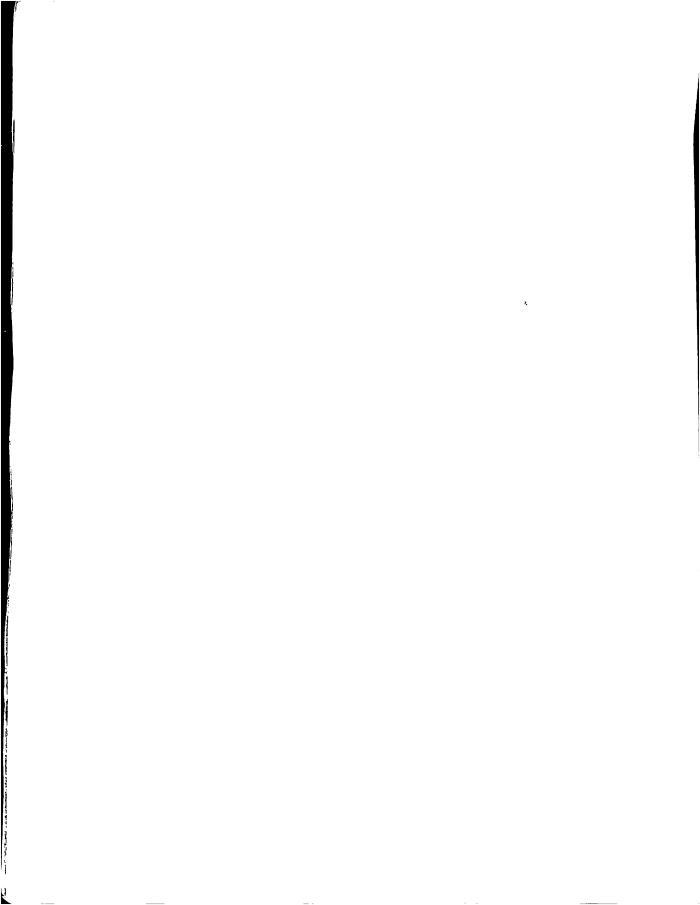
BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

Nº 1



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. Ieder 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 kontro- FÖRDERT DIE IMMUNSTARKE vers 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 sinn-

> volle 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 Naturstoff-Präparaten mit Hilfe wissenschaftlich anerkannter Methoden zu belegen. Dies ist jedoch gerade bei Naturstoffen eine komplizierte und

Zusammenset-Echinacin® Liquidum. zung: 100 g enthalten: Preßsaft 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 proredienten Systemerkrankungen wie Tuberkulosc, Leukoscn, 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 Luxembourg: Integral S.A. MADAUS AG, Köln

langwierige Aufgabe. Eine jahrzehnte-

lange Erfahrung bei der wissenschaftlichseriösen Erforschung von ARZNEIMITTEL Arzneipflanzen bietet jedoch die besten Voraussetzungen zu ihrer Lösung. MADAUS AG.



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

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 Dr M. Schroeder

Secrétaire général: Membres:

M. Bruck, N. Calteux, D. Hansen-Koenig,

G. Kayser, R. Stein, 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 - Fax (352) 33 96 08

Publicité:

M. M. Bruck, 4, rue Barblé

L-1210 Luxembourg, Tél. 44 11 - 20 24 Prof. M.-A. Dicato, Rédacteur en chef

Rédaction:

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 doublespaced, 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

Copyright 1994 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg.

Impression: Imprimerie Saint-Paul S.A.

Sommaire

- Editorial	M. DICATO	5
Liewen dobaussen: un exemple de désinstitutionalisation pour patients	Y. DE SMET	_
non psychotiques		,
 Pneumopathie à méningocoque 	F. HASTERT et Al	13
 Les pompes à insuline implantables 	M. KEIPES et Al	17
 La toxémie gravidique 	C. MICHAUX	31
Mise à jour :		
- Apoptose et cancer	C. DUHEM et Al	39
Vignette historique:		
Arzneimittellehre und klinische Arzneimittelforschung im Wien des 18. Jahrhunderts	M. BRUCK	49
10. Sammandens		
Nécrologie	H. METZ	59
Livres:		
 Cahier d'enseignement de la Société Française de Chirurgie de la Main. Vol. 4 et Vol. 5 	N. CALTEUX	61
Current trends in the treatment of Parkinson's disease	N. DIEDERICH	69
 Kopfschmerzen – Multifaktoriell G. S. Bardini 	H. METZ	71
- Chirurgie du rachis de l'adulte	G. SANDT	73
Rapport de l'assemblée générale du 23 mars 1994	H. METZ	75

Nomenclature des laboratoires et firmes ayant annoncé dans le présent volume

Asta Medica Laboratoires Bristol Boehringer Ingelheim Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois - Heumann Pharma, Fresensus, Actessa Eli Lilly Benelux S.A. Hospilux Laboratoires Inpharzam Integral S.A., Luxembourg - Madaus, Troponwerke Janssen Pharmaceutica Pfizer Pharmacia Philips, Luxembourg Prophac S.A., Luxembourg - Boehringer Mannheim, Schwarz Pharma Smith Kline Beecham Therabel Pharma



SI LA DIGESTION EST SOUDAIN DEFAILLANTE?





Motilium

Composition: Comprimés: 12,72 mg de maléate de dompéridone (R 50 121) (= 10 mg de dompéridone (R 33 812)) par comprimé. Soluté buvable: 1 mg de dompéridone (R 33 812) par ml de solution-gouttes. Gouttes: 10 mg de dompéridone (R 33 812) par ml de gouttes (1 ml = 33 gouttes). Granulé effervescent: 10 mg de dompéridone (R 33 812) par sachet (= 3 g) de granulé effervescent. Suppositoires: Adultes: 60 mg de dompéridone (R 33 812) par suppositoire. Enfants: 30 mg de dompéridone (R 33 812) par suppositoire. Bébés: 10 mg de dompéridone (R 33 812) par suppositoire. Formes, voies d'administration et conditionnements: Comprimés: Emballage alvéolé de 30 comprimés. Soluté buvable: Flacon de 200 ml de soluté buvable (avec mesurette en plastique de 10 ml; la mesurette est graduée à 2.5 et 5 ml). Gouttes pour administration orale: Flacon de 30 ml de solution-gouttes (avec compte-gouttes; le compte-gouttes est gradué par 0,5 ml). Granulé effervescent: Emballage de 20 sachets de granulé effervescent. Suppositoires: Adultes: Boîte de 6 suppositoires en plaquettes détachables. Enfants: Boîte de 6 suppositoires en plaquettes détachables. Bébés: Boîte de 6 suppositoires en plaquettes détachables. Indications: 1. Traitement symptomatique des nausées, vomissements, sensations de lourdeur ou de ballonnement abdominal après les repas et pyrosis qui apparaissent en cas d'évacuation gastrique ralentie et/ou de reflux. 2. Traitement symptomatique des nausées et vomissements d'origines diverses (p.ex. vomissements dus à des maladies internes, vomissements induits par la migraine, vomissements iatrogènes, par exemple après cytostatiques, ...) chez l'adulte et l'enfant. Etant donné que l'expérience est encore limitée chez les femmes enceintes, l'utilisation de Motilium doit être déconseillée dans les vomissements de la grossesse. Posologie et mode d'emploi: • Adultes: 1. Etats aigus et subaigus (tels que nausée, vomissements et reflux): Voie orale: - Comprimés, gouttes, soluté buvable: 20 mg (= 2 comprimés ou 2 ml de gouttes ou 20 ml de soluté buvable) 3 à 4 fois par jour, 15 à 30 minutes avant les repas et avant le coucher. - Granulé effervescent: 20 mg (= 2 sachets de granulé effervescent) 3 à 4 fois par jour, 15 à 30 minutes avant les repas et avant le coucher. Le granulé effervescent est dissous dans un verre d'eau jusqu'à obtention d'une solution limpide. Voie rectale: 1 suppositoire "adultes" 2 à 4 fois par jour. Les suppositoires seront introduits de préférence dans un rectum vide. 2. Troubles dyspeptiques (comme sensation de lourdeur abdominale ou de ballonnement après les repas): Voie orale: - Comprimés, gouttes, soluté buvable: 10 mg (= 1 comprimé ou 1 ml de gouttes ou 10 ml de soluté buvable) 3 à 4 fois par jour, 15 à 30 minutes avant les repas et avant le coucher. - Granulé effervescent: 10 mg (= 1 sachet de granulé effervescent dissous dans un demi-verre d'eau) 3 à 4 fois par jour, 15 à 30 minutes avant les repas et avant le coucher. Le granulé effervescent est dissous dans un verre d'eau jusqu'à obtention d'une solution limpide. En cas de résultat insuffisant, la dose peut être doublée. • Enfants: 1. Etats aigus et subaigus (tels que nausée, vomissements et reflux): Voie orale: 2 gouttes par kg de poids corporel (pour les enfants de moins de 1 an: 1 goutte par kg de poids corporel) 3 fois par jour, 15 à 30 minutes avant les repas et avant le coucher. Les gouttes seront de préférence mélangées à un peu de liquide (remuer légèrement). Voie rectale: - jusque 2 ans : 2 à 4 suppositoires "bébés" par jour; - 2 à 4 ans: 2 suppositoires "enfants" par jour; - 4 à 6 ans: 3 suppositoires "enfants" par jour; - au-delà de 6 ans: 4 suppositoires "enfants" par jour. Les suppositoires seront introduits de préférence dans un rectum vide. 2. Troubles dyspeptiques (comme sensation de lourdeur abdominale ou de ballonnement): Voie orale: - Gouttes: 1 goutte (= 0,3 mg) par kg de poids corporel 3 fois par jour, 15 à 30 minutes avant les repas et si nécessaire avant le coucher. - Soluté buvable : 2,5 ml (voir graduation) par 10 kg de poids corporel 3 fois par jour, 15 à 30 minutes avant les repas et si nécessaire avant le coucher. En cas de résultat insuffisant, la dose peut être doublée, sauf chez les enfants de moins de 1 an. Contre-indications: Comme tous les médicaments qui stimulent la motilité intestinale, Motilium est contre-indiqué lorsqu'une hémorragie gastro-intestinale est soupçonnée ou connue, de même que dans les circonstances où une perforation ou une pathologie due à une obstruction mécanique est présente. Le granulé effervescent contient de l'aspartam. Ne pas utiliser chez des patients prédisposés à une hyperphénylalaninémie. Effets indésirables: Etant donné que l'hypophyse se situe en dehors de la barrière hématoencéphalique, l'activité antidopamine de Motilium peut augmenter la prolactinémie. Dans de rares cas, celle-ci peut donner lieu à des réactions neuro-endocriniennes telles que gynécomastie, galactorrhée et aménorrhée. Des crampes intestinales passagères ont été exceptionnellement observées. Comme le laisse prévoir toute substance qui ne traverse pratiquement pas la barrière hémato-encéphalique, on n'observe aucune manifestation d'effets psychotropes tels que fatigue ou somnolence. Dans de rares cas, notamment lorsque la barrière hémato-encéphalique est encore insuffisamment développée ou lorsqu'elle fonctionne faiblement, des réactions extrapyramidales sont possibles. Lorsque celles-ci se produisent, elles disparaissent spontanément et complètement dès l'arrêt du traitement. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

Editorial

Dans ce numéro, nous continuons la rubrique «Vignette historique» qui semble être appréciée par bon nombre de nos lecteurs.

Avec l'article «Apoptose», nous introduisons une série dont le but est soit une mise au point de concept classique, soit un exposé sur des données récentes qui ont une influence majeure sur la compréhension de mécanismes biologiques du domaine si vaste de la médecine.

L'apoptose est un concept connu il y a une vingtaine d'années faisant la distinction entre nécrose et mort cellulaire programmée. Ce concept a servi à expliquer certains phénomènes tels que la limite de durée d'une culture cellulaire non cancereuse, etc..., mais avec la mise en évidence des oncogènes et des effets de leurs protéines sur la multiplication et différenciation cellulaire, ainsi que la transformation néoplasique, le concept d'apoptose a fait une carrière tout à fait inattendue au cours des dernières années.

Le but de cette rubrique sera une mise au point sur un sujet pouvant intéresser tous nos lecteurs et ne s'adressant pas à une spécialité médicale restreinte.

Dans le prochain numéro, l'article correspondant traitera des «prions» dans le cadre des atteintes organiques des maladies à incubation lente dont la maladie des vaches folles.

Nous sommes ouverts à toute suggestion de la part de nos lecteurs.

M. DICATO, Rédacteur

Alle magen Solusitril

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: Krampfund Säureschmerzen bei Gastritis, Duodenitis, Ulcus ventriculi et duodeni, Völlegefühl, Sodbrennen, Magenbeschwerden durch Diätfehler und Medikamente. Gegenanzeigen: Engwingelglaukom, Prostataadenom mit Restharnbildung, mechanische Stenosen im Bereich des Magen-Darm-Kanals, Tachyarrhythmie, Megacolon. Nebenwirkungen: Mundtrockenheit, Abnahme der Schweißdrüssprakteiten. Heuträtten: Ablammedationsstörungen, Glaukomauslösung, Tachy-kardie. Megacolon, Nebenwirkungen: Mundtrockenheit, Abnahme der Schweißdrüsensekretion, Hautrötung, Akkommodationsstörungen, Glaukomauslösung, Tachy-kardie, Miktionsbeschwerden kardie, Miktionsbeschwerden.

<u>Darreichungsformen und Packungsgrößen:</u> Packungen mit 20 und 50 Beuteln Gel, Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten. <u>Anstaltspackungen</u>

HEUMANN PHARMA GMBH & CO · 8500 Nürnberg · Postfach 2260 Littérature et échantillons: ACTESSA S.A. Groupe C.P.L. 4005 ESCH SUR ALZETTE

Stand: Dezember 1990



«Liewen dobaussen», un exemple de désinstitutionnalisation pour patients non psychotiques*

DR YVES DE SMET, NEURO-PSYCHIATRE

Hôpital Neuropsychlatrique de l'Etat (HNPE), L-Ettelbruck asbi Liewen Dobaussen, L-Schieren C'est en 1819, il y a donc 175 ans, que Jean Etienne Esquirol propose de remplacer les lieux de «renfermement» des aliénés par un outil plus humain, qu'il baptise asile afin que ce mot «n'offrit à l'esprit aucune idée pénible» à une époque où le terme hôpital n'évoque que mouroirs pour indigents. Sa formule: «une maison d'aliénés est un instrument de guérison; entre les mains d'un médecin habile, c'est l'agent thérapeutique le plus puissant contre les maladies mentales»¹, fonde le traitement moral d'Esquirol. Le XIXº siècle voit ainsi se lever des asiles-refuges à travers toute l'Europe, comme à Ettelbruck où, dit le législateur, «la création d'un hospice central est réclamée par des raisons impérieuses d'humanité et d'ordre public»². Ces arguments concordants deviendront en deux siècles antinomiques, les «raisons d'humanité» de la psychiatrie s'opposant aujourd'hui à celles «d'ordre public» de la société.

Car l'asile idéal d'Esquirol, parfaitement ordonné au triple point de vue médical, administratif et législatif, va conduire à ces impasses thérapeutiques dénommées dépendance, chronicisation et institutionnalisation, et à ce retour de flammes que sont l'antipsychiatrie et la désinstitutionnalisation, anglicisme méconnu des dictionnaires français. Et l'asile d'hier, lieu d'hospitalité, de faire aujourd'hui place au foyer, lieu d'hébergement, qu'on devrait appeler auberge puisqu'auberge et hébergement ont la même étymologie. D'autant que, fruit du contexte économique, social et politique ambiant bien plus que médical, ce type d'auberge a pour risque inhérent de devenir à tout moment espagnole, une «auberge espagnole» étant un gîte où l'on ne trouve que ce que l'on y a soi-même apporté. Mais il s'agit en plus de ce que l'on appelle réadaptation (terme lié à la notion de handicap), revalidation (terme absent des dictionnaires français) ou réhabilitation, terme

^{*} Travail présenté au 44° Symposium Sar-Lor-Lux, D-Merzig/Sarre, le 16/03/94.

que nous préférons car il couvre mieux tout le champ du social, du médical et du handicap et se révèle ainsi plus performant dans nos relations avec les associations caritatives et les pouvoirs publics.

Synonyme de réadaptation et de revalidation. le terme réhabilitation contient en luimême en français le mot habitation et signifie aussi: 1) la restitution de l'estime, de l'honneur perdu; 2) la remise en état d'habitation. Et c'est bien de l'honneur perdu du malade mental qu'il s'agit, lorsque nous le «réhabilitons» dans l'opinion publique, tout comme de sa capacité à vivre sous son toit, lorsque nous l'invitons à liewen dobaussen, à «vivre hors» de l'hôpital psychiatrique. Certains14, 15 parlent de fover thérapeutique (mais ne le sont-ils pas tous?), de structure intermédiaire (mais ne sont-elles pas plutôt préparatoires?), d'appartement communautaire (mais l'individuel est-il exclu?) ou de maison associative (mais est-il d'autre régime possible que l'association sans but lucratif?). Nous prônons le terme d'habitation, hyperonyme de foyer, appartement, maison, etc., supervisée plutôt que protégée, car les patients ne sont pas sous protectorat, la colonie, agricole ou familiale, étant la vieillerie et le protectionnisme, surtout inconscient, le démon de la psychiatrie.

En matière de réhabilitation, il faut se garder de toute modélisation uniformisante à la manière d'Esquirol. Il est donc inopportun de mouler la désinstitutionnalisation et l'unicité de toute habitation supervisée dans un cadre léqislatif, par définition restrictif et généralisant, comme en Belgique par exemple où la loi de 19905 précise le nombre minimum (4) et maximum (10) de patients par «habitation protégée», leur endroit d'implantation et leurs normes architecturales, critères qui ne tiennent pas compte des réalités fluctuantes du marché immobilier en site urbain. Liewen Dobaussen n'est pas un modèle-type, généralisable, d'habitation supervisée, mais une modalité singulière et «à géométrie variable» de désinstitutionnalisation, sans en être son instrument par définition. Nous ne faisons pas nôtre la règle made in USA¹⁰ de la désinstitutionnalisation, à savoir: «1) l'élimination des institutions traditionnelles et l'évacuation progressive de ces lieux; 2) l'expansion simultanée des installations thérapeutiques au sein de la communauté; 3) l'éviction de l'hospitalisation des sujets susceptibles d'être candidats à l'institutionnalisation».

Et ce, respectivement, parce que: 1) parallèlement au besoin en habitations supervisées persiste l'absolue nécessité de réhabiliter l'asile-refuge pour malades mentaux inaptes à assumer une vie sociale minimale et auxquels on ne peut refuser le «droit d'asile» psychiatrique; 2) comme à Angelergues⁴, il nous paraît que c'est «la survivance de l'idée de prise en charge au long cours» qui est la seule légitimation de la multiplication des «structures extrahospitalières» et qu'elles s'inscrivent dans l'illusion esquirolienne»; 3) selon Bachrach³, «un certain nombre de problèmes qui empoisonnent la désinstitutionnalisation résultent de notre incapacité à reconnaître qu'une partie des patients psychiatriques chroniques ont encore besoin d'asile et de notre incapacité à fournir cet asile, même lorsque nous en reconnaissons la nécessité».

La réflexion antipsychiatrique du service Building III de l'HNPE a conduit fin 1987 à la fondation d'une asbl baptisée Liewen Dobaussen. «Vivre Hors» de l'hôpital psychiatrique. Cette asbl était en avance sur le rapport «Häfner»6 de 1993 sur la réforme de la psychiatrie au Luxembourg qui évalue entre 160 et 200 lits le besoin en habitations supervisées au Grand-Duché. Comme il s'agissait de «réimplanter» des «fous» dans la ville, il fut fait appel aux responsables de la société civile d'Ettelbruck (députémaire, partis politiques, service social, commerçants), car on ne réimplante pas une espèce «protégée» dans un nouvel écosystème sans s'assurer que ce biotope offre effectivement des conditions d'habitat relativement stable. L'asbl s'est ensuite mise à la recherche d'une habitation, résolument implantée en milieu urbain afin de minimiser la sédentarisation et l'isolement de ses patients. Il lui a fallu trois ans pour pouvoir enjamber les «barrières à l'intégration»7 de la cité et louer en mai 1990 une habitation banalisée, afin d'atténuer le plus possible «la présence brute, visible, des malades mentaux dans les communes et le malaise qu'elle provoque»7. Contact fut pris avec les collèges échevinaux et services de police de la commune-site de cette habitation et avec son voisinage immédiat.

L'asbl a alors géré bénévolement cette habitation pour 7 patients, partim financée par des dons, partim subsidiée par l'Etat, pendant environ trois ans à raison de quelques heures par jour. Ensuite, afin de pouvoir assurer ses frais immobiliers, elle a obtenu du Ministère de la Santé une «garantie de loyer» sur la valeur locative de ses habitations supervisées. Enfin, afin de pouvoir assumer une réhabilitation plein temps, Liewen Dobaussen et le Ministère de la Santé ont cosigné, «dans un esprit de concertation et de respect mutuel», une convention⁸ en avril 1993 assurant à l'asbl une participation financière de l'Etat à ses frais de gestion en hommes et en matériel. Cette officialisation a

facilité l'octroi de dons substantiels; tels ceux des Fondations Grande-Duchesse Charlotte et Prince Henri/Princesse Maria Teresa, qui ont permis de financer l'achat et l'ameublement (véhicule compris) d'une seconde habitation pour 5 patients, le solde étant assuré par un prêt bancaire.

La convention a permis l'engagement de quatre «employés privés»: un infirmier psychiatrique plein temps «chargé de la direction» de nos deux habitations supervisées, une pédagogue universitaire 3/4 temps occupant un poste d'éducateur et deux femmes de ménage mi-temps, soit 1 soignant pour 7 patients. En comparaison, la loi belge n'accorde aucune norme en personnel de maintenance et prescrit au niveau soignants «un équivalent temps plein par 8 habitants», alors que les soignants revendiquent un rapport de 1 sur 6 tenant mieux compte des travaux administratifs, congés légaux et de maladie, etc. Précisons que la différence barémique entre les secteurs public et privé rend pour l'infirmier psychiatrique l'emploi en habitation supervisée financièrement moins attractif qu'à l'hôpital neuropsychiatrique de l'Etat: il est plus facile de désinstitutionnaliser les malades que le personnel!

L'officialisation pose le problème de la distribution des rôles au sein de l'habitation supervisée: de 1990 à 1993, l'asbl, locataire et gestionnaire bénévole, a organisé collégialement et en toute liberté le fonctionnement de son habitation supervisée. Avec la convention, la gestion de ses avoirs en hommes et en matériel est passée à un «comité de gérance» de cinq membres: le délégue du Ministre de la Santé ayant «droit de contrôle et de surveillance», deux membres de l'asbl, le chargé de direction et le représentant du personnel, les trois premiers ayant «droit de veto». Bien que conservant ses potentialités d'action dans le cadre du bénévolat (supervision d'habitations demandant une guidance minimale, collaboration avec le personnel des habitations supervisées, conceptualisation de la réhabilitation, etc.), toute asbl conventionnée risque de se cantonner dans un rôle peu motivant de «chambre d'entérinement» des décisions du comité de gérance. Une solution, bénéfique pour tous et préconisée par la commission ministérielle chargée de la réforme de la psychiatrie au Luxembourg, est l'encadrement du patient désinstitutionnalisé par un personnel soignant lui aussi originaire de l'institution, «impliqué le plus possible dès le départ de la désinstitutionnalisation en lui permettant de préparer et d'accompagner» celle-ci sous la forme d'un détachement temporaire en habitation supervisée statutairement identique.

Notre réhabilitation comprend cinq temps théoriques, chacun durant «le temps qu'il faut»: 1) le patient reste intégré de jour à l'HNPE, qui devient hôpital de jour, et rentre en habitation supervisée pour la nuit; 2) il se rend à l'HNPE le matin pour rentrer en habitation supervisée à 11 heures, où il passe le reste de sa journée; 3) il se rend à l'HNPE à l'occasion, l'essentiel de ses activités se passant en habitation supervisée: 4) il est totalement intégré à l'habitation supervisée: 5) il quitte l'habitation supervisée pour sa propre demeure. Ceci implique que l'habitation supervisée soit située suffisamment proche de l'HNPE. La loi belge stipule que «les maisons doivent être suffisamment éloignées du site de l'hôpital psychiatrique et du centre de santé mentale de manière à garantir une autonomie maximale des habitants». L'autonomie du malade mental ne nous paraît pas proportionnelle à la distance séparant l'habitation supervisée de l'hôpital psychiatrique. Sa dépendance est bien plutôt proportionnelle au degré de désoeuvrement auquel des années d'institution psychiatrique nécessiteuse en structures ergothérapeutiques efficaces l'ont conduit.

Notre réhabilitation est ainsi doublement occupationnelle, car il s'agit pour le patient, et d'apprendre à consacrer son temps à une activité (individuelle l'avant-midi, collective l'aprèsmidi), et à habiter son chez-soi comme son soi. à s'habiter. Cette revalorisation narcissique de et par l'habitat, étavée par la similitude symbolique entre les fonctions de la peau et celle des murs, peut ainsi paradoxalement susciter chez le patient le sentiment d'intrusion du soignant dans son intimité, intimus étant le superlatif d'interior, l'intérieur, et donc signifiant «le plus intérieur», intra-derma autant qu'intra-muros¹⁵. La loi belge traduit la première démarche par «organiser et stimuler l'occupation du temps de facon utile»; comme, pour le dictionnaire, utile signifie «dont l'activité est ou peut être avantageusement mise au service d'autrui», on peut s'interroger sur les intentions philanthropiques d'un législateur confirmant légalement le refus social d'accorder toute «dimension hédonique» au malade mental7. Quant à la deuxième démarche, la loi belge la traduit par «apprendre des aptitudes sociales»; en expliquant que l'aptitude est «le substrat congénital d'une capacité», le dictionnaire, décidément impitoyable, confirme la pérennité dans les représentations sociales de la folie de la théorie de la dégénérescence de Bénédict Augustin Morel7. 16.

Plus qu'une alternative à l'hôpital psychiatrique, Liewen Dobaussen se veut une solution à l'hospitalisation, solution decrescendo de continuité menant à la «discontinuité des soins»10, mais aussi solution a priori toujours provisoire, préparatoire au temps final: l'autonomie définitive, pleine et entière. Ce postulat, difficilement appliquable dans les faits, de la transitionnalité anti-chronicisation et de l'autonomisation anti-dépendance peut seul garantir l'habitation supervisée de toute dérive néo-asilaire en modèle réduit, de toute «transinstitutionnalisation»11. Dans le cas contraire, ce serait acculer le malade mental vers das Grenzland zwischen Einsamkeit und Gemeinschaft. «le territoire frontière entre la solitude et la communauté», éventualité d'autant plus effrayante que l'expression est de Kafka et qu'elle touche déjà certaines expériences dites anti-asilaires10!

Il y a donc lieu impérativement de récuser toute «solution de groupe». Rappelons que pour la loi belge, une même habitation ne peut accueillir que dix patients au maximum. Dans le cas contraire, on ne peut que «subsumer la variété des situations sous forme de routine, processus préalable à . . . l'institutionnalisation»7! Il faut «privilégier les liens plus que les lieux» 12. La réhabilitation du malade mental dépend de l'adaptabilité, de la plasticité des habitations supervisées: il en va de son autonomie comme de celle du soignant! Mais aussi de l'autonomie du soignant de l'hôpital psychiatrique! Car les patients désinstitutionnalisés sont ceux qui ne souffrent pas de ce que j'appelle «l'apraxie ménagère»: ils peuvent mettre le couvert, faire la vaisselle, etc. Aussi sont-ils le plus souvent et depuis de longues années déjà les stewards des services hospitaliers. On ne peut désinstitutionnaliser que l'institution dotée quotidiennement d'une catégorie professionnelle domestique (aides-ménagères, etc.).

Qui désinstitutionnalisons-nous? En priorité, des malades mentaux chroniques, non psychotiques, isolés socialement et familialement, disposant au moins d'un revenu minimum garanti et de sociabilité suffisante. «Les sociétés reposent sur des choses vagues» disait Valéry, «indécidables, donc discutables» dit Jodelet, «dont il vaut mieux avoir conscience, même si ces questions dérangent les bonnes volontés morales et les intentions politiques»7. Telle est la «sociabilité» du malade mental et son corollaire, les «barrières à l'intégration» de la société7. Selon la convention qui nous lie au Ministère de la Santé, «l'admission au service est prononcée par le comité de gérance», représentant, rappelons-le, non une équipe thérapeutique (psychiatre, psychologue, assistant social, infirmier) mais des partenaires sociaux (asbl, Ministère, direction, personnel). Agés de 48 à 65 ans et institutionnalisés depuis 1 à 30

ans, nos patients sont logés en chambre individuelle dont ils ne sont pas (sous-)locataires, afin d'éviter tout conflit relatif aux droits locatifs. Ils participent aux frais relevant «du gîte et du couvert» en versant un forfait mensuel.

L'asbl s'oblige absolument à ne jamais considérer le patient comme moyen de rentabilité. «payeur de loyer» ou «rembourseur de prêt», source de surpopulation ou de cherté poussant le malade à fuir vers des toits plus cléments comme la chambre d'hôtel dépressiogène et alcoologène. Selon Häfner¹³, la psychiatrie extrahospitalière coûte en soi déjà moitié moins cher que la psychiatrie intrahospitalière, à la condition que le nombre de réhospitalisation n'excède pas 40% des patients hébergés. «seuil d'efficacité économique» de la psychiatrie dite sociale ou communautaire. Le risque de dérive commerciale paraît contrôlable par deux mesures: 1) l'octroi aux habitations supervisées d'une «garantie de loyer» par les pouvoirs publics; 2) l'uniformisation par la loi des frais d'hébergement pour toutes les habitations supervisées.

La désinstitutionnalisation est-elle une «dérive sociale» de la psychiatrie ou s'agit-il d'une «relance thérapeutique»? Les deux à la fois, pensons-nous, dans la mesure où notre démarche est double: la réintégration sociale qu'est l'admission du malade mental en habitation supervisée est une relance thérapeutique devant conduire à cette dérive sociale qu'est sa réinsertion sociale. Ou, comme dit Piaget10, l'accommodation du patient à la société doit mener à son assimilation par cette dernière. Ceci implique la perte du statut socio-nosologique de malade mental au profit du statut socio-économique de consommateur: pour le malade mental désinstitutionnalisé, «la marque la plus claire de sa liberté lui paraît celle d'achat»7. Il n'est possible de réhabiliter que le patient bénéficiant d'un revenu minimum garanti et non pas du seul «pécule» au montant arbitraire en usage à l'hôpital psychiatrique et qui relève du droit coutumier.

Il faut donc pouvoir concevoir la réinsertion professionnelle du malade, summum de la réinsertion sociale, d'autant que le rapprochement entre le sain d'esprit et le malade mental trouve souvent sa source dans une fraternité de travail aux conséquences favorables sur la représentation sociale de la folie: «un malade qui travaille n'est pas à craindre». Certes, le marché actuel de l'emploi, même celui des «petits boulots», ne permet que fort peu d'accéder aux biens de consommation. Mais les «communautés locales» ne pourraient-elles pas, par exemple, réinsérer leurs malades

mentaux sous la forme d'ouvriers . . . «communaux»?

Un dernier mot: le «traitement moral» du XIX° siècle a échoué parce que les «raisons impérieuses d'ordre public» ont lentement pris le pas sur celles «d'humanité». Au risque d'un nouvel échec, le «traitement social» du XX° siècle ne peut scotomiser cette leçon de psychiatrie

RÉFÉRENCES

- 1.ESQUIROL E. Des maladies mentales considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-légal. J.-B. Baillière, 1838.
- 2. MAISON DE SANTÉ. Ettelbruck. 1855-1955. Bourg-Bourger, Luxembourg.
- 3. BACHRACH L. L. Deinstitutionalization: an analytical review and sociological perspective. National Institute of Mental Health, Rockville, Md 1976.
- ANGELERGUES R. La psychiatrie devant la qualité de l'homme. PUF, Les champs de la santé, 1989.
- 5. MONITEUR BELGE. Arrêté royal fixant les normes d'agrément des initiatives d'habitation protégée pour les patients psychiatriques. 10 juillet 1990. F 90 - 1859. 14700-14702.
- RÖSSLER W., SALIZE H. J., HÄFNER H. Gemeindepsychiatrie

Grundlagen und Leitlinien. Planungsstudie Luxemburg. VIP-Verlag Integrative Psychiatrie, Innsbruck-Wien. 1993.

JODELET D. Folies et représentations sociales. Sociologie d'aujourd'hui. PUF, 1989.

- 8. CONVENTION conclue le 9 mars 1993 entre l'Etat du Grand-Duché de Luxembourg représenté par son Ministre de la Santé et l'asbl «Liewen Dobaussen».
- RAPPORT FINAL de la Commission ministérielle chargée de l'élaboration d'un programme pluriannuel de concrétisation des réformes envisagées dans les secteurs de la psychiatrie, 11 février 1994.
- GARRABE J., KAPSAMBELIS V. Nouvelles structures intermédiaires et mouvement de désinstitutionnalisation. EMC, Psychiatrie, 37-930-N-10, 1993.
- 11. CARLING P. J. Nursing homes and chronic mental patients: a second opinion. Schizophr. Bull., 1981, 7: 574-579.
- 12. CHAIGNEAU H., CHANOIT P., GAR-RABE J. Les thérapies institutionnelles. Rapport de thérapeutique à la LXIXº session du Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de langue française, Caen, 1971. Masson, 1972.
- 13. HÄFNER H., HEIDEN W. The evaluation of mental health care systems. Br. J. Psychiatry, 1989, 155: 12-17.
- 14. VIDON G., GOUTAL M. L'hébergement thérapeutique. Une alternative à l'hospitalisation psychiatrique? Erès, Toulouse, 1990.
- 15. VIDON G., HALMOS P., GOUTAL M. Situations européennes de l'hébergement thérapeutique. Erès, Toulouse, 1992.
- 16. DE SMET Y. Le Grand-Duché de Luxembourg et la «théorie de la dégénérescence» de Bénédict Augustin Morel (1809-1873). Bull. Soc. Sc. Méd., 1991, 1: 61-69.

Gastrosil® Tropfen

Gastrosil® 50 | Injektionslösung – Gastrosil® | Ampullen

Gastrosil®-Zäpfchen für

Kinder und Erwachsene

Gastrosil® Tabletten – Gastrosil®-retard Kapseln

neu: Gastrosil®-retard mite | Kapseln

rezeptpflichtig

o oder so: iastros1

Gastrosil® Wirkstoff: Metoclopramidhydrochlorid

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat 10,54 mg (♠ 10 mg Metoclopramidhydrochlorid), 1 ml Lösung (♠ 17 Tropfen) enthält Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat 5,97 mg (♠ 5,67 mg Metoclopramidhydrochlorid), 1 mpulle (♠ 2 ml) enthält 10,54 mg Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat (♠ 10 mg Metoclopramidhydrochlorid), 1 Zapfchen für Kinder enthält: Metoclopramid 10 mg, Polidocanol 10 mg, 1 Zapfchen für Fivachsene enthält: Metoclopramid 10 mg, Polidocanol 10 mg, 1 Zapfchen für Fivachsene enthält: Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat (♠ 10 mg) enthält 15,8 mg Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat (♠ 15 mg Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat (♠ 10 mg) enthält 15,8 mg Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat (♠ 15 mg Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat (♠ 10 mg) enthält 15,8 mg Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrochlorid-Monohydrochlorid-Monohydrochlorid-Monohydrochlorid-Monohydrochlorid-Monohydrochlorid-Monohydrochlorid-Monohydrochlorid-Monohydrochlorid-Monohydrochlorid-Monohydrochlorid-Monohydrochlorid-Monohydrochlorid-Monohydrochlorid-Monohydrochlorid-Monohydroc

Darreichungsformen und Packungsgrößen: Gastrosil[®]: Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten, 30, 50 und 100 ml Lösung, 5 Zäpfchen für Kinder, 5 Zäpfchen für Erwachsene, 5 Ampullen á 2 ml Injektionslösung; Gastrosil[®] 50: 5 Ampullen á 10 ml Injektionslösung; Gastrosil[®] retard: Packung mit 10, 20 und 50 Retardkapseln; Gastrosil[®] retard mite: Packung mit 10, 20, 50 und 100 Retardkapseln, Anstältspak-

HEUMANN PHARMA GMBH & CO · 8500 Nürnberg · Postfach 2260 Littérature et échantillons: ACTESSA S.A.Groupe C.P.L. 4005 ESCH SUR ALZETTE

Stand: Dezember 1990



Pneumopathie à méningocoque

F. HASTERT ET A. MOSCA-RIELLO

Service de Réanimation Cardiaque Centre Hospitalier de Luxembourg.

V. ARENDT

Département des Maladies Infectieuses Centre Hospitalier de Luxembourg.

J. BEISSEL, C. PESCH, C. DELAGARDELLE

Département de Cardiologie Centre Hospitalier de Luxembourg.

INTRODUCTION

Un cas d'atteinte pulmonaire primitive à Neisseria meningitidis du groupe C a été observé récemment dans notre service. Si la pneumopathie reste une manifestation relativement rare et de bonne évolution des infections à méningocoques, elle est certainement méconnue et sous-estimée. Nous nous proposons de faire le point sur ce sujet avec une revue de la littérature récente.

OBSERVATION CLINIQUE:

Hospitalisation en novembre d'un ancien charpentier de 81 ans, aux antécédents de bronchite chronique sur tabagisme, d'hypertension artérielle, de cardiomyopathie ischémique avec fibrillation auriculaire chronique. Au moment de son admission aux soins intensifs, le tableau clinique principal est celui d'un oedème pulmonaire hémodynamique mais avec suspicion d'un foyer broncho-pneumonique du lobe inférieur droit sur la radiographie du thorax. Les expectorations sont hémoptoïques. Il est afébrille mais la leucocytose est élevée à 15 000/mm³. La décompensation cardiaque s'améliore rapidement sous traitement digitalo-diurétique et le foyer auscultatoire de la base pulmonaire droite devient manifeste. Sous une antibiothérapie par amoxicilline + acide clavulanique 2 gr. x 3/j en intraveineux, l'évolution sera favorable cliniquement et radiologiquement en quelques jours.

Une hémoculture révèle la présence de Neisseria meningitidis du groupe C. L'examen direct des expectorations montre quelques leucocytes, quelques coques Gram positif, des bacilles Gram négatif ainsi que quelques coques Gram négatif; la culture n'identifiera qu'une flore oropharyngée normale. Ni prélèvements bronchiques par brossage protégé, ni frottis de gorge n'ont été effectués.

Le traitement antibiotique a été administré pendant 10 jours. L'entourage proche du patient a reçu une chimioprophylaxie orale par rifampicine 600 mg 2x/j pendant deux jours.

COMMENTAIRES

Le germe: N. meningitidis est un diplocoque Gram négatif, bien connu pour être à l'origine de méningites et de méningococcémies fulminantes. Ces infections peuvent se traduire par un tableau septique sévère avec état de choc, purpura extensif, CIVD et hémorragies surrénaliennes. Sur le plan cardiaque des décompensations cardiaques peuvent se voir en cas de myocardites, péricardites de même que des OAP hémorragiques par effet direct de l'endotoxine (1). Cependant des présentations cliniques moins fulminantes existent, par exemple des bactériémies sans tableau clinique marqué ou encore des méningococcémies chroniques associant une subpyrexie. des rashs cutanés et des arthrites.

Le portage rhino-pharyngé est variable d'un pays à l'autre, d'une saison à l'autre et dans une même région il augmente avec la promiscuité accrue (casernes, internats, homes . . .). Aux Etats-Unis, en Europe et dans les zones non endémiques le portage est de l'ordre de 5 à 10%, il est immunisant (2,7). La transmission se fait par voie aérienne. 13 sérogroupes ont été identifiés selon les polysaccharides capsulaires (A, B, C, D; X, Y, Z; E,W-135; H, I, K et L). En Europe le groupe B est le plus fréquent.

A l'origine de la diffusion hématogène des méningococcémies se trouve le plus souvent une pharyngite.

En ce qui concerne les atteintes pulmonaires sans méningite ou manifestation systémique. la propagation se fait par la filière respiratoire, du nasopharynx vers le poumon, tandis que la voie hématogène est moins probable (6). Le méningocoque pourrait causer jusqu'à 1% de toutes les infections pulmonaires. (7) Les infections symptomatiques se développent sur des terrains d'immunodépression, d'éthylo-tabagisme (bronchite chronique, cirrhose hépatique) très souvent favorisées par un épisode infectieux ORL de type viral (VRS, adénovirus et surtout Influenza) (6, 7, 10, 12). Les premières descriptions dans la littérature remontent à 1918, période de la grande pandémie de grippe (1, 9). Aux Etats-Unis des séries de pneumonies ont été décrites parmi les recrues de l'armée dans les années 70. Les auteurs n'ont cependant pas pu individualiser des facteurs favorisant ces pneumopathies de collectivités autres que la promiscuité. Les sérotypes les plus fréquents étaient Y et W-135, (6) traduisant probablement un tropisme pulmonaire plus important de ce sérotype et une moindre tendance à la dissémination hématogène.

La clinique est la même que pour les autres pneumopathies bactériennes (trachéobronchite ou pneumonie lobaire) et atteintes virales de la sphère respiratoire supérieure (rhinite, sinusite, pharyngite). Les manifestations cutanées sont rares. Souvent il s'agit d'un syndrome infectieux banal précédé d'une pharyngite.

La radiographie du thorax montre des images diffuses, mal systématisées, touchant surtout le poumon droit. Plus d'un lobe est atteint dans 40% des cas (LID et LMD). (1)

Le diagnostic positif est bactériologique. Toutefois il est peu contributif sur les cultures d'expectorations usuelles ou les prélèvements pharyngés car la contamination par la flore est trop importante et N. m. peut être pris pour un des Neisseria non pathogènes de la flore oropharyngée. Des prélèvements plus fiables sont obtenus par biopsies transtrachéales ou prélèvements bronchiques protégés. On découvre alors de grands diplocoques Gram négatif, intra- ou extra-cellulaires à l'examen direct. Des hémocultures doivent être prélevées bien que souvent elles restent négatives (5). L'analyse du LCR n'est indispensable que si une atteinte neuro-méningée est suspectée. La fréquence des infections respiratoires est sans doute sous-estimée, du fait que des colonies de Neisseria meningitidis au sein d'une flore oropharyngée mixte peuvent être prises pour des Neisseria non pathogènes de la flore buccale. Ceci n'a cependant guère de conséquences cliniques, vu la bonne sensibilité de N. m. à la plupart des antibiotiques utilisés dans le traitement des infections respiratoires. Ce n'est que récemment que différents auteurs, en recherchant systématiquement les N. m. dans tous les prélèvements respiratoires, ont décrit des fréquences allant jusqu'à 2,5% de toutes les infections respiratoires en Finlande et aux Pays-Bas. (3, 6)

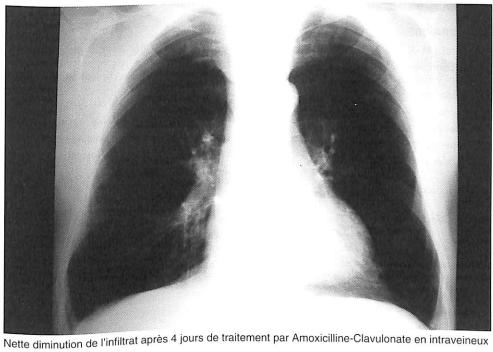
Le pronostic de la pneumonie à N. m. est généralement bon et dépend en fait beaucoup du terrain (3). Les complications les plus importantes sont celles de la maladie concomitante (décompensation d'une cirrhose, détresse respiratoire du bronchiteux chronique etc.).

Sur le plan thérapeutique le méningocoque reste très sensible aux antibiotiques. En première intention on prescrira donc de la Pénicilline à faibles doses (3 Millions d'U.I. par jour) ou de l'Amoxicilline 1gr. x 4 par jour. (1, 8)

Le méningocoque est capable d'acquérir le pouvoir de sécréter des ß-lactamases, ceci au contact de germes possédant un plasmide (7). La sensibilité aux Sulfamides a bien diminué et on observe actuellement des souches à sensi-



Radiographie à l'admission mettant en évidence un infiltrat bronchopneumonique paracardiaque droit



bilité réduite à la Pénicilline dans environ 3% des cas (4, 11). Il convient alors de majorer la dose ou de traiter par un antibiotique résistant aux ß-lactamases. (8)

La chimioprophylaxie est uniquement nécessaire pour l'entourage immédiat du patient (Rifampicine 600 mg/12h pendant 2 jours). Il n'existe pas de vaccin disponible protégeant contre le groupe B.

CONCLUSION:

Le méningocoque peut être responsable d'infections pulmonaires dont la fréquence est probablement sous-estimée. L'expression clinique et l'évolution sont superposables à celles des autres pneumopathies bactériennes. La diffusion du germe se ferait à partir de la colonisation de la sphère ORL par propagation le long de l'arbre trachéo-bronchique et plus rarement par voie hématogène. Les périodes d'immunodépression des maladies débilitantes ainsi que les infections virales ORL jouent un rôle important dans l'éclosion de la pneumopathie. Le germe est souvent difficile à mettre en évidence sans prélèvement bactériologique invasif. Le pronostic reste bon en raison de la grande sensibilité aux antibiotiques, si le terrain n'est pas trop mauvais.

BIBLIOGRAPHIF:

1. Apicella M. A. (1990)

Basic principles in the Diagnosis and Management of Infectious Diseases.

Neisseria Meningitidis. Cap.189: 1600-1616.

2. Broome C. V. (1986)

The carrier state: Neisseria meningitidis.

- J. Antimicrob. Chemother. 18 (suppl A): 25-34.
- 3. Davies B. I., Spanjaard L., Dankert J. (1991)

Meningococcal Chest Infections in a General Hospital.

Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 10:5; 399-404.

4. Jones D. M., Sutcliffe E. M. (1992)

Meningococci with reduced susceptibility to penicillin. The Lancet. 335: 863-864.

5. Kerttula Y., Leinonen M., Koskela M., Mäkelä P. H. (1987)

The aetiology of pneumonia. Application of bacterial serology and basic laboratory methods.

Journal of Infection, 14: 21-30.

6. Koppes G. M., Ellenbogen C., Gebhart R. J. (1977)

Group Y Meningococcal Disease in United States Air Force Recruits.

The American Journal of Medicine. 62: 661-666.

7. Losser M. R., Fraisse F., Gibert C., Verdiere B., Chastre J., Moret G., Blondel P. (1992)

Pneumopathies à méningocoque du groupe B. Méd. Mal. Infect. 22: 413-415.

8. Perez-Trallero E., Aldamiz-Echeverria L., Perez-Yarza E.G. (1990)

Meningococci with increased resistance to penicillin.

The Lancet 5: 1096.

9. Putsch R. W., Hamilton J. D., Wolinsky E. 1970)

Neisseria meningitidis, a Respiratory Pathogen?

The Journal of Infectious Diseases. 121: 1; 48-54.

10. Richard S.-Irwin, Woelk W. K., Wilson L.Coudon (1975)

Primary Meningococcal Pneumonia.

Annals of Internal Medicine. 82: 493-498.

11. Riley G., Brown S., Krishnan C. (1991)

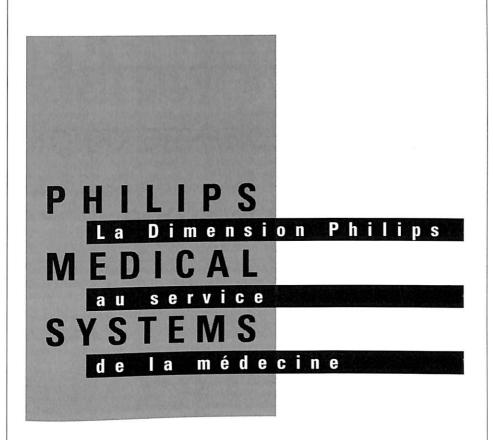
Penicillin Resistance in Neisseria Meningitidis

The New England Journal of Medicine. 324: 14; 997

12. Joung L. S., LaForce F. M., Head J., Feelev J. C., Bennett J. V. (1972)

A Simultaneous Outbreak of Meningococcal And Influenza Infections.

The New England Journal of Medicine. 287: 1; 5-9.



PHILIPS LUXEMBOURG S.A. Division Professional Systems

19-21, route d'Arlon L-8009 Strassen Tél 44 38 38-1



PHILIPS

1994 supported

RHUMATOLOGIE • FELDENE® (piroxicam) Focus On: Rheumatology, Orthopedics, Physiotherapy • Abstract Rheumatology • Orthopedic Forum • Dialogue Hospitalo-Praticien • Spectrum • Brochure: "Le rhumatisme: ce grand méconnu" (Fondation Belge du Rhumatisme) • 14th European Workshop for Rheumatology Research (Gent).

l'épidémiologie, la pathogenèse, le diagnostic et le traitement des mycoses systémiques dans le domaine de l'infectiologie, de la cancérologie, de l'hématologie, de la chirurgie et des soins intensifs : Cliniguide to Fungal Infections (8 parutions en 1994), Current Anti-Infective Therapy (4 parutions en 1994), le livre : "Candidiasis : Pathogenesis, Diagnosis and Treatment" • Comptes rendus de congrès • OB/GYN Digest (7 parutions par an) : sélection d'articles appropriés récents dans le domaine de la gynécologie, de l'obstétrique et de l'infertilité • Information sur la candidose vaginale à l'intention des patients • Livre sur le diagnostic différentiel du prurit vulvaire et de la leucorrhée • Manuel sur le diagnostic différentiel des affections dermatologiques • Soutien à la recherche mycologique • Réalisation d'études cliniques portant sur 60 patients • Soutien financier et/ou logistique de divers congrès et symposiums satellites en Belgique, ainsi que de publications scientifiques • Soutien logistique aux participants aux congrès internationaux.

VIBRATAB® (monohydrate de doxycycline) Article de synthèse "Sexually transmitted diseases in the 1990's" • Lettres d'infectiologie • Etude clinique portant sur 210 patients.

PSYCHIATRIE • SERLAIN® (sertraline) Diffusion d'informations et de littérature scientifiques
• International Psychiatry Today • Focus On O.C.D. • Dialogue Dépression • Soutien aux symposiums régionaux et aux congrès
internationaux, tels que la 20th European Conference on Psychosomatic Research • Information éducative sur la dépression
• Etudes cliniques portant sur 587 patients.

Pour les Egyptiens de l'Antiquite, le faucon symbolisait la victoire des forces de lumiere sur les forces des tenebres. Aujourd'hui, c'est plus que jamais notre mission :

AIDER DES MILLIONS D'HOMMES A SOULAGER LEURS SOUFFRANCES. METTRE LES LUMIERES DE LA SCIENCE AU SERVICE DE LA SANTE ET REPOUSSER LES TENEBRES DE LA MALADIE.



CARDIOLOGIE

AMLOR® (amlodipine) Belgian Workshop on Ambulatory Blood Pressure Monitoring à Leuven, janvier 1994 • Congrès annuel de la Societé Belge de Cardiologie, Bruxelles, février 1994 • Cardio-Omni, Oostende, juin 1994 (congrès de cardiologie destiné aux omnipraticiens) . M.E.M.S. service (monitorage électronique de la prise des médicaments) • OvA study (étude de la valeur pronostique de la mesure ambulatoire de la pression artérielle, comparativement à celle de la mesure classique au cabinet du médecin) • Livrets contenant des conseils sur la prise des médicaments, visant à une meilleure observance.

SCIENCE

ET

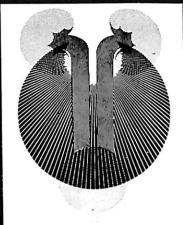
PASSION

DE LA

Your Partner in Healthcare

Harnweginfekte

kompromisslos und spezifisch behandeln



Irospasmon

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, Gewebeveränderungen 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.

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



NÜRNBERG

Les pompes à insuline implantables:

Bilan après plus de trois ans d'expérience.

M. KEIPES, G. MICHEL, M. PINGET*

Département d'Endocrinologie-Diabétologie, Centre Hospitalier de Luxembourg, 4, rue Barblé, L-1210 Luxembourg – * Clinique Médicale E, Hospices Civils, Strasbourg, France Adresse pour correspondance à Marc Keipes, 98, av. Victor Hugo, L-1750 Luxembourg-Limpertsberg Tél: 48 41 31 Fax: 22 37 77

RÉSUMÉ

Depuis le début de l'insulinothérapie, l'amélioration du traitement du diabète de type I porte davantage sur la réduction des complications métaboliques aiguës que sur celle des complications dégénératives chroniques.

L'étude de la DCCT a pu pour la première fois atteindre une euglycémie quasi parfaite chez plus de 700 patients pendant six ans. Pour ce groupe avec une hémoglobine glycosylée normalisée l'incidence de la rétinopathie, de la néphropathie et de la neuropathie a pu être diminuée.

L'un des problèmes à la base de l'échec des thérapies classiques est lié à la variabilité de l'absorption insulinique sous-cutanée. Les patients porteurs d'une pompe sont des diabétiques de type I. Le but de cette étude est d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'un traitement à long terme par pompe implantable et programmable administrant l'insuline en intra-péritonéale. A long terme, on a dénombré trois obstructions définitives de cathéter. Des défaillances du communicateur externe (n = 5) et des ralentissements de débit de perfusion des pompes Infusaid ont été observés. Aucune accélération de débit n'est constatée. Parmi les complications métaboliques aiguës deux hypoglycémies sévères ont été rapportées. Aucune acidocétose n'a été constatée.

Après deux ans d'implantation, nous observons une amélioration globale de l'équilibre glycémique, reflétée par une meilleure glycémie moyenne et un taux d'HbA1c diminué. La déviation standard de la glycémie moyenne journalière est significativement abaissée. La valeur indique la fluctuabilité de la glycémie journalière. Le nombre des hypoglycémies est aussi abaissé. Notre étude montre une plus grande stabilité de l'équilibre par rapport aux constatations de la DCCT. Comme nous venons de le voir, la sécurité et la faisabilité des pompes implantables ne font guère de doute.

Allemagne). C'est une insuline humaine hautement purifiée, semi-synthétique, avec comme excipient 0,2% de phénol. Le stabilisateur est composé par du zinc et du Genapol. Jusqu'à ce jour Infusaid utilise la concentration de 100 U/ml, tandis que MiniMed400 U/ml^{11 23}.

PATIENTS: CRITERES D'EX- ET D'INCLU-SION

Les principaux critères d'exclusion initiaux étaient les suivants:

- la découverte récente du diabète
- la survenue d'accidents métaboliques graves durant la dernière année
- un stade évolutif trop avancé des complications chroniques
- le fait de vivre seul ou de vivre trop loin du centre de diabétologie
- un poids ou une taille ne permettant pas la mise en place du système de pompe pour les petites tailles ou un panicule adipeux trop important pour permettre la transmission des informations du programmateur à la pompe
- l'existence d'une autre maladie organique menaçant la vie du patient à court terme ou une pathologie psychiatrique menaçant la compliance au traitement.

Actuellement certains de ces critères d'exclusion se discutent et ne constituent qu'un critère d'exclusion relatif. Les principaux critères d'inclusion sont:

 la motivation et la volonté du diabétique pour se prendre en charge avec un traitement plus complexe qui nécessite des autocontrôles réguliers par glycémies capillaires (environ 6x par jour).

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS IN-CLUS DANS NOTRE ÉTUDE

Les patients porteurs d'une pompe expérimentale sont tous des diabétiques de type I (peptide C <0,05 pg/ml et non stimulable à la 6° minute après injection d'une ampoule de glucagon) depuis une durée moyenne de 18,3 \pm 1,3 ans respectivement 15,2 \pm 2,4. Le détail des caractéristiques est résumé dans le tableau 2.

BILAN PRÉ-OPÉRATOIRE ET PROCÉ-DURE D'IMPLANTATION

L'implantation a été précédée d'une phase d'un à trois mois de suivi intensif après réalisation du bilan d'inclusion, qui comporte un examen clinique complet, un bilan biologique standard et un bilan pré-opératoire.

La procédure d'implantation chirurgicale ne peut se faire qu'après préparation et une série de tests de la pompe en salle opératoire dans des conditions de stérilité rigoureuses. La poche sous-cutanée dans la région para-ombiciale gauche est préparée en fonction de la taille de la pompe. Ensuite la boutonnière péritonéale est préparée, on y glisse le cathéter.

Les points sont fixés, après que la pompe ait été glissée dans la poche. La gaine abdominale préalablement commandée sur mesure est mise en place de façon serrée. Elle permet de soulager les douleurs précoces.

SUIVI POST-OPÉRATOIRE

En principe le patient quitte le service le troisième ou quatrième jour post-opératoire.

Dans l'éducation du patient, l'apprentissage des commandes du programmateur occupe une place privilégiée. La plupart des patients possèdent des connaissances relativement complètes de leur type de diabète, néanmoins il est fondamental de savoir les remotiver pour suivre un régime et de les éduquer de façon à ce qu'ils sachent se prendre en main en cas de non-fonctionnement de la pompe.

Le suivi post-opératoire se fait sur l'évaluation des différents paramètres stockés dans les mémoires des programmateurs externes et des glucomètres à mémoire (type: Glucometer M® de Ames). Ils vont servir de support pour les travaux cités par la suite⁴⁰.

MÉTHODES D'ANALYSES STATISTIQUES

Les résultats sont exprimés par moyennes ± S.E.M. des valeurs par groupe. Parfois sont indiquées entre parenthèses les valeurs extrêmes. Après analyse de la répartition selon une loi de distribution normale des différentes variables, l'analyse de variance est suivie d'une comparaison par un test *t* de Student (données appariées ou non selon le cas).

EFFETS À LONG TERME: ÉTUDE LONGI-TUDINALE DE DEUX GROUPES DE PA-TIENTS TRAITÉS AVEC DEUX TYPES DE POMPES IMPLANTABLES ET PROGRAM-MABLES

Le but de cette étude est d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'un traitement du diabète insulinodépendant à long terme par pompe implantable et programmable administrant l'insuline par voie intra-péritonéale.

L'implantation de la pompe dans le tissu sous-cutané abdominal n'a entraîné aucune complication grave en post-opératoire (cf. tabl. 3). A long terme, on a dénombré trois obstructions définitives de cathéter (deux ayant été remplacés avec succès) et une migration de cathéter dans la poche sous-cutanée (cf. tabl. 4).

Par ailleurs des défaillances du communicateur externe (n = 5) et des ralentissements de débit de perfusion des pompes Infusaid ont été observés. On a identifié des dépôts d'insuline fibrillaire dans les valves de la pompe comme responsables des ralentissements des débits. Grâce à une procédure de rinçage avec une solution basique permettant la dissolution des dépôts, des débits normaux ont pu être retrouvés dans 100% des cas (n = 9). Le même type de dépôts se reforme ensuite à un rythme similaire.

Parmi les complications métaboliques aiguës deux hypoglycémies sévères, sans conséquence clinique, ont été rapportées. Aucune acidocétose n'a été constatée.

Après deux ans d'implantation, nous avons observé une amélioration globale de l'équilibre glycémique, reflétée par une meilleure glycémie moyenne (amélioration significative par rapport au mois MO, cf. graph. 1) et un taux d'HbA1c diminué (amélioration significative par rapport au mois MO, cf. graph. 2).

La déviation standard de la glycémie moyenne journalière est significativement abaissée (amélioration significative par rapport au mois MO, cf. graph. 3 et 4). La valeur indique la fluctuabilité de la glycémie journalière: plus elle est basse, plus l'évolution journalière de la glycémie est dans des valeurs «idéales», plus stable, moins fluctuante. De même le nombre des hypoglycémies est aussi significativement abaissé, confirmant ainsi l'élément précédent (amélioration significative par rapport au mois MO, cf. graph. 5).

Les besoins en insuline restent très stables pour la pompe Minimed Infusaid, contrairement à la pompe où ils diminuent (amélioration significative par rapport au mois MO, cf. graph. 6, 7 et 8). Globalement, en regardant la moyenne de tous les patients, la diminution des besoins est réelle mais non significative. La corrélation de ces résultats avec une baisse significative de l'HbA1c et une baisse des glycémies moyennes montre une réelle diminution des besoins pour un meilleur équilibre.

DISCUSSION

Afin d'évaluer la sécurité, nous comparons cette technique avec d'autres traitements classiques.

Teutsch et coll. ont analysé la mortalité et la morbidité (en examinant le nombre d'hypogly-

cémies et d'acidocétoses) parmi des patients utilisant une infusion sous-cutanée d'insuline en continu par pompe externe. Sept patients sont décédés d'acidocétose parmi 3 500 patients évalués (nombre non supérieur à ce qu'on peut s'attendre avec un traitement discontinu par multiples injections). Ils étaient plus jeunes et leurs glycémies fluctuaient plus que celles du groupe contrôle. Un seul décès a été directement lié à un dysfonctionnement de la pompe externe³⁷. La morbidité et la mortalité ont diminué après quelques années d'expérience des patients avec leurs systèmes respectifs^{12, 13, 19, 25}.

Nous avons donc choisi d'intensifier le programme d'éducation parce que nous considérons cela comme la meilleure mesure de protection. La pompe peut être arrêtée à tout moment et un patient bien éduqué doit pouvoir, avec une assistance médicale téléphonique 24 heures/24, se sortir d'une situation de complication métabolique aiguë, et/ou mieux, savoir la prévenir.

L'étude de Teutsch et coll. conclut à un nombre d'événements non supérieur à ce qu'on observe dans un groupe de patients en traitement conventionnel. L'hypoglycémie est une complication aiguë du traitement du diabète qui pourrait être potentiellement éliminée et donc tout accident semble excessif. L'étude DCCT confirme cette tendance avec une augmentation de presque 300% du nombre d'hypoglycémies, mais sans augmentation des hypoglycémies sévères (nécessitant une aide extérieure pour sortir de l'hypoglycémie).

L'étude de Bending et coll.¹ arrive à la même conclusion, c.-à-d. que le nombre d'acidocétoses ou de comas hypoglycémiques n'est pas statistiquement supérieur parmi les patients traités par infusion insulinique en continu, comparés aux patients traités conventionnellement.

Notre étude montre une plus grande stabilité de cet équilibre par rapport aux constatations des chercheurs du DCCT avec un équilibre moyen de la glycémie équivalent. Il faut bien sûr encore confirmer cette amélioration de l'équilibre pour la même durée que dans l'étude DCCT.

Comme nous venons de le voir, la sécurité et la faisabilité des pompes implantables ne font guère de doute. Néanmoins même les meilleurs résultats des dernières séries n'arrivent pas à démontrer qu'il existe un retour à l'équilibre naturel et qu'il y a normalisation du taux d'HbA1c au long cours. Des études pour déterminer les facteurs influençant le résultat métabolique au long cours sont en train de se réaliser 15, 17, 18, 28, 35.

Une patiente sous traitement par pompe à insuline implantable a débuté une grossesse — malgré une contraception orale en continu par microprogestatifs. Cette grossesse s'est passée sans problème, l'équilibre glycémique fut quasi parfait (en tout cas meilleur que ce qu'on aurait pu obtenir par un traitement sous-cutané en se référant aux valeurs métaboliques avantimplantation). L'accouchement fut simple, indépendamment du léger encombrement lié à la pompe. Le bébé et la maman vont bien à l'heure actuelle¹⁶.

L'AVENIR DES TROIS COMPOSANTES PRINCIPALES

Le fonctionnement des pompes peut, à l'heure actuelle, être considéré comme satisfaisant.

En moyenne la solution insulinique des pompes, après un ou deux mois de contact avec les composants des réservoirs, contient plus de 92% d'insuline active, ce qui est amplement satisfaisant et montre que l'insuline est adaptée à ce type de pompes étudiées.

La couche externe du cathéter ne semble pas poser de problème. Les rares cas d'encapsulation du cathéter sembleraient liés plutôt à une réactivité péritonéale individuelle qu'à une incompatibilité de biomatériaux (encapsulation répétitive chez quelques patients: 2-3 obstructions de cathéter de façon rapprochée observées dans l'expérience EVADIAC). Par contre l'interface au bout distal du cathéter pose encore quelques problèmes^{22, 29, 33}.

LES AMÉLIORATIONS À ENVISAGER:

- DES COMPOSANTES DÉJÀ EXISTANTES

La miniaturisation pourrait apporter un mieux pour le confort du port de la pompe. Ceci entraînerait forcément un réservoir plus petit, ce qui n'irait pas vraiment dans le sens de l'augmentation de la qualité de la vie, car le nombre des remplissages serait d'autant plus grand. Avec les mécanismes de pompage actuels, il n'est pas pensable d'augmenter encore les concentrations de la solution d'insuline en raison du degré d'imprécision du pompage de ce type de molécule à fourchette thérapeutique étroite. Il faudrait alors un système de pompage également miniaturisé, mais aussi performant et précis pour l'administration de la drogue, ce qui peut éventuellement poser un problème lors des débits élevés (bolus).

Ces possibilités d'amélioration seront surtout efficaces si la durée de vie des pompes augmente encore. Dans l'état actuel des choses une augmentation de la durée de vie de la pile au lithium constituerait une amélioration plus importante qu'une miniaturisation en raison notamment des frais de remplacement du matériel après expiration de la pile.

Le cathéter est actuellement le facteur limitant. Dans la majorité des cas d'obstruction une réintervention s'impose, même si la pompe est encore opérationnelle.

Dans l'hypothèse où la survie moyenne des cathéters serait augmentée par une modification, les améliorations de la durée de vie de la pile et de la pompe prendraient toute leur importance. Des études concernant de nouveaux matériaux pour les cathéters sont en cours³⁸.

- CONCERNANT LES COMPOSANTES À ADJOINDRE

La conception d'un pancréas artificiel n'est pas neuve⁴. Mais il n'existe actuellement aucun prototype fonctionnel remplissant les exigences. Le principal obstacle après la fabrication de pompes fiables et l'existence de logiciels prêts à être utilisés reste le capteur du taux de glycémie. C'est cette dernière composante qui permettra de fermer la boucle et de régler en feed-back négatif la glycémie.

Les conditions pour l'utilisation, au moins en recherche, d'un tel appareillage étaient les suivantes:

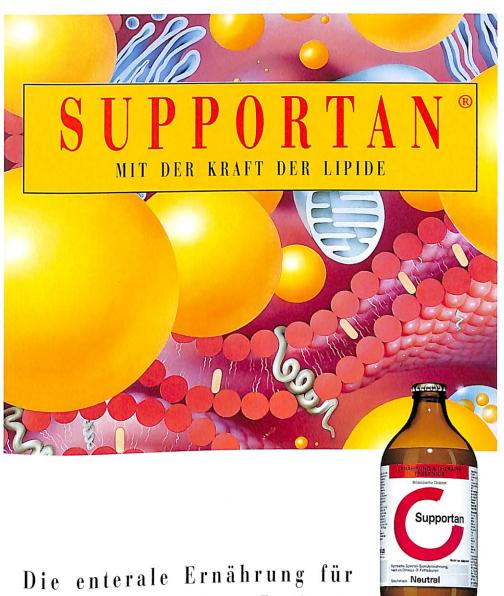
- fiabilité: c.-à-d. permettant des mesures reproductibles et exactes
 - une demi-vie suffisamment longue.

Cette dernière condition n'est pas indispensable. On peut imaginer un système (ou bien en sous-cutané ou bien en intraveineux) qui soit externe mais relié télémétriquement à la pompe pour communiquer les résultats. Le logiciel incorporé à la pompe calculerait la dose à administrer. Un tel système pourrait être souvent échangé, sans que cela ne pose un problème technique ou un désavantage majeur du point de vue confort.

CONCLUSIONS

Après plus de trois ans d'expérience avec des pompes à insuline implantables nous avons observé une amélioration globale de l'équilibre glycémique, reflétée par une meilleure glycémie moyenne au moins au cours de la première année de traitement.

Cet effet bénéfique est accompagné d'une amélioration de la stabilité du diabète, ce qui diffère fondamentalement des résultats obtenus par des optimisations du traitement insulinique par voie sous-cutanée⁷.



den onkologischen Patienten



Augmentin TRÂDE LA MAITRISE DE A & Z



BEECHAM

SmithKline Beecham Pharma s.a. rue du Tilleul 13 - 1332 Genval La déviation standard de la glycémie moyenne journalière est significativement abaissée, de même que le nombre des hypoglycémies. L'amélioration de l'équilibre glycémique ne fut pas régulière au cours de l'étude notamment à cause des problèmes techniques intercurrents. Nous comptons parmi les problèmes techniques deux explantations et sept obstructions de cathéter, dont trois bouchages et quatre encapsulations.

Par ailleurs, les ralentissements de débits déjà cités ont conduit à rendre les résultats moins satisfaisants, surtout dans un type de pompe.

En outre, le nombre des accidents métaboliques aigus (deux hypoglycémies sévères) pourrait être réduit à l'avenir par une meilleure éducation. Dans notre étude le nombre de ces accidents est significativement inférieur à celui décrit dans d'autres études d'insulinothérapie intensive par voie sous-cutanée (par pompe externe ou par stylo)^{1,24,37}.

L'analyse précise des problèmes survenus et l'étude de l'amélioration des matériaux ainsi que l'éducation, voire la meilleure sélection des patients (motivés et aptes à comprendre la maladie et le traitement) devront contribuer à améliorer les résultats futurs.

Pour obtenir une euglycémie stricte durable, il faut le meilleur type de traitement assurant une qualité de vie optimale pour améliorer la motivation essentielle du patient pour continuer à se traiter et de se faire suivre de façon optimale.

La première implantation d'une pompe à insuline type Minimed au Grand-Duché de Luxembourg a eu lieu en mai 1993 au CHL. Il n'y a eu aucun problème. L'amélioration de l'équilibre et de la qualité de vie de la patiente est indéniable.

	Infusaid	MiniMed
Poids (réservoir vide) en g	275	161
Diamètre de pompe (mm)	90	80
Epaisseur (mm)	27	19,3
Volume du réservoir (ml)	25	17
Réservoir à pression	positive	négative
Nombre de débits de base possible	6	2
Concentration d'insuline (U/ml)	100	400
Accès direct au cathéter	oui	non
Type de cathéter	bilaminé	bilaminé
Durée de vie de la pile (ans)	3	3-5

Tabl. nº 1: Caractéristiques des pompes

	Infusaid	MiniMed
Nombre de patients	14	30
Expérience cumulée (année-patients)	40,5	58,7
Sex ratio (F/M)	7/7	9/21
Poids (kg)	69,9±1,6	68,3±0,9
Taille (cm)	1,67±0,07	1,70±0,06
BMI (kg/m²)	25,4±0,9	23,6±0,4
Age (ans)	36,1±1,6	39,2±1,8
Ancienneté du diabète (ans)	18,3±1,3	15,2±2,4
Taux de peptide C de base (ng/ml)	0,02±0,02	0,04±0,04

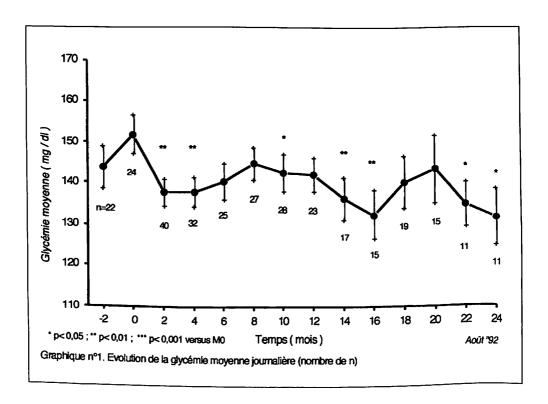
Tabl. n° 2: Caractéristiques des patients

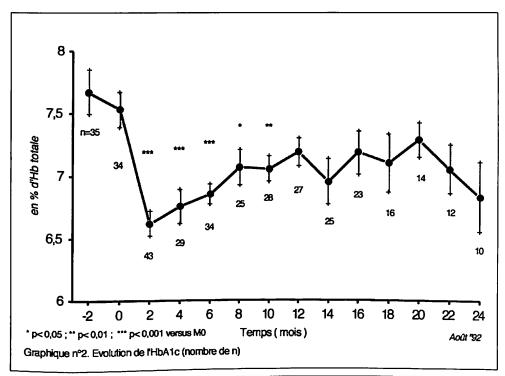
		Régression		
	Nombre	spontanée	sous traitement	
Hématomes de la poche	2		2	
Oedème du tissu sous-cutané	1	1		
Granulôme sur fil	1	1		

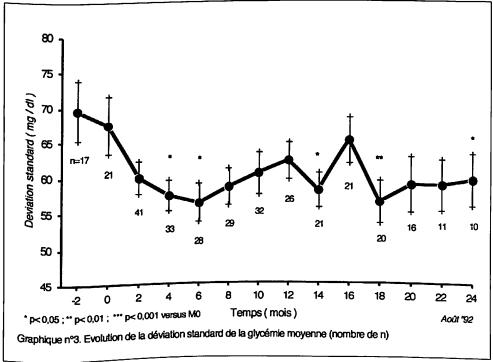
Tabl. nº 3: Incidents et accidents en phase post-opératoire

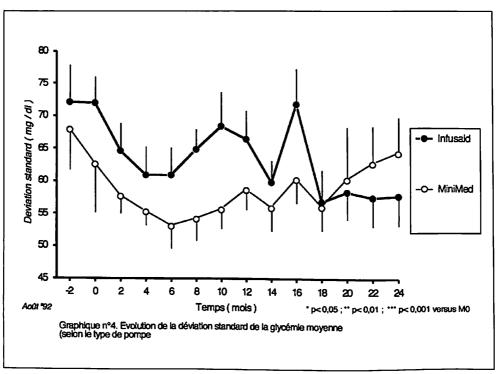
		Régression		
	Nombre	spontanée	sous traitement	
Obstruction complète de cathéter	2		2	
Obstruction incomplète	7	1	6	
Ralentissement de débits	9	0	9	
Problèmes de programmateur ext.	12		remplacement	
Malfonction de pompe				
Brûlure 1er degré (exposit. solaire)	1	1		
Nécrose de la peau et explantation	1		1	

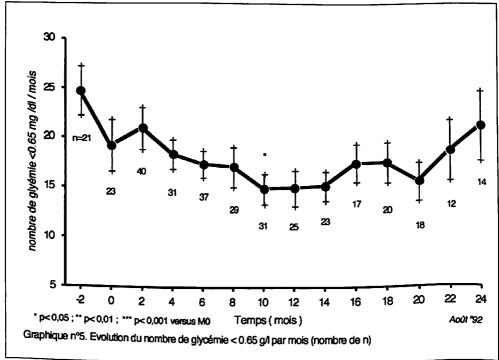
Tabl. nº 4: Incidents et accidents au long cours

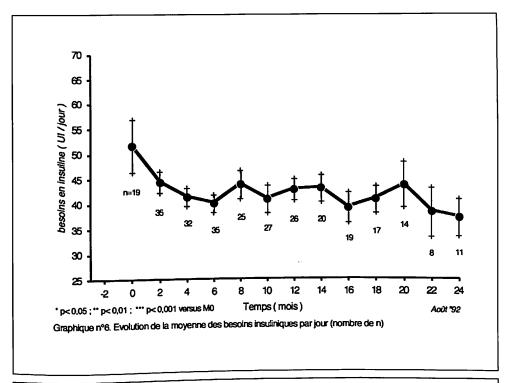


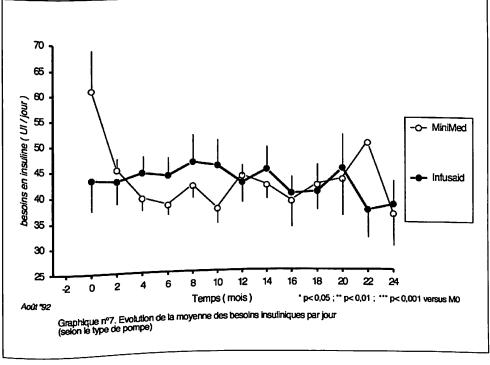


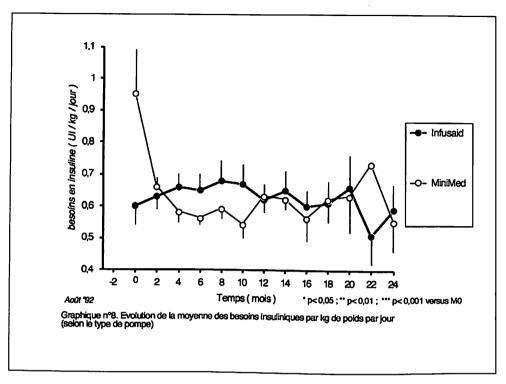












RÉFÉRENCES

Bending J.J., Pickup J.C., Keen H.: Frequency of diabetic ketoacidosis and hypoglycemic coma during treatment with continous subcutaneous insulin infusion.

Am. Jour. Med. 79: 685-691, 1985.

Blackshear P.J., Dorman F.D., Blackshear P.L., Varco R.L., Buchwald H.: Permanently implantable self-recycling low flow constant rate multipurpose infusion pump of simple design.

Surg. Forum 1970; 21: 136-7.

³ Bratusch-Marrain P.R., Komjati M., Waldhäusl W.K.: Efficacy of pulsatile versus continuous insulin administration on hepatic glucose production and glucose utilization in type I diabetic humans.

Diabetes 1986; 35: 922-6.

Brouhard B.H.: An artificial pancreas: 14 years of progress.

Diabetes Care 1992; 15: 303-4.

Daubresse J.C., Henrivaux P., Bailly A., Lemy C., Duchateau A.: Long-term management of insulin-treated diabetic patients with continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetes Metab. 1983; 9: 45-52.

⁶ DCCT Research Group: Diabetes control and complications trial (DCCT): results of feasibility.

Diabetes Care 1987; 10: 1-19.

DCCT Research Group: The effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus.

N. Engl. J. Med. 1993; 329: 977-86.

Borexel H., Bichler A., Sailer S., Breier C., Lisch R.J., Braunsteiner H., Patsch J.R.: Prevention of perinatal morbidity by tight metabolic control in gestational Diabetes Mellitus.

Diabetes Care 1988; 11: 761-8.

Faris I., Vagn Nielsen H., Henriksen O., Parving H.H., Lassen N.A.: Impaired autoregulation of blood flow in skeletal muscle and subcutaneous tissue in long-term type I (insulin-dependent) diabetic patients with microangiopathy.

Diabetologia 1983; 25: 486-8.

IBOPAMINE:

l'information prime

SCANDINE® 100
Zanbon

ONETOUCH



LECTEUR DE GLYCEMIE

LA SIMPLICITÉ ABSOLUE





1-2530 LUXEMBOURG

Tél. 40 05 50 Fax 40 36 01 Tx 60 5

Fuhrmann K., Reiher H., Semmler K., Fischer F., Fischer M., Glockner E.: Prevention of congenital malformations in infants of insulin-dependent diabetic mothers.

Diabetes Care 1983; 6: 219-3.

Grau U., Saudek Ch. D.: Stable insulin preparation for implanted insulin pumps.

Diabetes 1987; 36: 1453-9.

Guinn T.S., Bailey G.J., Mecklenburg R.S.: Factors related to discontinuation of continuous subcutaneous insulin-infusion therapy.

Diabetes Care 1988: 11: 46-51.

Hotta S.S. and Adams D.: Reassessment of external insulin infusion pumps.

Health Technol. Assess. Rep. 1990; 9: 1-9.

Irsigler K., Kritz H., Hagmüller G., Franetzi M., Prestele K., Thurow H., Geisen K.: Long-term continous intraperitoneal insulin infusion with implanted remote-controlled insulin infusion device.

Diabetes 1981: 30: 1072-5.

Jeandidier N., Keipes M., Vetter A., Pinget M.: Incidence of the abdominal location of the catheter on the efficacy of intraperitoneal insulin infusion using implantable pumps.

Transplantation Proceedings 1992; 24: 945-7

Jeandidier N., Miranda E., Mathelin C., Boivin S., Pinget M.: Successful pregnancy in severe diabetes (letter).

Lancet 1992; 339; 1428.

Jeandidier N., Pinget M., Keipes M., Charton M.N., Marescaux J., Reville Ph.: Long-Term Treatment of Type I Diabetes in 23 Patients Using Two Different Implantable Programmable Pumps.

Transplantation Proceedings 1992; 24: 940-2.

Jeandidier N., Pinget M., Keipes M., Vetter A., Réville Ph.: Comparison between intraperitoneal insulin infusion (using implantable pumps) and subcutaneous insulin administration: preliminary results of a crossover study.

Transplantation Proceedings 1992; 24: 948-50.

Kernstine K., Kryjeski S.R., Rohde T.D., Goldenberg F., Buchwald H.: Multiple regression analyses to identify factors important for maintaining insulin pump therapy.

Am. Soc. Artif. Intern. Organs 1987; 10: 463-71.

Koivisto V.A. and Felig P.: Alterations in insulin absorption and in blood glucose control associated with varying insulin injection sites in diabetic patients.

Ann. Intern. Med. 1980; 92: 59-61.

Kroc Collaborative Study Group.: Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria.

N. Engl. J. Med. 1984; 311: 365-72.

Lassmann-Vague V., Tauber J.P., Bousquet R., Drouin P., Sélam J.L., Broussolle C., Jeandidier N., Raccah D., Hanaire H., Renard X., Kolopp M., Haardt M.J., Keipes M., Vague Ph.: Multicenter Evaluation of Long-Term Intraperitoneal Insulin Infusion Using Implantable Programmable Pumps.

Diabetologia 1991; 34 (Suppl.: 1): A175 (abstract. N.: P698).

Lougheed W.D., Woulfe-Flanagan H., Clement J.R., Albisser A.M.: Insulin aggregation in artificial delivery systems.

Diabetologia 1980; 19: 1-9.

Mecklenburg R.S., Benson E.A., Benson J.W., Fredlund P.N., Guinn T., Metz R.J., Nielsen R.L., Sannar C.A.: Acute complications associated with insulin infusion pump therapy: report of experience with 161 patients.

JAMA 1984; 252: 3265-9.

Mecklenburg R.S., Guinn T.S., Blumenstein B.A.: Malfunction of continuous subcutaneous insulin infusion systems: a oneyear prospective study of 127 patients.

Diabetes Care 1986; 9: 351-5.

Mills J.L., Knopp R., Simpson J.L., Jovanovic-Peterson L., Metzger B.E., Holmes L.B., Aarons J.H., Brown Z., Reed G.F., Beiber F.R., Vann Allen M., Holzmann I., Ober J., Peterson C.M., Withiam M.J., Duckels A., Mueller-Heubach E., Polk B.J.: The National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study: lack of relationship of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis.

N. Engl. J. Med. 1988; 318: 671-6.

Paolisso G., Scheen A.J., Giugliano D., Sgambato S., Albert A., Varricchio M., D'Onofrio F., Lefebvre P.J.: Pulsatile insulin delivery has greater metabolic effects than continous hormone administration in man: importance of pulse frequency.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991; 72: 607-15.

Pincelli A., Scavini M., Torri M., Micossi P., Pozza G.: Intraperitoneal absorption of in-

Trigastril®



das zytoprotektive Antazidum regeneriert und stabilisiert die

Mukosa-Barriere bei



Trigastril[®] Tabletten Trigastril[®] 75 Gel Trigastril[®] 50 Granulat

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält: Aluminiumhydroxidgel 607 mg (≜ 323 mg Aluminiumoxid), Magnesiumhydroxid 117 mg, Calciumcarbonat 100 mg (entsprechend 25 mval Neutralisationskapazität). Trigastril® 75 Gel: 1 Einzeldosis (±10 ml ±1 Beutel ±11.87 g) enthält: Aluminiumhydroxidgel 7752 mg (±969 mg Aluminiumhydroxid). Magastimhydroxid miniumnydroxidgel 7/52 mg (= 303 mg Aldminiumoxid), Magnesiumhydroxid 350 mg, Calciumcarbonat 300 mg. Trigastril® 50 Granulat: 1 Beutel (= 3,1 g Granulat) enthält: Aluminiumhydroxidgel 1214,5 mg (= 646 mg Aluminiumoxid), Magnesiumhydroxid 233 mg Calciumcarbonat 200 mg. Anwendungs-Magenschleimhautentzündungen, gebiete: Zwölffingerdarmgeschwüre und (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 ist die Anwendung von mehr als 36 Tabletten oder 18 Beuteln Granulat oder 12 Einzeldosen Trigastril® 75 Gel (≙ 120 ml ≥ 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. Wechselwir-kungen mit anderen Mitteln: Trigastril® Tabletten, Trigastril® 50 Granulat und Trigastril® 75 Gel sollten nicht zeitgleich mit anderen Arzneimitteln (z.B. Tetrazyklinen, Digoxin, Desoxycholsäurederivaten, eisenhaltigen Präparaten, Cimetidin und Cumarinderivaten) eingenommen werden, da deren Resorption beeinflußt werden kann. Deshalb sollten andere Arzneimittel in einbis zweistündigem Abstand zu Trigastril[®] eingenommen werden.

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

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

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

Trigastril®



La toxémie gravidique

Nouveautés, actualisation thérapeutique et revue de la littérature

CHRISTOPHE MICHAUX

Assistant en Gynécologie-Obstétrique de l'Université de Liège, service de Gynécologie du Centre Hospitalier de Luxembourg, 4, rue Barblé, L-1210 Luxembourg

DÉFINITION

Maladie dont les symptômes sont une augmentation de poids avec oedèmes, une hypertension artérielle et une protéinurie.

Sa fréquence est de 3 à 5%.

On décrit deux formes cliniques en fonction de la gravité des symptômes:

 la forme légère: pression systolique > 140 mm Hg ou une augmentation > à 30 mm Hg par rapport à la pression antérieure

Pression diastolique > 90 mm Hg ou une augmentation > à 20 mm Hg par rapport à la pression antérieure

Une protéinurie en 24 H < à 5 g/L

Oedèmes disparaissant après 24 h de repos

la forme sévère: pression systolique > 160 mm Hg

Pression diastolique > 105 mm Hg

Protéinurie en 24 h > à 5 g/L

Oedèmes persistants après 24 h de repos

CLINIQUE

Les oedèmes sont situés au niveau des membres inférieurs, des mains et de la face.

La protéinurie, brutale ou progressive, est située entre 0,20 g/L et 2 g/L.

La tension artérielle est le fruit d'une persistance de la réactivité vasculaire vasomotrice, et le test de Gant peut le démontrer: mesure de la pression diastolique en position décubitus latéral gauche puis en position debout. Le test est positif si on note une élévation de cette pression supérieure ou égale à 30 mm Hg. La symptomatologie apparaît habituellement au cours du troisième trimestre, mais parfois, dans certaines formes graves, c'est lors du deuxième trimestre ou après l'accouchement que débute cette pathologie.

PRONOSTIC

Dans la plus grande majorité des cas, une guérison sans séquelle se produira après l'accouchement. Dans 25% des cas, il persiste une hyalinose artériolaire et/ou un épaississement des membranes basales glomérulaires pouvant expliquer le développement ultérieur d'une nouvelle toxémie, voire d'une hypertension artérielle vraie.

EPIDÉMIOLOGIE

Les facteurs génétiques: (transmission récessive)

Facteur maternel: les descendantes des femmes pré-éclamptiques semblent plus sujettes à développer une pré-éclampsie. (1)

Facteur foetal: le risque de développer une pré-éclampsie n'est pas le même chez des jumelles homozygotes. (1)

Facteur paternel: le risque de toxémie au cours de la première grossesse est dix à vingt fois supérieur à celui des grossesses ultérieures si les partenaires ne changent pas. (1)

2. Les facteurs immunologiques:

Le risque de toxémie diminuant avec le nombre de grossesses, on peut penser que la grossesse provoque une réaction immunitaire de la mère autorisant l'implantation de l'allogreffe foetale. Cette tolérance immunitaire serait aussi favorisée par le contact préalable avec les antigènes du sperme du mari, ou lors d'une fausse couche antérieure (1) (Need 1983) (Serhal 1987).

Certains pensent même que les fausses couches précoces dépendent de ce phénomène.

3. Autres facteurs:

On note une nette diminution du taux de prééclampsie en cas de placenta praevia et le contraire lors d'une latéralisation importante du placenta (Leiberman 1991).

L'influence géographique et nutritionnelle: la toxémie est une pathologie extrêmement rare chez les Esquimaux, qui mangent beaucoup d'acides gras (cf. ci-dessous).

Le diabète augmente le risque de deux à trois fois, et les grossesses multiples de deux à quatre fois.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes de l'hypertension sont mal connus, mais nous savons que le phénomène le plus important consiste en l'absence de vasodilatation au niveau des branches des artères utéro-placentaires, les artères spiralées.

Au cours de la grossesse normale, entre la huitième et la seizième semaine, les branches de l'artère utérine (les artères spiralées) subissent une invasion de leur paroi par le trophoblaste au niveau de leur trajet intradécidual et du tiers interne du myomètre. Les différentes structures musculo-élastiques des parois sont remplacées par une substance amorphe, permettant aux artères de rester dilatées sans être soumises au tonus vasomoteur. (2)

Les cellules déciduales ont pour rôle, de limiter cette intrusion, il existe donc une certaine compétition entre d'une part le tissu trophoblastique invasif et d'autre part les cellules déciduales protectrices.

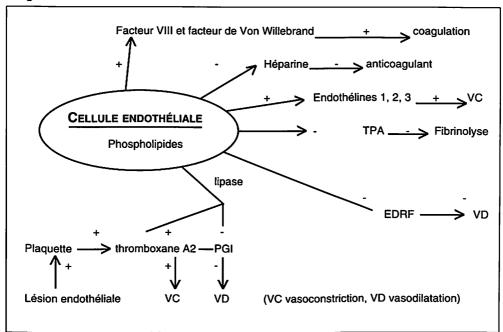
Or, dans la toxémie, et pour des raisons encore inconnues (vraisemblablement immunologiques), il existe une rupture de cet équilibre en faveur des cellules déciduales empêchant l'invasion trophoblastique. (2) (3)

Ce primum movens se déroule au niveau des cellules endothéliales (5), qui synthétisent toute une série de substances différentes jouant un rôle dans la pré-éclampsie: (figure 1) le facteur VIII et le facteur de Von Willebrand, l'héparine naturelle, les endothélines 1, 2, 3 (vasoconstrictrices), les prostaglandines PG12 (vasodilatatrices), les activateurs tissulaires (TPA) favorisant la fibrinolyse et surtout l'EDRF: endothelium derived relaxing factor libérateur d'oxyde nitreux (NO) très puissant vasodilatateur (3)

La cellule endothéliale contient aussi des phospholipides qui sous l'action de la lipase se transforment en acide arachidonique, substance de base pour la synthèse de prostacyclines vasodilatatrices (PG12), mais aussi de thromboxane A2, vasoconstricteur. Dans la pré-éclampsie, il existe un déséquilibre en faveur du thromboxane A2 par rapport aux PG12.

Si la cellule endothéliale est lésée, nous observons une diminution de la capacité de synthèse des prostacyclines, une accumulation de plaquettes et donc une élévation de la quantité de thromboxane A2, une diminution de la synthèse d'EDRF, une libération du facteur VIII et du facteur de Von Willebrand, une diminution de la libération de TPA (fibrinolytique), une libération d'endothélines vasoconstrictrices (4)

Figure 1



Nous sommes en présence d'une accumulation d'agents vasoconstricteurs par rapport aux agents vasodilatateurs, d'une accumulation d'agents augmentant la coagulation par rapport aux anticoagulants, d'une diminution d'agents fibrinolytiques.

Le thromboxane A2 entraîne aussi une contraction des artères utérines. De plus les lésions des cellules endothéliales entraînent une destruction des «Tight Junctions» provoquant une augmentation de la perméabilité vasculaire, d'où protéinurie, oedèmes, endothéliose glomérulaire.

Quelles sont maintenant les différentes causes de lésions vasculaires?

- les trialycérides
- les polynucléaires neutrophiles
- des anticorps anti-phospholipides et/ou anti-plaquettes ou des complexes immuns circulants vraisemblablement pas, étant donné la disparition des symptômes après l'accouchement alors que les anticorps mettent un certain temps à disparaître.
- L'ischémie trophoblastique libère des facteurs sériques cytotoxiques qui lèsent les cellules endothéliales. L'ischémie provenant de la diminution du débit utéro-placentaire ellemême secondaire à la non-transformation des artères spiralées.

DIAGNOSTIC

Récemment, a été découvert le CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide).

C'est en fait le plus puissant vasodilatateur, mais aussi il joue vraisemblablement un rôle important de régulateur du tonus vasomoteur et du tonus utérin en inhibant les contractions utérines (5). On note une élévation de ce peptide jusqu'au troisième trimestre, suivi d'un effondrement juste après l'accouchement.

Il existe une diminution allant jusqu'à 50% du taux de CGRP chez les femmes enceintes et hypertendues, et encore plus dans les menaces d'accouchements prématurés sévères.

La fibronectine plasmatique, provenant des cellules endothéliales, augmente régulièrement au cours de la deuxième moitié de la grossesse. Des taux élevés sont surtout le témoin des troubles circulatoires utéro-placentaires. Cependant le dosage manque de spécificité.

Les anomalies du doppler sont d'autant plus graves que la composante diastolique du flux est faible, ou nulle, ou plus grave s'il existe un flux rétrograde lors de la diastole. (6)

EVOLUTION

Dans la majeure partie des cas, les symptômes se stabilisent voire régressent promptement. Dans certains cas, une aggravation se présente de manière progressive, ou de manière paroxystique. L'évolution peut conduire à:

1. L'éclampsie vraie:

Accident aigu paroxystique conduisant à un état convulsif survenant par accès à répétition, suivis d'un état comateux (9). Les prodromes consistent en l'accentuation de la triade caractéristique, puis apparaissent des troubles comme bourdonnements, vertiges, diplopie, diminution de l'acuité visuelle, amaurose, céphalée en «casque», névralgie faciale, asthénie, somnolence, vomissements, «barre» épigastrique.

Ensuite apparaît la crise proprement dite avec la phase d'invasion (contractions fibrillaires de la face et du cou, roulement des yeux, déviation latérale des yeux puis de la tête, extension des contractions aux membres supérieurs, les mains en pronation et les pouces en flexion), la phase tonique (contracture musculaire, arrêt de la respiration), la phase clonique (longue inspiration suivie de mouvements saccadés d'abord très rapides puis ralentissant) et enfin la phase comateuse (coma profond sans atteinte de la motricité). Les crises se répètent rarement plus de 20 fois. Les complications sont l'asphyxie, l'hémorragie cérébrale, la mort par aggravation du coma, et l'anurie.

Le seul traitement est l'évacuation utérine rapide, anti-convulsifs (Valium), anti-hypertenseurs (Néprésol, Catapressan), sulfate de magnésium et diurétiques (Lasix).

Le pronostic reste grave avec près de 50% de mortalité foetale et une mortalité maternelle beaucoup moindre.

2. L'hématome rétro-placentaire: (9)

Il s'agit d'une hémorragie allant du simple éclatement d'un infarctus à la surface du placenta à la rupture hémorragique atteignant toute la sphère génitale ou même la dépassant. Sa fréquence est de 0,25%. La lésion consiste en un décollement du placenta par un hématome entre le placenta et la paroi utérine. L'hématome creuse une cupule sur la face utérine de l'organe.

Le primum movens est la libération d'une grande quantité de thromboplastine d'origine placentaire, provoquant une thrombose et entraînant une consommation importante de fibrinogène.

La symptomatologie consiste en des douleurs abdominales, l'hémorragie externe reste souvent faible, très vite apparaissent les signes du choc (tachycardie, hypertension suivie d'une chute tensionnelle et d'oligo-anurie). L'utérus est dur comme du bois, témoin de son hypertonie. La mort foetale est rapide.

Les complications sont l'hémorragie par afibrinogémie, et la nécrose corticale du rein.

Le traitement consiste en l'évacuation utérine rapide soit dans les formes les moins graves et si le foetus est décédé, par la rupture artificielle des membranes, ou par césarienne.

3. Le Hellp Syndrome: (10)

Il s'agit d'un syndrome qui associe une hémolyse (Hemolysis), une élévation des enzymes hépatiques (Elevated Liver enzymes), et une thrombopénie (Low Platells count). Sa fréquence est de 10% des toxémies.

La symptomatologie est faite de douleurs de l'hypochondre droit (hépatomégalie, nécroses et hypertension capsulaire), de nausées, vomissements, oedèmes, HTA, protéinurie. L'hémolyse est de type mécanique. L'élévation des enzymes hépatiques est constante (TGO, TGP). La thrombopénie doit être inférieure à 100.000/mm³, et peut se compliquer d'une CIVD. On observe également une nette diminution de la sécrétion rénale de la protéine de Tamm-Horsfal, ce qui pourrait être un indice précoce de la toxémie et du HELLP.

La physiopathogénie est controversée: soit c'est une micro-angiopathie thrombotique qui résulterait d'un déséquilibre entre la prostacycline et le thromboxane, soit elle serait associée à un syndrome toxémique particulier avec CIVD à prédominance hépatique (vasospasme de l'artère hépatique).

L'évolution est toujours imprévisible et péjorative: rupture hépatique, IRA, HTA incontrôlable avec risque d'hémorragie cérébrale, de CIVD, et d'oedème pulmonaire, le DPPNI, et la mort foetale.

Le seul traitement est l'accouchement sans compromis ou une attente sous haute surveillance jusqu'à maturation foetale dans les cas les plus favorables. Les transfusions de plaquettes et de plasma restent indispensables.

On décrit aussi des toxémies galopantes dont l'évolution est très rapide et nécessitant une thérapie interventionniste prompte. La fréquence est de 4% des toxémies. (11)

Au niveau foetal, les répercussions sont minimes, sinon les retentissements se marqueront au niveau de son développement: hypotrophie, peau ridée, maigreur, aspect chétif (le foetus «araignée» classiquement décrit), prématurité. Dans les situations les plus graves un décès in utero peut survenir soudainement.

TRAITEMENT (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17)

L'hypertension au cours de la grossesse a un retentissement maternel et foetal. Les risques pour la mère sont les complications cardio-vasculaires et la survenue d'éclampsie d'autant plus grave que des troubles de l'hémostase s'y associent. Les risques consistent en l'avortement, la prématurité, l'hypotrophie et la mort in utero

Le médicament idéal ne passerait pas la barrière placentaire, restaurerait les chiffres tensionnels antérieurs et cela sans hypotension orthostatique.

Il n'existe aucun médicament efficace sans produire d'effets secondaires ni chez la mère, ni chez le foetus.

1. Le traitement non médicamenteux:

Il consiste avant tout à mettre la patiente au repos en décubitus latéral. Puis des mesures diététiques contre une prise de poids excessive. Rappelons cependant qu'un régime désodé est à proscrire au vu de l'hypovolémie relative qu'il induit.

L'apport de calcium et de magnésium pourrait avoir un effet bénéfique (14) (15) (16) (17)

2. Le traitement médicamenteux: (tableau 1)

Les antihypertenseurs centraux: sympathicolytiques alpha à action centrale

* l'alpha-méthyldopa: (Aldomet*) Son efficacité est suffisante dans les formes mineures. Aucun effet secondaire n'a été décrit chez le bébé. Chez la mère, il peut entraîner des anémies hémolytiques et des cytolyses asymptomatiques dans 5% des cas, ou une hépatite dans 0,1% des traitements.

Les contre-indications sont les maladies hépatiques actives, l'hypersensibilité à l'alphaméthyldopa, et le phéochromocytome.

la clonidine: (Catapressan) Utilisée per os dans les cas légers et en injection dans les formes plus graves. Son emploi peut être à l'origine de bradycardie et d'hypoxémie chez la mère et le foetus, les contre-indications sont la maladie du sinus, les lésions vasculaires cérébrales, les troubles de conduction auriculo-ventriculaire, les insuffisances rénales, les bradycardies sévères.

Les bloqueurs adrénergiques:

* Les alpha-bloquants: la prazosine (Minipress*) Antagoniste des récepteurs adrénergiques alpha-post-synaptiques, elle a une efficacité et une tolérance satisfaisantes pour des doses inférieures à 6 mg/jour. Au-delà, une hypotension orthostatique devient fréquente. La seule contre-indication est l'allergie à la prazosine.

* les bêta-bloquants: le propanolol (Indéral*), l'aténolol (Tenormin*), le labétalol (Trandate*), l'acébutolol (Sectral). Les signes présentés par le nouveau-né (bradycardie, détresse respiratoire, hypotension, hypoglycémie) semblent plutôt être le fait de la sévérité de l'hypertension maternelle que du traitement par bêta-bloquants.

Toutefois, les doses prescrites ne doivent jamais abaisser la pression systolique en dessous de 120 mm de Hg. Le nouveau-né doit faire l'objet d'une surveillance après l'accouchement. Le labétalol (Trandate*) a des propriétés alpha- et bêta- pour sa forme injectable et bêta-bloquantes pour sa forme orale. Son efficacité et sa tolérance sont bien reconnues.

Les contre-indications sont l'hypersensibilité aux bêta-bloquants, l'insuffisance cardiaque non compensée, les blocs auriculo-ventriculaires du deuxième et troisième degré, l'asthme bronchique, les bradycardies sévères, l'association avec les inhibiteurs de la monoamine-oxydase et les antagonistes calciques.

La plus grande prudence est recommandée en cas de décompensation cardiaque même compensée, de bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, de bronchopneumopathie chronique obstructive, d'insuffisance circulatoire périphérique, d'insuffisance hépatique et/ou rénale.

les inhibiteurs calciques: La nifédipine (Adalat), le vérapamil (Isoptine*)

Les bénéfices de leur emploi sont un effet relaxant au cours de la grossesse, une augmentation de la perfusion placentaire et un effet hypotenseur. Leur utilisation prolongée au cours de la grossesse est actuellement déconseillée en raison d'effets tératogènes dose-dépendants et de répercussions cardio-vasculaires foetales responsables d'hypoxémie et de complications cérébrales.

On réserve donc leur utilisation au contrôle ponctuel des poussées hypertensives graves.

Les contre-indications sont l'hypersensibilité, les sténoses aortiques, le choc cardio-vasculaire. Précautions à prendre lors d'insuffisance hépatique et rénale, d'insuffisance cardiaque, de syndrome du noeud sinusal et d'hypotension.

* les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine:

Le captopril (Capoten*) et l'énalapril (Renitec*) sont contre-indiqués durant la grossesse au vu d'une fréquence accrue d'anurie néonatale et même de mort foetale. * les vasodilatateurs: l'hydralazine (Néprésol*)

Chez la mère il diminue les résistances périphériques par un effet dilatateur artériolaire. Chez le foetus, les effets secondaires sont une élévation du nombre de détresses respiratoires et un ralentissement de la croissance foetale. Les contre-indications sont les lésions myocardiques, les scléroses des coronaires et l'apparition de lupus érythémateux disséminé quand la dose journalière dépasse 100 mg.

les diurétiques: Furosémide (Lasix)

Ils sont actuellement contre-indiqués. Leur utilisation est strictement réservée aux formes sévères d'hypertension gravidique associées à une décomposition cardiaque.

TABLEAU I

Médicaments	Catégorie	Effet maternel	Effet foetal	Utilisation	Dose/jour
Aldomet*	alpha-lytique	Chute de TA <<	aucun	formes légères	500 mg à 2 gr
Catapressan*	alpha-lytique	chute de la TA <<	hypoxémie bradycardie	formes légères	0,075 mg à 2 gr IV 4 amp.
Minipress*	alpha-lytique	chute de la TA ±	inconnu	peu usité	1,5 à 6 mg
Indéral* Ténormin* Trandate* Sectral* Séloken*	bêta-bloquant	chute de la TA >> chute de la protéinurie	bradycardie hypotension hypoglycémie détresse respi. RCIU?	2º ou 3º choix	80 à 320 mg 100 mg 400 mg à 2,4 gr 400 à 800 mg 100 à 200 mg
Adalat* Isoptine*	inhibiteur Ca	chute de la TA >> effet relaxant	tératogène hypoxémie	contrôle ponctuel des pics d'HTA	30 à 60 mg 120 à 240 MG
Renitec*	IEC	CON	TRE	INDIC	υÉ
Néprésol*	vasodilatateur	chute de la TA ± chute de la protéinurie	détresse respi. RCIU	toutes les formes	25 à 75 mg
Lasix*	diurétique	CONTRE INDIQUÉ SAUF SI DÉCOMPENSATION CARDIAQUE ASSOCIÉE			

* L'aspirine

Son rôle est de lutter contre les conséquences de la toxémie. Les lésions vasculaires présentes lors de la pré-éclampsie ont pour résultat l'aggrégation des plaquettes et la formation de lésions athéromateuses. L'acide acétylsalicylique réduit la formation des plaques athéromateuses. Elle inhibe aussi la synthèse du thromboxane A2. Un traitement par l'acide acétyl-salicylique peut être instauré pour prévenir la survenue d'une pré-éclampsie. Ce traitement sera réservé aux patientes ayant des antécédents de toxémie ou de retard de croissance intra-utérin. Les doses préconisées sont de 100 mg par jour et le traitement débutera au deuxième trimestre de la grossesse, sous surveillance du temps de saignement avant et pendant le traitement.

CONCLUSION:

Les différentes drogues mises à notre disposition ont des effets aussi bien chez la mère que chez le foetus, effets souvent contraires en fonction de la cible. Il nous faut à tout moment estimer convenablement la balance bénéfices maternels versus risques foetaux avant l'instauration de toute thérapeutique.

L'attitude différera en fonction des symptômes: Face à une forme légère de la maladie, il convient de mettre la patiente au repos, d'instaurer un régime hypocalorique mais riche en protéines normalement salé et de prescrire du magnésium. Si un antihypertenseur est nécessaire, l'alpha-méthyldopa ou la clonidine seront prescrits à faible dose. L'adaptation des doses doit toujours être très progressive.

Dans les formes les moins graves, le traitement peut se faire en ambulatoire, sous surveillance rigoureuse. Si les symptômes sont plus marqués, il convient d'hospitaliser la patiente. Si la stabilisation tensionnelle ne peut se faire, l'hydralazine sera administré à la patiente.

Face à une forme plus sévère de la pathologie, l'hospitalisation est de rigueur et l'attitude différera en fonction de l'âge de la grossesse: à partir de 34 semaines, le meilleur traitement reste l'accouchement par voie basse si la tension est bien stabilisée.

Si les valeurs tensionnelles restent fluctuantes, un bêta-bloquant tel le labétalol est nécessaire. Une césarienne sera prévue à plus ou moins court terme. Un autre bêta-bloquant, le métoprolol (Seloken*, Loprésor*), est employé, sans effet secondaire au vu de sa cardiosélectivité.

Dans le cas de toxémie galopante, une césarienne sera effectuée dans les plus brefs délais dès la 30° semaine d'aménorrhée.

En ce qui concerne les grossesses inférieures à 27 semaines associées à une labilité tensionnelle importante: le seul traitement dans ce cas est l'arrêt impératif de la grossesse.

Entre 28 et 34 semaines d'aménorrhée, il est raisonnable de tenter de maintenir la grossesse durant au moins quelques jours pendant lesquels une corticothérapie permet une maturation pulmonaire; le pronostic maternel reste le critère principal. Le devenir immédiat du prématuré est parfois très sombre.

La surveillance doit être draconienne, même après l'accouchement, au vu de certaines formes tardives de la toxémie où la symptomatologie débute dans les 72 heures après l'accouchement.

Comme on peut le voir, le travail à faire est encore colossal avant de connaître tous les tenants et aboutissants de cette pathologie. L'avenir nous réserve encore de nombreuses découvertes et de discussions sur cette maladie. Entre-temps, il faut se contenter des maigres moyens mis à notre disposition pour traiter la pré-éclampsie.

BIBLIOGRAPHIE

(1) Pr. G. Boog (CHU Nantes)

Épidémiologie de la toxémie gravidique, communication personnelle, Namur, décembre 1992.

(2) Pr. A. Vokaer (ULB)

Test prédictif de la pré-éclampsie, communication personnelle, Namur, décembre 1992.

(3) Pr. J.M. Foidart (ULG)

Facteurs locaux de la réactivité vasculaire, communication personnelle, Namur, décembre 1992.

(4) Pr. R. Lambotte, Pr. J. Lecomte (ULG)

Les progrès accomplis et à accomplir (1980-1992) dans la pathogénie et le traitement de la pré-éclampsie, Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la reproduction, vol. 21, n° 3, 1992, pages 319 à 321.

(5) M. Refait-Taquet (CHU Pitié-Salpêtrière)

CGRP plasmatique: marqueur prédictif dans l'hypertension gravidique et la menace d'accouchement prématuré, communication personnelle, Namur, décembre 1992.

(6) J.P. Schaaps

Prédiction et prévention de la pré-éclampsie: le doppler, Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la reproduction, vol. 21, n° 3, 1992, pages 311 à 313.

(7) M. Uzan, E. Cynober, C. Bernard, S. Uzan

Les examens ultrasonores au cours de la toxémie gravidique, communication personnelle, Clinique Universitaire, Baudelocque, Paris.

(8) R. Merger, J. Levy, J. Melchior

Précis d'Obstrétique, Ed. Masson, 1989, pages 430 à 433.

(9) Pr. H. Thoumsin, X. Mahieu, M. Verheyen, K. Ally, R. Lambotte (ULG)

Le syndrome HELLP, communication personnelle, Namur, décembre 1992, Revue médicale de Liège.

(10) G. Muller, Ph. Barjot, T. Six (Caen)

Les toxémies galopantes, communication personnelle, Namur, décembre 1992.

(11) G. Olive (Service de Pharmacologie, Faculté de Médecine Cochin, Paris)

Traitement antihypertenseur, pharmacocinétique, chez la femme enceinte, passage transplacentaire et lactation, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul.

(12) Pr. J.F. de Plaen (UCL)

Traitement hypotenseur de la toxémie gravidique, communication personnelle, Namur, décembre 1992.

(13) B. Spitz (KUL)

La place de l'aspirine dans le traitement de la toxémie gravidique, communication personnelle, Namur, décembre 1992.

(14) D. Édouard (Service d'Anesthésiologie, Clamart)

Traitement ambulatoire de l'hypertension gravidique, Hôpital Antoine-Béclère.

(15) R. Merger, J. Levy, J. Melchior

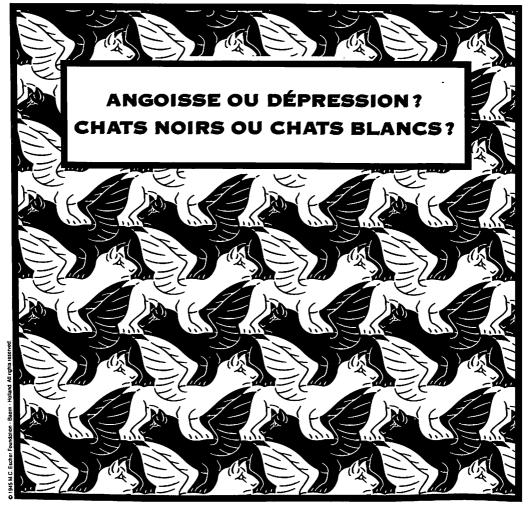
Précis d'Obstétrique, Ed. Masson 1989, page 426.

(16) B.M. Alutra, B.T. Alutra, A. Carella

Magnesium deficiency-induced spasm of umbilical vessels relation to preeclampsy, hypertension, growth retardation. Science, 1983, 221, pages 376 à 378.

(17) N. Kawasaki, K. Matsui, M. Ito et al.

Effect of increased calcium intake during the third trimester on the vascular sensitivity to angiotensin II, Clin. Exper. Hypertension. Pregn., 1990, page 19 à 26.



Regardez ce tableau de M.C. Escher. A première vue, vous distinguez des chats blancs. Ou des chats noirs. Mais il vous faut bien examiner l'oeuvre pour découvrir les uns imbriqués dans les autres.

Il en va de même avec la dépression. Souvent, elle se tapit derrière l'angoisse. Ou un autre symptôme. Seule une anamnèse attentive permet alors de la débusquer. Traiter la dépression, en même temps que ses symptômes, c'est tout l'art de Prozac.



STOPPE LES SYMPTÔMES ET TRAITE LA DÉPRESSION.

Apoptose et cancer

C. DUHEM, F. RIES, M. DI-

Département d'hémato-oncologie Centre Hospitalier de Luxembourg L-1210 Luxembourg

I.INTRODUCTION

Le développement de tumeurs cancéreuses implique l'accumulation d'altérations génétiques au niveau de plusieurs voies. La plupart de nos connaissances sur l'oncogénèse repose sur la compréhension des mécanismes de prolifération cellulaire normale et anarchique. Cependant, l'expansion d'une population peut également résulter d'une mort cellulaire amoindrie.

Dans les tissus normaux l'homéostase peut être envisagée comme un équilibre entre la prolifération cellulaire et la mort cellulaire, permettant de maintenir constant le nombre des cellules d'un compartiment donné. L'apoptose ou mort cellulaire programmée représente une voie de suicide autonome et spécifique, bien documentée durant les différentes phases du développement embryonnaire. Dans ce cas, elle s'avère indispensable à une organogénèse harmonieuse. Dans les tissus matures on retrouve ce processus de mort cellulaire non accidentelle, génétiquement programmée, où il contribue au contrôle de la masse cellulaire. Dès 1950, Wyllie introduit le terme d'apoptose pour décrire cette modalité de mort cellulaire, morphologiquement distincte de la nécrose et de déroulement stéréotypé¹⁵.

Actuellement, l'étude des étapes moléculaires de l'apoptose constitue un thème central en recherche fondamentale: leurs dérégulations semblent intervenir de manière décisive dans le développement d'entités aussi variées que le SIDA (déplétion des lymphocytes CD4+ par excès d'apoptose), certains phénomènes auto-immunitaires par non-apoptose de lymphocytes auto-réactifs et le vieillissement des tissus^{4.11}. En oncologie également, il semble que les perturbations des mécanismes de l'apoptose puissent, au même titre que celles affectant la prolifération cellulaire, participer à la carcinogénèse des tissus en y prolongeant la survie cellulaire de manière inappropriée^{4.27}.

Le propos de cet article n'est pas d'entrer dans le détail des mécanismes moléculaires soutenant le processus de mort cellulaire programmée et faisant appel à des notions complexes de génétique et de biologie cellulaires. Il se limitera à décrire le phénomène ainsi que la contribution potentielle de ses perturbations au développement des tumeurs malignes. Seront également décrits à titre d'exemples, les gènes et produits géniques dont l'action anti-apoptotique est désormais reconnue.

II. MORT CELLULAIRE PROGRAMMÉF

1) GÉNÉRALITÉS

L'éclaircissement d'un concept est parfois facilité par l'énoncé de ce qu'il n'est pas. Ainsi, la mort par apoptose peut en bien des points être opposée à celle par nécrose (tableau 1). Cette dernière ne survient en effet que lorsqu'une cellule est soumise à des conditions extrêmes, non physiologiques, dépassant ses capacités immédiates d'adaptation. Dès lors, il y a rapidement perte de l'osmorégulation, gonflement de la cellule débutant par les organites, suite à quoi les lysozomes éclatent et déversent leur contenu enzymatique qui lyse les débris cellulaires, le tout entraînant une réaction inflammatoire.

L'apoptose quant à elle représente la modalité physiologique de mort des cellules vieillissantes; elle peut également survenir dans des conditions pathologiques entraînant des lésions létales mais non nécrosantes (par exemple hypoxie peu sévère). Il s'agit d'un processus relativement lent, impliquant des réactions bien régulées. Contrairement à la nécrose, ce processus d'autodestruction débute par la désintégration du noyau et aboutit finalement à la lyse de la membrane plasmatique.

2) ELÉMENTS DÉCLENCHANTS

Une très grande variété de stimuli est capable d'induire l'apoptose sur un même type cellulaire; ceux-ci vont d'agents hormonaux au sens large (y compris cytokines et facteurs de croissance) aux agents physiques²² ou encore aux xénobiotiques^{1, 13}. Parfois, au contraire, c'est le retrait d'un élément trophique indispensable à la cellule qui est apoptogène, comme dans la déprivation hormonale^{17, 18} ou celle d'un facteur de croissance hématopoiétique. Le tableau 2 dresse une liste non exhaustive de certains effecteurs d'apoptose ainsi que de plu-

sieurs cibles cellulaires (lignées continues) sur lesquelles cette aptitude a été démontrée.

Il faut noter que l'apoptose peut être également induite par pratiquement tous les effecteurs de nécrose mais à une concentration ou une dose plus faible et/ou après une exposition moins brutale.

3) DESCRIPTION DU PHÉNOMENE

Ce sont initialement les thymocytes immatures de rats soumis à l'influence de glucocorticoïdes qui ont servi de base à la description du phénomène de mort cellulaire programmée et qui demeurent le modèle expérimental de référence²⁸.

Morphologiquement, l'apoptose débute par une perte du volume cellulaire concomitamment à une condensation de la chromatine qui s'étire le long de la membrane nucléaire6. A ce stade, les mitochondries ne sont pas modifiées, contrairement à ce que l'on voit dans la nécrose. Il y a ensuite perte des microvillosités de surface, formation de vésicules sous la membrane plasmatique et finalement fusion avec celle-ci (formation de «blebs»); les cellules se décollent les unes des autres et se cassent en fragments denses contenant chromatine, lambeaux de membrane et organites («apoptotic bodies»); ces derniers sont alors phagocytés par des macrophages de voisinage sans engendrer de réaction inflammatoire, ni laisser de traces dans l'organisme.

4) PROCESSUS BIOCHIMIQUE ET MOLÉCULAIRE

La réponse immédiate à l'action de l'effecteur semble pouvoir être divisée en deux phases, dites de préengagement et d'engagement, sur base de la réversibilité potentielle du processus enclenché. Le «precommitment» est marqué le plus souvent par l'élévation de la concentration cytoplasmique en seconds messagers: calcium, inositol triphosphate (IP 3) et/ou adénosine monophosphate cyclique (cAMP). L'élévation du calcium cytoplasmique paraît jouer un rôle capital dans la plupart des cas puisqu'en la prévenant on peut empêcher la suite des événements et à l'opposé, l'utilisation d'un ionophore calcique déclenche les coupures d'ADN caractéristiques.

A ce jour, seul un récepteur de surface, APO-1 ou fas, semble confiné au déclenchement de l'apoptose dans certains types cellulaires tels que les lymphocytes activés B et T ainsi que des leucémies T de l'adulte (ATL). Il appartient à la famille des récepteurs du tumor necrosis factor (TNF) et du nerve growth factor (NGF). L'exposition des lignées citées à des anticorps monoclonaux anti-APO-1 s'avère très efficace à induire la mort cellulaire⁷. On ne sait pas encore si ce récepteur APO-1 est exclusivement médiateur de l'apoptose dans ces cellules ou impliqué dans d'autres fonctions cellulaires.

Dans la phase d'engagement, on assiste à l'activation d'enzymes latents, la plupart calcium-dépendants, dont la plus importante est une endonucléase nucléaire clivant l'ADN de manière pathognomonique au niveau des espaces internucléosomiques, soit toutes les 200 paires de bases⁶. Ceci entraîne l'apparition de fragments d'ADN de 200 paires de bases ou de multiples de ce nombre. La destruction intégrale du génome qui en résulte constitue une parade très efficace contre toute transcription illicite de matériel nucléaire altéré provenant d'une cellule morte de voisinage. Si elle reste encore a définir complètement notamment d'un point de vue génétique, on connaît actuellement plusieurs caractéristiques biochimiques de cette endonucléase, dont sa dépendance du calcium et du magnésium ainsi que son inhibition par les ions zinc. Selon le type cellulaire concerné, et notamment sa durée de vie spontanée, la mort cellulaire programmée peut nécessiter ou non la synthèse active de macromolécules, tels que ARN et protéines. En conséquence, selon les cas, les inhibiteurs de la synthèse d'ARN et de protéines pourront ou non bloquer la mort cellulaire programmée.

5) ACTIVATION GÉNIQUE DURANT L'APOPTOSE

Le fait que la mort cellulaire programmée puisse être bloquée ou retardée par le blocage de la traduction ou de la transcription dans certains types cellulaires suggère qu'il existe des gènes activés propres à cette voie. Des études de génétique cellulaire chez le nématode Caenorhabditis elegans ont permis d'identifier deux effecteurs, ced 3 et ced 49, et un répresseur, le ced 912 dans une voie de mort cellulaire; de même, le gène Linn a été identifié dans des cellules leucémiques de rat, participant au processus d'apoptose. Une fois isolés, la participation des gènes d'apoptose au processus de cancérisation des cellules de mammifères pourrait être investiguée.

Les premiers oncogènes découverts étaient promoteurs de croissance et de prolifération cellulaire. La plupart peuvent être répartis en facteurs de transcription ou molécules impliquées dans la transmission du signal mitogénique. Quand ils contribuent à la carcinogénèse, ces oncogènes le font selon un mécanisme autosomique dominant, dans lequel un

allèle unique altéré est suffisant pour entraîner l'effet. Dans une deuxième catégorie, on regroupe les gènes suppresseurs du cancer qui dans leur forme saine («wild type») inhibent croissance et prolifération cellulaire; un aspect important des membres connus de cette famille est leur contribution à une croissance incontrôlée par perte de fonction. Ceci reflète le mécanisme autosomique récessif. Des altérations plus complexes comme la mutation d'un allèle suivie de la perte ou de la réduction à l'homozygotie du second peut affecter cette catégorie selon un mécanisme appelé dominant négatif.

En ce qui concerne les gènes de la mort cellulaire programmée, un mécanisme autosomique dominant est envisageable, dans lequel l'élimination des éléments normaux résulterait en une survie cellulaire extensive ^{23, 24}. Cette dernière pourrait être un événement-clef, favorisant l'acquisition de mutations génétiques complémentaires au niveau des gènes de prolifération cellulaire (tableau III).

6) INFLUENCE DU CYCLE CELLULAIRE

On dispose d'assez peu d'informations à ce sujet mais il semble que l'addition de l'effecteur dans n'importe quelle phase du cycle cellulaire ne modifie pas les paramètres de l'apoptose. Il a été démontré que lorsqu'une cellule est mortellement blessée, elle continue à progresser dans le cycle cellulaire et se détruit à une phase du cycle qui lui est propre, comme par exemple phase G1 pour des lignées lymphoblastiques humaines¹³.

7) IDENTIFICATION DES CELLULES EN APOPTOSE

Parmi les nombreuses méthodes actuellement investiguées à cette fin, deux semblent intéressantes en pratique:

a) d'une part, la méthode unanimement reconnue en recherche fondamentale est l'électrophorèse en gel d'agarose d'ADN génomique: après migration, le matériel nucléaire extrait de cellules en apoptose montre typiquement un aspect «en échelle» correspondant à sa fragmentation par l'endonucléase en ADN double brin multiple de 200 paires de bases⁶. Cette technique nécessite un matériel cellulaire relativement homogène comprenant une grande proportion d'éléments en apoptose. Elle n'est donc guère applicable qu'à des situations expérimentales telles que l'exposition de lignées cellulaires en phase à un effecteur apoptogène.

b) d'autre part, la seconde méthode, d'application plus pratique, consiste en la visualisation en cytométrie de flux taille des cellules et de la méthode présente l'avan de pouvoir analyser la d des cellules individuelles rochrome attaché à chaq en apoptose apparaisse autres, et possèdent u d'ADN. Cet état d'hypodi respond en fait à une mo

fluorochrome utilisé au D ceaux. Cette hypocolor l'apparition d'un pic sup rable selon la proportion

dans le processus apopt
L'étude en cytométrie de tiques de cellules en apop applicable au domaine de mentale mais également où son aptitude à détecte d'apoptose au niveau d'é y compris de cytoponctic

et donc de l'intérêt à les

succès de certains proto

La plupart des drogues courant sont effectric concentrations atteintes teurs de la topoisoméras tabolites, antihormones e le suggèrent leurs no agents très disparates a cibles biochimiques diffé ils induisent la mort cellu téristiques communes (cléase, formation de cor Ceci suggère donc que le moins en partie, détermir engager le processus d grammée. Le mécanism mulus, «drug-target inter de mort cellulaire est en que l'interaction drogue nécessaire, n'est pas le s sensibilité cellulaire aux les dernières décades, la mio-résistance des cellul concentrée sur les cara cepteurs» telles que la te dans le milieu extra-cell drogues par des pompe

tuellement, un intérêt criphénomènes «post-réce de rendre compte de la sistance intrinsèque d'ur dépendamment de son e un cytotoxique. L'identific niques couplant le stimuli

egradation d'ADN sur en quantifiant le fluoue cellule; les cellules it plus petites que les ne quantité moindre loïdie apparente corindre accessibilité du VA clivé en petits morabilité se traduit par démentaire et mesu-

du cytogramme de la

quantité d'ADN. Cette

age sur la précédente

otique²⁵.

le flux des caractéristose est bien entendu
la recherche fondaa celui de la clinique,
des signes précoces
chantillons tumoraux,

ns, peut présumer du coles thérapeutiques

de cellules engagées

CANCEREUX

oursuivre.

cytotoxiques d'usage s d'apoptose aux en clinique^{1, 13}: inhibi-II, alkylants, antimét corticoïdes. Comme ns génériques, ces gissent au niveau de rentes mais à terme, laire avec des carac-:livage par l'endonus apoptotiques, . . .). ur cytotoxicité est, du ée par leur capacité à mort cellulaire produ couplage du stiaction», à la réponse

ore inconnu. On sait récepteur, bien que eul déterminant de la cytotoxiques. Durant recherche sur la chies cancéreuses s'est ctéristiques «péri-réneur des cytotoxiques laire ou l'efflux des membranaires. Acissant est porté aux teurs», susceptibles ensibilité ou de la rétissu cancéreux, inxposition préalable à ation de produits gé-

is à la réponse apop-

totique sera capitale pour déterminer les cibles potentielles de nouvelles drogues anti-cancéreuses. On sait déjà que la concentration en endonucléase cellulaire varie considérablement d'un tissu néoplasique à l'autre. La manipulation pharmacologique des effecteurs de l'apoptose dans les cellules cancéreuses permettra peut-être d'obtenir des réponses dans des cancers réputés chimiorésistants.

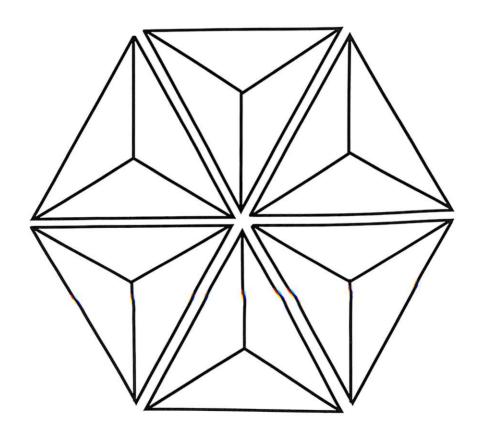
IV PROTO-ONCOGÈNES ET GÈNES SUP-PRESSEURS DE CANCER IMPLIQUÉS DANS LE CONTRÔLE DE L'APOPTOSE

En dépit de notre ignorance quant à la nature et au rôle des produits géniques effecteurs de mort cellulaire programmée, plusieurs gènes semblent influencer la susceptibilité d'une cellule à entrer en apoptose. Les données les mieux établies concernent les produits des gènes bcl-2, c-myc et p 53, mais la liste s'allongera certainement.

A. bcl-2

Le gène bcl-2 constitue le lien le plus évident entre un oncogène et le contrôle de l'apoptose, contre laquelle il fait office de véritable antidote16. Ce gène a d'abord été considéré proto-oncogène «classique» un puisque juxtaposé au locus des chaînes lourdes des immunoglobulines par la translocation chromosomique t14.18 très fréquemment retrouvée dans les lymphomes B folliculaires (85% des cas). Comme cette translocation conserve la région codante du gène bcl-2, elle dérégule son expression, entraînant une synthèse accrue constitutive de la protéine de 26 kd correspondante. Or, celle-ci pourrait jouer un rôle dans le développement de ce lymphome indolent. Des arguments en faveur de cette hypothèse ont notamment été fournis par le modèle des souris transgéniques; les animaux porteurs du transgène Ig-bcl-2, le gène de fusion de la t^{14, 18}, accumulaient un nombre élevé de petites cellules B typiquement dans un état non proliférant. Au terme d'une longue latence, cette hyperplasie folliculaire «bénigne» pouvait évoluer en un lymphome malin immunoblastique avec, concomittamment, transition d'une maladie polyclonale en une maladie monoclonale, suggérant un second événement génétique. Cette notion fut confirmée par le fait que près de la moitié de ces lymphomes agressifs avaient acquis un gène c-myc réarrangé et activé de manière constitutive. Én outre, après croisement de souris transgéniques bcl-2 avec des transgéniques c-myc, la progéniture développait rapidement un lymphome aggressif, reflétant la puissance de cette coopération oncogénique (cf. plus loin). Des taux élevés de pro-

Par sympathie



BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM

téine bcl-2 sont également retrouvés dans la plupart des autres néoplasies lymphoïdes (LLC, dyscrasies plasmocytaires, \dots) en l'absence de la translocation $t^{14.18}$.

En clinique, les cellules de lymphome porteuses de la translocation t^{14, 18} peuvent actuellement être détectées avec grande sensibilité (de l'ordre de une cellule sur 100 000) par méthode PCR, spécifique du transcrit de fusion bcl-2-lg.

Cette technique est mise à profit pour déceler la maladie résiduelle minimale chez des patients atteints de lymphomes folliculaires (initialement porteurs de la translocation) et traités par un protocole agressif de type chimiothérapie ablative et autogreffe de moëlle osseuse. Du reste, la moëlle autogreffée peut avoir été préalablement scrutée de la même manière afin de savoir si elle a été purgée de manière correcte.

Un autre aspect intéressant de la relation entre bcl-2 et cancer est fourni par les études sur les activités induites par le virus d'Epstein-Barr. Ce virus a été associé à un certain nombre de néoplasies dont le lymphome de Burkittoù il coopère avec un gène c-myc dérégulé. Il semblerait que l'activation de gènes viraux latents puisse préserver les cellules B malades d'entrer en apoptose dans des conditions par ailleurs incompatibles avec une survie prolongée. Le mécanisme sous-jacent semble y être une induction très efficace de l'expression de bcl-2 par l'un des produits géniques du virus, la LMP1 (latent membrane proteine 1).

Les études en cultures cellulaires ont démontré sans équivoque que, contrairement aux proto-oncogènes précédemment caractérisés et promouvant une prolifération cellulaire incontrôlée, bcl-2 n'avait aucun effet mesurable de ce type.

La surexpression aberrante de bcl-2 entraînait plutôt une survie cellulaire excessive. Ainsi, des cellules de lignée lymphoïde et myéloïde dépendantes de l'IL3 meurent rapidement en l'absence de cette lymphokine mais demeurent viables dans un milieu sans IL3 après avoir été infectées par un rétrovirus porteur du gène bcl-2. Plutôt que de se multiplier, les cellules infectées et privées de facteur de croissance se mettent en arrêt de croissance et demeurent en phase G0 tant qu'il n'y a pas d'IL3.

Il a récemment été démontré que le gène bcl-2 est exprimé dans des lignées de leucémies aigues non lymphoblastiques et semble pouvoir y être mis en corrélation avec d'autres caractéristiques biologiques comme l'hyperleucocytose, les types monoblastiques (M4 et M5) et le comportement des blastes en culture. Cette expression est associée à un mauvais pronostic et peut impliquer des stratégies thérapeutiques modifiées chez les patients bcl-2 positifs³.

L'aptitude du gène bcl-2 dérégulé à supporter la survie d'une lignée cellulaire n'est pas restreinte aux néoplasies B; son spectre de cellules-cibles semble être plus large: cellules thymiques, neurones, cellules de peau et hématopoïétiques. L'étude du pattern d'expression du bcl-2 dans différents types cellulaires normaux supporte la notion qu'il est un régulateur physiologique de l'apoptose. Plus précisément, l'expression de bcl-2 dans les tissus humains semble prépondérante au niveau de cellules à longue survie, ce qui suggérerait qu'elle serait, à l'intérieur des tissus, un moyen de marquer les cellules pour la survie au sein d'une population généralement engagée à subir l'apoptose.

Un autre aspect singularisant le produit de bcl-2 de celui des oncogènes et gènes suppresseurs du cancer, individualisés jusqu'alors, est sa localisation subcellulaire particulière, au niveau de la membrane mitochondriale interne essentiellement; peut-être y a-t-il à ce niveau interférence avec une fonction mitochondriale majeure telle que la phosphorylation oxydative, le transport d'électrons, de protéines ou de métabolites; la protéine Bcl-2 pourrait être un véritable «check-point» métabolique, déterminant la survie ou la mort cellulaire

B. c-myc

L'expression du proto-oncogène c-myc et sa relation au phénomène d'apoptose ont été particulièrement bien étudiées en culture cellulaire: en fonction de la disponibilité en facteurs de croissance critiques, par exemple l'IGF-1, sur certains types de fibroblastes. L'expression de c-myc détermine soit une prolifération continue, soit la mort cellulaire programmée.

Ainsi, paradoxalement, le même proto-oncogène stimule la prolifération cellulaire ou participe par sa surexpression à induire l'apoptose dans ces fibroblastes: en fonction de l'expression de c-myc et de la disponibilité en facteurs de croissance critiques, trois états cellulaires extrêmes peuvent se présenter:

- l'arrêt de croissance (c-myc non exprimé, facteurs de croissance absents);
- l'expansion cellulaire (c-myc exprimé, facteurs de croissance présents):
- l'apoptose (c-myc exprimé, facteurs de croissance absents).

L'étude de cultures cellulaires suggère l'existence d'un état intermédiaire de haut turn-over dans lequel la susceptibilité à l'apoptose est élevée malgré le fait que certaines cellules soient compétentes à entrer en cycle cellulaire (figure 1).

Par ailleurs, certains proto-oncogènes paraissent récupérer les cellules à partir de l'état de haut turn-over dans celui d'expansion: le gène bcl-2 en particulier inhibe spécifiquement la mort cellulaire programmée induite par c-myc tout en préservant son pouvoir mitogénique. Ceci fournit un mode original de coopération entre oncogènes, très différente de celle observée entre myc et ras. La surexpression de c-myc se manifestera donc uniquement dans le sens d'une hyperprolifération cellulaire alors que son influence pro-apoptotique se verra réprimée par l'effet «antidote» du produit de bcl-2 (2, 10).

L'expression dérégulée de c-myc est un phénomène extrêmement fréquent dans les cancers humains, au point que son acquisition pourrait être essentielle durant la carcinogénèse. L'apparition dans ce contexte d'une expression dérégulée de bcl-2 peut constituer un type de mutation amenant à une «drug resistance» par blocage de la mort cellulaire programmée, mécanisme bien distinct de la surexpression du gène MDR (multidrug resistance) par exemple.

C. p 53

Des études récentes ont permis de relier deux domaines très actifs de recherche fondamentale: celui des gènes suppresseurs du cancer, et en particulier du gène p 53, et des mécanismes de l'apoptose.

Dans certaines circonstances, la surexpression de la protéine p 53 «wild type» peut amener à l'apoptose dans une série de cellules en culture mais dans d'autres, elle n'entraîne qu'un arrêt de croissance cellulaire sans mort cellulaire. Il apparaît que la protéine p 53 n'intervient que dans les voies apoptotiques déclenchées par des lésions au niveau du DNA des cellules («génotoxiques») et non dans le cas d'un développement normal. En travaillant sur des thymocytes de souris dépourvues de p 53 (p 53 knock-out mice), Lowe et al. ont démontré que l'apoptose s'y déroulait normalement suite à l'exposition à des glucocorticoïdes alors que ces cellules devenaient très résistantes aux radiations ionisantes à des doses détruisant normalement les équivalents p53+21. De même, Clarke et al. ont établi que p 53 semble jouer un rôle crucial dans l'apoptose des thymocytes induite par les inhibiteurs de la topoisomérase II (étoposide), alors que celle résultant du vieillissement spontané des cellules en culture ne requiert ni sa présence ni son intégrité. En outre, il semble exister un effet très clair du dosage génique: les cellules de souris hétérozygotes (possédant une seule copie du gène p 53) se montrent plus résistantes à l'apoptose radio-induite que celles d'animaux homozygotes, en possédant 2⁵.

Le mécanisme par lequel p 53 rend les cellules susceptibles à l'apoptose n'est pas encore clair: des taux élevés de protéine p 53 pourraient spécifiquement activer la transcription des gènes de la mort cellulaire programmée. Il semble toutefois que l'induction de p 53 après exposition à un génotoxique (radiation, ultraviolets, cytotoxiques) corresponde à un mécanisme de défense, protégeant l'organisme de la propagation de cellules porteuses d'une mutation soutenue. En effet, des taux élevés de p 53 entraînent l'arrêt des cellules en phase G 1 du cycle cellulaire, permettant une éventuelle réparation des lésions engendrées: si celle-ci s'avère impossible, le processus d'apoptose est alors déclenché²⁰.

Les mutations et les délétions au niveau du gène p 53 font partie des altérations parmi les plus fréquentes dans les cancers humains; la perte de ce précieux «garde-fou» pourrait y constituer un phénomène central dans la progression de la maladie et y affecter la probabilité de réponse au traitement radio- ou chimiothérapeutique (figure 2).

V. CONCLUSIONS

Sur base des connaissances acquises en biologie cellulaire et moléculaire des cancers, de nouvelles stratégies anti-tumorales se sont développées depuis la fin des années 80; plus «étiologiques» que celles couramment utilisées, celles-ci visent à agir sur les causes mêmes de développement ou d'évolution de la maladie plutôt que d'en juguler les conséquences que sont la prolifération immodérée des cellules malignes. C'est ainsi que certains traitements différenciateurs ou inhibiteurs de boucles autocrines sont déjà d'application clinique plus ou moins courante, que l'utilisation d'inhibiteurs de produits oncogéniques ou celle d'anti-oncogènes synthétiques n'est plus utopique. Plusieurs études cliniques ont déjà eu recours aux techniques de thérapie génique in vivo.

Les traitements «pro-apoptotiques» s'inscrivent également dans cette lignée. Bien que l'induction de la mort cellulaire programmée soit la voie empruntée par la majorité des traitements anti-cancéreux actuellement utilisés, il convient d'en définir précisément les déterminants moléculaires communs de déclenchement car leur

manipulation pourrait constituer une arme thérapeutique puissante, susceptible de lever certaines résistances aux traitements anti-cancéreux classiques. La synthèse d'agents réprimant l'expression de l'oncogène bcl-2 et celle d'inducteurs tissulaires spécifiques de l'endonucléase correspondante sont activement investiguées à cette fin.

TABLEAU 1: COMPARAISON DES CARACTÉRISTIQUES DE LA MORT CELLULAIRE PAR NÉCROSE OU PAR APOPTOSE

Caractéristiques	nécrose	apoptose
Conditions de la mort	catastrophiques	programmées
chronologie	synchrone	asynchrone
volume cellulaire	augmenté	diminué
concentration en calcium	diminuée	augmentée
lyse de la membrane	1 ^{re} étape	dernière
plasmatique	•	étape
hydrolyse de l'ADN	dernière étape	1" étape
vitesse d'accomplissement	rapide	lente
organites cellulaires	lysés	compacts
cicatrisation	fibreuse	pas de cicatrice

TABLEAU 2: LISTE DES AGENTS PHYSIQUES, CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES SUSCEPTIBLES D'ENTRAÎNER LA MORT CELLULAIRE PAR APOPTOSE

Agent effecteur	Cible cellulaire (référence)			
I. Agents physiques				
- hyperthermie - UV - rayons X - rayons gamma	CHO, Daudi (1, 8) HL 60 thymocytes leucocytes			
II. Hormones et facteurs de croissance				
- TGF beta - Glucocorticoïdes	épith. utérin (26) thymocytes (28)			
III: Déprivation hormonale				
en oestrogènesen androgènesen érythropoïétine	lignée MCF 7 (18) prostate (19) érythroblastes			
IV. Agents biologiques divers				
- virus HIV - TNF	lympho T CD4+ (11) cell. hématopoïétiques (L929) (19)			
V. Xénobiotiques				
Acides rétinoïques Ionophores calciques	HL 60 HL 60			

VI. Anti-cancéreux

- Amsacrine thymocytes (1) - Ara C entérocytes murins - BCNU lymphoblastes humains - Camptothécine CHO (14) L 1210, CHO (1) - Cisplatine

- 5-FU lymphoblastes humains, CHO - Etoposide CHO, thymocytes (14) lymphoblastes humains - Melphalan

- Vincristine lymphoblastes humains, CHO (8)

TABLEAU 3: GÈNES POTENTIELLEMENT IMPLIQUÉS DANS LA CARCINOGÉNÈSE

Mécanisme 1. Gènes affectant la croissance et la prolifération cellulaires Gain de A/ Proto-oncogènes : facteurs de fonction transcription, agents affectant la transmission du signal mitogénique (ex.: c-myc, Ras, Abl). B/ Tumor suppressor genes: inhibiteurs Perte de fonction de la croissance et de la prolifération; facteurs de transcription (ex.: Rb, P 53) 2. Gènes régissant la mort cellulaire programmée A/ «Antidotes» de la mort cellulaire Gain de programmée (ex.: bcl-2, protéine fonction mitochondriale) B/ Gènes de l'apoptose (ex.: ??) Perte de

fonction

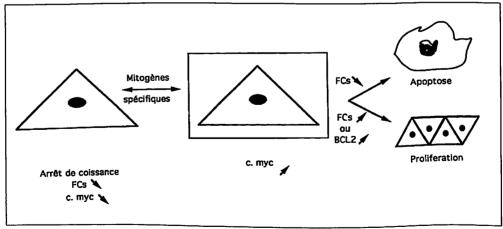


Figure 1: Différents états cellulaires en fonction de la disponibilité en facteurs de croissance (FCs) et de l'expression de c-myc et de Bc12.

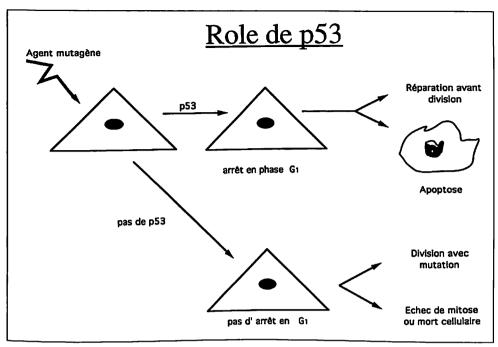


Figure 2: Schématisation du rôle central de p53 dans les cellules touchées par un agent génotoxique.

BIBLIOGRAPHIE

1. BARRY M. A., BEINKHE C. A., EASTMAN A. – Activation of programmed cell death (apoptosis) by cisplatin, other anti-cancer drugs, toxins and hyperthermia.

Bioch Pharmacol 40: 2253-2262, 1990.

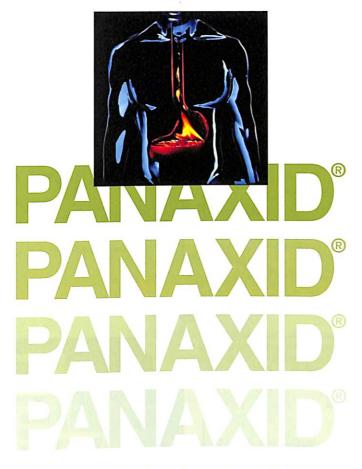
- 2. BISSONNETTE R. P., ECHEVERRI F., MAHBONDI A., GREEN D. R. Apoptotic cell death induced by c-myc is inhibited by Bc12. Nature 359: 552-554, 1992.
- 3. CAMPOS L., ROUAULT J. P., ORIOL P., ROUBI N., VASSELON C., ARCHIMBAUD E., MAGAUD J. P., GUYOTAT D. High expression of bcl-2 protein in acute myeloid leukemia is associated with poor response to chemotherapy. Blood, 81: 3091-3096, 1993.
- CARSON D. A., RIBEIRO J. M. Apoptosis and disease. Lancet 341: 1251-1254, 1993
- 5. CLARKE A. R., PURDIE C. A., HARRI-SON D. J., MORRIS R. G., BIRD C. C., HOO-PER M. L., WYLLIE A. H. – Thymocyte apoptosis induced by P53-independent pathways. Nature 362: 849-852, 1993.
- 6. COMPTON M. C. A biochemical hall-mark of apoptosis.

Internucleosomal degradation of the genome. Cancer and Metast Rev, 11: 105-119, 1992.

- 7. DEKABIN M., GOLDMAN C. K., WALD-MANN T. A., KRARMER P. H. Apo-1 induced apoptosis of leukemia cells from patients with Adult T cell leukemia. Blood, 81. 2972-2977, 1993.
- 8. DYSON J. E. D., SIMMONS D. M., DANIEL J., LAUGHLIN J. M. Mc, QUINKE, BIRD C. C. Kinetic and physical studies of cell death induced by chemotherapeutic agents or hyperthermia. Cell Tissue Kinet 9: 311-324, 1986
- 9. ELLIS H. M., HORVITZ H. R. Genetic control of programmed cell death in the nematode C. elegans. Cell, 44: 817-829, 1986.
- 10. FANIDI A., HARRINGTON E. A., EVAN G. I. Cooperative interaction between c-myc and Bcl-2 proto-oncogenes. Nature, 359: 554-556, 1992.
- 11. GOUGEOM X., MONTAGNIER L. Apoptosis in AIDS. Science, 260: 1269-1270, 1993.
- 12. HENGARTNER M. O., ELLIS R. E., HORVITZ H. R. Caernorhbdillis elegans

- genes ced-9 protects cells from programmed cell death. Nature, 356: 494-501, 1992.
- 13. HICKMAN J. A. Apoptosis induced by anticancer drugs. Cancer and Metast Rev, 11: 121-139, 1992.
- 14. KAUFMAN S. H. Induction of endonuclease DNA cleavage in human acute myelogenous leukemia cells by etoposide, camptothecin and other cytotoxic anti-cancer drugs: a cautionary note. Cancer Res, 49: 5870-5878, 1989
- 15. KERR J. F., WYLLIE A. H., CURRIE Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. Br J Cancer 26: 239-257, 1972.
- 16. KORSMEYER S.: «Programmed cell death: Bcl-2» in Important advances in Oncology, edited by V. De Vita, Hellman and S. Rosenberg, JB Lippincott Company, 1993.
- 17. KYPRIANOU N., ISAACS J. F. Activation of programmed cell death program in the rat ventral prostate after castration. Endocrinology, 122: 552-562, 1988.
- 18. KYPRIANOU N., ENGLISCH H. F., DA-VIDSON N. E., ISAACS J. F. Programmed cell death of the MCF 7 Human Breast Cancer cells following oestrogen ablation. Cancer Res. 51: 162-166, 1991.
- 19. KYRPRIANOU N., ALEXANDER R. B., ISSACS J. F. Activation of programmed cell death by recombinant human tumor necrosis factor plus topoisomerase II-targeted drugs in L929 tumor cells, J Natl Cancer Instit, 83: 346-350, 1991.

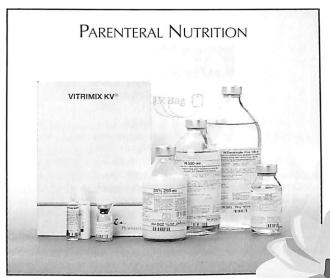
- 20. LANE D. R. P53, guardian of the genome. Nature, 358 15-16, 1992.
- 21. LOWE S. W., SCHMITT E. M., SMITH S. W., OSBORNE B. A., JACKS T. P53 is required for radiation-induced apoptosis in mouse thymocytes. Nature, 362: 847-849, 1993.
- 22. MARTIN S. J., COTTER T. G. Ultraviolet B-irradiation of human leukemia HL 60 cells in vivo induces apoptosis. Int J Radiat Biol, 59: 1001-1016, 1991.
- 23. OREN M. The involvement of oncogenes and tumor suppressor genes in the control of apoptosis.
 - Cancer and Metast. Rev., 11, 141-148, 1992.
- 24. OWENS G., COHEN J. Identification of genes involved in programmed cell death. Cancer and Metast Rev, 11: 141-148, 1992.
- 25. DARZYNKIEWICZ Z., BRUNO S., DEL BINO G., GORCZYCA W., HOTZ M. A., LASSOTA P., FRAGANOS F. Features of apoptotic cells measured by flow cytometry, Cytometry, 13: 795-808, 1992.
- 26. ROTELLO R. J., RIGBERMAN, POR-CHIO A. F., GERCHEBSON – Coordinated regulation of apoptosis and cell proliferation by transforming growth factor beta 1 in cultured uterine epithelial cells. PNAS, 88: 3412-3415, 1991.
- 27. WYLLIE A. H. Apoptosis and the regulation of cell number in normal and neoplastic tissues. An overview. Cancer and Metast Rev 11: 95-103, 1992.
- 28. WYLLIE A. H. Glucocorticoid-induced apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. Nature, 284: 555-556, 1980.

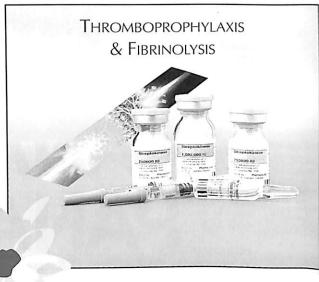


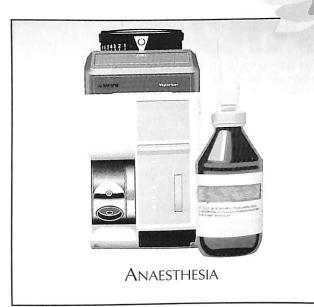














HOSPITAL CARE we are here and we care

FOR MORE INFORMATION, CONTACT US

RAKETSTRAAT - RUE DE LA FUSÉE 62 B2 • 1130 BRUXELLES - BRUSSEL • TEL. 02/727.44.11 • FAX 02/727.44.00

BESTELLINGEN/COMMANDES : TEL. 02/727.44.44 • FAX 02/727.44.05

Arzneimittellehre und klinische Arzneimittelforschung im Wien des 18. Jahrhunderts

M. BRUCK

Pharmacien, Centre Hospitalier de Luxembourg Ein Überblick über die Geschichte der Arzneimitteltherapie von den Anfängen in griechisch-römischer Zeit bis zum 18. Jahrhundert, unter besonderer Berücksichtigung des Einflusses der "Ersten Wiener Medizinischen Schule" und der wissenschaftlichen Arbeiten von H. J. N. Crantz und H. J. Collin.*

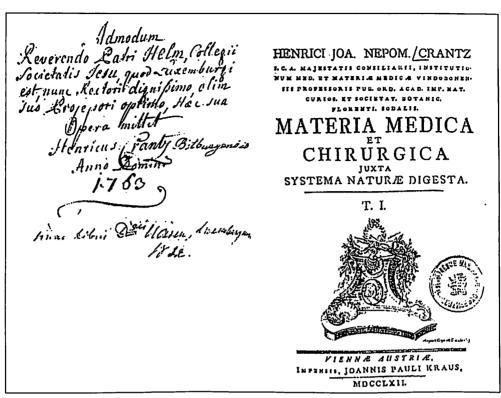
* * * *

ABSTRACT

"The history of medication and early clinical pharmacological research in Vienna in the 18th century" is starting on a broad summary of nearly two milleniums of medical therapy and "materia medica". Commencing with the antique hippocratic school and progressing in a rapid overview of the most important and commonly known facts on medication and therapy, this contribution leads into a more extensive investigation trying to emphasize the importance of the so-called "First Viennese Medical School" and the scientific works of two Viennese medical doctors originated from Luxemburg, H. J. N. CRANTZ and H. J. COLLIN, in the investigation and propagation of new remedies and the progress of therapy.

Arzneimittellehre und klinische Arzneimittelforschung im Wien des 18. Jahrhunderts sind das Thema dieses Überblicks, der sich mit der historischen Entwicklung der Kenntnis, der Erforschung und des Gebrauchs der Heilmittel, also mit der Entwicklung der "materia medica" befassen will. Diese Thematik soll zum einen am Beispiel von Leben und Werk der aus dem Luxemburg des 18. Jahrhunderts stammenden österreichischen Ärzte H. J. N.

^{*} Dieser Beitrag ist die erweiterte Fassung eines Vortrags, der vom Autor anläßlich der Internationalen pharmaziehistorischen Fortbildungsveranstaltung am 12. Oktober 1991 in Luxemburg gehalten wurde.



Titelseite von Crantz "Materia medica et chirurgica", Exemplar der Luxemburger Nationalbibliothek nit eigenhändiger Widming des Autors; die falsche Herkunftsbezeichnung "bitburgensis" wurde später von fremder Hand hinzugefügt.

CRANTZ und H. J. COLLIN sehr eng umgrenzt werden, um den beträchtlichen Einfluß der sogenannten "Ersten Wiener Medizinischen Schule" auf die Therapie mit Heilmitteln zu verdeutlichen.

Zum anderen aber ist ein kurzer, sehr breit angelegter Einstieg, eine Perspektive über mehr als zwei Jahrtausende Medizin und Arzneikunde sicherlich nicht reizlos, und zudem geeignet, die historischen Verknüpfungen besser darzustellen.

Hippokrates und seine Schule stehen am Beginn unseres medizinischen Denkgebäudes, denn unter dem Einfluß der Naturphilosophie des Aristoteles gelang es der griechischen Medizin, sich von den magisch-religiös geprägten archaischen Gepflogenheiten abzuwenden.

Es bildete sich ein Wissen heran, in dem die klinische Realität der Krankheit mit der Philosophie der Krankheit in Übereinstimmung gebracht werden konnte. Der Mensch wurde Mittelpunkt der Bemühungen, die Krankheit ein Phänomen des Einzelnen, die Therapie umfaßte alle Bereiche der Heilkunde: Diätetik, Pharmazie und Chirurgie.

Galen (129-201), der letzte große Arzt der medizinischen Antike, erhob die aus der hippokratischen Schule stammende Humoralpathologie, die Säftelehre, zum dogmatischen System.

Drei große epistemologische Brüche kennzeichnen die Entwicklung der modernen Medizin, die ihren Ursprung bei Hippokrates wähnt:

- Der letzte dieser Brüche, die Entwicklung der Molekularbiologie, fand in den fünfziger Jahren dieses Jahrhunderts statt; ein sehr tiefgreifendes und fruchtbares, neues Verstehen von Natur und Medizin hat in der Folge deutliche Fortschritte in allen therapeutischen Bereichen ermöglicht.
- Die zweite Revolution des medizinischen Denkens datiert in die Mitte des 19. Jahrhunderts; Darwin formuliert seine Theorien der Evolution, Mendel entdeckt die Erbgesetze.

- Der erste erkenntnistheoretische Bruch reicht ins 17. Jahrhundert zurück; die erste biologische Revolution ist gleichzeitig auch eine medizinische Revolution . . . sie beruht auf den Entdeckungen der Anatomie, der Physiologie und der Mikroskopie . . . oder um es vereinfacht darzustellen, auf den Arbeiten von Harvey, Borelli, Malpighi, Vesalius und Hooke.

Der Fortschritt der biologischen Wissenschaften kannte demnach eine historische Beschleunigung: während lediglich ein knappes Jahrhundert die dritte von der zweiten trennt, liegen die erste und die zweite biologische Revolution schon zwei Jahrhunderte auseinander und es hat etwa zwei Jahrtausende gebraucht, um die zentralen Dogmen der hippokratischen Medizin ins Wanken zu bringen.

Die Geschichte der medizinischen Wissenschaften kennt demnach große, entscheidende Entwicklungsschübe, sie fundiert aber im wesentlichen auf einer schrittweisen, graduellen Weiterentwicklung und Summierung der Erkenntnisse. Obwohl in etwa anderthalb Jahrtausenden wenig geschah, um den entscheidenden Bruch mit der Säftelehre Galens herbeizuführen, wurden doch im Bereich der Heilmittelkunde zahlreiche bedeutende Fortschritte erzielt.

"De materia medica", "Über die Heilmittel", das wichtigste Werk des Pedanios Dioskurides, das die gesamten Kenntnisse über den Arzneimittelschatz der Griechen zusammenfaßt, sollte über Jahrhunderte hinweg das Standardwerk über die Medikation schlechthin bleiben; die Behandlung mit Arzneimitteln war eine der wichtigsten Interventionsmöglichkeiten, über die der akademisch ausgebildete Arzt dem Krankheitsgeschehen gegenüber verfügte.

Die Überlieferung der antiken Kenntnisse erfolgte nach dem Zusammenbruch des Römischen Reiches über die islamischen Kulturen des Mittelmeerraums. Die islamischen Gelehrten arbeiteten als Übersetzer der antiken und spätantiken Texte, trugen aber gleichzeitig auch wesentlich dazu bei, den Arzneischatz und die Kenntnisse über die Verarbeitung von Heilmitteln und Drogen zu erweitern.

Über Cordoba gelangte das islamische Wissen zu den ersten südeuropäischen Universitäten und wurde von dort aus in scholastischer Tradition weitervermittelt. Erst im 16. Jahrhundert während der Renaissance-Zeit konnte Europa wieder an die griechische medizinische Tradition anknüpfen.

Im Mittelalter hatten sich als Folge dieser Entwicklung Medizin und Pharmazie zunehmend voneinander losgelöst . . . während anfangs noch der Arzt die Arzneimittel selbst für

den Kranken aufbereitete und sie auch selbst verabreichte, wurde diese Tätigkeit später zunehmend einem neuen Stand, dem Apotheker, übertragen. Die Medizinalordnung Friedrichs II. aus dem Jahre 1231 verdeutlichte diese Trennung und führte zur späteren Entfaltung des Apothekerstandes.

Die beachtliche Vergrößerung des Arzneimittelschatzes durch die Einflüsse des Islam. der seinerseits wiederum auf die nicht unbedeutenden Kenntnisse der vorderasiatischen und indischen Kulturen zurückgreifen konnte, führten zu großen Problemen, die langsam, aber sicher das künstliche Gebäude der theoretischen humoralpathologischen Medizin ins Wanken brachten. Im 14. Jahrhundert waren etwa 2 000 Arzneimittel pflanzlichen, tierischen und mineralischen Ursprungs bekannt, viele davon waren aber in Europa nicht oder nur schwer verfügbar, andere nur ungenügend beschrieben. Illustrationen, die eine präzise Identifizierung des Arzneimittels ermöglicht hätten, waren kaum vorhanden; fehlerhafte Übersetzungen, falsche Synonyme, eine mangelnde Kodifizierung und Systematisierung in der Beschreibung der Arznei, aber auch der Krankheit, sowie zweifelhafte Indikationsansprüche machten die Therapie mit Heilmitteln zu einem schwierigen Unterfangen.

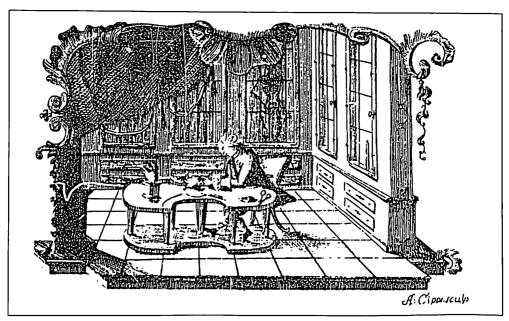
Zwei Problemkreise, die das Arzneimittel betreffen, sind von besonderem Interesse:

– Zum einen brachte die Praxis des "quid pro quo", des Austauschs von nicht verfügbaren durch vorhandene Arzneien, sowie die immer beliebtere Verordnung von "composita", von zum Teil komplexen Mischungen von Arzneien, die Frage mit sich, ob die Wirkung des Heilmittels allein mit den Lehren Galens über die Humoralpathologie und über die Primärqualitäten erklärbar sei.

Man erkannte Widersprüche innerhalb von Galens theoretischen Prinzipien und suchte daher den Arzneistoffen eine eigene Wirkung, eine "intrinsic activity" zuzugestehen. Eine spezifische idiosynkratische Wirkung des Stoffes aber hatte aus damaliger Sicht etwas Magisches an sich, da eine derartige Wirkung weder quantifizierbar noch rational erklärbar war.

– Andererseits wird im zweiten Problemkreis der Konnex zur Quantifizierung noch deutlicher. Die Frage, wie man Primärqualitäten messen und objektivieren könne, ließ sich nicht zufriedenstellend lösen, aber die Dosierung des Arzneimittels war ebenfalls ein Problem: Welches Quantum einer Arznei bringt die gewünschte Quantität an Qualität mit sich?

Reproduzierbare therapeutische Ergebnisse waren daher kaum möglich, denn Reproduzier-



Titelbild zu Crantz "Solutiones difficultatum circa cordis irritabilitatem" Wien, 1761, es stammt von einem Schüler des Autors, A. Chipps, der nahezu alle Werke von Crantz mit Illustrationen versehen hat. Es handelt sich möglicherweise um ein Porträt (und es wäre damit das einzige erhaltene dieser Art) von Crantz selbst, der in seiner Studierstube seinen experimentellen Arbeiten nachgeht.

barkeit verlangt Quantifizierung, verlangt wissenschaftliche Methodik.

Zu den in der Einleitung angeführten Faktoren, die die entscheidende Wende in der Medizin in der Mitte des 18. Jahrhunderts ermöglicht haben, kommen weitere hinzu, wie etwa die Entwicklung von medizinischen Meßinstrumenten durch Santorio sowie die Anwendung einer experimentellen quantifizierenden Methode im Tierexperiment. Außerdem entstand im 17. Jahrhundert unter dem Einfluß des Rationalismus von Descartes und unter dem Einfluß der experimentellen Methode Galileis eine neue kritische Haltung der biologischen Naturwissenschaften und der Medizin gegenüber den theoretischen Denkmodellen der Antike, der Spätantike und des Islam.

Diese Haltung, eine neue wissenschaftliche Denkensart, hatte zwar kaum Eingang in die praktische Medizin des 17. Jahrhunderts gefunden, wird aber zum Fundament für die gesamte moderne Medizin und kündigt gleichermaßen das "siècle des lumières", das 18. Jahrhundert an.

Mirko GRMEK hat in seinem hervorragenden Werk über die erste biologische Revolution den Stand der Dinge im 17. Jahrhundert sehr aussagekräftig zusammengefaßt:

"La chirurgie profita d'une manière assez spectaculaire de la mentalité nouvelle et des découvertes anatomophysiologiques. D'importants progrès étaient également faits en obstétrique. La France était le pays où se centralisaient toutes ces activités. Les courants modernes de la médecine française du XVIIº siècle caractérisent en premier lieu le rationalisme cartésien, le recours à la méthode expérimentale galiléenne, la primauté de l'anatomophysiologie et de la recherche microscopique, d'une chiruraie les succès d'inspiration anatomique et les attaques contre la pathologie humorale classique, soit par des explications physiques solidistes, soit par de vagues hypothèses chimiques. La faculté de médecine de Paris, conservatrice à outrance, glorifie Hippocrate tout au long de ce XVIIe siècle, mais en l'enfermant dans la forme pétrifée d'une exégèse galéno-arabique."

Das ausgehende 17. und das aufstrebende 18. Jahrhundert bereichern die Medizin um zwei bedeutende Persönlichkeiten: Thomas Sydenham aus England und Hermann Boerhaave aus Holland. Sie verkörpern den Übergang von den neuen medizinisch-theoretischen Denkmodellen hin zur Praxis, zum Alltag der medizinischen und klinischen Betreuung.

Sydenham, der englische Hippokrates, beruft sich sehr resolut auf die Schriften seines Vorbildes, zieht aber die besseren Lehren daraus: So gibt er der Behandlung des Kranken und der Klinik den Vorzug, legt großes Gewicht auf das Studium der ansteckenden Krankheiten und entwickelt neue Grundzüge der Epidemiologie. Er behandelt den einzelnen, vermag aber aus den individuellen Krankheitsbildern das Gemeinsame herauszufassen, um so der Nosologie eine neue, klinisch fundierte Basis zu geben.

Hermann Boerhaave aus Leiden folgt dem Vorbild Sydenhams, wird aber selbst zu einem ungleich bedeutenderen Lehrer als dieser. Er unterrichtet nahezu alle Fächer der Medizin, ebenso wie Arzneimittellehre, Chemie und Botanik.

Boerhaave ist der medizinische Lehrmeister Europas. Zu seinen bedeutendsten Schülem zählen van Swieten, de Haen, Haller und Sanches.

Gerhard van Swieten ist der eigentliche Nachfolger Boerhaaves. Er hat über zwanzig Jahre an seiner Seite verbracht und als Student und Arzt sowie später als Privatdozent seine Lehren aufgezeichnet. Aus diesem Wissen schöpft er, als er seine Kommentare zu Boerhaaves Werk verfaßt. Sie sollten das womöglich wichtigste medizinische Lehrbuch des 18. Jahrhunderts werden.

Im Jahr 1744 folgt van Swieten nach langem Zögern dem Ruf der Kaiserin Maria Theresia nach Wien, um als Leibarzt in ihre Dienste zu treten.

Während van Swieten, als Katholik, im protestantischen Holland zunehmend vom Lehrdienst ausgeschlossen wird, kann er sich im katholischen Wien voll entfalten.

Dort baut er das auf, was man später die "Erste Wiener Medizinische Schule" nennen wird. Er sucht Schüler und Gefolgsleute aus den beiden Niederlanden nach Wien zu bringen – viele folgen seinem Ruf!

Ab 1746 hält van Swieten selbst für eine Gruppe von ausgewählten Schülern außerhalb der Universität Vorlesungen über die Heilkunde. Es handelt sich um eine Art Kaderschmiede, aus der heraus der Hofarzt und Reformer einen Teil seiner künftigen Lehrer und obersten Sanitätsbeamten rekrutieren will; erst 1749 beginnt die eigentliche Restrukturierung des Sanitätswesens mit einer Reform der medizinischen Fakultät.

Anton de Haen ist der erste Lehrer an van Swietens klinischer Lehrschule, die ab 1754, nach holländischem Vorbild, im Bürgerspital eingerichtet wird und die mit 12 Betten und ausgewählten Patienten arbeitet.

Diese Lehrklinik vereinigt wohl zum ersten Mal seit der Antike Medizin und Chirurgie in einer Institution. De Haen, ein großer Kliniker und bedeutender Arzt, verliert, aus heutiger Sicht, im Gesamtbild dieser Schule an Bedeutung: Er ist einerseits ein konservativ, hippokratisch orientierter latrophysiker, tief religiös geprägt vom Glauben an die Heilkräfte der Natur, einem Glauben, der andererseits aber auch magische und mystische Komponenten miteinbezieht.

Wenngleich er viele und bedeutende Schüler heranbildet, vermag er doch häufig nicht deren richtungweisende Arbeiten zu würdigen. So erkennt er die Bedeutung Störcks für die klinische Pharmakologie und die Bedeutung Auenbruggers für die Diagnostik nicht. Außerdem ist er ein entschiedener Gegner der Inokulation der Pocken, wie sie Jan Ingenhousz als Infektionsprophylaxe vertritt, und ein vehementer Opponent der Hallerschen Lehre von Sensibilität und Irritabilität. Einer der wenigen Ärzte, denen er Achtung entgegenbringt, ist Adam Chenot, ein Leglise, der das europäische Quarantäneverfahren revolutioniert.

Ein anderer Luxemburger, Heinrich Joseph Collin (1731-1784), geboren in Bomal im damaligen Herzogtum Luxemburg, studiert an der Universität Wien Medizin und wird auf Anregung van Swietens von Anton Störck in dessen Spital als Arzt aufgenommen und sehr bald dessen engster Mitarbeiter. Später übernimmt er die Nachfolge Störcks als Leiter der Klinik.

Neben diesen wichtigen Aufgaben nimmt er auch noch das Amt eines Regierungsrats in Gesundheitssachen für Niederösterreich an. Über sein Privatleben, wie über das seines Bruders Mathäus Collin (1739-1817), der die Professur für Physiologie und Materia medica von Crantz übernimmt, ist nur wenig bekannt. Seine beiden Söhne Heinrich Joseph und Mathäus werden später als Dichter, Schriftsteller und Philosophen große Erfolge feiern und ebenso wie ihr Onkel in den Adelsstand erhoben werden.

Gemeinsam mit Störck arbeitet Heinrich Joseph Collin auf Wunsch van Swietens an der Entwicklung neuer Heilmittel für den therapeutischen Einsatz.

In seinem Werk "Heilkräfte des Wohlverley in Fiebern und anderen faulen Krankheiten" schreibt der Übersetzer in der Vorrede – sehr pathetisch den Ton der damaligen Zeit treffend, daß "Collin . . . daran zum Erfinder eines Mittels ward, dessen Erfindung zu den ersten unseres Zeitalters gehört, und welche die Teilnehmung deutscher Gelehrter desto mehr verdienet, da sie Deutschland zu ihrem Vaterlande, und dessen Hauptorte zu ihrem Geburtsort hat."

Der Ruhm eines Begründers der experimentellen Pharmakologie gebührt aber dennoch

ARNICA Offic. Botanicorum. Classis Naturalis Compostarum Radiatarum. Gerns. Mutterwurtz Fall-Kraut.

ARNICA foliis ovatis, integris, coningatis, vomitus, cardialgiam cum periculo movet breslavienses, etiam valentioribus gmelin Fl. Sib. Saturatius infusum dolores acerbissimos facit, oleosis vix domandos, ut in se ipso expertus cohausen, pugillo
tamen uno, etiam duodus insusa planta, pota potenter
extravasata resolvit omnium experimentis, ut ante
aliquot tempus multum inclaruerit, & adhuc in febribus cum hæmoptoe, etiam exanthematibus enixe recommendet bruckner Select. Med. Francos. T. I. &
in paralysi multiplici experimento in Nosocomio suo
Noster collin.

Das Kapitel Arnika aus "Materia medica et chirurgica", Crantz, zweite Auflage, 1765

Anton Störck: Er hat die neuartige Arbeitsmethode entwickelt, die es ermöglicht, stark wirkende, bekanntermaßen schwierige, ja "giftige" Arzneimittel in die Therapie einzuführen.

Es soll aber nicht vergessen werden, daß es Vorläufer gibt; daß Tierversuche schon in der arabischen Medizin eine bedeutende Rolle spielten, daß das Experiment über die Giftwirkung von Heilpflanzen schon von Wepfer (1620-1695) und anderen eingeführt wurde, daß selbst Anton de Haen die Wirkung von Arzneimitteln systematisch prüft und auswertet.

Collin, aber auch seine Kollegen Quarin und Stoll, setzen die Arbeit Störcks fort und begründen die "Kontinuität des therapeutischen Experiments am Krankenbett".

Crantz dagegen ist als akademischer Lehrer eher ein Theoretiker; er vermittelt das neue Wissen über die Heilmittel, indem er es kritisch mit den therapeutischen Kenntnissen der Vorgänger vergleicht und in enzyklopädischer Art zusammenfaßt.

Neu an Störcks Arbeitsprozeß ist die Kombination von mehreren Teilschritten, deren jeder sorgfältig dokumentiert und überwacht wird: Ausgangspunkt ist die gezielte Suche nach neuen Mitteln, sei es weil bisherige Therapien nicht zufriedenstellend verlaufen, sei es weil bisherige Arzneimittel durch besser verfügbare ersetzt werden sollen.

Collin schreibt hierzu: "Die schönen Wirkungen welche ich beim Anfange meiner Praxis

von den neuerfundenen Arzneimitteln des Freiherrn von Störck gesehen habe, brachten mich darauf, daß wir vielleicht auch in Europa dergleichen Mittel antreffen könnten, welche den auswärtigen, so theuer erkauften, an Heilkräften gleich kämen; jederzeit aber erwünschte ich insbesondere ein Mittel anstatt der Fieberrinde, welches sowohl in Wechselfiebern, als auch in anhaltenden faulen Fiebern ihre Stelle vertreten könnte."

Die genaue Beschreibung der Pflanze als Ausgangsmaterial für das Heilmittel sowie der Herstellung der Arznei wird exakt festgehalten; das Problem der korrekten Dosierung von pflanzlichen Zubereitungen ist bekannt, kann aber nicht zufriedenstellend gelöst werden. Das Wirkstoffkonzept fehlt noch.

Die Vorstellung, daß einzelne Stoffe mit der Wirkung kausal in Zusammenhang gebracht werden könnten, und daß eine direkte Relation zwischen Wirkung und Dosierung dieser Stoffe den physiologischen Vorgängen entspricht, wird erst nach der Isolierung des Morphins durch Sertüner im Jahr 1805 eingeführt werden.

Der Verlauf der Erprobung ist aus heutiger Sicht nicht ungewöhnlich, die konsequente Vorgangsweise war aber für damalige Verhältnisse nahezu vorbildlich:

Ausgehend von Erfahrungsberichten und der Beobachtung volksmedizinischer Bräuche wird im Tierversuch eine erste Kenntnis des Heilmittels angestrebt.

Es folgt in dieser Verfahrensordnung der Selbstversuch mit einschleichender Dosierung und Studien zur Abgrenzung von Wirkungen, Nebenwirkungen und toxischen Effekten, sowie anschließend der therapeutische Versuch am Gesunden.

Den Abschluß, das Ziel und den Höhepunkt dieser Versuchsreihe bildet aber der Patientenversuch in der Klinik mit sorgfältiger Anamnese, Protokollierung des Verlaufs und Analyse der Versuchsprotokolle und der Krankengeschichte.

Das Problem bei der Auswertung dieser experimentellen Versuchsreihe sind die zahlreichen möglichen Fehleinschätzungen – die Kenntnis des Arzneimittels ebenso wie der Krankheit bleibt vielfach zu ungenau, die Folgerungen sind häufig zu unkritisch.

Über die Anwendung des Schierlings bei verschiedenen inneren Erkrankungen und die zu erwartenden therapeutischen Erfolge entbrennt in Wien ein heftiger Streit zwischen de Haen und Störck; ein Streit, der in ganz Europa seinen Widerhall finden sollte.

Collin veröffentlicht seinerseits Arbeiten über die Kreuzblumenwurzel, den Kampfer und den Bergwohlverley – Arnica montana – eine auch heute noch viel genutzte Heilpflanze, die er erstmals in die innerliche Therapie einführen will.

Er unterscheidet den Gebrauch von Blume, Wurzel und Blatt und beschreibt deren Wirkung in verschiedenen fieberhaften Erkrankungen.

Von besonderem Interesse ist der zweite Teil dieser Arbeit: dort beschreibt er Versuche über die Bewahrung des Fleisches und der Körpersäfte vor der Fäulnis und vergleicht die Wirkung der Arnika mit der anderer bereits in der Therapie eingeführter Pflanzen, was ihm den Schlußerlaubt, daß diverse Pflanzenteile der Arnika eine bessere konservierende Wirkung zeigen als andere geprüfte Heilpflanzen und daß sie "dem Wasser womit sie ausgegossen, Heilkräfte mittheilen, die Fäulniß zu verbessern".

Collin unternimmt demnach erste "in vitro"-Versuche, gewinnt so eine erste Ahnung der antiseptischen Wirkung und folgert daraus eine nutzbringende Übertragung dieser Versuche in Form einer "in vivo"-Anwendung des Heilmittels.

Während Collin die antiphlogistischen und antiseptischen Eigenschaften der Arnika in den Vordergrund seiner Studien stellt, muß der Vollständigkeit halber festgehalten werden, daß medizinische Untersuchungen und der volksmedizinische Gebrauch über Jahrhunderte die Arnika auch bei Beschwerden des "Altersherzens" und bei koronaren Herzkrankheiten sowie zahllosen anderen Erkrankungen wegen ihrer Gefäßwirkung befürworteten.

Collin vermerkt beispielsweise auch, daß in "Faulfiebern" die Arnika "tonische und herzstärkende Kräfte (besitzt), sie stärkt die festen Teile, verdickt die aufgelösten Säfte und macht daß sie fester zusammenhängen. Sie widersteht der Fäulniß und verbessert dieselbe wenn sie im menschlichen Körper schon entstanden ist."

Abschließend sei angemerkt, daß die innerliche Anwendung der Arnika mittlerweile als obsolet und risikoreich gilt, auf Grund möglicher allergischer Reaktionen von teilweise beträchtlichem Ausmaß. Für den äußerlichen Gebrauch dagegen stehen noch immer zahlreiche Zubereitungen zur Verfügung, obwohl auch hier das Risiko von allergischen Reaktionen bedacht werden sollte.

Während die Versuche von Störck und seinen Mitarbeitern zwar aus medizinhistorischer Sicht von großem Interesse sind, muß doch festgehalten werden, daß sie auf die Therapie selbst nur wenig bleibenden Einfluß hatten.

William Withering dagegen hatte mit seinen Arbeiten über den Fingerhut, die er 1785 publizierte, wesentlich mehr Erfolg; die herzwirksamen Glykoside spielen noch heute in der Kardiologie eine wichtige Rolle.

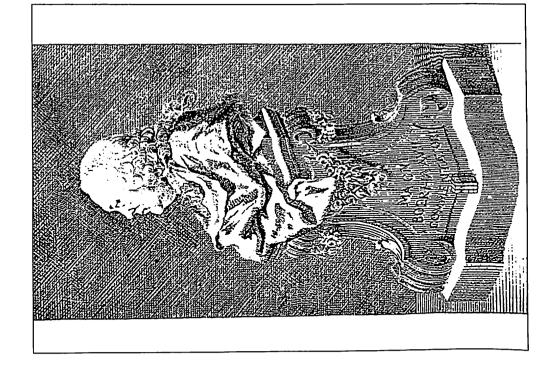
Ausgangspunkt Witherings war der volksmedizinische Gebrauch der Pflanze; aber auch bei ihm war die Methodik der Therapie und der Auswertung der klinischen Befunde ausschlaggebend für den Erfolg der Studien.

Den entscheidenden Stimulus für die Entwicklung der Arzneimittelforschung brachte aber, wie schon zuvor erwähnt, die Isolierung von Reinsubstanzen, von Wirkstoffen.

Die experimentelle Pharmakologie entwikkelte sich nach Störck nur schleppend; erst 1849 wurde von Buchheim das erste Institut für experimentelle Pharmakologie gegründet. Seinen Höhepunkt erreichte dieser aus heutiger Sicht so wesentliche Forschungszweig erst in unserem Jahrhundert.

Heinrich Johann Nepomuk Crantz (1722-1797), der zweite Luxemburger, den wir hier eingehender vorstellen wollen, ist sicher einer der bedeutendsten Ärzte und Naturforscher seiner Zeit, sein Werk aber ist ebenso wie seine Person weitestgehend in Vergessenheit geraten.

Seine Biographie vermittelt ein womöglich typisch österreichisches Schicksal ... eine Mischung aus Erfolg, Hochmut und glanzvollem Niedergang. Da recht viele Daten und Fakten aus seinem Leben bekannt sind und da diese biographischen Koordinaten für das Verständnis des Arztes und Forschers Crantz wichtig sind, wollen wir kurz einige wesentliche Stationen aus seinem Leben herausgreifen:



LETTRE DE Mr. CRANTZ An. TYSSOT AUSUJETDE SA DISPUTE AVEC

Je ne sais point au Ciel placer un ridicule, D'un nain saire un Atlas, ou d'un sáche un Hercule, BOIL. DESPRE. Difc. au Roi.



Se vend chez PAUL KRAUS Libraire. A VIENNE

Crantz wurde am 24. November 1722 in Roodt bei Simmern im heutigen Luxemburg geboren. Auf die humanistische Ausbildung am Jesuiten-Kollegium in Luxemburg folgt das Studium der Medizin in Louvain, von wo aus er auf Grund seiner Begabung van Swieten in Wien weiterempfohlen wird. Er gehört zur ersten Schülergeneration, die van Swieten in seinen Kursen heranbildet und erhält als erster Arzt in der neuorganisierten Wiener medizinischen Fakultät die Doktorwürde im Jahr 1750.

Auf Wunsch seines Lehrers zieht er nach Paris, um dort bei Puzos und insbesondere bei Levret, einem der bedeutendsten Geburtshelfer und Gynäkologen des 18. Jahrhunderts, zu studieren.

1754 übernimmt Crantz in Wien die Lehrtätigkeit als "lector artis obstetricae" und veröffentlicht in der Folge bis 1760 vier bedeutende obstetrische Werke.

Crantz feiert große Erfolge als Arzt und Geburtshelfer und wird bald auch bei Hofe zu Rat gezogen.

1757 aber übernimmt er von Melchior Störck, dem Bruder von Anton Störck, die Professur für Physiologie und Materia medica und entfernt sich in der Folge zunehmend von seinem ursprünglichen Arbeitsbereich; sein Ruf als Lehrer und Arzt vergrößert sich aber und reicht nach zeitgenössischen Darstellungen weit über die Grenzen Österreichs hinaus.

1762 erscheint in Wien die "Materia medica et chirurgica", ein Werk, das seine Reputation nur noch untermauern sollte und in dem er die Summe der Kenntnisse auf dem Gebiet seines neuen Lehrfachs zusammenfaßt. Hierauf publiziert er in rascher Folge seine fünf botanischen Hauptwerke.

1772 wird Crantz in den Adelsstand erhoben, nachdem er schon zuvor für seine medizinischen Verdienste zum Medizinalrat ernannt worden war.

1773 entsagt Crantz unfreiwillig seinen Ämtern und zieht sich in die Steiermark zurück, wo er als Großindustrieller zu beträchtlichem Wohlstand gelangt.

Bis zum Jahr 1777 veröffentlicht er noch drei umfangreiche balneologische Arbeiten, in denen er sämtliche Heilbäder und Quellen des Reiches beschreibt und analysiert, um dann endgültig seine Forschungstätigkeit aufzugeben. Zwanzig Jahre später, am 18 Januar 1797, stirbt Crantz in Judenburg.

Selbst wenn dieses wenig schmeichelhaft werden sollte, wollen wir es doch wagen, in gewisser Weise ein Charakterbild von Crantz zu zeichnen.

Durch die Veröffentlichung seiner "Commentaria de rupto in partus doloribus a foetu utero" erregt Crantz das Mißfallen seines Lehrers

Levret, der den abtrünnigen Schüler heftig kritisiert. Obwohl ihm dieser Streit kaum zur Last gelegt werden kann, zumal sein Werk aus heutiger Sicht vorbildlich ist, muß man doch herausstreichen, daß Crantz mit zahlreichen Kollegen und mit den meisten seiner Lehrer in beständiger wissenschaftlicher Fehde lebte.

Der Streit etwa mit de Haen über die Natur verschiedener infektiöser Krankheiten führt zu einem heftigen Disput, der in mehreren Publikationen öffentlich ausgetragen wird.

Auch am Streit über die Anwendung des Schierlings ist Crantz nicht unbeteiligt; hier unterstützt er Störck, mit dem er sich zwar bald wieder überwirft, um letztlich die Differenzen zu schlichten, indem er Störck eine neubeschriebene Pflanzengattung widmet und sie Störckia nennt.

Van Swieten greift ein: in einem Brief an de Haen ersucht er diesen, der Forschung freien Lauf zu lassen und nicht mehr in seinen Vorlesungen öffentlich gegen Crantz und Störck zu intrigieren, hält aber andererseits fest, daß Crantz impertinent sei und zufrieden sein könne, daß er sich alles in allem so glimpflich aus der Affäre ziehen konnte.

"Alors le meilleur pour votre honneur meme, etoit d'assoupir tout; Vous Vous étiez vengé par vous meme, & je crois que Crantz étoit bienaisé de l'avoir échappé si belle."

Crantz widmet sich in seinem neuen Amte als Professor vorerst der Physiologie und gewinnt die Anerkennung Hallers.

Sein außerordentliches Werk, das fast alle Bereiche der Medizin ebenso wie philosophische und lyrische Arbeiten umfaßt, macht aus Haller den wahrscheinlich letzten Naturforscher, der, ausgehend von der Medizin, dem Ideal des Universalgelehrten humanistischer Prägung gerecht werden kann. Während er van Swieten nach wie vor als Lehrer verehrt. findet Crantz in Haller ein neues Vorbild und versucht ihm nachzueifern; seine Arbeiten enthalten aber, im Gegensatz zu denen seines neuen Mentors, wenige neue Aspekte, die geeignet wären, den Fortschritt der naturwissenschaftlichen Kenntnisse deutlich zu fördern. Crantz bleibt der Theoretiker, der hervorragende Schüler ausbildet und bemerkenswerte Lehrbücher verfaßt, der aber keinen wesentlichen Einfluß auf das wissenschaftliche Denkaebäude seiner Zeit zu nehmen vermag.

Seine "Materia medica" ist dafür ein hervorragendes Beispiel: es ist das zentrale Werk in seinem Schaffen, außerordentlich modern in seiner Konzeption und hervorragend dokumentiert, aber es enthält wenig eigenes – es bleibt im wesentlichen der Spiegel der Forschungsarbeiten anderer.

Lippert, der seine Arzneimittellehre 1785 ins Deutsche überträgt und mit eigenen Kommentaren gänzlich verfälscht, schreibt: "Daß die Eintheilung der Arzneimittel in selber für den Arzt sehr gut gewählet, wird jeder ebenso gerne eingestehen, als, daß sie mit einer Menge unrichtiger Bestimmungen und Bemerkungen aller drei Naturreiche angefüllet ist; wovon aber doch einige, die Zeit der Entdeckung zu rechnen, dem Verfasser nicht zur Last fallen können. Freilich ist jetzt die Autorsucht zur Epidemie geworden und man darf von einer Messe zur anderen keine Stunde versäumen, um nicht der größte Ignorant zu bleiben. wenn man auch fast nichts als die Titelblätter liest; demungeachtet aber hätten für das Jahr 1779 (der Publikation der zweiten Auflage der "Materia medica et chirurgica") mehrere Bemerkungen, die dem Arzt interessant sein müssen, benützet werden können."

Die "Materia medica" ist auch der Ausgangspunkt für die zahlreichen botanischen Werke. Crantz beschreibt etliche neue Pflanzenarten und verfaßt eine hervorragende Flora Österreichs; er verbessert die botanischen Kenntnisse über die Familie der Dolden- und der Kreuzblütler und sucht ein neues "natürliches System" der Botanik zu entwickeln. Gleich Haller übt er scharfe Kritik am Werk Linnés, kann aber letztlich dessen taxonomisches System nicht entscheidend verbessern. Aber nicht alle seine botanischen Werke sind von gleicher Qualität, und so schreibt Horace-Bénédict de Saussure in einem Brief an Albrecht von Haller: "Vous me faites, Monsieur, bien plaisir de m'annoncer les Ombellifères de Crantz, ses Fascicules me paroissent bien faits, mais ses Institutiones Rei Herbariae que j'ai achetées dernièrement sont un ouvrage bien complettement inutile qui m'avoit mis dans une grande colère contre lui."

Crantz scheitert an den großen Vorbildern, an den übersteigerten Ansprüchen, Neues schaffen zu wollen, an seinem schwierigen Charakter und an seinem ganz persönlichen, privaten Schicksal.

Womöglich hat er auch die Zeichen der Zeit falsch eingeschätzt; denn im 18. Jahrhundert ist es noch der Gedanke, der in den Naturwissenschaften den Fakten ihren Wert und ihre Bedeutung gibt, und im 18. Jahrhundert entsteht die rationelle Therapie, entsteht die Klinik als Institution ärztlicher Unterweisung. Auf der Suche nach medizinischer Hilfe für den Patienten wird der Arzt im Spital zum Forscher, die Lehre findet am Krankenbett statt. Der Kranke als Subjekt der Behandlung wird zum Objekt der Forschung – das therapeutische Experiment zum Motor des medizinischen Fortschritts.

Erst viel später wird die Pharmakologie sich wieder vom Patienten entfernen, um neuen ethischen Grundsätzen folgend das Experiment am Menschen einzuschränken. Diese ethische Diskussion über den Menschen und die Therapie, die ihm zusteht, ihm aus ökonomischen Gründen zugestanden werden soll, oder wichtiger noch, die ihm zugemutet werden darf, ist aktueller denn je!

WEITERFÜHRENDE LITERATUR:

BALDINGER E. G. C.: Biographie jetzt lebender Ärzte und Naturforscher. Band 1, Jena, 1768.

BRUCK M., ROTH R.: Materia medica et chirurgica. Bull. Soc. Sci. Méd. G.-D. Luxbg., 1990, 2.

BRUCK M.: Selinum carvifolia versus Peucedanum carvifolia, Ein historischer Rückblick auf ein botanisches Verwirrspiel und erste Anmerkungen zum botanischen Werk des H. J. N. Çrantz. Bull. Soc. Nat. Iuxemb., 90 (1990).

FOUCAULT M.: Naissance de la clinique. Presses Universitaires de France, Paris, 1963.

FRENCH R., WEAR A.: The medical revolution of the seventeenth century. Cambridge University Press, Cambridge, 1989.

GRMEK M. D.: La première révolution biologique. Editions Payot, Paris, 1990.

GRMEK M. D., REY R. éd.: Physiologie et médecine des Lumières. Dix-huitième Siècle, Revue annuelle, 23/1991, Presses Universitaires de France, Paris, 1991.

LESKY E., WANDRUSZKA A., éd.: Gerhard van Swieten und seine Zeit. Böhlau Verlag, Wien, 1973.

PUNDEL J.-P.: L'oeuvre médicale du baron H. J. N. Crantz. Bull. Soc. Sci. Méd. G.-D. Luxbg., 100° année, tome 1, p. 51, 1963.

SCHÄFER U.: Physikalische Heilmethoden in der Ersten Wiener Medizinischen Schule. Böhlau Verlag, Wien, 1967.

SCHWEPPE K.-W.: Experimentelle Arzneimittelforschung in der älteren Wiener Schule und der Streit um den Schierling als Medikament. Diss. Univ. München, 1976.

SPITZY K.-H., HITZENBERGER G., LAU I.: Der Versuch am Menschen in der Wiener Medizinischen Schule. Verlag Wilhelm Maudrich, Wien, 1984.



Fastjekt®

gezielte Soforthilfe bei allergischer Schocksymptomatik:

Fastjekt® für den

Insekten- und Nahrungsmittelallergiker.

Fastjekt®- der Autoinjektor mit der Einmaldosis Adrenalin.



Fastjekt®

Zusammensetzung: 2,46 mg Epinephrinhydrochlorid (entsprechend 2,05 mg Epinephrin [Adrenalin]).

Anwendungsgebiete: Notfallbehandlung des anaphylaktischen Schocks

Gegenanzeigen: Hypertonie, Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Paroxysmale Tachykardie, hochfrequente absolute Arrhythmie, Koronarund Herzmuskelerkrankungen, sklerotische Gefäßveränderungen, Corpulmonale, schwere Nierenfunktionsstärungen, Engwinkelglaukom, Prostotaadenom mit Restharnbildung.

Bei unausgeglichener diabetischer Stoffwechsellage, bei Hyperkalzämie, Hypokaliämie, bei älteren Patienten und bei Patienten mit einem erhöhten Sympathikotonus ist Vorsicht geboten.

Fastjekt darf nicht bei gleichzeitiger Betablockerbehandlung angewendet werden. Fastjekt sollte nicht zusammen mit anderen Sympathikomimetika gegeben werden (additiver Effekt).

Fostjekt ist zur Behandlung Erwachsener und für Kinder ab 45 kg Körpergewicht bestimmt, Kinder unter 45 kg Körpergewicht dürfen nicht mit Fostjekt behandelt werden.

Fastjekt sofort nach dem Insektenstich, jedoch nur bei den ersten Anzeichen eines anaphylaktischen Schocks anwenden.

Fastjekt darf nicht zur Injektion an den Akren (Körperenden wie Finger, Zehen, Hände, Füße) angewandt, sondern nur zur Injektion in den Oberschenkel benutzt werden.

Fastjekt nicht anwenden bei einem Schock aus anderer Ursache (z.B. nach Blutverlust).

Fastjekt darf nicht bei Bronchialasthmatikern mit Sulfit Überempfindlichkeit angewendet werden.

Nebenwirkungen: Unruhe, Spannung, Angstgefühle, Zittern, Schwindel, Kältegefühl an den Extremitäten, Hautblässe, Schwitzen, Herzrhythmusstörungen, Schwäche, Benommenheit, Kopfschmerzen und pektanginöse Beschwerden; sie sind eine indirekte Folge von meist gleichzeitig vorhandenen Symptomen wie Tachykardie, Palpitationen und Dyspnoe. Diese Symptome verschwinden im allgemeinen, ohne daß eine spezielle Tberapie notwendig ist. Als weitere Nebenwirkung kann Hyperglykämie auftreten.

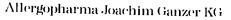
in außerst seltenen Fällen können bei Überdosierung, bei besonders empfindlichen Personen oder bei versehentlicher intravenöser Applikation zerebrale Blutungen und ventrikuläre Arrhythmien auftreten mit der Folge von myokardialen Ischämien und Nekrosen, Lungenödem und Niereninsuffizienz.

Aufgrund des Gehaltes an Natriumdisulfit kann es im Einzelfall, insbesondere bei Bronchialasihmatikern, zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die sich als Erbiechen, Durchfall, keuchende Atmung, akuter Asthmaanfall, Bewußtseinsstörungen oder Schock außern konnen.

Packungsgrößen:

1 OP mit einem Fastjekt Autoinjektor, der insgesamt 2.05 ml Injektionslösung enthält.

Fastjekt ist verschreibungspflichtig Stand 1.4.1994





Nécrologie



Discrètement, comme il a vécu ses dernières années, à l'âge vénérable de 97 ans, le Docteur Jean-Pierre KNAFF vient de nous quitter. Pour moi qui l'ai admiré déjà comme étudiant, c'est sans aucun doute une des grandes figures de la chirurgie luxembourgeoise qui a marqué son époque tout comme d'autres pionniers tels que PAULY, MOUTON, LOUTSCH et D'HUART. A ce dernier le liaient d'ailleurs des relations familiales puisqu'il avait épousé Lony D'HUART, qui à cette époque était une des rares femmes luxembourgeoises à poursuivre des études en médecine.

J.P. KNAFF est né le 4 février 1897, au domicile familial de Luxembourg dans le quartier du Marchéaux-Poissons, comme neuvième enfant de treize. Il a fait ses études primaires et secondaires à Luxembourg et à l'Athénée il se fait déjà remarquer pour son intérêt aux mathématiques et à la physique. Il se décide finalement pour la médecine et poursuit ses études universitaires pendant la première guerre mondiale à Leipzig, puis à Wuerzbourg, pour acquérir sa formation chirurgicale à Bonn auprès du Professeur Garré, hautement apprécié au Grand-Duché.

Le 1er octobre 1924 il s'installe comme chirurgien à Esch/Alzette et exercera d'abord à l'Hôpital de l'Arbed, qui deviendra plus tard une maison de retraite pour hommes. Mais c'est à la Clinique Ste-Marie qu'il pratique les premières opérations majeures. En 1926 il tombe malade d'un gravissime phlegmon de la main droite, dont il gardera comme séquelle un index droit rétracté en crochet qui ne l'a pas empêché d'exercer son art de façon magistrale pendant quarante-huit ans encore.

En 1928, il sauvera la vie de Monsieur SCHOCK, directeur des ARBED, blessé par balle à cette période de trouble social.

A partir du 15 mars 1930, il exerce à l'Hôpital d'Esch, qui est alors le plus grand et le plus moderne hôpital du pays, tout en continuant à opérer dans les autres cliniques de la région et notamment à Sainte-Marie, à Differdange, Pétange et Niederkorn.

En 1940 il est évacué avec sa famille à Chalon-sur-Saône et en l'absence du chirurgien local mobilisé il s'occupe de façon efficace de la population civile française. A son retour il retrouve sa maison gravement endommagée par un obus. Après maintes escarmouches avec l'occupant et suite aux intrigues d'un collègue chirurgien, collaborateur, le Dr KNAFF est obligé à se retirer à la Clinique Ste-Marie. Sous la pression de la population et grâce à l'intervention du bourgmestre allemand Dr KONGS, qui, par la suite, sera rappelé en Allemagne, il reprendra ses fonctions à l'Hôpital d'Esch quelques mois plus tard.

Cependant, en 1942, il est placé par ordre du Gauleiter SIMON au Gaukrankenhaus de Muerzzuschlag en Autriche. Déjà quelques mois plus tard il est rappelé à la demande même de son remplaçant, parfaitement conscient de l'hostilité de la population locale envers sa personne. Dès son retour J.P. KNAFF s'engage activement dans la résistance. Dès la libération de notre pays et à l'arrivée des forces armées américaines il se met à leur disposition. Lors de l'offensive Rundstedt un hôpital militaire est installé à l'école «Dellhecht» en face de l'Hôpital d'Esch et le Dr KNAFF est hautement apprécié par ses collègues militaires qui viennent assister à ses séances opératoires et qui le tiennent en estime pour sa rapidité et sa dextérité opératoires.

En 1945, il est nommé chirurgien-chef de l'Hôpital d'Esch où il réalise les premières opérations de chirurgie thoracique. Comme il n'y a pas encore d'anesthésiste il doit lui-même intuber le malade, induire l'anesthésie puis l'opérer. Il introduit de nouvelles techniques de traitement des fractures par voie sanglante et sous contrôle radioscopique. Cela l'oblige à s'exposer aux rayons X et ainsi il dévelopera sournoisement une radiodermite pour laquelle il subira une excision-greffe en 1962. L'opération, effectuée à Paris, est une réussite et permettra au remarquable chirurgien d'opérer de nouveau avec brio comme par le passé.

En 1953, il est nommé médecin-directeur, fonction qu'il assumera avec compétence tout en continuant à opérer pendant les douze ans qui suivent. Il fait agrandir l'hôpital d'une nouvelle aile de presque cent lits et fait construire une habitation pour les quelque cinquante soeurs de la congrégation Sainte-Elisabeth. Tous les services existants sont modernisés et de nouveaux sont construits.

En 1965, J.P. KNAFF prie le conseil d'administration de le décharger de sa fonction de directeur et propose comme successeur le Docteur Jean-Pierre WIDONG. Il est nommé directeur honoraire et restera médecin-conseil auprès de la Commission administrative.

En 1974 il décide lui-même d'arrêter toute activité chirurgicale après un exercice mémorable et unique de cinquante ans. Mais à côté de son activité remarquable de chirurgien il est aussi actif au syndicat médical et au collège médical pendant de nombreuses années. Il était président-fondateur du Rotary Club d'Esch et il a guidé et dirigé le club avec succès pendant de nombreuses années et a continué d'assister aux réunions hebdomadaires jusqu'à l'âge de quatre-vingt-dix ans. Ainsi, il a bien mérité de la médecine luxembourgeoise et contribué largement au progrès de la chirurgie dans notre pays ce qui lui a d'ailleurs valu la décoration de Commandeur de l'ordre de la Couronne de Chêne et notamment la Médaille de la Reconnaissance nationale, plaque en or de la Ville d'Esch pour mérites exceptionnels dans le domaine de la Santé Publique.

Henri Metz Leudelange

Livres

Références: Cahier d'Enseignement de la Société Française de Chirurgie de la Main, Volume 4-1992, 132 pages

Éditeur: Expansion Scientifique Française, 15, rue Saint-Benoît, Paris VIº

Il s'agit du 4° volume d'une collection qui publie les cours d'enseignement de la Société Française de Chirurgie de la Main.

Le grand intérêt de ces recueils réside dans le fait que ces articles font le point sur un sujet bien délimité et d'actualité. Le lecteur pourra bénéficier en un temps de lecture assez court, d'un maximum de données récentes et remises à jour sans être obligé de colliger une série d'articles et de publications.

Lésions traumatiques récentes des tendons fléchisseurs de la main: évolution des idées et évaluation des résultats. F. DAP

L'auteur rappelle d'abord l'anatomie des tendons fléchisseurs et leur classification en 7 zones selon la Fédération Internationale des Sociétés de Chirurgie de la Main. Il décrit alors l'anatomie et la physiologie des poulies puis la nutrition des tendons, leur vascularisation et les phénomènes de cicatrisation extrinsèque (invasion conjonctivo-vasculaire des tendons) et intrinsèque (prolifération épitendineuse et néovascularisation). Un des problèmes majeurs dans la cicatrisation des tendons est l'apparition des adhérences limitant parfois gravement la fonction. On remarque l'intérêt d'une chirurgie minutieuse, atraumatique avec réparation des gaines synoviales et une mobilisation précoce.

L'intérêt des différents produits anti-inflammatoires et plus particulièrement celui de l'acide hyaluronique qui semble intéressant sur des études expérimentales, ne se confirme pas lors des études cliniques sur l'homme. L'effet bénéfique de certains courants électriques comme ceux connus sur l'ostéogenèse, n'est pas prouvé dans la cicatrisation des tendons chez l'homme.

Le principe de réparation primaire étant acquis, les différentes techniques de suture sont alors largement développées.

Il se pose finalement le problème de la mobilisation ou de l'immobilisation postopératoire ainsi que de la rééducation. Ces modalités dépendent de la lésion elle-même, de la technique de suture, du patient et des possibilités de rééducation. L'immobilisation de 4 semaines est classique, mais ces résultats fonctionnels ne sont jamais meilleurs que ceux obtenus avec les techniques de mobilisation précoce qui sont cependant beaucoup plus exigeantes.

Les techniques et les résultats de la mobilisation selon le modèle de Kleinert (méthode activo-passive précoce) et celui de Duran (mobilisation passive pure) ainsi que la combinaison des deux, sont discutés. Les différentes classifications des résultats après chirurgie primaire des tendons fléchisseurs selon Boyes, Kleinert, Lister, la Société Américaine de Chirurgie de la Main, Strickland, Buck-Gramcko, Tubiana, White, et Swanson sont comparées. La classification de Buck-Gramcko donne des résultats plus favorables alors que celle de la Société Américaine de Chirurgie de la Main est extrêmement sévère, les critères et les cotisations étant très différentes. Un système d'évaluation avec une cotation unique devrait être adoptée afin de permettre réellement l'exploitation scientifique des résultats.

La première commissure de la main. Anatomie et principes de reconstruction. A.C. MASQUELET

L'auteur étudie avec de nombreux détails, successivement l'anatomie, la physiologie, les anomalies morphologiques et fonctionnelles et les principes de reconstruction de la première commissure. Le traitement de la rétraction de cette commissure comprend la libération, le recouvrement tégumentaire, la reconstruction ostéoarticulaire et la réanimation motrice et sensitive.

L'article se termine par la description du syndrome des loges, d'aspect particulier au niveau de cette commissure.

Pathologie traumatique de l'ongle. F. SCHERNBERG

La connaissance précise de l'anatomie et de la physiologie de l'ongle permet de mieux codifier le traitement des lésions de l'unité unguéale. Ces lésions résultent dans la majorité des cas de traumatismes importants provoquant l'écrasement ou l'amputation plus ou moins complètes de la phalange distale chez des sujets d'âge moyen. Dans le cadre du traitement des lésions récentes, l'auteur insiste sur la stabilisation osseuse de P3, la réparation minutieuse sous microscope de lit unguéal, la mauvaise qualité des résultats obtenus par la cicatrisation dirigée, l'importance capitale des greffes du lit unguéal, et la nécessité de reconstruction des pertes de substances distales.

Les lésions séquellaires sont souvent en rapport avec une cicatrisation pathologique de l'unité unguéale. Ce sont essentiellement l'onycholyse, les sillons et cannelures, les fissures, les bifidités, les résidus et l'ongle en griffe. Le traitement difficile et les résultats modestes pour cette dernière forme de séquelle sont discutés.

La compression du nerf cubital au coude. F. MARIN BRAUN

La physiopathologie de la paralysie du nerf cubital au coude associe compression, irritation et étirement. La conduite thérapeutique à tenir reste discutée malgré une expérience clinique de 100 ans.

Le diagnostic est posé suivant l'examen clinique, les radiographies du coude et l'EMG. L'atteinte peut être classée suivant Mac Gowan modifié par Goldberg de grade 1 à 3, avec un bon espoir de récupération pour les grades 1 et 2a seulement. Le traitement chirurgical doit être adapté aux différents cas cliniques et anatomopathologiques rencontrés. Les syndromes de compression liés au travail et à des microtraumatismes répétés en flexion répondent dans 58% des cas au traitement conservateur.

La décompression simple associe la neurolyse à la décompression du tunnel cubital par section de l'aponévrose entre les deux chefs du fléchisseur carpien ulnaire. Cette technique donne 94% de bons résultats dans les formes minimes.

Les cas plus sévères nécessitent une transposition antérieure du nerf associée parfois à une neurolyse interne.

L'épitrochléectomie simple n'est pas largement acceptée malgré de bons résultats.

La transposition antérieure sous-musculaire est indiquée en cas de cubitus valgus ou de polyarthrite rhumatoïde.

La décompression simple suffit dans les cas où il n' y a pas d'anomalie anatomique.

Les dégantages de la main et des doigts. V. MITZ

Le problème particulier des dégantages provient du fait que l'arrachement se produit à des niveaux différents en fonction de la résistance à la traction des différentes structures anatomiques.

L'exemple le plus fréquent est l'avulsion d'un doigt par l'alliance, (ring-finger), avulsion totale ou partielle. La technique opératoire et les indications sont présentées.

Les larges dégantages au niveau de la main sont plus rares. Ici les interventions de revascularisation sont encore plus difficiles et les résultats sont très partiels. Les suites difficiles sont expliquées et des méthodes alternatives sont discutées.

La croissance du membre supérieur. A. DIMEGLIO

La connaissance parfaite de la croissance du membre supérieur permet de mieux comprendre certains problèmes qui se posent en orthopédie pédiatrique (fractures du coude, inégalités de longueur, chondrodystrophies, malformations diverses...). La croissance du membre supérieur est souvent moins bien connue que celle du membre inférieur. L'auteur distingue entre l'étude de la microcroissance (analyse des cartilages de croissance) et la ma crocroissance (analyse biométrique). Ces phénomènes répondent à différentes lois exposées qui permettent d'établir des courbes de croissance pour chacun des os longs du membre supérieur. On discute les courbes normales et pathologiques.

Apport de l'IRM dans la pathologie de la main. A. CONSTANTINESCO

Après une brève revue de la technologie IRM, l'auteur aborde l'utilisation de ce procédé pour le diagnostic en pathologie tumorale, canalaire, ostéo-articulaire et puis traumatique de la main. Le diagnostic étiologique des tumeurs n'est pas possible en IRM, mais l'analyse des rapports de la tumeur avec les tissus avoisinants fournit des arguments majeurs pour le diagnostic différentiel

L'intérêt de l'IRM dans le diagnostic d'algodystrophie ne semble pas encore évident, par contre l'IRM est la seule technique actuelle qui est capable de donner une image non invasive des cartilages. La pathologie traumatique des tendons et des ligaments du poignet et de la main devient une indication de première intention. L'auteur conclut alors sur les perspectives d'avenir dont certaines sont devenues réalité depuis la parution de l'article.

Les arthropathies métaboliques du poignet et de la main. C.J. MENKES

A côté des rhumatismes inflammatoires, il faut réserver une place importante aux arthropathies métaboliques. L'auteur passe en revue la description, le diagnostic et le traitement de la goutte, de la chondrocalcinose, de l'hémochromatose, de l'hyperparathyroïdie, de la maladie de Wilson et de l'homocystinurie.

N. CALTEUX

Références: Cahier d'Enseignement de la Société Française de Chirurgie de la Main, Volume 5 – 1993, 155 pages

Editeur: Expansion Scientifique Française, 15, rue Saint-Benoît, Paris VIº

Il s'agit du 5° volume d'une collection qui publie les cours d'enseignement de la Société Française de Chirurgie de la Main.

Le grand intérêt de ces recueils réside dans le fait que ces articles font le point sur un sujet bien délimité et d'actualité. Le lecteur pourra bénéficier en un temps de lecture assez court, d'un maximum de données récentes et remises à jour, sans être obligé de colliger une série d'articles et de publications. Les sujets traités sont les suivants:

Nécrose avasculaire du semi-lunaire. U. Buchler (19 pages)

Cet article traite de façon exhaustive tous les aspects des lésions ischémiques du semi-lunaire. On distingue différentes formes dont chacune a sa pathogénie et ses caractéristiques cliniques bien particulières:

- La maladie de Kienböck, qui est la forme idiopathique et la plus fréquente.
- La nécrose avasculaire dans les suites d'une fracture du semilunaire.
- La nécrose avasculaire à la suite d'une luxation périlunaire (très rare).
- La nécrose avasculaire associée a un kyste synovial intra-osseux du semilunaire (exceptionnel).
- L'ostéochondrite disséquante de la partie proximale du semi-lunaire (notion rare et récente). Les radiographies standard associées aux tomographies de face et de profil ainsi qu'à l'IRM permettent de préciser les différentes formes ainsi que leur stade et d'écarter les diagnostics différentiels. L'interprétation de l'IRM est complexe, mais le diagnostic de stade 1 est possible, même s'il est fait généralement a posteriori. La difficulté de classification tient à la diversité des aspects de la nécrose. L'auteur propose une stadification de 1 à 4, sur des critères d'imagerie radiologique et IRM.

L'énumération des modalités thérapeutiques tient sur un tableau qui porte sur trois pages. C'est dire la diversité et la complexité

du traitement. La revascularisation, l'ajustement des longueurs du radius et du cubitus, différents types d'arthrodèses et la dénervation du poignet sont les méthodes les plus acceptées. Leur choix est éclectique et adapté à chaque patient, au type de nécrose, au stade, à l'évolution, à la variante anatomique du cubitus, à l'âge, aux charges fonctionnelles et à la douleur.

Algodystrophie du membre supérieur post-traumatique et post-chirurgicale. Y. Dirheimer (18 pages)

L'auteur tait l'état sur la question après analyse de 203 cas consécutifs. Il persiste un certain nombre d'incertitudes cliniques, étiopathogéniques, évolutives et thérapeutiques. Le seul acquis est l'importance du diagnostic précoce pour un résultat fonctionnel final valable. Le diagnostic est surtout clinique et repose sur un certain nombre de signes qui sont longuement commentés et placés dans une stadification évolutive. Les critères de diagnostic cliniques sont appuyés par les examens radiographiques, l'IRM, les explorations thermobiologiques et surtout par la scintigraphie en trois temps.

La quantification relative des enregistrements obtenus lors de cette scintigraphie confirme l'existence d'une évolution en trois phases du processus algodystrophique. L'aspect psychologique est primordial et doit faire l'objet d'un suivi en équipe. Les patients ainsi suivis dès le départ montrent une normalisation après six mois, alors que pour les autres, ce délai était de 13 mois. Le traitement médical est surtout basé sur les analgésiques et les calcitonines. La place des AINS, des corticoïdes, des vasodilatateurs. des bêtabloquants et des antidépresseurs est discutée. La prévention de la sensibilisation nociceptive est très importante. L'analgésie y prend une place dominante. L'auteur rapporte son expérience sur une série de 106 patients ayant bénéficié de blocs segmentaires pharmacologiques à l'aide de différents produits analgésiques ou vasodilatateurs. Les résultats sont uniquement représentatifs pour les stades précoces et sous buflomédil ou quanéthidine. Finalement, la prise en charge par les rééducateurs de l'équipe de l'auteur diffère de celle de la littérature par le fait qu'ils insistent d'avantage sur le port des orthèses que sur la physiothérapie, l'électrothérapie, la kinésithérapie ou l'ergothérapie.

La main cubitale. E. Gaisne (22 pages)

Sous le terme de main cubitale, on distingue l'ensemble des troubles au niveau de la main dû à l'atteinte du nerf cubital ou de ses racines au niveau du plexus brachial et qui s'exprime par une dysharmonie dans la flexion des doigts, une déformation en griffe des 4° et 5° doigts, une faiblesse des prises, un effondrement de l'arche intermétacarpienne et une perte significative de la sensibilité des doigts cubitaux. L'auteur analyse quelle est l'attitude thérapeutique la mieux adaptée, en fonction du niveau de la lésion, des possibilités de récupération et des facteurs propres au patient, tout en rappelant que la chirurgie nerveuse sera toujours envisagée en premier lieu avant les transferts tendineux et les stabilisations de l'articulation métacarpophalangienne. Les aspects techniques des différents procédés et les indications sont longuement décrites.

La reconstruction après amputation traumatique du pouce. G. Foucher (11 pages)

Tous les auteurs s'accordent pour réserver une place de priorité à la reconstruction du pouce, mais les problèmes sont différents selon qu'il s'agit d'une reconstruction en urgence ou en chirurgie

élective. Si le segment amputé est retrouvé, la tentative de réimplantation s'impose toujours. Si le segment amputé n'est pas disponible ou détruit, on fera appel au doigt banque chaque fois que possible, sinon à une reconstruction immédiate à minima. L'auteur déconseille les transferts d'orteil en urgence, mais il propose plutôt de préparer au maximum, en urgence, le terrain pour un transfert électif ou une pollicisation. Les reconstructions secondaires font appel aux méthodes ostéoplastiques, aux techniques d'allongement, aux pollicisations d'un doigt sain ou d'un doigt mutilé, et aux transferts partiel ou complet d'orteil. L'auteur explique longuement l'intérêt de sa technique de transfert d'orteil dit «sur mesure», puis il finit par la discussion des indications en fonction des caractères personnels de chaque patient.

Vascularisation de la main. E. Lebreton (34 pages)

Il s'agit d'une étude extrêmement détaillée de l'anatomie artérielle, veineuse et lymphatique de la main et des doigts. L'auteur s'est basé sur un nombre impressionnant de descriptions anatomiques les unes de valeur historique, d'autres plus récentes. Un grand nombre de variantes sont rapportées en détail en attirant l'attention du lecteur sur quelques points précis d'intérêt chirurgical. Afin de ne pas alourdir cet article, l'auteur le fait suivre de 2 annexes portant l'une sur l'évolution des idées, l'organogenèse et la phylogenèse, et l'autre sur les classifications, les variantes et les études statistiques

La rhizarthrose. M. Ebelin (14 pages)

Etiopathogénie, évolution et aspects cliniques précèdent l'attitude thérapeutique conservatrice et chirurgicale. Les techniques chirurgicales sont décrites du plus simple au plus compliqué, puis l'auteur étudie de façon critique les résultats obtenus. La variété des techniques témoigne des imperfections des différents procédés. La chirurgie est plus efficace sur la douleur que sur la force de préhension. Le traitement médical semble efficace dans 80% des cas. Les indications chirurgicales sont posées avant la déformation fixée avec pouce adductus et visent un pouce indolore et stable. Un résultat souvent difficile à obtenir.

La main plexique. Atteinte du poignet et de la main dans les paralysies traumatiques du plexus brachial de l'adulte. J.-Y. Alnot (14 pages)

La chirurgie des paralysies du plexus brachial est complexe. Les tableaux cliniques sont rarement purs et il faut s'adapter au cas par cas. La chirurgie nerveuse donne priorité à la réanimation de la flexion du coude et à la stabilisation de l'épaule. La chirurgie de la main plexique est palliative et suit une certaine hiérarchie. On commencera par la réanimation de l'extension du poignet puis de la flexion des doigts longs puis de celle des métacarpophalangiennes et l'abduction-rétropulsion du pouce; le tout dans le but de donner une activité bimanuelle.

Les raideurs post-traumatiques de l'articulation interphalangienne proximale. R. Legré (10 pages)

La mobilité de 120° de l'articulation IPP importe de façon précieuse dans la fonction globale de la main. Elle est souvent altérée par des lésions traumatiques. Le traitement sera chirurgical et physiothérapique. La rééducation doit encadrer l'acte opératoire pour améliorer la fonction globale de la main et la fonction spécifique de l'articulation IPP. Elle sera active et passive, fera appel également aux orthèses dynamiques et est efficace à elle seule, dans 80% des cas. Le geste chirurgical pourra porter sur

l'articulation, les tendons et la peau, mais il a ses limites, car il fait souvent partie d'un traitement long et astreignant. Seules les raideurs gênantes au point de vue fonctionnel doivent être opérées et seulement si le patient peut assumer la période de rééducation. L'opération aura seulement lieu après une rééducation bien conduite durant 3 mois. Si l'articulation est détruite, il faudra choisir une technique d'arthroplastie ou d'arthrodèse. Les arthrolyses sont indiquées uniquement lorsque l'aspect radiologique de l'articulation est normal. Elles doivent être associées aux ténolyses, si nécessaire. La rééducation postopératoire sera reprise immédiatement sous protection de médicaments analgésiques et anti-inflammatoires.

Une série à suivre, même si la couverture est moins prestigieuse que celles des cahiers précédents.

N. CALTEUX Luxembourg



VIVE LA LIBERTE



Mlergodil®

LE SPRAY CONTRE LA RHINITE ALLERGIQUE

Current Trends in the Treatment of Parkinson's Disease

ED. YVES AGID, PUBL. JOHN LIBBEY, 1992 Prof. Y. AGID, Neurologe an der Salpêtrière, ist Herausgeber dieses Buches, welches Vorträge eines im Mai 1991 gehaltenen Symposiums zur Pathophysiologie und Behandlung der Parkinsonschen Krankheit zusammenfaßt. Beim rasanten Fortschreiten unserer Erkenntnisse in diesem Bereich hat dieses in komprimierter Form geschriebene Buch nichts an Aktualität verloren und zeigt zielsicher neue, klinisch relevante Forschungstrends auf. Als "Vielmännerbuch" birgt es die Gefahr der Überlappung und des lästigen Stilwechsels; beide Mängel sind durch sorgfältige Edition in Schach gehalten worden.

Breiten Raum nehmen Ausführungen von Corsini, Clemens und Olanow zum oxydativen Streß und zur neuroprotektiven Theorie ein. Dieses Konzept führt wahrscheinlich weit über den Rahmen der Parkinsonschen Krankheit hinaus. Als Schlagwörter seien hier genannt: endogen oder exogen induzierter Oxydationsprozeß mit nachfolgendem Zelltod; Abnormalität der mitochondrialen Zellatmung als prädisponierender Faktor oder als resultierendes Epiphänomen; schädlicher Einfluß exzitatorischer Aminosäuren und der NMDA-Rezeptor-Aktivierung usw. So einleuchtend mancher Gedankengang hier auch klingen mag, die allumfassende "Feldtheorie" ist noch nicht gefunden. Besonders Olanows Beitrag besticht durch das angelsächsische Talent zur Vereinfachung komplexer Zusammenhänge oder nur komplexer Gedankengänge. Den Kliniker mag interessieren, daß manche Substanzen gleichzeitig neuroprotektiv und gering symptomatisch wirksam sind: Memantin und wahrscheinlich auch Amantadin sind partielle Dopaminagonisten und nicht-kompetitive NMDA-Rezeptor-Antagonisten; als Mao-B-Hemmer blockiert Selegelin sowohl den Abbau des aktiven Dopamins als auch die Entstehung toxischer Peroxyde; das Pergolid ist ein Dopaminagonist und verhindert zudem die übermäßige und damit schädliche endogene Bildung des Dopamins.

Im Kapitel über den klinischen Einsatz des L-Dopa zeigt Wolters, daß den klinisch bekannten Gegenspielern Dopamin und Acetylcholin neuerdings auch ein Dopamin-Glutamat-Antagonismus hinzugefügt werden kann. So fördert die glutaminerge Überaktivität im Nucleus Subthalamicus parkisonistische Symptome. Zur Anwendung können demnach sowohl Glutamat-Antagonisten als auch die stereotaktische Ausschaltung dieses Nucleus, wie jetzt im Tierversuch bewiesen, kommen. Tolosa beleuchtet brillant heutige Strategien der L-Dopa-Anwendung. Er zeigt, daß die Kontroverse, ob L-Dopa früh oder spät im Verlauf der Erkrankung gegeben werden soll, noch anhält. Auch die Hypothese, daß L-Dopa das spätere Auftreten von motorischen Fluktuationen begünstigt, ist weiterhin umstritten. Tolosa sieht L-Dopa als Medikament erster Wahl an und rät zur minimal möglichen Dosierung.

Das Buch ist von einem Pharma-Konzern gesponsort, der hohe materielle und finanzielle Mittel in die Forschung und klinische Vermarktung des Pergolids steckte. Demnach ist es nicht verwunderlich, daß fast die Hälfte des Buches den Dopaminagonisten gewidmet ist. Dies schmälert keineswegs die Qualität der einzelnen Beiträge, mag aber bei der Auswahl der Themen ausschlaggebend gewesen sein. - Wir erfahren in einem eher theoretisch angelegten Beitrag, daß jetzt fünf Subtypen des Dopaminrezeptors bekannt sind. Zumindest D1- und D2-Rezeptoren spielen eine (synergistische ?) Rolle bei der Parkinson-Krankheit. Das Rezeptor-Profil der einzelnen Dopaminagonisten ist also nicht unwichtig, obwohl es z. Z. keineswegs geklärt ist, ob wir uns für die Zukunft selektivere und damit vielleicht nebenwirkungsärmere Dopaminagonisten (wie etwa Bromocriptin als D2-Agonist) oder breiter ansetzende Agonisten (wie etwa das Pergolid als D1, D2 und D3 Agonist) wünschen sollen. Der seit den fünfziger Jahren bekannte Dopaminagonist Apomorphin erfährt neue Anwendungsgebiete. Lees zeigt einprägsam, wie die subkutane Applikation dieses Medikaments erfolgreich in der Behandlung der "Off"-Stadien eingesetzt werden kann. Jankovic gibt eine breite Übersicht über die klinische Anwendung des Pergolids. Dieser Dopaminagonist mit relativ langer Halbwertzeit scheint ein ideales Adjuvans zur L-Dopa-Therapie zu sein, ist aber kaum als Monotherapeutikum einsetzbar. Bis zu 30% des L-Dopa können eingespart werden und selbst die Umstellung von Bromocriptin auf Pergolid ist noch erfolgversprechend.

Nur wenige neuere Trends der Forschung bleiben in diesem Buch unberührt. Gerne hätte man sich auch Hinweise gewünscht auf die eventuelle Renaissance stereotaktischer Therapie-Verfahren (Pallidotomie, Thalamotomie), die PET-Diagnostik der Frühstadien, Umweltfaktoren als mögliche Verursacher und die ökogenetische Theorie als "missing link" zwischen den Thesen des endogen oder exogen verursachten Parkinson-Syndroms. Dies hätte aber sicherlich die Basis dieses neuropharmakologisch angelegten Buches gesprengt. Nichtsdestotrotz kann dieses spannend geschriebene Buch jedem klinisch tätigen Neurologen, Gerontologen und Neurochirurgen ohne Einschränkung empfohlen werden.

N. DIEDERICH Luxembourg

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





Duovent BRONCHODILATATEUR A DOUBLE ACTION POUR UNE EFFICACITE OPTIMALE.



M.C.B.

de notre recherche un Produit issu

Duovent aérosol doseur

fenoterol + ipratropium le bronchodilatateur à double action

Composition et conditionnement

Aérosol doseur : ipratropium bromid. monohydr. 0,04 mg - fenoterol hydrobromid. 0,1 mg q.s. pro dos. un. Cartouche de 21 g = 300 bouffées.

Indications

- Traitement symptomatique du bronchospasme aigu et traitement préventif du bronchospasme chronique dans les bronchopneumopathies obstructives, telles que l'asthme bronchique, la bronchite asthmatiforme, la bronchite spastique, l'emphysème pulmonaire, les pneumoconioses...
- Traitement et prévention de l'asthme d'effort, de l'asthme allergique et des bronchospasmes matinaux.
- Prétraitement (ouvertures des voies respiratoires) avant l'inhalation d'aérosols d'antibiotiques, de mucolytiques, de corticostéroïdes, etc.

Posologie et mode d'emploi

Posologies à adapter, par le médecin traitant, selon la gravité des symptômes, l'âge du patient et la réponse clinique obte-

Adultes: 1 bouffée, à répéter éventuellement après 5 minutes.

Enfants: 1 bouffée.

Les prises sont à répéter à intervalles de 4 à 6 heures en moyenne.

Dose d'entretien moyenne : adultes : 1 ou 2 bouffée(s) 3 à 4 fois par jour; enfants : 1 bouffée 3 fois par jour.

La dose maximale, pour adultes, par prise, est de 2 bouffées. et, par 24 heures, de 12 bouffées. La dose maximale, pour enfants, est d'une bouffée par prise et, par 24 heures, de 6 bouffées.

L'utilisation d'une chambre intermédiaire d'expansion (entre l'appareil et la bouche) permet de résoudre le problème de la synchronisation entre "poussée" et "inspiration" particulièrement critique chez le petit enfant.

L'aérosol doseur, muni de l'"Inhalation Aid" par exemple, peut s'utiliser dès que l'enfant peut inhaler sur demande. L'utilisation chez l'enfant se fera toujours sous le contrôle d'un adulte.

Mode d'emploi :

1 - Avec l'"Inhalation Aid" : Agiter l'appareil avant chaque

Adapter le tube plastique translucide ("Inhalation Aid") sur l'embout de l'appareil, après avoir retiré le capuchon protecteur; le fond de la cartouche est dirigé vers le haut, l'embout buccal vers le bas. Obturer la partie libre de l'"Inhalation Aid" au moyen du capuchon protecteur et libérer une bouffée par pression de l'appareil entre le pouce et l'index. Expirer le plus profondément possible (hors de l'appareil), enlever le capuchon protecteur, introduire immédiatement l'embout en bouche et INSPIRER lentement et profondément le contenu de l'"Inhalation Aid".

Maintenir une apnée de quelques secondes; retirer l'appareil de la bouche et expirer lentement.

Replacer le capuchon protecteur.

2 - Sans l'"Inhalation Aid": Agiter l'appareil avant chaque emploi.

Retirer le capuchon protecteur. Expirer le plus profondément possible (hors de l'appareil). Introduire l'embout dans la bouche et refermer les lèvres autour de cet embout. Commencer une inspiration lente par la bouche embou. Commence de l'acceptant une bouffée d'aérosol (par pression de l'appareil entre le pouce et l'index). Poursuivre l'inspiration lente le plus profondément possible. Maintenir une **apnée** de quelques secondes. Retirer l'appareil de la bouche et expirer lentement.

Replacer le capuchon protecteur.

L'embout buccal de l'appareil de propulsion et l'"Inhalation Aid" doivent être nettoyés régulièrement.

Contre-indications et précautions particulières

Contre-indications et productive (p.ex. sténose Thyréotoxicose, cardiomyopathie obstructive (p.ex. sténose aortique subvalvulaire), hypersensibilité à un des constituants. Inaptitude à inhaler sur demande.

ruants. Inapitude à illustrations cardiaques accompagnées de Prudence dans les affections cardiaques accompagnées de tachycardie ou de tachyarythmies, chez les patients relevant tacnycarule ou de tachyant d'insuffisance car-d'un infarctus myocardique ou souffrant d'insuffisance cardiaque, de cardiopathie ischémique ou d'hypertension arté-

rielle. Prudence dans l'hypertrophie prostatique et le glaucome à angle fermé.

angle terme.

Veiller à ce que le produit n'entre pas en contact avec les Veiller a ce que le produit l'accompand à l'accompand à angle yeux, surtout chez un patient souffrant de glaucome à angle yeux, surtout chez an personne d'accommodation sont fermé (mydriase). Les troubles de l'accommodation sont spontanément réversibles.

spontanement reversiones.

Spontanement reversiones. Si le Respecter la posologie et les intervalles entre les doses. Si le Respecter la posologie et les intervalles entre les doses. Si le Hespecter la posologie et l'effet voulu à la posologie indiquée, traitement n'apporte pas l'effet voulu à la posologie indiquée, il y a lieu de revoir le traitement.

Des effets sympathicomimétiques transitoires, tels que trem-Des ellets sympamicalpitations, céphalées, vertiges ou agita-blements digitaux, palpitations, céphalées, vertiges ou agitapiernenis digitaux, paipitation peuvent se produire, comme avec tout béta-2 mimétion peuvent se produits, and peuvent set bela-2 mime-tique, mais ils sont peu fréquents par voie inhalatoire. Un effet tique, mais ils soni peu illegesse buccale) est exceptionnel, anticholinergique (sécheresse buccale) est exceptionnel. amuchonnergique (sechiol annote parfois à l'emploi des aéro-L'irritation pharyngée qu'on note parfois à l'emploi des aéro-L imitation pharyingse at soit d'origine mécanique (impact des sols doseurs inhalés est soit d'origine mécanique (impact des sois doseurs innaes of actives) ou thermique (froid proparticules des substantes du propulseur). Les cas de broncho-duit par la gazéification du propulseur). Les cas de bronchoconstriction paradoxale sont extrêmement rares.

Délivrance

Sur ordonnance médicale.

Des informations plus détaillées sont à votre disposition sur demande.

Boehringer Ingelheim



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

Kopfschmerzen - multifaktoriell

Erfassung und Behandlung Grundlagen – Praxisgerechte Diagnostik – Medikation Physiotherapie – Psychotherapie – Alternativtherapie Begutachtung – Patientenratgeber

G. S. BAROLIN

UNTER REDAKTIONELLER MITARBEIT VON C. KAUF-MANN

FERDINAND ENKE VERLAG, STUTTGART, 1994 Il est toujours difficile de faire une critique objective d'un collègue que l'on connaît depuis plus d'un quart de siècle et dont on a pu apprécier le dynamisme et les ambitions qui vont bien au-delà des sciences médicales.

Univ. Prof. Dr. med. Gerhard BAROLIN est certainement un neuropsychiatre complet de la vieille école connu sous le titre «Nervenarzt» qui réunit les compétences dans 4 disciplines de base, à savoir la neurophysiologie, la neurologie, la psychiatrie et la psychothérapie. Il se caractérise lui-même dans la préface de son livre comme appartenant à un groupe de spécialistes qui sont en voie de disparition puisque les formations telles qu'elles sont définies dans la plupart des pays ne permettent plus d'embrasser toutes les compétences des neurosciences devenues de par trop vastes.

Mais BAROLIN, qui a été formé dans les universités de Vienne et de Graz, qui ensuite a été fondateur du «Vorarlberger Landesnervenkrankenhaus» Valduna Landweil ainsi que du Ludwig-Bolzmann-Institut für Neurohabilitation est un vrai «homme-orchestre», qui s'occupe depuis 1957 de la problématique des céphalées et qui a participé à plus de 100 publications concernant les maux de tête et a été le père des premiers «Centres de Céphalées» de l'Autriche («Kopfschmerz-Ambulanzen» respektive «Kopfschmerz-Zentren»).

Il est loin de faire l'unanimité et il s'est fait remarquer récemment sur le plan international par son désaccord avec les classifications internationales IHS et ICD-9, qui pour lui sont trop compliquées et impossibles à retenir par la plupart des médecins. Tout en la citant il propose une classification différente et nettement plus pratique.

BAROLIN a su s'entourer d'un groupe de collaborateurs compétents qui l'ont assisté dans l'un ou l'autre chapitre qui aborde les maux de tête sous tous les angles et cela bien au-delà de la neurologie, touchant les domaines de l'ophtalmologie, de l'ORL, de la rhumatologie, de la psychothérapie et de la kinésithérapie.

Le livre se termine par une petite monographie pour les malades intitulée «Patienten-Ratgeber – Kopfschmerzen» éditée indépendamment par le Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart. Ce volume très riche peut être recommandé à tous ceux qui de loin ou de près s'intéressent à l'étiologie, le diagnostic et le traitement des céphalées.

Prof. Henri Metz

Chirurgie du rachis de l'adulte

Une sélection des conférences d'enseignement éditée par la SOFCOT, à l'Expansion Scientifique Française

Cet ouvrage contient une sélection de conférences consacrées à la chirurgie du rachis et tenues entre 1984 et 1991.

1 - Traitement chirurgical des sténoses lombaires (A. DE-BURGE 1984):

Description détaillée du traitement chirurgical des sténoses avec discussion concernant l'étendue des résections articulaires et l'arthrodèse complémentaire éventuelle.

2 – Traitement des métastases rachidiennes (J. Y. NORDIN, 1984): Rappel succinct de l'évolution des idées concernant les différentes possibilités thérapeutiques de ces métastases. Description des techniques d'exérèse et de stabilisation avec le matériel d'ostéosynthèse dont on dispose en 1984.

3 – Chirurgie des complications radiculo-médullaires de la cervicarthrose (J. SENEGAS 1985):

L'étude anatomo-pathologique détaillée des lésions de la cervicarthrose et de la physiopathologie des répercussions sur la moelle et les racines. Aspect clinique, électrophysiologique, neuroradiologique avec les moyens de 1985. Description détaillée des techniques opératoires par voie antérieure surtout de la somatotomie.

4 – Spondylolisthésis (ROY-CAMILLE, 1986):

Développement des différentes théories étiopathogéniques et apport du bilan radiologique à la classification des spondylolisthésis. Indication thérapeutique avec description de la technique de réduction avec arthrodèse par voie postérieure.

5 – Arthrodèse lombaire intersomatique postérieure (J. L. LE-RAT, 1987):

Discussion des bases biomécaniques des différentes arthrodèses lombaires antérieures, postérieures, postéro-latérales et combinées. Description détaillée de l'arthrodèse lombaire postérieure selon la technique de Cloward avec les modifications apportées par l'auteur de l'article (bougies ovalaires de différentes tailles). 6 - Abord antérieur droit du rachis thoracique (R. LOUIS):

Description de l'anatomie du rachis dorsal et de la physiopathologie des différentes lésions vertébrales. Techniques opératoires présentées de façon détaillée, avec certaines variantes selon les indications.

7 - Tumeurs du rachis (R. ROY-CAMILLE 1989):

Etude clinique des différentes lésions et examens complémentaires avec bilan radiologique complet comprenant notamment l'imagerie par résonance magnétique et surtout l'artériographie. Traitement des tumeurs bénignes et malignes. Description des vertébrectomies avec les différents abords au niveau du rachis cervical, dorsal ou lombaire.

8 – La reconstruction antérieure de la colonne vertébrale (M. ONIMUS 1990):

Etude des moyens permettant de combler les pertes de substance antérieure de la colonne vertébrale dans les fractures, tumeurs, processus infectieux etc. Les résultats à court et long terme sont comparés selon les différents matériaux utilisés. Ces greffes sont complétées par des matériaux d'ostéosynthèse dont surtout le matériel Hall-Dwyer.

9 – Cals vicieux et pseudarthrose du rachis thoraco-lombaire (C. ARGENSON 1990):

Une classification des fractures, selon le risque de ce genre de complications, est présentée. Etude clinique et radiologique de ces pathologies. Le traitement vise à décomprimer, réduire et stabiliser ces lésions par des techniques antérieures, postérieures ou combinées, effectuées en un ou plusieurs temps.

10 - Les scolioses lombaires de l'adulte (M. GUILLAUMAT 1991):

Il s'agit de scolioses lombaires idiopathiques apparues pendant l'enfance et l'adolescence qui s'aggravent ultérieurement ainsi que de scolioses lombaires authentiques apparues à l'âge adulte. Description précise de cette évolution sur le plan clinique et radiologique. Principes des différents traitements chirurgicaux proposés et description plus détaillée de l'utilisation de l'instrumentation Cotrel-Dubousset.

11 – Les paraplégies traumatiques, nouveaux concepts (J. SENEGAS 1991):

Etude de la valeur pronostique de certains paramètres: l'âge du patient, le niveau lésionnel, la gravité de l'atteinte neurologique initiale etc. Valeurs prédictives de l'électrophysiologie, de l'imagerie, rappel des bases physiopathologiques de certains traitements médicamenteux proposés récemment et justification du traitement chirurgical ainsi que des différentes techniques opératoires. Le livre rapporte les expériences d'auteurs de renommée internationale et son intérêt réside surtout dans la présentation de l'éventail des traitements dans ces différentes pathologies du rachis. Pour certaines de ces pathologies il y a eu entre-temps une évolution sur le plan de l'imagerie et de l'instrumentation sans que pour autant des contributions datant de plus de 10 ans aient perdu d'actualité. Comme pour beaucoup de livres rédigés par différents auteurs, la présentation n'est pas homogène. Certains articles insistent plutôt sur la technique opératoire, d'autres font une étude plus détaillée de la physiopathologie, de la clinique, des investigations complémentaires etc. De par sa diversité, ce livre devrait intéresser tous ceux qui connaissent la chirurgie du rachis, mais surtout ceux qui veulent s'initier à cette thérapie.

Dr. G. SANDT Luxembourg

Rapport de l'assemblée générale de la Société des Sciences Médicales du 23 mars 1994

Le président promet de réduire la partie administrative au strict minimum en raison de l'assemblée générale extraordinaire qui va suivre pour permettre les élections statuaires pour le renouvellement du bureau et surtout pour avoir assez de temps pour la séance de communications.

Au premier janvier 1994 la société compte 958 membres et elle reste ainsi de loin la plus importante section médicale de l'Institut Grand-Ducal. 880 cotisations ont été versées en 1993 où 15 membres ont été rayés pour ne pas avoir payé de cotisation au cours des années 92 et 93. Il s'agit de 10 médecins, 2 médecinsdentistes, 2 médecins-vétérinaires et 1 pharmacien.

D'un autre côté il y a 30 demandes d'adhésion dont 20 médecins, 4 médecins-dentistes, 1 médecin-vétérinaire, 4 pharmaciens et 1 biologiste.

Les subsides du gouvernement s'élèvent à 295.000 F et le président en remercie les ministères de la Santé et de la Culture. Il exprime sa gratitude à tous les membres du bureau qui s'est réuni régulièrement et qui une fois de plus a permis l'organisation de 30 manifestations de haut niveau avec de multiples spécialistes nationaux et internationaux et en collaboration avec d'autres organismes tels que le Centre Universitaire, l'ALFORMEC, l'Association Luxembourgeoise des Malades Rénaux, la Société Luxembourgeoise de Médecine Esthétique et la Société d'ORL, le Centre Culturel Français et les différents départements du CHL.

Grâce aux firmes pharmaceutiques la plupart de ces conférences ont été suivies d'un cocktail ou d'un buffet et nous tenons une fois de plus à remercier tous nos mécènes. Il faut aussi relever le succès de nos deux séances de communications qui nous encourage à maintenir cette formule, qui permet à tous nos

membres de faire état de l'activité scientifique qu'ils développent à l'intérieur de leurs départements.

Le président honore ensuite la mémoire de notre regretté membre Richard EICHER, médecin-spécialiste en cardiologie. Il souligne le vaste savoir et la riche personnalité de cet éminent membre du Collège Médical. Il évoque auss les temps où Richard EICHER, rivalisant en science et en littérature avec le chirurgien François d'HUART, deuxième Luxembourgeois après notre premier président d'après-guerre, Henri LOUTSCH, a être élu à l'Académie de Chirurgie de France. L'actuel président leur sait gré de lui avoir communiqué à de nombreuses reprises de précieuses données scientifiques et littéraires témoignant audelà des sciences médicales d'une culture générale de haut niveau.

Après l'assemblée générale ordinaire s'est tenue l'assemblée générale extraordinaire pour l'élection du bureau.

Tous les anciens membres avaient adressé leur candidature avant le 18 mars, à l'exception

du Dr Arsène BETZ. Par contre le Dr Romain STEIN, membre de l'ALFORMEC, a posé sa candidature. Comme il n'y avait pas plus de candidatures que de mandats, tous les membres furent élus par acclamation. Le président a encore exprimé ses remerciements au Dr Arsène BETZ pour avoir servi la société pendant de longues années avec compétence et dévouement. Il a finalement informé l'assemblée d'un accord de coopération avec le Centre Universitaire.

Le Dr DICATO a ensuite ouvert la séance de communication qu'il a présidée magistralement et où nous avons écouté avec intérêt 4 communications qui ont eu un succès bien mérité.

La soirée s'est achevée par un excellent buffet offert par la firme ASTRA à laquelle le président a exprimé la reconnaissance de tous les membres présents.

H. METZ, président Luxembourg

	·	





der erste Konzentrations-Gradienten-gesteuerte transdermale Nitroglyzerin Schutzfilm für das Herz

- systemkontrollierte transdermale Freisetzung
- gleichmäßige und hautunabhängige Resorption
- kein "First-Pass" Metabolismus
- einmal tägliche Applikation
- zuverlässige und wirksame Therapie der Angina Pectoris
- 0,3 mm dünn, äußerst flexibel
- hervorragende Haftung
- einfache Handhabung, spezielle Abziehhilfe
- ausgezeichnete
 Patienten-Akzeptanz



Zusammensetzung: Ein transdermales Depot-Pflaster deponit* 5/deponit* 10 enthält 16 mg/32 mg Glyceroltrinitrat (Nitroglycerin). Es werden durchschnittlich ca. 5 mg/10 mg Wirkstoff in 24 Stunden den an die Haut abgegeben. Anwendungsgebiete: Anfallsprophylaxe der Angina Pectoris. Dauerbehandlung der koronaren Herzkrankheit, chronische Linksherzinsuffizienz (zusätzlich zu Herzglykosiden und/oder Diuretika). Gegenanzeigen: Akutes Kreislaufversagen (Schock, Gefäßkollaps), sehr niedriger Blutdruck, akuter Myokardinfarkt mit niedrigen Füllungsdrücken. Hinweise: nicht geeignet zur Beund/oder Diuretika). Gegenanzeigen: Akutes Kreislaufversagen (Schock, Gefäßkollaps), sehr niedrigen Blutdruck, akuter Myokardinfarkt mit niedrigen Füllungsdrücken. Hinweise: nicht geeignet zur Beund/oder Diuretika). Gegenanzeigen: Akutes Kreislaufversagen (Schock, Gefäßkollaps), sehr niedligen anwenden. Nebenwirkungen: Nitratkopfschmerz, Blutdrucksdafil. Übelkeit, Erbrechen, handlung akuter Angina Pectoris-Anfalle. Währerde im Schwarze Reaktionsvermögen. insbesondere im Zusam-Schwindel- und Schwächegefühl, Herzfrequenzanstieg, Gesichtsrötung (Fissh). Allerlagische Hautreskinnen, Hautrötung. Verändertes Reaktionsvermögen. insbesondere im Zusam-Schwindel- und Schwächegefühl, Herzfrequenzanstieg, Gesichtsrötung (Fissh). Allerlagische Hautreskinnen, Hautrötung. Verändertes Reaktionsvermögen. insbesondere im Zusam-Schwindel- und Schwächegefühl, Herzfrequenzanstieg, Gesichtsrötung (Fissh). Allerlagische Hautreskinnen, Hautrötung. Verändertes Reaktionsvermögen. insbesondere im Zusam-Schwindel- und Schwächegefühl, Herzfrequenzanstieg, Gesichtsrötung (Fissh). Allerlagische Hautreskinnen, Hautrötung. Verändertes Reaktionsvermögen. insbesondere im Zusam-Schwindel- und Schwächegefühl, Herzfrequenzanstieg, Gesichtsrötung (Fissh). Allerlagische Hautreskinnen, Hautrötung. Verändertes Reaktionsvermögen. insbesondere im Zusam-Schwindel- und Schwächegefühl, Herzfrequenzanstieg, Gesichtsrötung (Fissh). Allerlagische Hautreskinnen, Hautrötung. Verändertes Reak





Zusammensetzung: 1 Retarddragée Cedur retard enthält 400 mg Bezafibrat. 1 Dragée Cedur enthält 200 mg Bezafibrat. Indikationen: Alle Formen von Fettstoffwechselstörungen, die durch Ernährungs- und Verhaltensveränderungen oder Behandlung einer eventuell bestehenden Grundkrankheit nicht ausreichend beeinflußt werden können. Kontraindikationen: Eingeschränkte Nierenfunktion (Cedur retard bei Serumkreatininwerten ab 1,6 mg/dl. Cedur bei Werten über 6 mg/dl), Lebererkrankungen (mit Ausnahme der Fetttion (Cedur retard bei Serumkreatininwerten ab 1,6 mg/dl. Cedur bei Werten über 6 mg/dl), Lebererkrankungen (mit Ausnahme der Fetttion (Cedur retard bei Serumkreatininwerten ab 1,6 mg/dl. Cedur bei Werten über 6 mg/dl), Lebererkrankungen (mit Ausnahme der Fetttion (Cedur retard bei Serumkreatininkungen: Gelegentlich meist passagere leber), Gallenblasenerkrankungen mit und ohne Cholelithiasis, Gravidität, Laktationsperiode. Bei Kindern sollte die Indikation für eine Behandlung mit Cedur retard oder Cedur besonders streng gestellt werden. Nebenwirkungen: Gelegentlich meist passagere leber), Gallenblasenerkrankungen. Haarausfall, Transpartion meist passagere leber, Nebenwirkungen. Haarausfall, Transpartion meiste passagere leber, Potenzstörungen, Haarausfall, Transpartion ein der Extremitätenmuskulatur mit und ohne gleichzeitiggstreich en der Extremitätenmuskulatur mit und ohne gleichzeitiggstreichen der Extremitätenmuskulatur mit und ohne gleichzeitiggstreiche der Schmerzen in der Extremitätenmuskulatur mit und ohne gleichzeitige und Myotoxizität mit Muskelschwäche oder -schmerzen in der Extremitätenmuskulatur mit und ohne gleichzeitige abei nud der Leukozytenzahl berichtet worden. Bei Patienten mit CPK-Erhöhungen und über leichte Abnahmen von Hämoglobin und der Leukozytenzahl berichtet worden. Murch Kumulation durch Kumulation der Extremitätenmuskulatur mit und der Leukozytenzahl berichtet worden. Bei Patienten mit CPK-Erhöhungen und über leichte Abnahmen von Hämoglobin und der Leukozytenzahl berichtet worden. Bei Patiente

BOEHRINGER MANNHEIM PROPHAC 5, Rangwé L-2412 Howald Tél.: 482482



