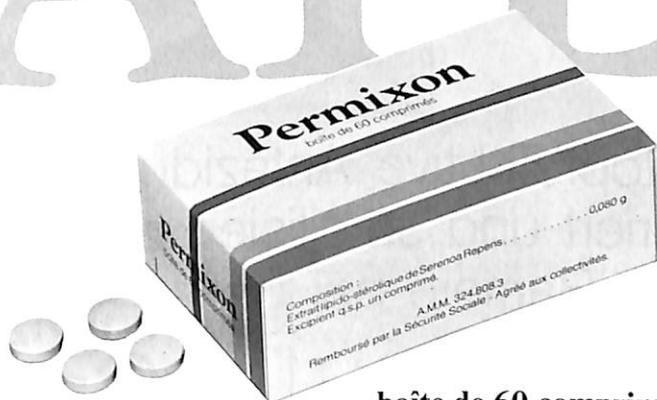
Entre le domicile, qui reste le lieu de vie privilégié, et l'institution de long séjour, il existe d'autres possibilités de logement pour garder un maximum d'autonomie: foyer de jour, hôpital de jour ou de nuit, appartement thérapeutique, famille d'adoption...

Avant d'accepter une place en institution, la personne devrait, dans la mesure du possible, se familiariser avec le personnel et l'infrastructure de son nouveau lieu de résidence.

10. Droit à l'élaboration d'un contrat fixant les obligations et libertés entre pensionnaires et établissements.

Le logement en institution est d'abord un lieu de vie qui permet d'individualiser son domaine propre (objets privés), d'y garder toute son intimité requise et de conserver le meilleur contact avec ses proches. En second lieu il est un centre de soins. L'institution doit prioritairement s'adapter au client et non l'inverse. En cas de transfert, le pensionnaire doit pouvoir rejoindre son logement dans les plus brefs délais. Il est recommandé de faire participer les clients aux décisions à prendre (suggestions, réclamations, avis...).

PROS TATE



boîte de 60 comprimés

Permixon

Extrait lipido-stérolique de Serenoa repens

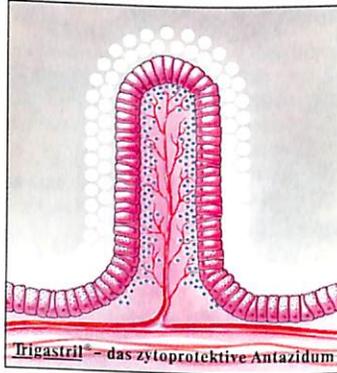
nouveau traitement médical de l'adénome prostatique

Comprimés enrobés Boîte de 60 comprimés. **Composition** Extrait lipido-stérolique de Serenoa repens : 0,080 g par comprimé, soit 4,8 g par boîte. Excipient : carbonate de magnésium léger, silice colloïdale, kaolin lourd, amidon de blé, caséine méthylée, polyvidone excipient, stéarate de magnésium QS pour un noyau de 0,423 g ; hydroxy-propyl méthyl cellulose, oxyde de titane, laque bleue indigotine, laque jaune de quinoléine, glycérol QS pour un comprimé pelliculé de 0,438 g. **Propriétés pharmacologiques** • Permixon possède des propriétés anti-androgènes au niveau des organes-cible (prostate), sans interférence sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et sans activité œstrogénique ou progestative. • Permixon a par ailleurs une activité antiœdémateuse très nette. **Indications** Manifestations fonctionnelles liées à l'hypertrophie bénigne de la prostate. **Contre-indications** Aucune contre-indication ou effet secondaire connu à ce jour. **Mode d'emploi et posologie** Voie orale. 4 comprimés par jour en 2 prises (cure de 4 à 8 semaines)

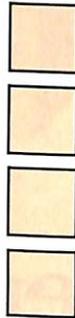
Laboratoires Pierre Fabre - P.F. Médicament - 125, rue de la Faisanderie - 75116 Paris
PROPHAC Luxembourg - 5, Rangwé - L-2412 Howald - Tél. 48 24 82

Sur prescription médicale

Trigastril®



das zytoprotektive Antazidum regeneriert und stabilisiert die Mukosa-Barriere bei



Reizmagen
Gastritis
Erosionen
Ulzera

Trigastril® Tabletten
Trigastril® 75 Gel
Trigastril® 50 Granulat

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält: Aluminiumhydroxidgel 607 mg (\approx 323 mg Aluminiumoxid), Magnesiumhydroxid 117 mg, Calciumcarbonat 100 mg (entsprechend 25 mval Neutralisationskapazität). Trigastril® 75 Gel: 1 Einzeldosis (\approx 10 ml \approx 1 Beutel \approx 11,87 g) enthält: Aluminiumhydroxidgel 7752 mg (\approx 969 mg Aluminiumoxid), Magnesiumhydroxid 350 mg, Calciumcarbonat 300 mg. Trigastril® 50 Granulat: 1 Beutel (\approx 3,1 g Granulat) enthält: Aluminiumhydroxidgel 1214,5 mg (\approx 646 mg Aluminiumoxid), Magnesiumhydroxid 233 mg, Calciumcarbonat 200 mg. **Anwendungsbereiche:** Magenschleimhautentzündungen, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre (Ulcus ventriculi et duodeni) sowie Entzündungen der Speiseröhre durch Rückfluß von Mageninhalt (Refluxösophagitis), vor allem im Zusammenhang mit Beschwerden wie Sodbrennen, saurem Aufstoßen und Schmerzen, Magenbeschwerden durch Diätfehler und Medikamente Trigastril® Tabletten: auch bei Völlegefühl. **Gegenanzeigen:** Hypercalcämie, Hypermagnesämie. Trigastril® 75 Gel darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen p-Hydroxybenzoesäureester. **Hinweis:** Bei schweren Nierenfunktionsstörungen

gen ist die Anwendung von mehr als 36 Tabletten oder 18 Beuteln Granulat oder 12 Einzeldosen Trigastril® 75 Gel (\approx 120 ml \approx 12 Beutel) pro Tag zu vermeiden. **Nebenwirkungen:** Trigastril® Tabletten, Trigastril® 50 Granulat und Trigastril® 75 Gel können den pH-Wert des Urins beeinflussen, was insbesondere für Patienten mit Nierensteinen (Calciumphosphat-Steine) wichtig ist. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann es zu einer Erhöhung des Spiegels von Magnesium und Aluminium im Serum kommen. Eine hohe Dosierung über einen längeren Zeitraum kann zu einer Störung des Säure-Basen-Haushaltes (Alkalisierung) führen. Bei Einnahme von Trigastril® 50 Granulat und Trigastril® 75 Gel sind zusätzlich die Änderung der Stuhlbeschaffenheit und der Stuhlfrequenz sowie Verstopfung insbesondere bei hoher Dosierung möglich. Trigastril® 75 Gel enthält p-Hydroxybenzoesäureester als Konservierungsstoffe. Bei Personen, die gegen diese Stoffe empfindlich sind, können allergische Reaktionen ausgelöst werden. **Wechselwirkungen mit anderen Mitteln:** Trigastril® Tabletten, Trigastril® 50 Granulat und Trigastril® 75 Gel sollten nicht zeitgleich mit anderen Arzneimitteln (z. B. Tetrazyklinen, Digoxin, Desoxychol-

säurederivaten, eisenhaltigen Präparaten, Cimetidin und Cumarinderivaten) eingenommen werden, da deren Resorption beeinflusst werden kann. Deshalb sollten andere Arzneimittel in ein- bis zweistündigem Abstand zu Trigastril® eingenommen werden.

Darreichungsformen und Packungsgrößen: Packung mit 20, 50 und 100 Tabletten; Packung mit 20, 50, 200 und 2x 200 ml Gel; Packung mit 20 und 50 Beuteln Granulat; Anstaltspackungen.

HEUMANN PHARMA GMBH & CO
8500 Nürnberg · Postfach 2260
Stand: Dezember 1990

Littérature et échantillons:
ACTESSA S.A. Groupe C.P.L.
L-4005 ESCH-SUR-ALZETTE

Trigastril®

Théophylline et comitialité

**A. MOSCARIELLO, F. JACOB,
CH. HARF, R. WELTER.**

Département de réanimation médicale.
Service de médecine interne.
Centre Hospitalier de Luxembourg

INTRODUCTION

La prescription fréquente de la théophylline (Th) combinée à la disponibilité de formes galéniques à action prolongée entraîne un risque accru d'intoxications induites par cette molécule. Ces effets indésirables sont d'autant plus à craindre que l'index thérapeutique de la Th. est relativement étroit, soumis à des variations individuelles imprévisibles et grandement modifié par l'utilisation concomitante d'autres médicaments (3; 16).

Si les effets indésirables d'ordre cardiaque, digestif, ou neurologique mineur (voir encadré) sont bien connus, les accidents neurologiques graves sont moins souvent diagnostiqués.

Nous rapportons ici trois observations récentes de crises comitiales dues à un surdosage en Th.

LA THÉOPHYLLINE ET SES EFFETS SECONDAIRES

MANIFESTATIONS CARDIAQUES:

- | | |
|-----------------------------------|-------------------------------|
| - tachycardie sinusale | - hypotension |
| - tachycardie supra-ventriculaire | - extrasystolie ventriculaire |
| - tachy-arythmie | - tachycardie ventriculaire |
| - précordialgies | - Fibrillation ventriculaire |
| | - arrêt cardiaque |

MANIFESTATIONS DIGESTIVES:

- | | |
|----------------|------------------------|
| - nausées | - douleurs abdominales |
| - vomissements | - anorexie |
| - diarrhées | - hématomèse (rare) |

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES:

- tremblements - nervosité - insomnie
- agitation - confusion - délire
- céphalées
- convulsions - état de mal convulsif
- coma

CAS CLINIQUES:

- Monsieur T., 64 ans.

Antécédents: hypercholestérolémie, insuffisance coronarienne traitée par pontage aorto-coronarien, bronchite asthmatiforme. Médication habituelle : Mévacor, Ventolin Spray, Théophylline (3 x 2 comp. de 350 mg/jour !).

Ce patient, sans antécédent de comitialité, présente sans prodrome, une crise motrice de l'hémicorps droit évoluant rapidement en crise tonico-clonique généralisée motivant son admission à l'hôpital.

A l'examen clinique d'admission on est en présence d'un patient afébrile, légèrement déshydraté dont l'examen somatique et notamment neurologique est globalement normal hormis une somnolence post-critique banale. Rares extra-systoles ventriculaires isolées.

Le CT Scan cérébral visualise une atrophie cérébrale sans aucune autre anomalie. L'EEG inscrit un tracé légèrement dysrythmique en bi-temporal mais rentrant encore dans les limites de la norme. L'analyse du LCR est normale.

Biologiquement : pH 7,22, réserve alcaline 15,4 meq/l; hémocrite 55%, créatinine 1,4 mg %, K+ 3,5 meq/l. Absence d'autre trouble électrolytique ou d'anomalie du métabolisme glucidique.

La théophyllinémie est dosée à 35,4 mg/l (norme: 9 à 18 mg/l). Un traitement symptomatique est alors entrepris à l'unité des soins intensifs que le patient quitte après deux jours de surveillance banale tant sur le plan neurologique que cardiaque et après normalisation du taux sérique de la Th.

- Monsieur L., 80 ans.

Antécédents : gastrectomie, cholécystectomie, tabagisme chronique, emphysème pulmonaire sévère.

Médication habituelle : Duovent, Lysomucil, Théolair LA 250 x 2/jour.

Lors d'une hospitalisation pour hématurie macroscopique associée à une lithiase surinfectée du rein droit, le patient présente sans

prodrome, une crise tonico-clonique généralisée.

L'examen clinique est dominé par une nette déshydratation, une hyperthermie à 39 degrés, et des troubles du rythme cardiaque de type tachycardie supraventriculaire.

L'EEG inscrit un tracé comportant quelques tendances dysrythmiques sans foyer ni paroxysme.

L'analyse du LCR est normale.

CT Scan cérébral: non pratiqué.

Biologiquement : pH 7,06, réserve alcaline 11 meq/l; hémocrite 35,6%, créatinine 1,4 mg %, K+ 4,3 meq/l. Il n'y a pas d'anomalie électrolytique ni de perturbation du métabolisme glucidique.

La théophyllinémie est dosée à 20,5 mg/l.

Le patient est transféré aux soins intensifs pour traitement symptomatique. Il quitte la réanimation après deux jours de surveillance banale tant sur le plan cardiaque que neurologique.

- Madame F., 50 ans.

Antécédents : hystérectomie sur épithélioma du col, syndrome grêle court post-chirurgical, plusieurs épisodes d'intoxication médicamenteuse volontaire.

Médication habituelle :

Vibramycine pour bronchite évoluant depuis une semaine. Lors d'une hospitalisation motivée par un collapsus vasculaire en rapport avec des diarrhées aqueuses et des vomissements, la patiente présente une crise convulsive généralisée précédée de photopsies.

Cliniquement, il existe une hyperthermie à 38 degrés ainsi qu'une déshydratation.

L'EEG est ininterprétable en raison d'artefacts multiples.

Le CT Scan cérébral est normal.

L'analyse du LCR est normale.

Biologiquement : pH 7,35, réserve alcaline 12,3 meq/l; hémocrite 33,5%, créatinine 1,6 mg %. K+ 2,9 mEq par l. Il n'y a pas d'autre trouble électrolytique ni de perturbation du métabolisme glucidique.

La théophyllinémie est dosée 45,0 mg/l.

La patiente est transférée aux soins intensifs pour traitement symptomatique. Elle quitte la réanimation après deux jours de surveillance banale sur le plan cardiovasculaire et neurologique et normalisation du taux de la Th. Madame F. avouera ultérieurement avoir consommé de la Th. dans un but suicidaire.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

L'intoxication à la Th. doit être considérée comme relativement fréquente surtout depuis l'apparition de formes à «libération retard» qui prennent une place de plus en plus prépondérante dans la pharmacopée du système respiratoire.

En effet, une étude londonienne a montré que sur un collectif de 113 patients traités depuis plus de 15 jours avec des doses constantes de Th. à libération lente, 13 (11,5%) avaient une théophyllinémie supérieure à 20 mg/l (17).

Ainsi, contrairement à la plupart des autres bronchodilatateurs, la Th. a un index thérapeutique très étroit (de 9 à 18 mg/l) et des effets secondaires sérieux peuvent déjà survenir à des concentrations légèrement supratherapeutiques.

Concernant les effets secondaires neurologiques graves il est important de distinguer un surdosage induit par une prise chronique d'un surdosage dû à une intoxication aiguë. En effet, le seuil de déclenchement d'une crise convulsive est plus élevé chez les patients en intoxication aiguë (6). Une étude menée par OLSON et collaborateurs (12) a montré que le taux sérique de Th. doit être d'au moins 120 mg/l pour entraîner une crise comitiale chez 50% de patients en surdosage aigu contre seulement 40 mg/l pour ceux traités chroniquement. Toutefois, il ressort d'une étude plus récente (1) que des taux discrètement supra-therapeutiques peuvent déjà induire une crise convulsive.

Certains facteurs favorisant les crises comitiales ont été rapportés: un âge supérieur à 50 ans, la présence d'une infection neurologique concomitante, une hypoalbuminémie ainsi qu'un statut pulmonaire médiocre.

Les prévalences relatives d'accès convulsifs fluctuent assez fortement en fonction des différentes séries. Certains observent une fréquence de 33% (12) alors qu'une étude portant sur 116 patients en intoxication (chronique ou aiguë) avec des taux sériques dépassant 30 mg/l a permis d'observer des accès convulsifs chez seulement 6% des patients (15). Ces différences résultent certainement d'un biais dans le recrutement des patients.

Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés dans le cadre d'un surdosage de Th. sont en général d'ordre digestif (vomissements, diarrhées). Il est intéressant de noter que ces signes classiques de toxicité font souvent défaut chez les patients qui subiront des

crises épileptiques. Parfois les accès épileptiques sont les manifestations initiales de l'intoxication (5, 6, 10, 19).

Le pronostic de ces crises comitiales induites par la Th. est très largement controversé. Pour certains les crises sont rebelles au traitement classique et la mortalité dépasse 50% (1, 18). D'autres n'ont observé aucun décès (9, 15). Sur le plan thérapeutique il existe deux méthodes permettant de diminuer rapidement le taux de Th.: l'hémo-perfusion avec charbon de bois activé et l'hémo-perfusion sur résine (4, 7, 11, 13). Ces deux techniques invasives ne sont disponibles que dans certains centres spécialisés. Dans la plupart des cas l'absorption de charbon de bois activé par voie orale à raison de 50 g toutes les 6 heures suffira à assurer une élimination rapide du toxique (8). La diurèse forcée est inefficace et l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale n'augmentent pas significativement la clearance de la Th.

Rappelons qu'avec les formes à libération lente le pic sérique de Th. survient en moyenne à la 11^e heure suivant la prise (6). Il est donc important d'insister sur la réalisation d'un lavage gastrique efficace même si la dernière prise remonte à plusieurs heures. Notons également que, même si l'intoxication est consécutive à l'administration par voies IV ou intraréctale, la prise per os de charbon de bois activé peut diminuer considérablement la demi-vie sérique de la Th. (6). Si le patient est incapable d'avaler on pourra agir tout aussi efficacement par l'administration continue via une sonde gastrique de charbon de bois activé à la dose de 0,25 à 0,5 g/kg de poids corporel/heure.

Il n'y a pas, à l'heure actuelle, d'antidote à la Th.

CONCLUSION:

Devant toute crise épileptique mal expliquée il est utile de doser la théophylline. En effet, l'intoxication à la théophylline est fréquente (environ 10% des patients traités) et il n'est pas rare qu'elle entraîne une comitialité. Le traitement de l'hyperthéophyllinémie repose en général sur l'administration par voie orale de charbon de bois activé à raison de 50 g toutes les 6 heures.

1 - Bahls F. H., Ma K. K., Bird T. D. (1991)

Theophylline-associated seizures with «therapeutic» or low toxic serum concentrations: Risk factors for serious outcome in adults

Neurology, 41: 1309-1312

- 2 – Bender P. R., Brent J., Kulig K. (1991)
Cardiac Arrhythmias during Theophylline Toxicity
Chest 10 (3): 884-6
- 3 – Bukowskyj M., Nakatsu K., Munt P. W. (1984)
Theophylline Reassessed
Annals of Internal Medicine 101: 63-73
- 4 – Ehlers S. M., Zaske D. E., Sawchuk R. J., (1978)
Massive Theophylline Overdose
Jama, 240, 474-75
- 5 – Ehlers S.M. (1983)
Clinical Management of poisoning and drug overdose
Editeurs Haddad and Winchester. W. B. Saunders Company.
- 6 – Ellenhorn M. J., Barceloux D. G., 1988
Medical Toxicology. Elsevier
- 7 – Fleetham J. A., Ginsburg J. C., Nakatsu K., et al. (1979)
Resin Hemoperfusion as Treatment for Theophylline-induced Seizures
Chest, 75: 741-2
- 8 – Gal P., Miller A., Mc Cue J. D., (1984)
Oral Activated Charcoal to Enhance Theophylline Elimination in an Acute Overdose,
Jama 251: 3130-31
- 9 – Hetzel W., Molitor H., (1992)
Epileptische Anfälle unter oraler Theophyllin-Behandlung, ANIM Göttingen 30.1-1.2.92 Abstracts p 29
- 10 – Jacobs M. H., Senior R. M., Kessler G. (1976)
Clinical Experience with Theophylline Relationships Between Dosage, Serum Concentration and toxicity
Jama 235 1983-86
- 11 – Lawyer C., Aitchison J., Sutton J., Bennett W., (1978)
Treatment of Theophylline Neurotoxicity with Resin Hemoperfusion
Ann. Int. Med 88: 516-517
- 12 – Olson K. R., Benowitz N. L., Woo O. F., POND S. M., (1985)
Theophylline overdose: acute single ingestion versus chronic repeated overmedication
Am. J. Emerg. Med. 3: 386-94
- 13 – Russo M. E. (1979)
Management of Theophylline Intoxication with Charcoal-Column hemoperfusion
N. Engl. J. Med. 300: 24-26
- 14 – Schiff G. D., Hegde H. K., La Cloche L., Hryhorczuk D. O., (1991)
Inpatient Theophylline Toxicity : Preventable Factors
Ann. Int. Med. 114 : 748-753
- 15 – Sessler C. N., (1990)
Theophylline Toxicity : Clinical Features of 116 Consecutive Cases
Am. J. of Med., 88 567-576
- 16 – Skinner M. H., Lenert L., Blaschke T. F., (1989)
Theophylline Toxicity Subsequent to Ranitidine Administration
Am. J. of Med., 86: 129-132
- 17 – Woodcock A. A., Johnson M. A., Geddes D. M., (1983)
Theophylline prescribing, Serum concentrations, and Toxicity
The Lancet 2: 610-613
- 18 – Yarnell P. R., Chu N. S., (1975)
Focal seizures and aminophylline
Neurology 25: 819-822
- 19 – Zwillich C. W., Sutton F. D., Neff T. A., et al. (1975)
Theophylline-Induced Seizures in Adults
Ann. of Inter. Med 82: 784-787

P H I L I P S

L a D i m e n s i o n P h i l i p s

M E D I C A L

a u s e r v i c e

S Y S T E M S

d e l a m é d e c i n e

PHILIPS LUXEMBOURG S.A.
Division Professional Systems
19-21, route d'Arlon
L-8009 Strassen
Tél 44 38 38-1



PHILIPS

Doctors' attitudes towards patients who smoke and opinions on the role of the medical profession in policies to control tobacco use

INTRODUCTION

Luxembourg is the smallest country of the European Community. It has a population of 370.000 inhabitants, of which 670 physicians and 282 dentists. Luxembourg has an important tobacco trade, and a great export surplus because of low local taxation on tobacco. The prevalence of smoking in the population was 34 percent in 1988: 38% in men and 30% in women, while 22% of the physicians in the country were found to be current smokers.(1)

The Luxembourg Association against Cancer, ALCC, carried out surveys into smoking and health in health professionals in early 1987 and in 1991. The results of the survey carried out by ALCC in 1991 amongst physicians and dentists are presented in this paper.

In autumn 1989 the European Communities group "Europe against Cancer" carried out a survey into diverse aspects of cancer prevention that showed that the Luxembourg physicians then occupied a middle position amongst physicians from other EC countries, Spain having the highest prevalence of smoking in physicians (45%) and the United Kingdom the lowest i.e. 10 percent. In 1988, 28% of Luxembourg physicians were self-reported smokers of cigarettes, while 8% smoked pipe and/or cigars (2, 3). While 22% of Luxembourg physicians had stopped smoking, 42% of them had never smoked at all. Only in Portugal were there fewer physicians who had stopped smoking: only in the United Kingdom were there more physicians who had never smoked than in Luxembourg (i.e. 54%)(3).

These results however were based on a very small sample and upon quite a limited number of variables. In view of a thorough preparation for World No Smoking Day 1992, the ALCC therefore

decided to carry out a larger survey, measuring all variables needed for a sound contribution to an effective tobacco control policy in the country.

METHOD

In 1991, all members of the Association des Médecins et Médecins-Dentistes received a postal survey pertaining to smoking behaviour, risk-perception, attitudes towards treatment of the smoking patient and opinions on tobacco control policies. This questionnaire included core variables recommended by the World Health Organization and was developed by ECTC (4, 5). From physicians, 319 questionnaires were received in return (response rate 45%), from dentists 101 forms (response rate 36%). The average age of the physicians was 44, of the dentists 39. Because of the small number of female doctors in Luxembourg (15% in physicianry and 18% in dentistry), no breakdowns by gender are shown. In the physician group, 44% are general practitioners and 56% specialists in one or more of the specialities which exist in the country.

RESULTS

Smoking Behaviour

Both amongst physicians and dentists, over 4 out of 10 have never smoked in their lifetime. Out of the 57%, respectively 56% who have ever done so, the large majority, respectively 74% and 69% of the total groups stopped smoking. The current prevalence of smokers in physicians and dentists is down to 12 and 26% respectively. Amongst physicians, there appears to be three times as many occasional smokers as amongst dentists (5%) where daily smokers prevail (14%). Both for physicians and for dentists, the most important reasons not to smoke were to protect your health, not to impose upon others and to avoid being dependant. The average age to start smoking in both professional groups was slightly over 18 years. Almost all Luxembourg health professionals claimed they worried about the harmful effects of smoking on their health.

Attitudes towards the patient

Two thirds of physicians, but only 12% of dentists ask patients systematically whether they smoke or not; 9 out of 10 health professionals do not permit smoking in the waiting room.

In all cases physicians provide advice on how to stop smoking more frequently than dentists do. In an asymptomatic stage, only 42% of physicians and 28% of dentists give

advice to the patient who smokes. As to their experience with methods for stopping smoking, half of physicians and 87% of dentists indicated to have no experience whatsoever. Most health professionals limit themselves to (verbal) advice; only 29% of doctors and 8% of dentists refer to a method or program. Both physicians and dentists agree with the statement that were they able to propose a successful method for giving up, they would convince their patients to stop smoking: only 20% of physicians and 17% of dentists claim to disagree or "not to know" whether they would be able to convince their patients. However, both physicians (49%) and dentists (56%) consider that their knowledge of ways to help their patients to stop smoking is insufficient.

Exemplary Role.

Over 8 out of 10 physicians (88%) and dentists (82%) think doctors should set the example by not smoking; only 3 and 5 percent disagree respectively. Over 9 out of 10 disagree with the statement that it does not matter whether a health professional (or "member of the medical profession") smokes or not as long as he or she provides sound advice to his or her patients. Both professional groups, but especially physicians want to serve as an example to their patients and children, but much less to their colleagues (25% of physicians and 16% of dentists agree).

Tobacco Control Policies

There is a far-reaching consensus between physicians and dentists on aspects of tobacco control policy. A tobacco advertisement ban is largely supported, as is the prohibition of smoking in public places. A substantial price increase is disapproved of by only 1 in 5 health professionals. There is strong support for a ban on tobacco sales to minors. Special training to help patients to stop smoking is welcomed by 71% of physicians and 75% of dentists in Luxembourg, of which only 17% and 12% disagree respectively.

New Products

All health professionals, except 10 doctors and 5 dentists, know about the existence of smokeless tobacco. Only one person in each professional group considers it to be harmless: 85% of physicians and 82% of dentists consider smokeless tobacco to be as (very) dangerous to the health. The sale of smokeless tobacco ought to be prohibited, according to 54% of physicians and 52% of dentists in Luxembourg.

Concluding

It can be said that there is a rapid decrease in the prevalence of smoking amongst physicians in Luxembourg. For dentists no trend is known yet, but the baseline is low. Physicians seem to be well aware of their actual and potential role in stopping their patients from smoking. Although to a lesser degree than physicians, dentists seem to be in favour of active participation in the country's tobacco control policy. Both groups of health professionals are conscious of the danger of new nicotine dispensing products, and a majority favours their prohibition, as well as the tobacco advertisement ban (6) and other core measures allowing for an effective tobacco control policy in Luxembourg.

Health professionals in Luxembourg have a good chance of helping their country join the United Kingdom and the Scandinavian countries in their leading role to reach the Health for All targets set by the World Health Organization in the year 2000 for an effective cancer prevention by reducing both the prevalence of smoking and the quantity of tobacco consumed by 50 percent.

Docteur Jean-Claude SCHNEIDER

Association Luxembourgeoise contre le Cancer Luxembourg (Grand Duché de Luxembourg)

Dr Hans P. ADRIAANSE

European Consultancy on Tobacco Control
Maastricht (Netherlands)

REFERENCES

¹ Schneider JC, A Look at the Fight against smoking in the smallest country of the European Community: Luxembourg. in: Durs-ton B. & Jamrozik K. (Eds) Tobacco & Health 1990: the Global War, Proceedings of the 7th World Conference on Tobacco or Health, Perth WA, 1990, 258-259

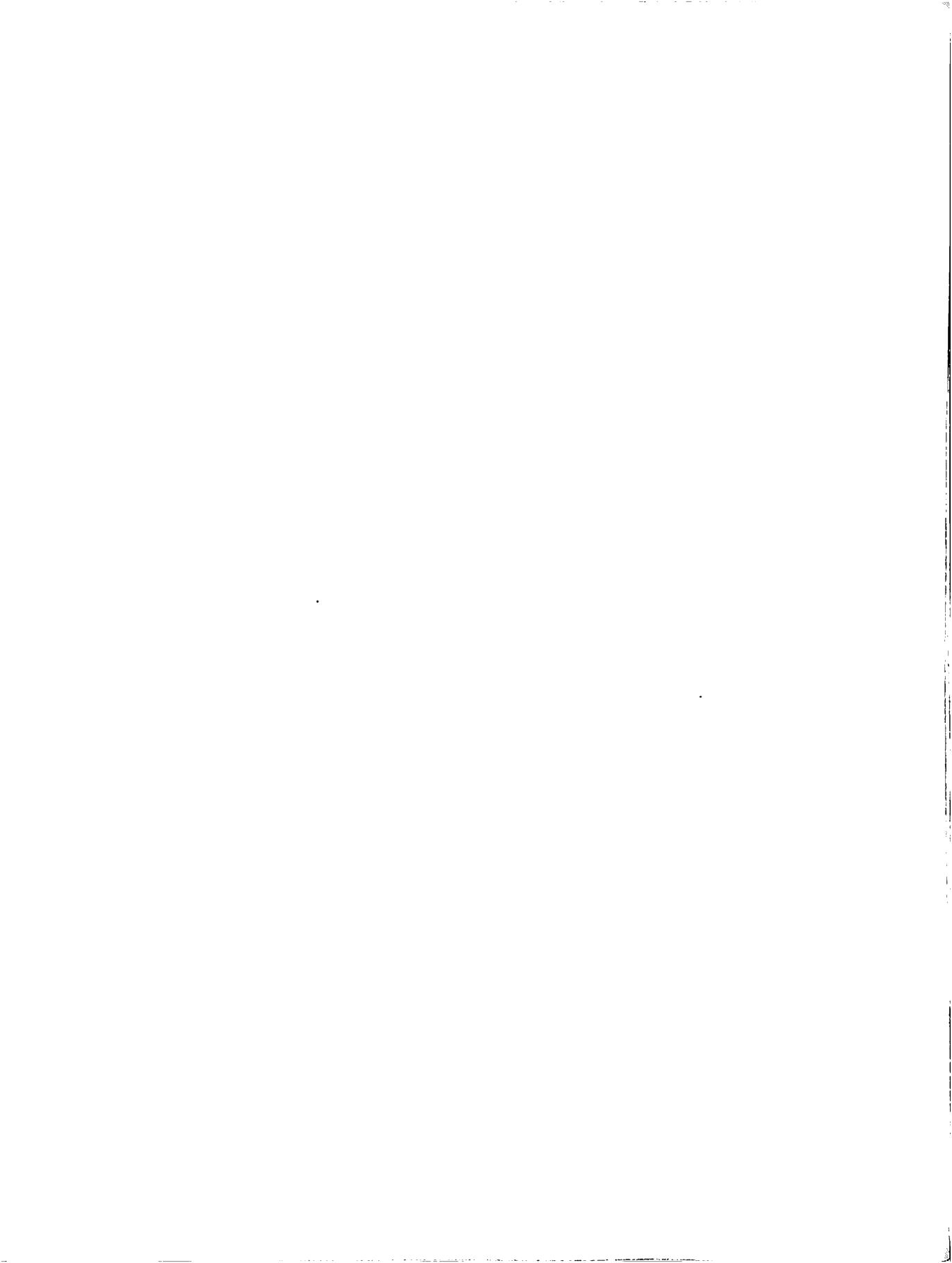
² Rabier JR, Le médecin généraliste et la prévention du cancer, EC, Brussels, 1989

³ Adriaanse H., Van Reek J & Rabier JR, Rookgedrag van Nederlandse huisartsen in de periode 1983-1988. Nederlands Tyd-schrift voor Geneeskunde 1990 (vol 134); 31:1502-1505

⁴ Health professions and Tobacco Control Questionnaire, ECTC, Maastricht, 1988

⁵ World Health Organization. Guide-lines for the conduct of tobacco smoking sur-veys among health professionals. WHO/SMO 84.1, Geneva, 1984

⁶ Adriaanse H. & Van Reek J, Euro-peans favor tobacco advertisement ban. To-bacco Control International Journal 1992 (1); 1: 57



**LA PROCHAINE
SÉANCE DE COMMUNICATIONS**

de la Société des Sciences Médicales aura lieu le mercredi 24 novembre 1993 à la Domus Médica, rue de Vianden à Luxembourg.

Tous les membres qui ont l'intention de présenter un sujet d'une durée de 10 mn sont invités à en communiquer le titre avant le 15/9/1993 au rédacteur, le Docteur M. Dicato, Département d'Hématologie-Cancérologie, Centre Hospitalier de Luxembourg, L-1210 Luxembourg.



Ledertrexate*

Ledervorin*

PIPCIL*

CYANAMID BENELUX S.A./N.V.
Rue du Bosquet 15 - 1348 Louvain-la-Neuve - Tel. 010/47.17.11 - Fax 010/47.18.70

Livres

Conférence d'Enseignement 1992 n° 42

Éditée par: Expansion scientifique française, 15, rue St-Benoît, Paris VI,

n° ISBN 2-7046-1402-4

ISSN 0338-3849

L. SCHUMAN

Les conférences d'enseignement tome n° 42 de 1992 concerne les chapitres suivants :

I - LE COMPLEXE DE L'ÉPAULE ET LES MEMBRES SUPÉRIEURS:

- 1) Le concept biomécanique de l'épaule par le professeur F. BONNEL.
- 2) Les syndromes canaux du membre supérieur par le professeur A.O. NARAKAS.
- 3) Les malformations congénitales de la main: quelques progrès techniques récents, par le professeur A. GILBERT.
- 4) Restauration of elbow flexion by tendon or muscle transfert, par le professeur WOOD de la Mayo Clinic.
- 5) Les lésions traumatiques de l'appareil extenseur, par le professeur F. ISELIN.
- 6) l'appareillage du membre supérieur de l'enfant, par le Dr D. PILLIARD.

II – CHIRURGIE DU COTYLE DYSPLASIQUE CHEZ L'ADULTE, PAR LE PROFESSEUR A. DUQUENNOY.

La chirurgie conservatrice des nécroses de la tête fémorale, par le professeur P. GALLINARO.

III – LES LÉSIONS DES MÉNISQUES DU GENOU:

- Traitement actuel, par le professeur R. P. JAKOB de l'Université de Bern
- Le traitement des fractures ouvertes de jambe avec dégâts cutanés majeurs, par le professeur PH. VICHARD.

IV – PATHOLOGIE DU PIED:

- Métatarsalgies, par le professeur J.-P. DELAGOUTTE

V – PROGRES RÉALISÉS PAR L'INSTRUMENTATION DE LUQUÉ ET SES VARIANTES:

- Le cadre de Hartshill, par le professeur M. ONIMUS de Lyon.

VI – CHIRURGIE DES TUMEURS OSSEUSES:

- Le sarcome d'Ewing, par le professeur G. FILIPE et le professeur B. TOMENO.

- La chirurgie conservatrice après résection de tumeur maligne primitive du membre inférieur, par le professeur F. LANGLAIS.

- Les allogreffes osseuses: aspects fondamentaux et techniques de conservation en 1992, par le professeur B. LOTY.

- Les substituts osseux, par le professeur J.-P. DELAGOUTTE

VII – RECHERCHE CLINIQUE ORTHOPÉDIQUE:

- Méthode rétrospective et prospective, par le professeur C. H. RIVARD de l'Université de Montréal (Canada).

I-1) Le Concept Biomécanique de l'épaule analyse les éléments de pathologie dégénérative et de l'épaule du sportif qui sont fondés sur le disfonctionnement des couples d'action dans les 3 plans de l'espace.

Si les techniques chirurgicales sont très diverses (Neer, Patte, Mansat), il est vraisemblable que dans les années à venir, une meilleure connaissance du comportement mécanique de l'épaule aboutira à une gestion des différents couples musculaires dans un but de prévention ou d'adjuvant thérapeutique comme alternative à certaines techniques chirurgicales.

Voilà les prémisses de l'auteur qui analyse ensuite l'anatomie fonctionnelle de l'épaule prenant en considération le complexe ostéo-articulaire avec ses articulations sterno-costo-claviculaires, acromioclaviculaires, scapulo-humérales pour passer ensuite aux espaces de glissement inter-scapulo-thoracique, au rôle de la bourse sous-acromio-delloïdienne et pour passer ensuite au complexe musculaire qui détermine le raccordement au tronc.

Ces éléments de raccordement extra-articulaires se disposent sous la forme d'une pyramide tronquée à base axiale médiane spinale et à sommet latéral axillaire.

Les parois de cette pyramide sont en-dedans le muscle grand dentelé, en arrière les muscles trapèzes et rhomboïdes, en avant le muscle grand pectoral, en haut le muscle sus-épineux et élévateur de l'omoplate (angulaire de l'omoplate), en bas le muscle grand dorsal.

Ce muscle assure la fixation de l'omoplate permettant la mise en action de l'articulation scapulo-humérale qui se déplace sur un socle relativement stable.

Au niveau de l'articulation scapulo-humérale, on retrouve le même système de stabilisation sous la forme d'une pyramide tronquée à base scapulaire et à sommet huméral.

Les faces antérieures, externes et postérieures sont limitées par le deltoïde, la face interne est limitée par le muscle coraco-brachial.

L'épaule en mouvement avec l'étude des couples de rotation tri-dimensionnelle et les fonctions stato-dynamiques des muscles:

L'illustration de la rotation tri-dimensionnelle se fait par l'analyse du mouvement de l'abduction et ensuite le mouvement d'abaissement dans le plan sagittal.

«Dans la première phase, les mouvements d'abduction de la position de référence pouce en avant, paume en dedans, à la position angulaire à 180°, aboutit à la paume de la main en dehors, paume et pouce en avant.

La deuxième phase avec déplacement sagittal du membre, lors de l'abaissement, aboutit à la paume en dehors pouce en arrière.

L'analyse objective de ce déplacement est fondée sur un mouvement successif de rotations interne et externe, définie par Mac Conai de Diadochodal».

Les muscles moteurs de l'omoplate sont au nombre de 6 avec le rhomboïde, l'angulaire de l'omoplate, le trapèze, le grand dentelé, le petit pectoral et accessoirement l'omohyoidien.

Les muscles moteurs de la clavicule sont au nombre de 2 avec les muscles sous claviers et sterno-cléido-mastoldiens. Les muscles moteurs de l'humérus sont au nombre de 11 avec les muscles deltoïdes, grand pectoral, sous-scapulaire, sus-épineux, sous-épineux, petit rang, grand rang, grand dorsal, coraco-brachial, longue portion du biceps et longue portion du triceps.

L'auteur préconise une classification qui tient compte de toutes les articulations et distingue ainsi 5 groupes musculaires, muscles à plusieurs fonctions dont les muscles suspenseurs, abaisseurs, abducteurs, rotateurs internes et rotateurs externes, antépulseurs et rétropulseurs.

L'auteur présente ensuite une analyse du mouvement de circumduction qui est la résultante de plusieurs déplacements dans les 3 plans de l'espace avec dans le plan frontal : abduction-adduction, dans le plan sagittal : flexion-extension (antépulsion-rétropulsion) et dans le plan horizontal : rotation interne-rotation externe.

Toute cette étude aboutit à la recherche des centres de rotation de l'épaule. L'auteur de conclure : pris dans son ensemble, le centre de rotation a été défini comme *variable* depuis l'apophyse coracoïde vers le bord spinal de l'omoplate puis le bord axillaire. La concentration d'insertion d'éléments sur l'apophyse coracoïde est pour nous une preuve tangible de son rôle comme centre de tout le complexe de l'épaule. Elle est un élément essentiel de l'accordement à la fois statique et dynamique de toute l'épaule.

Incidences cliniques avec une classification des tendinopathies mécaniques de surcharge et leur état lésionnel:

- stade oedémateux
- stade hémorragique et fissuraire
- stade III nécrose et aspect dégénératif mucoïde
- stade IV micro-rupture ou rupture franche.

Pour l'auteur, l'apparition de calcifications intra-tendineuses relève de l'interprétation d'un stade cicatriciel de micro-fissures se réparant sous forme de cicatrisation avec précipitation calcique selon les conditions physico-chimiques locales.

En cas de conflit acromio-trochitérien, donc secondaire à un asynchronisme musculaire qui aboutit à une ascension de la tête humérale au contact à la face inférieure du trochiter et du liga-

ment acromio-coracoïdien, cette phase de conflit est parfaitement réversible, si grâce à la *rééducation on parvient à rééquilibrer les actions entre les muscles ascensionnels et les muscles abaisseurs.*

C'est le rôle prépondérant de la kinésithérapie par décoaptation de l'épaule. L'intervention d'acromioplastie de Neer a pour but d'enlever le conflit avec son épine irritative, douloureuse, mais laisse persister le déséquilibre musculaire en l'absence de rééducation kinésithérapique appropriée.

A la suite de la rupture de la coiffe des rotateurs, et en cas de chirurgie, la rééducation kinésithérapique jouera efficacement son rôle sur les abaisseurs longs de la tête humérale.

En cas d'épaule instable antérieure ou postérieure, la recherche d'une meilleure synchronisation, les actions musculaires s'imposent sur le plan kinésithérapique avec parfois l'aide de l'analyse électromyographique afin d'aboutir à une voie thérapeutique logique et en cas d'insuffisance par ces moyens, il y a lieu d'avoir recours à la chirurgie stabilisatrice complémentaire.

La bibliographie concerne 20 articles dont 6 sont datés entre 1980 et 1988, donc les plus récents cités.

I-2) SYNDROMES CANALAIRES DU MEMBRE SUPÉRIEUR:

Le professeur NARAKAS nous transmet à travers cet article son expérience journalière vécue à sa clinique avec une analyse globale de 5 456 cas et nous présente même une comparaison de sa série avec une autre série de 4 958 cas.

Cet article présente donc l'intérêt essentiel d'une expérience avec des résultats concrets et une documentation iconographique parfaite.

Le chapitre de la patho-physiologie de la compression est une mise au point des plus modernes. Les syndromes canaux passés en revue sont: le nerf supra-scapulaire, le syndrome du canal quadrilatère de Velpeau, la neuropathie du nerf du grand dentelé, la compression du nerf musculo-cutané, la compression du pédicule vasculo-nerveux *axillaire*, ensuite l'auteur passe en revue les compressions canaux du nerf radial, puis la cheiralgie parasthésique, puis les syndromes du tunnel cubital, les compressions du nerf médian, puis les anomalies vasculaires proximales, puis le processus supra-condylien et arcade de Struthers. La compression en dessous de l'expansion bicipitale, le syndrome du rameau interosseux, le syndrome du nerf inter-osseux antérieur, le syndrome du canal carpien et le syndrome de compressions étagées.

Il s'agit d'un article très détaillé, relatant une expérience vécue, d'où aussi tout l'intérêt de l'étude en fin de chapitre des associations entre diverses neuropathies sur 1536 cas.

La confrontation entre l'élément anatomique et l'élément de révision opératoire apporte au lecteur une expérience riche et inépuisable pour le domaine clinique journalier.

I-3) MALFORMATIONS CONGÉNITALES DE LA MAIN:

Quelques progrès techniques récents, par le professeur GILBERT de Paris.

L'auteur passe en revue les syndactylies des parties molles, les syndactylies osseuses, la main-botte, la duplication des doigts, l'aplasie, la maladie amniotique, la phalange delta, la main en

fourche et la synostose radiocubitale pour laquelle dans un tableau synoptique il nous rappelle l'âge habituel de l'intervention dans ces quelques malformations. Suivent ensuite avec une iconographie très précise, parfaitement documentée, les cas cliniques à traiter avec une analyse soigneuse des résultats fonctionnels.

Des détails pratiques tels la remarque: «GOLDBERG et WATSON puis BUCK GRAMCKO et PEREIRA, ont bien montré l'importance de la conservation du périoste. Ils ont aussi montré que la croissance ultérieure de la phalange transplantée dépend de la transplantation. BUCK GRAMCKO a fixé à 19 mois l'âge limite pour obtenir une croissance quasi-assurée. Après cet âge, cela reste possible mais hasardeux. La mobilité peut être tout à fait acceptable lorsque l'articulation métacarpo-phalangienne est restituée.» Il s'agit ici de mises au point bibliographiques, citant des auteurs aux expériences bien établies comme GOLDBERG en 1982 et BUCK GRAMCKO en 1990.

Cette mise au point d'actualité impose une lecture à tous ceux confrontés au traitement des malformations congénitales de la main. Une bibliographie de 32 auteurs suit l'article. 20 articles se situent entre 1980 et 1991.

I-4) L'ARTICLE DU PROFESSEUR WOOD SUR LA RESTAURATION DE LA FLEXION DU COUDE PAR TRANSFERT TENDINEUX OU MUSCULAIRE est une mise au point très bien documentée à la fois d'anatomie, de clinique. Elle se situe dans le contexte de la chirurgie multidisciplinaire de la réhabilitation des malades paralysés faisant intervenir les médecins de médecine physique, les neurologues, les neurochirurgiens, les spécialistes en chirurgie orthopédique, afin d'aboutir à un consensus de réhabilitation dont bénéficie un malade handicapé.

L'auteur insiste sur toutes les considérations faisant intervenir le choix du muscle donneur afin que nulle autre fonction des articulations proches ou distantes ne soit perturbée par le transfert.

La bibliographie comporte 35 références dont 18 se situent entre 1980 et 1989.

I-5) LÉSIONS TRAUMATIQUES DE L'APPAREIL EXTENSEUR DES DOIGTS:

Le chapitre est exposé de façon magistrale par le professeur F. ISELIN. L'auteur passe d'abord en revue les caractéristiques anatomiques fondamentales de l'appareil extenseur, le système de vascularisation et les zones topographiques, ensuite l'aspect physiologique puis les aspects chirurgicaux pour les différentes zones mentionnées.

Les cas opérés concernent les cas urgents et les cas anciens et à chaque cas une technique chirurgicale appropriée est documentée.

La bibliographie comporte 11 références se situant entre 1977 et 1986.

I-6) L'APPAREILLAGE DU MEMBRE SUPÉRIEUR DE L'ENFANT

Le Dr D. PILLIARD présente cet article d'après les points de vue: quand faut-il appareiller, quel type d'appareillage envisager et comment organiser l'appareillage. Il s'agit d'un article fort bien documenté du point de vue iconographique montrant de multiples exemples de tous les types prothétiques y inclus la main

myoélectrique avec une référence bibliographique de 18 articles dont 15 se situent entre 1983 et 1991.

II - LE PROFESSEUR DUQUENNOY TRAITE LE CHAPITRE DE LA CHIRURGIE DU COTYLE DYSPLASIQUE CHEZ L'ADULTE.

Cet article met d'abord en évidence la façon de procéder pour aboutir à un bilan de dysplasie cotyloïdienne aussi complet que possible avec des examens radiographiques standards, le scanner, l'arthroscanner et l'IRM.

Le traitement chirurgical comporte une revue des techniques arthroplastiques par butée, ensuite l'ostéotomie de Chiari et les interventions de réorientation du cotyle par les ostéotomies juxta-cotyloïdiennes puis les ostéotomies péri-acétabulaires de réorientation de type Salter, des doubles ostéotomies péri-acétabulaires puis des triples ostéotomies péri-acétabulaires comme celles du professeur du TONNIS ou alors plus récemment encore (1988), celles du professeur GANZ de Bern.

Ce type d'ostéotomie est réalisé par une seule voie d'abord, respecte la vascularisation cotyloïdienne et respecte la colonne postérieure du cotyle et le détroit supérieur et est solidement fixé par des vis.

L'auteur présente ensuite une étude détaillée des indications thérapeutiques d'après d'une part les critères de l'importance de l'arthrose qu'il définit en stade O, I, II, III et IV et en analysant ensuite les éléments de la dysplasie cotyloïdienne, les éléments de la déformation de la tête tout en considérant la congruence tête-cotyle, les états de dysplasie cotyloïdienne et coxa valga puis les lésions du bourrelet et du rebord du cotyle qui se situent dans le cadre de la dysplasie cotyloïdienne avec toit cotyloïdien insuffisant sur hanche congruante.

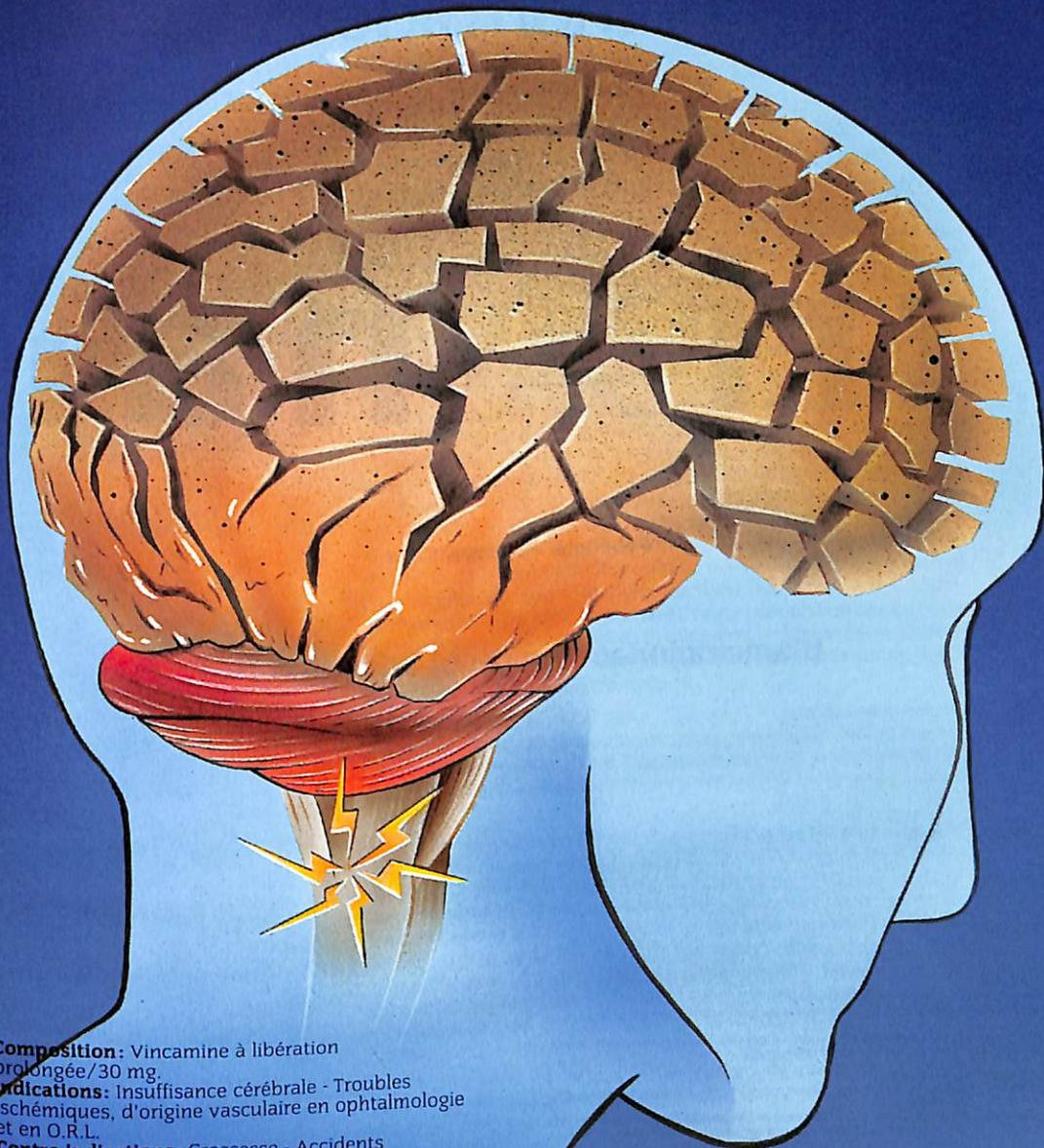
Dans ses conclusions, l'auteur signale la place que garde la butée. Dans le traitement de la dysplasie modérée sur tête en place, sans arthrose radiologique ou avec arthrose débutante du sujet de moins de 45 ans. Il a pu observer des résultats favorables sur 15 ans d'évolution post-opératoire.

Pour l'auteur, l'ostéotomie de Chiari est indiquée dans les dysplasies majeures à angle négatif avec arthrose débutante ou au stade II alors que les stades III et IV peuvent encore tirer un bénéfice de ce type d'intervention sur une évolution de 10 à 15 ans.

Les ostéotomies de réorientation donc triple ostéotomie péri-acétabulaire sont récentes. «Le temps et la publication de résultats à long terme aideront à en préciser les indications». Parmi les éléments récents, «soulignons l'intérêt de l'analyse tridimensionnelle de la dysplasie cotyloïdienne et la fréquence des bourrelets cotyloïdiens, source éventuelle d'échec quand elles sont négligées».

L'auteur présente d'ailleurs dans son article toute son expérience personnelle soulignée par deux publications dont 70 cas opérés selon la technique de Chiari. La bibliographie fort riche et fort bien documentée du point de vue références internationales, cite surtout des articles concernant les résultats à long terme de 57 auteurs.

Le professeur GALLINARO expose un chapitre sur la chirurgie conservatrice des nécroses de la tête fémorale dont surtout le forage décompressif et l'ostéotomie alors que l'auteur ne fait que citer le deuxième groupe de chirurgie comprenant le forage



Composition: Vincamine à libération prolongée/30 mg.

Indications: Insuffisance cérébrale - Troubles ischémiques, d'origine vasculaire en ophtalmologie et en O.R.L.

Contre-indications: Grossesse - Accidents cérébraux vasculaires au stade aigu - Tumeurs et hyperpression intracrânienne.

Effets secondaires: Rares cas de nausées et de rougeurs de la face.

Précautions: Ne pas croquer les microgranules.

Délibéré sur ordonnance médicale.

*Will-Pharma
luxembourg*

35 rue d'Anvers
L-1130 Luxembourg

OXYGERON®

hémorroïdes

triAanal[®]

Pommade - Suppositoires

triamcinolonacetonide et lidocaine HCl

Indications:

Traitement symptomatique des hémorroïdes.
En outre, la pommade peut être utilisée dans le traitement de l'eczéma anal, et du prurit anal.

Il ne faut pas perdre de vue des mesures telles que la prévention de la constipation, la sclérose des hémorroïdes, voire l'intervention chirurgicale.

Posologie et mode d'emploi:

Pommade: Une à trois applications par jour, sur les régions irritées et les hémorroïdes externes.

Suppositoires: Un suppositoire, une à deux fois par jour, en cas d'hémorroïdes internes. Des doigtiers sont fournis avec les suppositoires pour permettre une application hygiénique.

Il est recommandé de se laver soigneusement les mains avec du savon avant et après chaque application.

Le traitement sera en général de courte durée et ne dépassera pas quatre semaines. Ne pas utiliser chez des enfants de moins de 12 ans.

Contre-indications:

- Absolues: Tuberculose - Infections bactériennes ou mycotiques - Herpès génital - Hypersensibilité à l'un des composants. Grossesse.
- Relatives: Enfant de moins de 12 ans.

Effets indésirables:

- Rares réactions d'hypersensibilité.
- En début de traitement, le patient peut ressentir une légère sensation de brûlure. Parfois, on observe des démangeaisons, un accroissement du ténésme et des sécrétions. Un effet laxatif, mais parfois aussi de la constipation, peuvent se manifester.
- Il existe un risque d'atrophie cutanée lors de l'usage d'associations contenant des corticostéroïdes.
- Retard de cicatrisation par les corticoïdes.
- En cas de traitement prolongé, ou sur des surfaces de peau très étendues, des effets systémiques pourraient se manifester: suppression de l'axe hypothalamo-hypophys-surrénal (triamcinolone), excitation du système nerveux central, bradycardie et hypotension, arythmies (lidocaine).

Délivrance:

pommade: libre
suppositoires: sur ordonnance médicale

*Will-Pharma
luxembourg*

35 rue d'Anvers
L-1130 Luxembourg

avec transplantation de greffe du péroné, greffe vascularisée ou non, ou alors le curetage avec greffe spongieuse ou alors le curetage avec greffe-ciment.

L'auteur en vient aux conclusions : «sur la base de l'expérience de près de 20 ans, le forage est l'intervention de choix au stade I et II de Ficat.

Au stade II et III de Ficat, l'indication de choix est une ostéotomie pour mettre en charge le secteur postérieur de la tête fémorale.

L'auteur présente une bibliographie de 30 références dont 27 se situent entre 1980 et 1991.

Le professeur JAKOB de Berne expose dans son article concernant les lésions du ménisque du genou et le traitement actuel, d'abord tous les signes cliniques, ensuite les résultats obtenus par imagerie dont l'arthrographie, l'arthroscanner mais surtout l'imagerie par résonance magnétique. Une iconographie démontre et documente les différents stades lésionnels en IRM. Les techniques de suture sont bien exposées, bien documentées dans cet article qui parle aussi de cas limites comme par exemple l'attitude à opter vis-à-vis de la ménisco-calcinose.

L'auteur qui a développé une technique et une instrumentation spécifique de suture méniscale passe ensuite en revue avec une iconographie parfaite sa méthode avec des détails techniques précis, clairs et des résultats aboutissant aux considérations des développements actuels et futurs. Suit une bibliographie riche de 57 articles concernant toutes les considérations de lésions méniscales et allant de 1927 à 1992. Il s'agit d'un article fort bien documenté présentant de multiples détails techniques et surtout des précisions quant aux éléments de décision dans le traitement des lésions méniscales avec une appréciation par de nombreux auteurs concernant le choix entre l'excision ou la réparation avec les éléments de référence tels l'âge, l'arthrose et le degré d'activité physique du malade.

Le professeur VISCHER traite le chapitre des fractures ouvertes de jambe avec dégâts cutanés majeurs. L'intérêt de l'article est celui de l'indication d'une couverture cutanée immédiate associée à la place croissante et déterminante de la stabilisation interne.

Cette conférence expose clairement les définitions concernant les dégâts cutanés majeurs d'après la classification de J. CAU-CHOIX, J. DUPARC et P. BOULEZ. Cette classification a pour seul défaut de ne pas permettre de comparaison par rapport aux classifications internationales en cours telle la classification de l'AO avec le système IMT-NV permettant alors d'aboutir aux classifications du «Mangled extremity severity score» permettant une comparaison internationale entre les résultats obtenus pour des degrés de pathologie classés d'après les mêmes critères.

Mis à part cette remarque, cette conférence présente le grand avantage de démontrer l'évolution de l'appréciation et du traitement de ces fractures difficiles à travers 4 périodes pour aboutir à une attitude actuelle avec même une critique de celle-ci.

L'auteur passe ensuite en revue l'étude clinique avec les examens complémentaires, les formes anatomo-cliniques et le traitement par le parage ainsi que par les méthodes de stabilisation osseuse. Les méthodes de couverture cutanée sont passées en revue de façon très détaillée et l'auteur ajoute ensuite une étude

des cas opérés avec des tableaux très détaillés concernant la méthode utilisée, ses complications et ses temps de consolidation.

L'auteur discute d'une part tous les efforts à entreprendre à sauver in extremis un membre inférieur et expose d'autre part les lésions dont le résultat, malgré un essai de réparation, risque d'exposer les blessés à l'amputation en raison de troubles trophiques sous forme d'ulcère ou bien alors sous forme d'insensibilité de la plante du pied.

Remarque : l'auteur est partisan de la méthode du clou creux alésé verrouillable. Il n'expose pas les avantages du clou non alésable mais verrouillable comme alternative. Il rend attentif au problème et au risque élevé infectieux quand on passe du fixateur externe au système de l'enclouage verrouillé ou non. La bibliographie comporte 26 articles datés de 81 à 92.

Le professeur DELAGOUTTE expose une conférence concernant les métatarsalgies. Celle-ci comporte des aspects biomécaniques, une étude clinique approfondie tenant compte des différentes étiologies inflammatoires, neurologiques, traumatiques, vasculaires et congénitales avec un chapitre de diagnostics différentiels concernant l'exostose basi-phalangienne, l'ostéochondrite de Freiberg, la maladie de Morton ainsi que le syndrome du 2^e rayon. Pour le chapitre du traitement, une courte partie est dédiée au traitement conservatoire orthopédique et de rééducation fonctionnelle, suit ensuite le chapitre du traitement chirurgical avec d'une part les possibilités d'intervention sur les transplantations tendineuses notamment de l'appareil extenseur mais surtout les interventions osseuses par ostéotomie sous différentes formes et déterminant d'une part le raccourcissement pur et simple par recul de longueur et d'autre part des ostéotomies avec relèvement raccourcissement et des ostéotomies en chevron. L'auteur dans sa série obtient des résultats bons et très bons dans 80% des cas car le risque de ces techniques opératoires est d'exposer au syndrome post-ostéotomie métatarsienne qui détermine une hyperpression post-opératoire sur les têtes des métatarsiens soit avoisinants ou alors sur celles des têtes du premier et du cinquième.

La seule critique à formuler concernant cette conférence est celle de négliger l'exigence de clichés pré-opératoires en défilé des têtes métatarsiennes et de confronter les résultats pré-opératoires aux résultats post-opératoires concernant les ostéotomies énumérées.

La bibliographie concerne dix travaux s'échelonnant entre 1970 et 1989.

Le professeur ONIMUS expose le traitement des scolioses par l'instrumentation de Luqué y inclus toutes les variantes possibles ainsi que le cadre de Hartshill.

L'auteur de conclure :

«l'instrumentation rachidienne segmentaire a acquis ses titres de noblesse et bien peu imaginerait un retour à l'instrumentation classique de Harrington. Les principales qualités de l'instrumentation de Luqué et surtout de ses dérivés comme le cadre de Hartshill sont d'apporter un compromis entre la rigidité et la souplesse de l'ostéosynthèse rachidienne. L'instrumentation de l'avenir restera segmentaire et elle sera un compromis du meilleur de ce dont on dispose actuellement. Elle saura allier la détraction, la déflexion et la dérotation. La bibliographie comporte 37 travaux des plus récents.

Les Professeurs FILIPE et TOMENO exposent la conception thérapeutique actuelle des sarcomes d'Ewing d'après des considérations d'anatomie pathologique, de circonstance de diagnostic, de l'apport de l'imagerie par la radiologie standard, la tomodynamométrie, la scintigraphie, la résonance magnétique ainsi que l'indication des procédés diagnostic biopsiques, le diagnostic différentiel associé au pronostic des sarcomes d'Ewing.

Le traitement comporte d'une part le chapitre de la radiothérapie, d'une autre part celui de la chimiothérapie et enfin celui de la chirurgie. Ce chapitre comporte deux volets, d'une part la résection tumorale et d'autre part les éléments de la reconstruction permettant le sauvetage du membre. Les auteurs exposent ensuite les protocoles actuels de traitement ainsi que les résultats obtenus et ils exposent des comparaisons pour les résultats des traitements avant l'introduction de la chimiothérapie avec ceux après l'introduction de la chimiothérapie et ce dernier tableau est sous-groupé avec les formes non-métastatiques et puis les formes métastatiques et les résultats obtenus. Les auteurs insistent sur les progrès réalisés grâce à la reconnaissance plus précoce de ces lésions et à leur staging plus précis grâce aux méthodes actuelles de la résonance magnétique, permettant ainsi de mettre au point des thérapies plus judicieuses et plus adaptées. Néanmoins, des questions aussi fondamentales comme: «s'agit-il dans les sarcomes d'Ewing, d'une maladie locale diffusant secondairement ou d'une maladie d'emblée généralisée? Existe-t-il des lésions histologiquement semblables mais biologiquement différentes ayant chacune un pronostic propre? Il n'y a pas actuellement de réponse précise à ces interrogations si importantes pour décider de la thérapeutique. La biologie moléculaire aidera certainement à résoudre des inconnues et peut-être à déboucher sur des nouveaux traitements». La bibliographie très fournie présente 62 références, les plus actuelles.

Le professeur LANGLAIS expose techniques et méthodes de la chirurgie conservatrice après résection de tumeur maligne primitive du membre inférieur. Le conférencier expose d'abord les principes généraux de la chirurgie conservatrice pour passer ensuite en revue les conditions dans lesquelles une chirurgie de reconstruction peut se concevoir avec en détails le rôle de la chimiothérapie et des autres traitements adjuvants. Il passe ensuite en revue les reconstructions du fémur proximales par des prothèses de reconstruction, des prothèses composites et passe ensuite aux reconstructions du fémur distal avec l'emploi des prothèses de type tumoral faites sur mesure en opposition avec les résultats d'arthrodèse, arthrodèse réalisée avec ou sans allogreffe. Il passe ensuite en revue les reconstructions du tibia proximal avec l'emploi de prothèse et de prothèse composite puis les reconstructions diaphysaires et les reconstructions après exérèse du pelvis.

Pour conclure:

– l'amputation peut être évitée à peu près 9 fois sur 10 tout en restant naturellement intransigeant sur le caractère large de la résection tumorale. Une fonction articulaire acceptable est apportée par les prothèses mais elle reste cependant décevante de par:

- 1) la fréquence des descellements chez l'enfant.
- 2) la faible fiabilité du mécanisme articulaire des prothèses de reconstruction du genou.

3) l'insuffisance de la réinsertion musculo-ligamentaire sur les prothèses,

4) la vraisemblable détérioration du scellement des prothèses de reconstruction d'une ou de deux diaphyses.

Concernant les allogreffes l'auteur conclut:

«l'intérêt d'une reconstruction plus biologique à l'aide d'allogreffe paraît donc évident et il est indiscutable au niveau des allogreffes segmentaires, intercalaires. Il apporte un authentique bénéfice fonctionnel dans la mobilité active des prothèses composites de la hanche».

La bibliographie comporte 46 références internationales.

Le professeur LOTY traite ensuite des *aspects fondamentaux et des techniques de conservation en 1992 des allogreffes osseuses*. Tous les aspects sont discutés au décours de cette conférence fort détaillée, fort précieuse, exposant même les aspects médico-légaux et éthiques et la législation la plus récente appliquée en France. Cette conférence mérite pour tous ceux qui sont appelés à s'occuper de ce problème d'allogreffe d'être consultée pour les innombrables détails techniques complétés par une bibliographie de 105 publications des plus récentes.

Le professeur DELAGOUTTE traite les *substituts osseux* en exposant les considérations actuelles en cours concernant le cahier des charges. Les substituts passés en revue sont les céramiques de phosphate de calcium, le collagène, le bope, le ciment acrylique, le plâtre de Paris, les dérivés de l'acide polylactique, le corail.

Cette conférence présente le très grand mérite d'une mise au point d'actualité des substances énumérées. La bibliographie comporte 26 articles des plus récents.

Le professeur RIVARD de Montréal expose les méthodes rétrospectives et prospectives en matière de recherche clinique orthopédique sur l'épidémiologie clinique.

Cette conférence doit intéresser quiconque s'adonne à des études cliniques prospectives et rétrospectives aboutissant à des publications sur le plan national et international.

La thyroïde

1992; 565 pages

Editeur: Expansion Scientifique Française

15, rue Saint-Benoît, Paris VI^e

G. MICHEL
Luxembourg

Le sous-titre de ce traité récemment publié: «de la physiologie cellulaire aux dysfonctions – des concepts à la pratique clinique» indique bien le but de cet ouvrage.

Il s'agit de réactualiser dans un langage moderne mais facilement compréhensible, toutes les données fondamentales sur l'anatomie et la physiologie de la glande thyroïde, les méthodes d'exploration et les moyens thérapeutiques pour pouvoir développer ensuite toute la pathologie thyroïdienne actuellement connue.

Ce traité fait appel à un grand nombre d'auteurs qui sont parmi les plus spécialisés dans un domaine particulier. Malgré la mul-

tiplicité des auteurs, le traité est parfaitement homogène, car heureusement, il utilise toujours le même fil conducteur pour tous les chapitres. Les auteurs rendent accessibles aux lecteurs, notamment dans la partie fondamentale, les notions les plus récentes en utilisant les données de la biologie moléculaire.

La présentation est très claire avec de belles illustrations et des dessins très explicites.

Ce traité devrait constituer un manuel de référence pour tous les médecins s'intéressant particulièrement à la pathologie thyroïdienne.

Transcriptional activation and oncogenicity of SL3-3 Murine Leukemia Virus

B. HALLBERG; Unit for Applied Cell and Molecular Biology, University of Umea, S-90187 Umea, Sweden

Umea University Medical Dissertations, New series No. 311; 1991; 33 pages

Cette monographie traite du mécanisme de la genèse cancéreuse induite par un rétrovirus dit oncogénique. Ce mécanisme est étroitement lié à celui de la régulation de l'expression des gènes.

La régulation génique présente une complexité élevée chez les organismes supérieurs (eucaryotes) et chez les virus qui les infectent. L'auteur résume dans l'introduction les connaissances les plus récentes qui ont pu être accumulées dans ce domaine par la recherche génétique des dernières années. Ainsi, le promoteur est un élément d'ADN qui précède un gène et qui assure l'initiation de sa transcription (démarrage de la synthèse de l'ARN messager), à partir d'un site défini. D'autres éléments régulateurs, agissant à distance, indépendamment de leur orientation, en stimulant la transcription, ont été découverts plus récemment: on les a nommés «enhancers». L'activité stimulatrice est souvent spécifique d'un ou de plusieurs types de tissus donnés. Il a pu être montré que les enhancers sont également impliqués dans l'oncogenèse. Dans les mécanismes de régulation interviennent des protéines régulatrices. Elles reconnaissent et se lient tout d'abord à des séquences nucléotidiques spécifiques des éléments d'ADN régulateurs. Elles agissent ensuite en modulant l'affinité de liaison de l'enzyme de synthèse de l'ARN messager, l'ARN polymérase, au promoteur. L'architecture structurale des protéines régulatrices comporte d'une part un domaine de liaison à l'ADN, d'autre part un domaine d'interaction avec d'autres protéines régulatrices et/ou avec l'ARN polymérase. Les nombreuses coopérations entre ces différentes protéines régulatrices qui mènent à une adaptation de la réponse génétique présentent une étroite similitude avec les réseaux d'interactions protéiques intervenant dans la réponse immunitaire. La réponse génétique à un stimulus donné est pourvue d'une grande flexibilité du fait d'un nombre élevé de combinaisons possibles entre protéines régulatrices. De plus, différents facteurs physico-chimiques de l'environnement intra- et extracellulaire (température, concentration saline, présence d'hormones, ...) peuvent intervenir dans cette régulation en modifiant la structure, et donc l'activité des protéines régulatrices

elles-mêmes. De même, la concentration intracellulaire de ces protéines peut déterminer l'ampleur d'une réponse génétique, qui peut varier d'un type cellulaire à un autre.

L'auteur rappelle également l'existence des oncogènes impliqués dans la division et la différenciation cellulaires. Identifiés d'abord au niveau de rétrovirus oncogéniques porteurs, on sait aujourd'hui que ces gènes sont d'origine cellulaire et on a pu les localiser au niveau chromosomique. La transformation d'une forme peu ou pas active, le proto-oncogène, en une forme active, l'oncogène, le plus souvent par une mutation somatique accidentelle, est dans la plupart des cas liée à l'origine de la prolifération maligne. Cette mutation provoquerait en effet une perturbation soit de l'expression du proto-oncogène, soit de la fonction biochimique de l'oncoprotéine correspondante. Dans le cas des rétrovirus oncogènes non-porteurs (non-aigus), l'oncogénèse serait induite par l'intégration (insertion) du provirus à proximité d'un protooncogène, au niveau du DNA chromosomique de la cellule-hôte. Ce proto-oncogène subirait ensuite une activation par un enhancer présent sur l'ADN viral.

L'auteur décrit ensuite un travail de recherche qui illustre bien les données précédentes. Le virus SL3-3 MuLV (murine leukemia virus) a servi de modèle d'expérimentation. Ce rétrovirus est capable d'infecter certaines lignées de cellules lymphocytaires de souris (la lignée SL3 en l'occurrence), de s'y multiplier (répliquer) et d'induire une prolifération maligne des cellules T (lymphome de cellules T). Le DNA rétroviral ne renferme cependant aucun oncogène. Il est linéaire et comporte à ses extrémités des séquences répétitives de nucléotides appelées LTR (long terminal repeats), dans lesquelles on a pu identifier des régions particulières désignées par «régions U3», renfermant un élément régulateur de type enhancer. Le travail a porté sur cet enhancer, responsable à la fois de l'activation transcriptionnelle, du pouvoir oncogène et de la spécificité tissulaire de ceux-ci. Les séquences d'ADN, ainsi que les protéines activatrices qui s'y fixent, d'origine cellulaire, ont été analysées.

Les résultats du travail confirment que l'enhancer est composé de plusieurs domaines d'ADN (les «enhansons»). Les régions ayant comme motif une séquence répétitive sont responsables de la spécificité tissulaire de l'expression génique, prononcée dans les lymphocytes T. On trouve dans cette région également un élément de réponse à une stimulation par des hormones glucocorticoïdes. D'autres motifs localisés dans les régions flankantes de l'enhancer sont impliqués dans une stimulation moins restreinte, dans une gamme plus vaste de cellules-hôtes. Des facteurs nucléaires NF1, protéines activatrices, interagissant avec une séquence spécifique de la région répétitive, sont importantes pour l'activité de l'enhancer. Le travail a montré que le site de liaison NF1 et l'élément de réponse aux glucocorticoïdes coopèrent lors de l'induction par ces hormones. Un répresseur général de la transcription, l'histone H1, peut se lier au site NF1, en reconnaissant une séquence spécifique très voisine, sinon identique, à celle reconnue par les protéines NF1. Les observations faites suggèrent qu'il y a une compétition entre l'histone H1 et les activateurs NF1 pour la fixation à ce site. Une autre protéine régulatrice, appelée SL3-3 enhancer factor 1 (SEF1), se fixant à deux séquences différentes de la région répétée, a pu être isolée. Les deux sites coopèrent pour stimuler la transcription spécifiquement dans les lignées de lymphocytes T. Dans ce travail, la mutagenèse dirigée, c'est-à-dire l'introduc-

tion artificielle de mutations en des endroits déterminés, a également montré que l'activateur transcriptionnel SEF1 est requis pour la pathologie néoplasique induite par l'infection virale. En effet, des mutations détruisant les sites SEF1 suppriment le pouvoir oncogène en inhibant la fixation de ces protéines à leur site. Par ailleurs, des activateurs SEF1 ont été trouvés en quantités plus élevées dans des extraits de noyaux de lymphocytes T et de cellules d'organes lymphoïdes que dans d'autres tissus. Des sites de fixation SEF1 existent également dans les éléments régulateurs de virus induisant des lymphomes et sarcomes de lymphocytes T, ainsi que dans les éléments régulateurs de gènes cellulaires à expression élevée dans ce type de tissu.

En conclusion, il ressort que la régulation génique et le développement tissulaire normal, tout comme la pathologie oncogène virale, présentant tous une spécificité lymphocytaire, sont les résultats de mécanismes dépendant d'une base commune, à savoir une combinaison déterminée d'éléments d'ADN régulateurs reconnus par des protéines activatrices spécifiques. Ce travail confirme donc bien les données citées dans l'introduction, tout en démontrant une fois de plus à quel point la recherche génétique moderne dispose d'outils efficaces pour élucider les mécanismes profonds de la régulation des gènes et du développement normal et pathogène de la cellule vivante.

M. Pauly
Leudelage

Nutrition du praticien

J. L. Schlienger

Diététique du praticien

C. Héraud

Ch. Maillard

M. S. Billaux

de l'expansion scientifique française, 1992

Deux ouvrages destinés aux médecins praticiens. Ils sont conçus pour les aider dans leur pratique quotidienne. La nutrition a la particularité de concerner à la fois le médecin et le consommateur.

Il est certain que la diététique n'est plus un procédé de traitement par privation totale ou partielle d'aliments. Elle est aujourd'hui considérée comme la science de l'alimentation.

Dans ces deux livres, par-delà quelques rappels de physiologie et de biochimie, vous trouverez une grande part faite à la nutrition du sujet normal ainsi que les règles d'une alimentation rationnelle, c'est-à-dire propre à assurer le maintien de la santé.

Ils vous permettront également d'établir des prescriptions adaptées à des cas particuliers pathologiques ou pré-pathologiques destinées à prévenir ou à guérir certaines affections.

Ainsi conçue, la «diète» perd ses caractères restrictifs qui prêtent aux excès, pour devenir positive, constructive, ordonnant plus qu'elle ne défend.

F. Hecq

Peter Voswinkel:
Der schwarze Urin – Vom Schrecknis zum Laborparameter
Blackwell Wissenschaft – Berlin 1993

L'urine noire a été pour les médecins de l'antiquité et du moyen âge une observation au pronostic sombre, aux tentatives d'explication fantaisistes. Le présent ouvrage décrit le chemin depuis cette ère descriptive à la biochimie moderne, qui a su démystifier ce symptôme en lui découvrant les étiologies multiples aujourd'hui classiques, l'alkaptonurie, la mélanurie, l'hémoglobinurie, la myoglobininurie et les porphyries. Si l'alkaptonurie reste une curiosité génétique, si la mélanurie continue à signer une évolution létale d'un mélanome multiple, la médecine moderne a cessé d'être impuissante devant les autres pathologies «à urine noire», qui sont devenues des rarités. Toute cette évolution est décrite avec une rigueur scientifique extrême, partant de l'approche plutôt descriptive et philosophique des anciens, pour arriver aux techniques analytiques de la biochimie de nos jours avec ses conséquences diagnostiques et thérapeutiques. Une bibliographie de 800 (!) références, allant des sources pittoresques de l'antiquité à la littérature moderne fait non seulement défiler devant le lecteur les scientifiques impliqués dans cette évolution, mais les place dans le contexte socio-culturel de leur époque. La tentative de l'auteur de ressortir de l'oubli les nombreux chercheurs condamnés à l'inexistence par le nazisme mérite une attention toute particulière. Un ouvrage qui passionnera le lecteur malgré sa rigueur scientifique et historique.

D. Kutter
Luxembourg



**supprime
la
douleur**

YAMALEN
analgésique, antipyrétique, antigrippal
comprimés

**MARION
MERRELL
DOW**

Délivrance sur prescription médicale
Prophac - 5, Rangwé - L-2412 Howald

