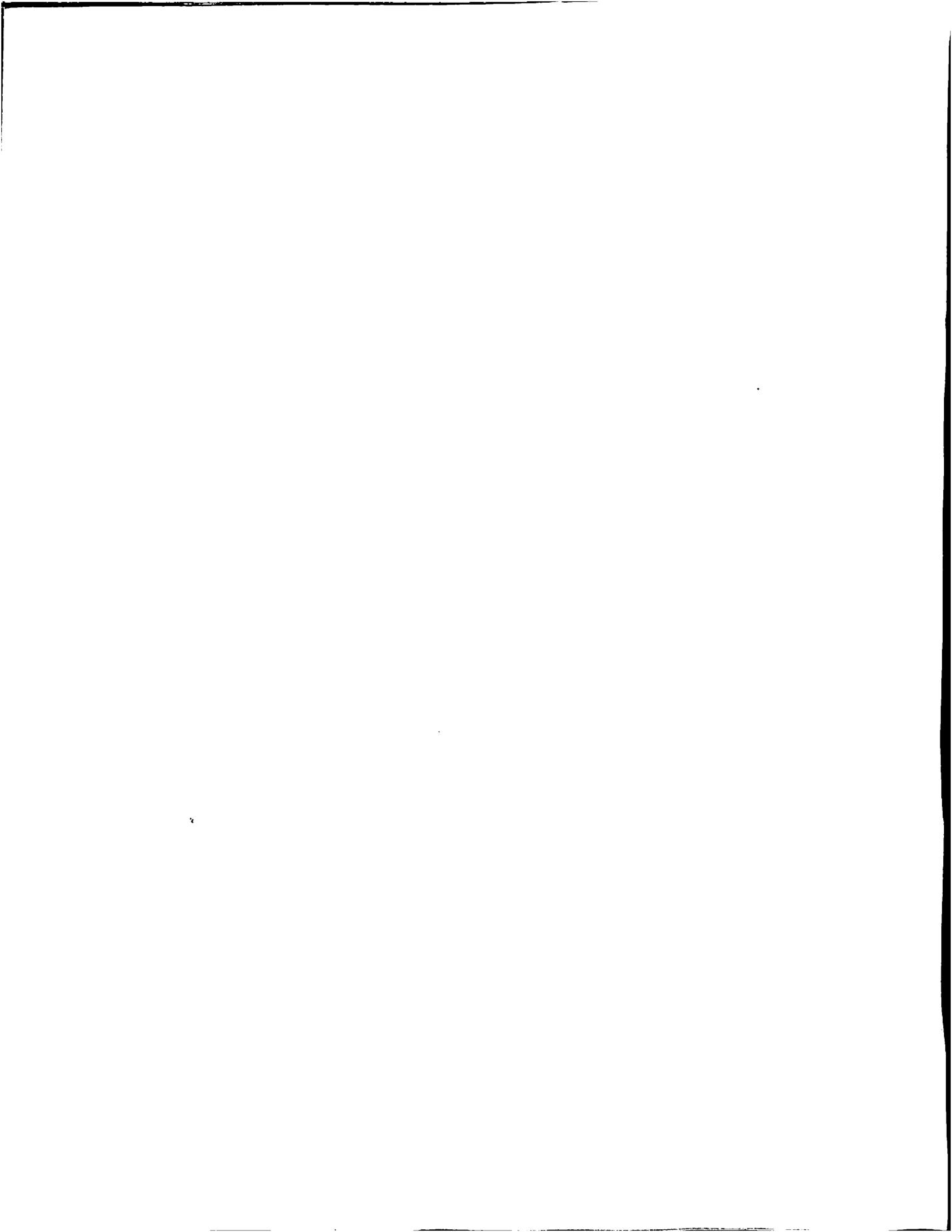


BULLETIN

de la

**Société des Sciences Médicales
du Grand-Duché de Luxembourg**

**No 1
1996**



REPARIL®-Gel N

REPARIL®-Gel N ist eine Spezialzubereitung in alkoholischer Grundlage mit mehrfacher Wirkung:

Aescin in hautdurchgängiger Form führt zur

- Entquellung des Gewebes, dichtet die Blutgefäße ab und
- verhindert Wasseransammlungen im Gewebe.
- Lokale Schwellungen, die Schweregefühl und Spannungsschmerz verursachen, werden rasch beseitigt.



REPARIL®-Gel N hat außerdem noch folgende Vorzüge:



- Es ist transparent und dringt rasch in das erkrankte Gewebe ein.
- Es fettet nicht, schmiert nicht und ist deshalb besonders angenehm und sauber anwendbar.
- Es kühlt den schmerzenden Bereich, ist hautschonend und gut verträglich.
- Es enthält einen Rückfetter, der einer Austrocknung der Haut vorbeugt.

REPARIL®-Gel N est une spécialité pharmaceutique à base hydroalcoolique possédant plusieurs modes d'action:

l'aescine à effet percutané agit de façon à

- Drainer les tissus en régulant la perméabilité et la résistance des capillaires sanguins.
- Empêcher la formation de l'œdème (accumulation d'eau dans les tissus).
- Supprimer rapidement les tuméfactions locales qui donnent une sensation de tension et une douleur désagréable.

REPARIL®-Gel N possède aussi les qualités suivantes:

- Il est incolore et pénètre rapidement dans les tissus blessés.
- Il n'est pas gras, ne tache pas et il est particulièrement agréable d'utilisation.
- Il rafraîchit la zone douloureuse et est bien toléré par la peau.
- Il ne dessèche pas la peau.



- **Zusammensetzung:** 100 g Gel enthalten Aescin 1 g, Diethylamin-salicylat 5 g.
- **Gegenanzeigen:** nicht auf offene Hautstellen, Schleimhäute und strahlenbehandelte Hautpartien auftragen.
- **Nebenwirkungen:** in seltenen Fällen können allergische Hauterscheinungen auftreten.
- **Wechselwirkungen:** keine bekannt.
- **Darreichungsform und Packungsgrößen:** OP mit 40g und 100g
- **Rezeptfrei**

Vertrieb für Luxembourg: **INTEGRAL S.A.**

BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales
du Grand-Duché de Luxembourg

Fondé en 1864

No 1
1996

Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

Publié sous la direction du Conseil d'Administration
de la Société des Sciences Médicales, Section des Sciences Médicales
de l'Institut Grand-Ducal

Conseil d'Administration de la Société des Sciences Médicales:

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

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
Rédaction: Prof. M.-A. Dicato, Rédacteur en chef
Centre Hospitalier de Luxembourg
4, rue Barblé, Luxembourg
Dr D. Hansen-Koenig, rédacteur adjoint
Ministère de la Santé, 57, bd de la Pétrusse, Luxembourg

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

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

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

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

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

The Bulletin is published two or three times per year and accepts articles in French, German and English. The authors are invited to submit the original copy and a duplicate, typed 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 board

Copyright 1996 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg.

Impression: Imprimerie Saint-Paul S.A.

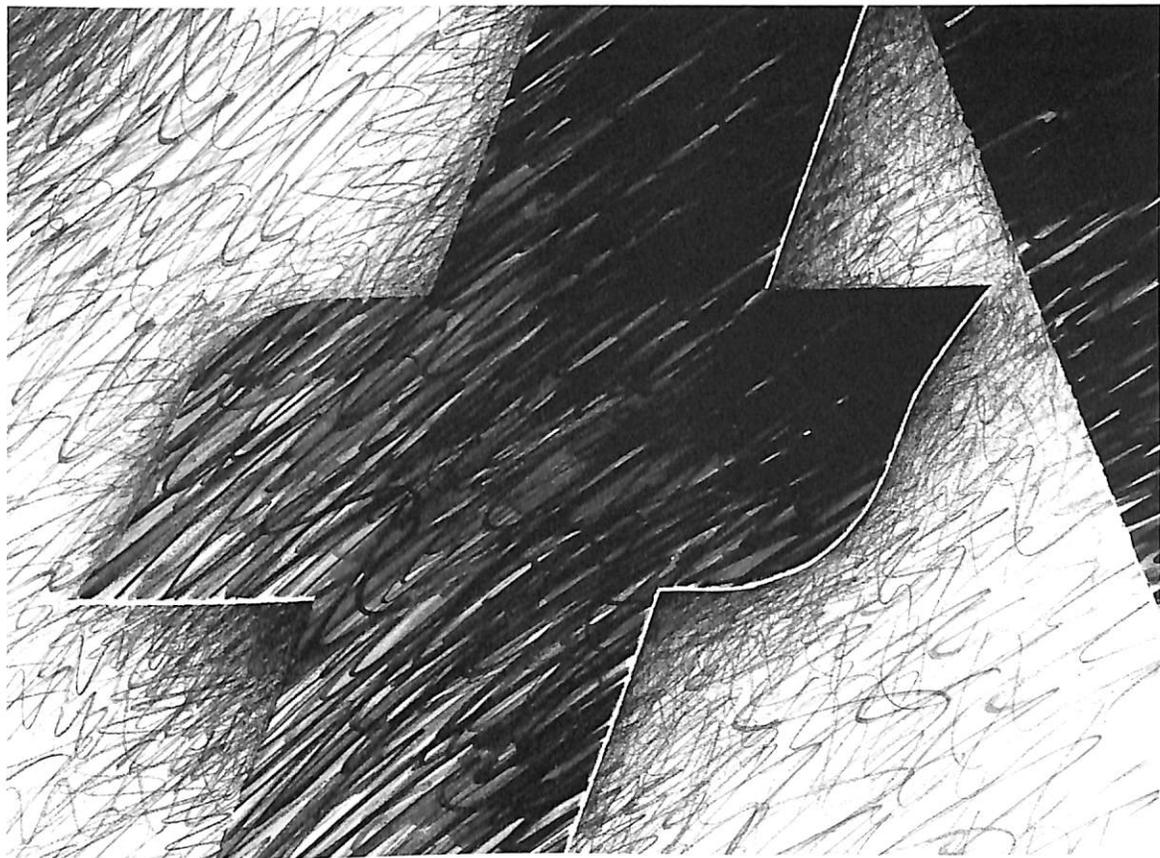
SOMMAIRE

• MHC-genotyping of IDDM patients in Luxembourg. Evidence for a pediatric patient subgroup.	F. Hentges at al.	5
• Autoanticorps dans les maladies du système nerveux.	R.L. Humbel at al.	13
• Etude clinique permettant d'améliorer le traitement psychothérapeutique hospitalier et la postcure des malades admis dans un centre spécialisé.	P. Neuberg	25
• The impact of injury and disease on the sensory function of the hand: Neurophysiology and clinical implications.	R. Mackel	31
Vignette historique:		
• Kurioses aus Vergangenen Zeiten. ABC der Landärztlichen Praxis	G. Theves	43
Livre:		
• Les paralysies du plexus brachial	N. Calteux	47
• La main du sportif	N. Calteux	49
• Ortho-pédiatrie 3/SOFCOT	J. Kieffer	51

Nomenclature des Laboratoires et firmes ayant annoncé dans le présent volume

AHP Pharma S.A.
Bristol-Myers Squibb Belgium
Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois
Hospilux
Integral S.A., Luxembourg
Madaus, Troponwerke
Janssen-Cilag S.A.
Merck Sharp & Dohme
Etablissement Thermal Mondorf Etat
Pharmacia
Pfizer S.A.
Prophac S.A., Luxembourg
Boehringer Mannheim, Schwarz Pharma
Roche Pharma S.A. (Roche Pharma)
Sandoz AG, Luxembourg
Smith Kline Beecham
Will Pharma, Luxembourg

Engagement pour la santé



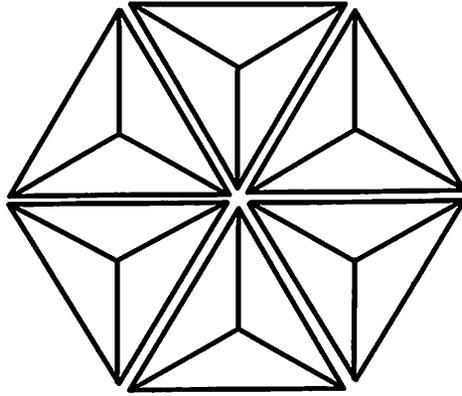
Produits pour le traitement
et les soins médicaux.



HOSPILUX
S.A.R.L.

8, rue Henri Schnadt (Zone Cloche d'Or)
L-2530 LUXEMBOURG
Tél.: 40.05.50-1 Fax: 40.36.01

BRAUN



**BRISTOL-MYERS SQUIBB
YOUR PARTNER IN
ONCOLOGY**

PRODUCT PORTFOLIO :

TAXOL[®]
MEGACE[®]
PARAPLATIN[®]
PLATINOL[®]
VEPESID[®]
HYDREA[®]
VUMON[®]

WATERLOO OFFICE PARK - BUILDING I ; Drève Richelle Dreef 161 bte/bus 23/24 ; 1410 Waterloo

Tel : 02/352.74.65 Fax : 02/352.72.89

MHC-genotyping of IDDM patients in Luxembourg.

Evidence for a pediatric patient subgroup.

FRANCOIS R. HENTGES,
M.D.
GEORGES H. MICHEL,
M.D.
ANNICK J. HOFFMANN
CARINE E. DE BEAUFORT,
M.D.
ROMAIN R. THILL
ROGER P. WIRION,
M.D.
MARIE J. THILL
GUY M. GLAESENER,
M.D.

FROM THE DEPARTMENT OF IMMUNO-ALLERGOLOGY AND THE CRP-DIABETES STUDY CROUP, CENTRE HOSPITALIER DE LUXEMBOURG, LUXEMBOURG. ADDRESS CORRESPONDENCE AND REPRINT REQUESTS TO F. HENTGES M.D. DEPARTMENT OF IMMUNO-ALLERGOLOGY, CENTRE HOSPITALIER DE LUXEMBOURG, 4, BARBLE STREET L-1210, LUXEMBOURG.

OBJECTIVE

To determine the MHC profile of a cohort of local IDDM patients and to see whether different genetic predispositions would correspond to different clinical entities.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

In this study 183 members of 39 Caucasian families, including parents, 44 IDDM children, the non-affected siblings, were typed by serology for HLA class I and class II specificities and by oligonucleotide method for the allelic specificities of the DRB1, DQB1 and DQA1 genes. The reagents used were those provided by the 11th International Histocompatibility Workshop. In addition to the patient families 82 control persons were typed.

RESULTS

The comparison of the DRB1 allele frequencies of the diabetic patients to those of the control population shows an increase of the DRB1*03 ($\chi^2=21$), the DRB1*04 ($\chi^2=18$) alleles and a decrease of the DRB1*1501 alleles ($\chi^2=13$) in the diabetic patients. For the DQA1 alleles, DQA1*0301 ($\chi^2=16$) and for the DQB1 alleles, DQB1*0302 ($\chi^2=25$) are most significantly increased in the IDDM patients. The DQ alleles were classified as DQA1 S* (susceptible) when Arg-52 positive and DQB1 S (susceptible) when Asp-57 negative. All the patients had at least 1 DQA1 S* and 1 DQB1 S gene, 19 of the 44(43%) were S*S*S. The IDDM patients having only 1 DQA1 and 1 DQB1 susceptibility allele were exclusively found among those becoming diabetic before the age of 10 years ($p=0,006$). From the frequency of the most common and most strongly diabetogenic S*S* S S profile in

the IDDM patients, its frequency in the local control population, the frequency of IDDM in the local population, the overall non-MHC genetic predisposition to IDDM could be estimated to be present in every sixteenth to every twenty-third person.

CONCLUSIONS

The relative risk to develop IDDM is increased with increasing number of DQ susceptibility alleles, a finding that is in agreement with previous studies. Surprisingly the low risk S*S profile is only found in persons developing diabetes before the age of ten. The contribution of non-MHC genetic factors for IDDM seems to be heterogenous. For the high risk S*S*S S profile the necessary complementary genetic predisposition might be present in 1 in 16 to 1 in 23 persons of the general population.

IDDM, INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS; MHC, MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX; HLA, HUMAN MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX; DQA1 S*, HLA-DQA1 ALLELE CONFERRING SUSCEPTIBILITY TO IDDM; DQB1 S, HLA-DQB1 ALLELE CONFERRING SUSCEPTIBILITY TO IDDM; R.R., RELATIVE RISK; IHWS, INTERNATIONAL HISTOCOMPATIBILITY WORKSHOP;

Insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) affects between 0,5 and 1.5% of Caucasians. It results from the auto-immune destruction of the pancreatic beta cells. Whereas the auto-antibodies (1-6) found in the sera of diabetic patients are considered to be markers of the auto-immune process, the mononuclear cells infiltrating the beta cell islets probably play the decisive pathogenic role (7,8). A genetic predisposition to IDDM is well established; among the genetic factors involved, an important role is played by the human major histocompatibility complex. Indeed its genetic contribution to IDDM has been estimated to be about 60% (9). IDDM predisposition is most closely linked to the HLA class II DQ1 genes, and in molecular terms has been pinpointed to the DQ alpha-beta heterodimers negative for Aspartic acid at position 57 of the DQ beta chain (10,11) and positive for Arginine at position 52 of DQ alpha chain [12,13]. The difference in diabetic penetrance, at best 55% concordance (14) in identical twins, can be attributed to post-genetic variability for instance to a different shaping of the T and B cell repertoires during ontogeny, but also pleads for a contributing role of external factors in the development of IDDM. We performed an extensive MHC typing of IDDM pa-

tients and their family members, to see whether this approach could give some further insight into the genetic factors contributing to human I.D.D.M, in the light of recent pathogenic concepts (15) and on the basis of the available clinical and epidemiological data on the local IDDM patients.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

Patients and control subjects

During this study 183 members of 39 caucasian diabetic families (parents and children) and 82 control subjects were HLA typed by serology and P.C.R oligonucleotide method using the 11th International Histocompatibility Workshop reagents. The conditions for enrollment were that the families had at least two children of whom at least one was diabetic. All patients were insulin dependent; the upper age limit for diabetes onset was 30 years (range 2-30, mean 13.5). In total 78 parents, 44 diabetic children and 61 non diabetic sibs were typed. The control population consisted of local blood donors.

HLA-A,B,C

HLA-A,B,C typing was done on Ficoll-separated peripheral blood lymphocytes, by a modified two-colour microcytotoxicity assay and read by automated photometer [16]. HLA-DR and DQ typing was done on peripheral blood B lymphocytes separated by immuno-bead technique after double-staining; reading was done by photometer and checked by eye. The sera used for class I and class II antigen definition were those provided by the 11th International Histocompatibility Workshop (disease set) (17).

Class II oligonucleotide typing

DNA was extracted from peripheral blood using a quick step method (18). P.C.R amplification was done with the primers and according to the protocols of the 11th IHWS. The blotted amplification products were typed with the oligo probes provided by the 11th IHWS (19) using the 32p end labelling method. Thus the allelic specificities for the DRB1, DQA1, DQB1, DPA1, DPB1 and additionally DRB3, DRB4, DRB5 genes were defined.

Statistical analysis

When the oligotyping procedure detected only one specificity, homozygosity was assumed

and the specificity counted twice in the calculation of the allele frequencies. Allele frequencies of patients and controls were compared using 2 x 2 contingency tables with Yates's correction or Fisher's exact test. Comparisons between clinical groups and MHC-profile were made using fourfold tables and Fisher's exact test. Relative risks were calculated using the Woolf-Haldane formula.

RESULTS

Comparison of the HLA specificities in the diabetic patients versus controls

The comparison of both the HLA-A, B, C, DR, DQ antigen frequencies (data not shown) and the DRB1 allele frequencies of the diabetic patients to those of the control persons, confirms the usual pattern found in caucasian populations (20). In the diabetic patients the DRB1*03 alleles are increased to 34% versus 11% in the control population ($\chi^2=21$), the DRB1*04 alleles are increased to 35% versus 13% ($\chi^2=18$), and the DRB1*1501 allele is decreased to 0% in diabetic patients versus 15% in the control population ($\chi^2=13$).

Distribution of the DQA1 S* and the DQB1 S predisposing alleles between the diabetic patients and the control population

The data concerning the DQA1 and DQB1 alleles of the diabetic patients and 88 control persons are shown in table 1. The DQA1 alleles were classified as S* (susceptible) when positive for Arginine at position 52 (12); the DQB1 alleles were classified as S (susceptible) when negative for Aspartic acid at position 57. The results are shown in table 2a; they are quite similar to those of the 11th Workshop panel (Table 2b) (21) with the exception that in the local diabetic population the DQA1 S* DQB1 SS group accounts for 36% of the diabetics compared to only 24% in the Workshop panel. The relative risk (R.R.) for persons with the S*S*S to develop diabetes is 24, for the S* S S profile the R.R. is 10, for the S*S* S profile it is 1,3 and for the S* S it is 0.7.

Distribution of the predisposing DQA1 S* and DQB1 S alleles according to age of onset of diabetes

When number and composition of predisposing alleles of the IDDM persons were plotted against age of onset of diabetes (Figure 1), the results are the following. The mean age for diabetes onset in the S*S* S S group was 13.8 (range 2-28), in the S* SS group the mean age

for onset was 14.7 (range 2-30), for the S*S* S group it was 14.8 (range 7-24) but for the S* S group the mean age of onset was 7.4 (range 3-10). When comparing the S* S profile group to the pooled IDDM patients with the other MHC profiles, in terms of diabetes onset until the age of ten and diabetes onset from the age 11 to 30, by means of Fisher's exact test the difference is highly significant ($p=0.006$).

CONCLUSIONS

The fact that in this study not only the IDDM patients but also their unaffected sibs and parents were typed allowed an optimal MHC-allele definition. By combining the data of this MHC genotyping, the known epidemiological data on the local IDDM patients it was tried to address certain questions concerning phenotypic and possibly genotypic diabetic subgroups, especially as to what age of onset and possibly to what non-MHC genetic load are concerned.

MHC-predisposition to IDDM is closely linked to the presence of DQ β chains lacking an aspartic acid at position 57 (10,11) and also to the DQ α chains presenting an arginine at position 52 (12,13). This has led to the concept that in molecular terms the important diabetogenic factor is the DQ α - β heterodimer having at one end of the peptide binding groove, an α chain positive for Arg at position 52 and at the other end a β chain domain negative for aspartic acid at position 57. Analysis of MHC contribution can be simplified by classifying the DQ alleles as DQA1 S* (susceptible) when Arg-52 positive and DQB1 S (susceptible) when Asp-57 negative. The increase in the R.R. index with increasing number of S alleles stresses the importance of the DQ molecule in the pathogenesis of IDDM, the contribution of a double dose of DQB1 S being the most powerful. Although the S*S* S and S* S profiles have only a R.R. of about 1, the fact that all the diabetic patients have at least 1 DQA1 and 1 DQB1 susceptibility allele, shows that this is a necessary condition for IDDM development, at least in this study.

In an attempt to split up the profile of the patients studied, they were plotted according to the number of predisposing alleles and age of onset of diabetes. As can be seen in figure 1 all patients with the DQA1 S* DQB1 S profile are diabetic by the age of ten; this is very different from the patients with the other predisposing profiles ($p=0.006$ Fisher's). This could mean that this hardly predisposing profile will only give diabetes

before the age of ten and under certain conditions. This could be due to tolerance induction at a certain time point, or be related to hormonal changes or to variable expression of some other gene product at a certain age.

Using an approach that consists of comparing diabetes prevalence, frequency of the different predisposing DQA1 and DQB1 alleles in the diabetic and the control population, combined with an estimation of the diabetic penetrance in identical twins, it is possible to extrapolate to the frequency of the non-MHC diabetogenic genes in the local population (Table 3). IDDM is the end product resulting from the combined effect of a special MHC-predisposition, a special non MHC-predisposition and possibly the occurrence of external (non-genetic) factors. If we assume that the external factors are always present and have the same (maximal) effect on each individual, we can estimate the (phenotypic) frequency of the non-MHC diabetic load, knowing the frequency of the MHC-predisposition. Indeed IDDM frequency = freq. of MHC-predisposition x freq. of non-MHC predisposition x K; K being a measure of diabetic penetrance (for the combination of a certain MHC and non-MHC profile).

In order to have an estimate of the contribution of non-MHC genes to diabetes onset, we considered the S**S** S S predisposing profile that carries the strongest MHC predisposition (R.R.=24) and which is also the most frequent in diabetic patients. It represents about half of all the patients (43%) and hence about 13 of the 30 diabetics to be found per 10.000 persons at the age of 30 years in the local population (22,23). On the other hand the S**S** S S profile is found about 300 times in a population of 10.000 persons (table 2). This means that of these 300 S**S** S S persons, 13 will have IDDM at the age of thirty years. Therefore at least 13 in 300 or 1 in 23 must also carry the necessary non-MHC genes.

Of course not all persons that have the necessary MHC and non-MHC genes will develop diabetes as is known from the discordant diabetic identical twin pairs, so a correction for diabetic penetrance has to be made. Diabetic penetrance can vary from 0 to 1. In the case of identical twins a mean diabetic penetrance can be calculated. Concordance for IDDM in identical twins varies from 34% (24) to 55% (14). The herefrom calculated mean diabetic penetrance, lies between 0,67 and 0,77. This mean diabetic penetrance derives from the different genetic penetrances of different twin pairs, where of

course the twins are genetically identical but the pairs are genetically different. So in MHC terms it is the mean between the high risk S**S** S S profile, the medium risk S* S S profile and the low risk S**S** S and S* S profiles. Thus for the high risk S**S** S S profile which makes up 43% of the diabetic population and so also of the diabetic twins, diabetic penetrance is higher than the mean and therefore lies between 0,67 and 1. The corrected non-MHC predisposition would therefore be present between 1 in every 16 to 1 in every 23 persons. If we accept the value of 1 in every 16 persons possessing the necessary non-MHC IDDM predisposition (1 or several gene pairs) we can tentatively calculate a diabetic penetrance (relative to a 1 in 16 non-MHC predisposition) for the other diabetic profiles. For the S* S profile with a frequency of 28% in the general population this gives a diabetic penetrance of 0,019. Of course this is an oversimplification of the situation as the non-MHC predisposition very likely is heterogenous (as the MHC predisposition is); for instance some predisposing genes might be present in homozygous configuration in certain persons and in heterozygous configuration in others thus modifying the IDDM penetrance coefficient or the age of diabetes onset.

This study confirms that persons who carry the HLA-DQ S**S** S S profile are at high risk for developing IDDM (RR 24). It shows that in the local population 1 in 23 persons who have this profile will develop IDDM before the age of 30. This represents 43% of the local IDDM patients. HLA-DQ typing could be used as an early screening method for IDDM predisposition in this major IDDM patient population. This approach is certainly not fruitful for the MHC low risk profiles including the S* S pediatric sub-group where other non-MHC genetic factors are probably critical.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by grant 90-05 of the CRP-Santé de Luxembourg and by grant 90-04 of the Société pour la Recherche sur le Cancer et les Maladies du Sang of Luxembourg. We thank Dr. B. Roep and G.M.Th. Schreuder for fruitful advice and comments and J. Freilinger for help in statistical analysis.

REFERENCES

1. Irvine WJ, Gray RS, Mc Callum CJ: Pancreatic islet-cell antibody as a marker for asympto-

- matic and latent diabetes and prediabetes. *Lancet* 2: 1097-1102, 1976.
2. Nayak RC, Omar MAK, Rabizadeh A, Srikanta S, Eisenbarth GS: Cytoplasmic islet-cell antibodies: evidence that the target antigen is a sialoglycoconjugate. *Diabetes* 34: 617-619, 1985.
 3. Bruining GJ, Grobbee DE, Scheffer GJ, De Bruyn AM, Molenaar JL, Hofman A, Bruining HA, Valkenburg HA: Ten-year-follow-up study of islet-cell antibodies and childhood diabetes mellitus. *Lancet* 1: 1100-1103, 1989.
 4. Deschamps I, Homberg JC, Janssen F, Lemut H, Vexiau P, Hors J: Islet-cell antibodies (ICA-CFICA) and HLA genotypes in 107 IDD patients and their first-degree relatives. *Human Immunol* 10: 129-134, 1984.
 5. Solimena M, Folli F, Aparisi R, Pozza G, De Camilli P: Autoantibodies to Gaba-ergic neurons and pancreatic beta cells in Stiff-man syndrome. *N Engl J Med* 322: 1555-1560, 1990.
 6. Bonifacio E, Bingley PJ, Shattock M, Dean BM, Dunger D, Gale EAM, Botazzo GF: Quantification of islet-cell antibodies and prediction of insulin-dependent diabetes. *Lancet* 335: 147-149, 1990.
 7. De Berardinis P, James RFL, Wise PH, Londei M, Lake SP, Feldmann M: Do CD4-positive cytotoxic T cells damage islet β cells in type I diabetes? *Lancet* 2: 823-824, 1988.
 8. Roep BO, Kallan AA, Hazenbos WLW, Bruining GJ, Bailyes EM, Arden SD, Hutton JC, De Vries RR: T-cell reactivity to 38 kD insulin-secretory-granule protein in patients with recent-onset type 1 diabetes. *Lancet* 337: 1439-1442, 1991.
 9. Rotter JI, Landaw EM: Measuring the genetic contribution of a single locus to a multilocus disease. *Clinical Genetics* 26: 529-542, 1984.
 10. Todd JA, Bell JI, McDevitt HO: HLA-DQB gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 329: 599-604, 1987.
 11. Morel PA, Dorman JS, Todd JA, McDevitt HO, Trucco M: Aspartic acid at position 57 of the HLA-DQB chain protects against type I diabetes: A family study. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 8111-8115, 1988.
 12. Khalil I, d'Auriol L, Gobet M, Morin L, Lepage V, Deschamps I, Park MS, Degos L, Galibert F, Hors J: A combination of HLA-DQB Asp 57 negative and HLA-DQx Arg 52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 85: 1315-1319, 1990.
 13. Baisch JM, O'Brien ME, Hoover ML, Capra JD: Analysis of HLA genotypes and susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus: HLA-DQx complements HLA-DQB. *Scand J Immunol* 36: 321-330, 1992.
 14. Barnett AH, Eff C, Leslie RDG, Pyke DA: Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologica* 20: 87-93, 1981.
 15. Gosh S, Palmer SM, Rodriguez NR, Cordell HJ, Hearne CM, Cornall RJ, Prins JB, McShane P, Lathrop GM, Peterson LB, Wicker LS, Todd JA: Polygenic control of autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice. *Nature genetics* 4: 404-409, 1993.
 16. Bruining JW: Double stain fluorescence lymphocytotoxicity test for HLA-ABC typing. In: Leitz ed. *Description of Patimed-application*. Wetzlar 16-18, 1989.
 17. Juji T, Sasazuki T, Nishimura Y: 11th International Histocompatibility Workshop. Serology component. Workshop sera. Hongo. Blood Transfusion Service. Tokyo University, 1990.
 18. Higuchi R: Simple and rapid preparation of samples for PCR. In: Erlich HA ed. *PCR technology*. New York Stockton Press, 31-38, 1989.
 19. Sasazuki T, Nishimura Y, Kimura A: 11th International HLA Workshop. DNA component. Reference protocols Fukuoka: Department of Genetics, Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University, 1990.
 20. Thomson G, Robinson WP, Kuhner MK, Joe S, MacDonald MJ, Gottschall JL, Barbosa J, Rich SS, Bertrams J, Baur MP, Partanen J, Tait BD, Schober E, Mayr WR, Ludvigsson J, Lindblom, Farid NR, Thompson Ch, Deschamps I: Genetic heterogeneity, modes of inheritance, and risk estimates for a joint study of Caucasians with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hum Genet* 43: 799-816, 1988.
 21. Ronningen KS, Spurkland A, Thorsby E: DQB1-non Asp57 and DQA1-Arg52 in caucasian IDDM patients and controls. In: Ronningen KS, Thorsby E, eds. *Disease component. Insulin-dependent diabetes mellitus*. Data from the HLA class II genotyping 11th International Histocompatibility Workshop, Yokohama, 1991.
 22. De Beaufort CE, Michel G, Glaesener G: The incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in subjects aged 0-19 years in Luxembourg: a retrospective study from 1977 to 1986. *Diabetologia* 31: 758-61, 1988.

23. De Beaufort CE, Michel G, Haas N, Wirion R, Glaesener G: Consommation des médicaments anti-diabétiques au Grand-Duché de Luxembourg. Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg 2: 5-9, 1991.

23. Olmos P, A'Hern R, Heaton DA, Millward BA, Risley D, Pyke DA, Leslie RDG. The significance of the concordance rate for type 1 (insulin-dependent) diabetes in identical twins. Diabetologica 31: 747-750, 1988

Table 1.

Number and frequency of DQA1 and DQB1 alleles in 44 diabetic patients and 82 unrelated controls

	Diabetic patients alleles n = 88		Control persons alleles n = 164	
	n	%	n	%

DQA1

0101	13	15	27	16
0102	2	2	23	14*
0103	2	2	12	7
0201	3	3	27	16**
0301	31	35	21	13†
0401	4	4	9	5
0501	32	36	45	27
0601	1	1	0	0

DQB1

0501	13	15	12	7
0502	1	1	1	1
0503	0	0	4	2
0601	0	0	7	4
0602	0	0	17	10
0603	3	3	13	8
0604	1	1	5	3
0201	35	39	40	24‡
0301	3	3	44	27***
0302	28	31	11	7§
0303	0	0	6	4
0402	4	4	0	0

* $\chi^2_c = 7.5$, $p = 0.005$ before correcting for number of antigens tested

** $\chi^2_c = 8.1$, $p = 0.004$ before correcting for number of antigens tested

† $\chi^2_c = 16.2$, $p = 0.0006$ before correcting for number of antigens tested

‡ $\chi^2_c = 5.7$, $p = 0.02$ before correcting for number of antigens tested

*** $\chi^2_c = 19$, $p = 0.00001$ before correcting for number of antigens tested

§ $\chi^2_c = 24.8$, $p < 0.00001$ before correcting for number of antigens tested

Table 2.

Comparison of the number and frequencies of the predisposing DQA1 Arg 52+ alleles (S) and DQB1 Asp- alleles(S) among the 44 diabetic patients, 80 local non related controls and the 11th Workshop diabetic and caucasian panel*

DQA1	DQB1	a. Local study				b. 11th Workshop Cohort			
		Diabetic patients		Controls		Diabetic patients		Controls	
		n = 44	%	n = 80	%	n = 607	%	n = 1360	%
S*S*	SS	19	43	2	3	279	46	71	5
S*	SS	16	36	4	5	147	24	152	11
S*S*	S	4	9	6	8	74	12	154	11
S*	S	5	11	22	28	53	9	288	21
0	S	/		16	20	9	1	183	13
S	0	/		15	19	8	1	134	10
0	SS	/		6	8	15	2	116	9
S*S*	0	/		7	9	12	2	96	7
0	0	/		2	3	3	1	85	6

Table 3.

Frequency of the diabetic phenotypes in the patients studied. Comparison with diabetogenic phenotypes in the general population. Inferences concerning diabetic penetrance and non-MHC genetic diabetic load.

Diabetic DQA1B1 profiles	Profile freq.* in IDDM	N.of≠ IDDM. p. 10000	Freq. of diab. prof. 10.000	Ratio IDDM/diab p.	Diab penetrance profile	non-MHC predisp.	
S*S*	SS	43%	13	300	1/23	0,67-10	→ 1/16-(1/23)
S*	SS	36%	11	500	1/45	(0,352)	← 1/16
S*S*	S	9%	2,7	800	1/296	(0,054)	← 1/16
S*	S	11%	3,3	2800	1/848	(0,019)	← 1/16

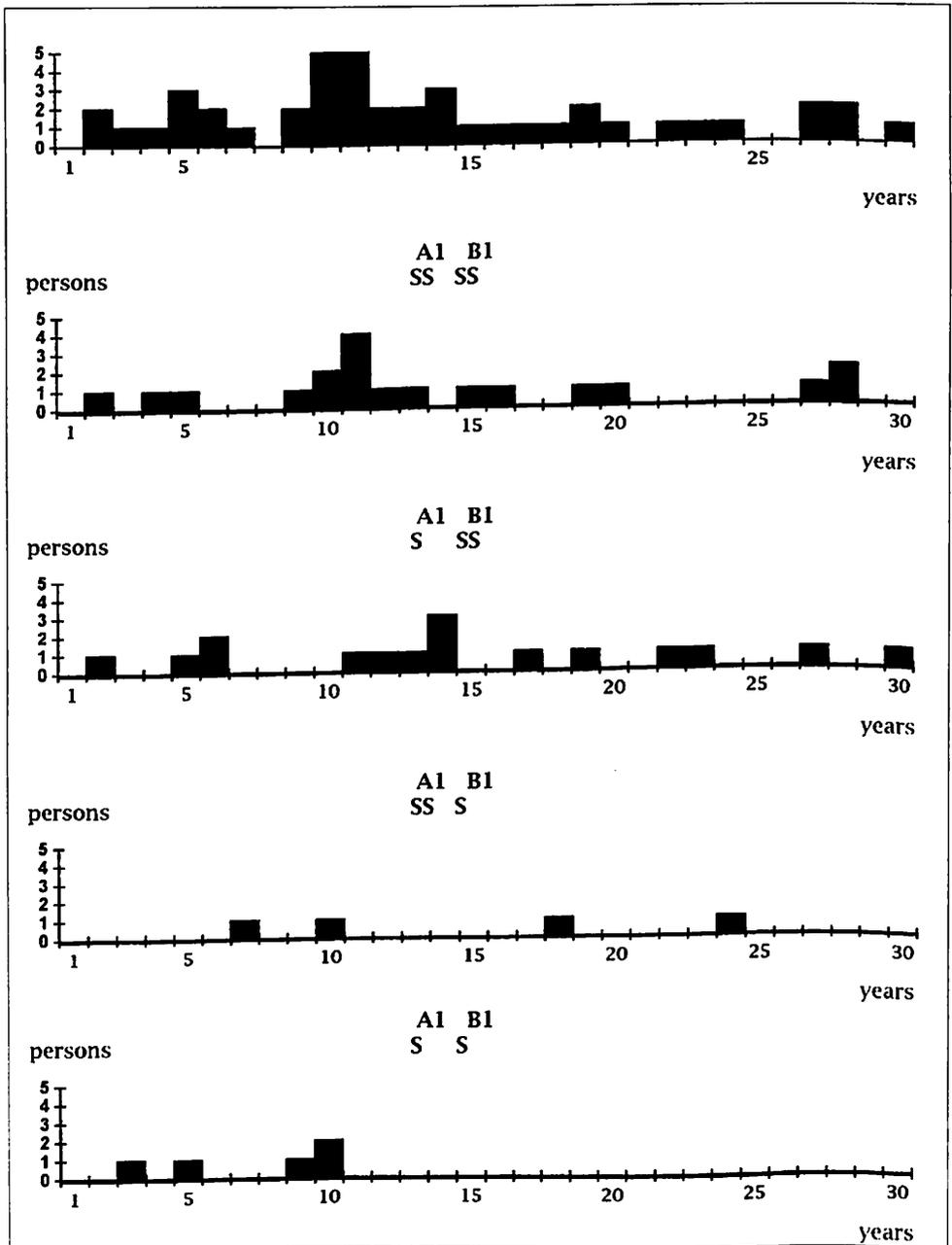
* for the calculation of frequencies see table 2

≠ prevalence of I.D.D.M before the age of 30 in the local population is 30/10.000 [22,23]

◇ 0,67 is the lower diabetes penetrance rate calculated for identical twins from their diabetic concordance rates 34% - 55% [14,38]. The overall distribution of the different diabetic profiles should be the same in diabetic identical twins and unrelated diabetic patients. The value of 0.67 can be seen as a mean diabetic penetrance rate. For the S*S* SS profile group which has a RR of 24 and which represents 43% of IDDM patients the penetrance is higher and lies between 0.67 and 1; This permits to estimate the presence of a non- MHC predisposition between 1 person in 16 to 1 person in 23.

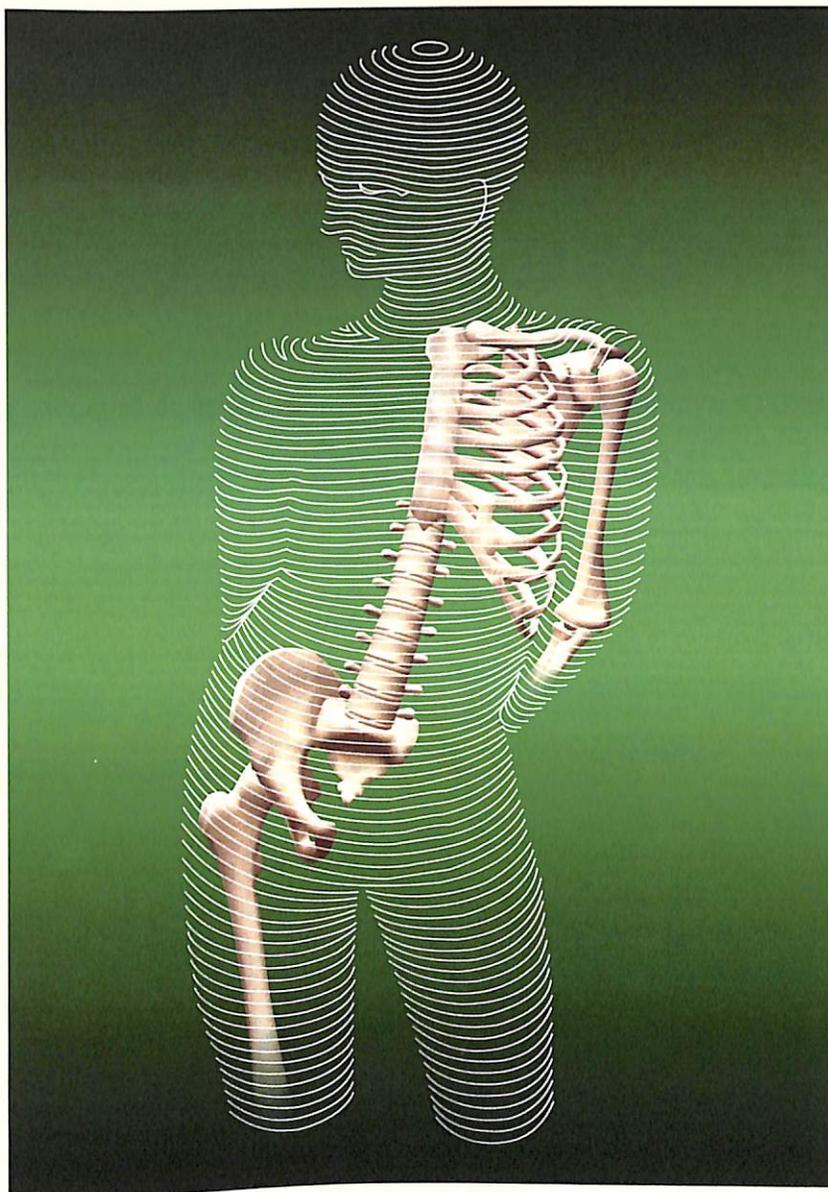
Figure 1.

Predisposing genotypes and age of diabetes onset



The 5 persons with the S*/S profile that are diabetic, are all diabetic by the age of 10 years. This is very significant when compared to the diabetic persons with the other predisposing allele profiles of whom 12 are diabetic by the age of 10, and 27 become diabetic after the age of 10 ($p=0.006$ Fisher's).

L'INNOVATION THÉRAPEUTIQUE EN OSTÉOPOROSE



CONSTRUIRE L'OS
POUR CONSTRUIRE
L'INDÉPENDANCE

**F
O
S
A
M
A
X**®

(alendronate de
sodium, MSD)

© Registered Trademark of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, U.S.A.

Avant de prescrire, veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit.

Éditeur responsable: Guy Demol, Bergstraat 9 - 3090 Overijse / Belgique

DENOMINATION FOSAMAX(alendronate de sodium, MSD) comprimés à 10 mg

TITULAIRE D'ENREGISTREMENT

MERCK SHARP & DOHME B.V.
Chaussée de Waterloo 1135
1180 BRUXELLES
Tel. : 02/373.42.11

COMPOSITION

FOSAMAX contient 13,05 mg du sel monosodique l'hydraté de l'alendronate, ce qui est équivalent à 10 mg d'acide libre. De plus, FOSAMAX contient les ingrédients suivants : cellulose microcristalline, lactose anhydre, croscarmellose sodique, et stéarate de magnésium.

FORMES, VOIE D'ADMINISTRATION ET CONDITIONNEMENT

FOSAMAX est disponible en comprimés de forme ronde et de couleur blanche à 10 mg, pour administration par voie orale.

Les emballages suivants sont disponibles :

- 28 comprimés
- blistre unitaire

Registered Trademark of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, U.S.A.

PROPRIETES

Propriétés pharmacodynamiques

L'ostéoporose se caractérise par une masse osseuse basse qui conduit à une augmentation du risque de fractures, le plus souvent des vertèbres, des hanches et des poignets. L'ostéoporose atteint aussi bien les hommes que les femmes, mais est plus fréquente chez les femmes après la ménopause, lorsque le remodelage osseux s'accélère et que la résorption prédomine sur la formation osseuse, entraînant une perte de masse osseuse.

L'ostéoporose post-ménopausique peut être confirmée par une masse osseuse basse (par exemple : plus de 2,5 déviations standards en dessous de la moyenne des femmes avant la ménopause (T score)) ou par des antécédents de fracture par fragilité.

L'alendronate est un aminobisphosphonate qui, dans des études réalisées chez l'animal, se localise préférentiellement dans les sites de résorption osseuse, spécifiquement sous les ostéoclastes, et inhibe la résorption osseuse ostéoclastique sans effets directs sur la formation de l'os. Vu que la résorption et la formation de l'os sont couplées, la formation de l'os est aussi réduite, mais l'est moins que la résorption, ce qui conduit à des gains progressifs de masse osseuse. Après exposition à l'alendronate, un os normal est formé et incorporé à l'alendronate dans sa matrice où il est pharmacologiquement inactif. Par conséquent, l'alendronate n'affecte ni la formation ni la résorption de l'os. L'alendronate agit de façon continue pour supprimer l'action des ostéoclastes sur les surfaces de résorption nouvellement formées.

Les pouvoirs inhibiteurs relatifs de l'alendronate sur la résorption et la minéralisation osseuses ont été comparés chez des rats en période de croissance. La dose seule à partir de laquelle l'alendronate altère la minéralisation (entraînant une ostéomalacie) est 6000 fois la dose qui inhibe la résorption. Ces résultats indiquent qu'il est très improbable que l'alendronate administré à dose thérapeutique provoque une ostéomalacie.

L'administration orale quotidienne d'alendronate chez des femmes ménopausées a entraîné des modifications biochimiques témoignant d'une inhibition dose-dépendante de la résorption osseuse; ces modifications comprenaient la diminution de la calcémie et des marqueurs urinaires de la dégradation du collagène de l'os (tels que l'hydroxyproline, la désoxypyridinoline et les N-télopeptides pontés du collagène de type I). Après l'arrêt de l'alendronate, déjà au bout de trois semaines, les valeurs de ces paramètres biochimiques sont revenues approximativement à leurs valeurs de base et ce, malgré la longue rétention de l'alendronate dans le squelette.

Dans des études à long terme (deux ou trois ans), FOSAMAX à 10 mg/jour a réduit d'approximativement 50-60% l'excrétion urinaire des marqueurs de la résorption osseuse, y compris la désoxydipicolinate et les N-télopeptides pontés du collagène de type I, pour atteindre des niveaux similaires à ceux rencontrés chez des femmes saines avant la ménopause. La diminution du taux de résorption osseuse, induquée par ces marqueurs, a été évidente dès le premier mois et a atteint un plateau après trois à six mois, qui s'est maintenu pendant toute la durée du traitement par FOSAMAX. De plus, les marqueurs de la formation osseuse, l'ostéocalcine sérique et les phosphatases alcalines, ont été également diminués d'environ 50 % et 25 à 30 % respectivement et ont atteint un plateau après 6 à 12 mois.

L'efficacité de FOSAMAX à 10 mg une fois par jour chez des femmes après la ménopause ayant de l'ostéoporose a été démontrée dans quatre études cliniques d'une durée de deux à trois ans. Dans les deux études les plus larges, réalisées selon des protocoles verticalement identiques, des patientes ayant une densité minérale osseuse des vertèbres lombaires au moins 2,5 déviations standards en dessous du pic normal moyen de masse osseuse chez le sujet jeune, avec ou sans fracture vertébrale, ont été étudiées. Chez les patientes ayant reçu 10 mg/jour de FOSAMAX, les augmentations moyennes de la densité minérale osseuse des vertèbres lombaires, du col du fémur et du trochanter, après trois ans, selon les données groupées des deux études, ont été de 8,82 %, 5,90 % et 7,81 % respectivement (pourcentage de différence par rapport au placebo).

Ces augmentations étaient très significatives à la fois par rapport aux valeurs de base et par rapport au placebo à tous les sites de mesure dans chacune des études. La densité minérale osseuse du squelette entier a augmenté également de façon significative dans les deux études, montrant que les augmentations de la masse osseuse des vertèbres et des hanches ne se sont pas faites aux dépens des autres parties du squelette. Des augmentations de la densité minérale osseuse ont été évidentes dès le troisième mois de traitement et se sont poursuivies tout au long des trois années de traitement.

Chez les femmes ménopausées, FOSAMAX eut une efficacité similaire indépendamment de l'âge, de la race, du taux de remodelage osseux de base, de la fonction rénale et de l'utilisation de médicaments concomitants.

Une analyse statistique des données regroupant plusieurs doses de FOSAMAX (5, 10 et 20 mg) des deux plus larges études, après trois ans, a révélé une réduction significative de 48% dans la proportion de patientes traitées par FOSAMAX subissant une ou plusieurs fractures vertébrales (3,2% par rapport aux patientes traitées par placebo. (6,2 %) Ces données semblent confirmer que les effets favorables de FOSAMAX sur l'évolution de la masse osseuse s'accompagnent d'un effet antifracturaire.

Les effets d'une interruption de traitement ont été évalués dans une étude qui incluait des patientes traitées par FOSAMAX pendant un ou deux ans. Après l'arrêt du traitement, ni des augmentations supplémentaires de la masse osseuse, ni une perte accélérée de l'os, n'ont été observées. Ces données indiquent qu'un traitement journalier continu par FOSAMAX est requis pour produire des augmentations progressives de la masse osseuse.

Chez 270 patientes ménopausées ayant de l'ostéoporose, traitées par FOSAMAX à des doses allant de 1 à 20 mg/jour pendant un, deux ou trois ans, l'histologie osseuse a montré une minéralisation et une structure osseuses normales ainsi que la diminution attendue du remodelage osseux par rapport au placebo. Ces données, ainsi que l'histologie osseuse normale et la résistance osseuse accrue observées chez des rates et des babouins femelles ovariectomisées exposées à un traitement à long terme avec l'alendronate, indiquent que l'os formé pendant le traitement par FOSAMAX est de qualité normale.

Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Par rapport à une dose de référence administrée par voie intraveineuse, la biodisponibilité de l'alendronate par voie orale est d'environ 0,7 % pour des doses allant de 5 à 40 mg lorsqu'on l'administre à jeun après une nuit et deux heures avant un petit déjeuner normal. Lorsque l'alendronate est administré une demi-heure avant une heure avant un petit déjeuner normal, la biodisponibilité est diminuée de façon idoine (environ 40 %).

Dans les deux plus grandes études (voir Propriétés pharmacodynamiques) qui démontrent son efficacité, FOSAMAX à la dose de 10 mg/jour était administré une heure avant le premier repas ou la première bouchée de la journée. Par conséquent, la biodisponibilité et la réponse thérapeutique devraient être identiques à celles observées dans ces études si FOSAMAX est administré comme indiqué dans la rubrique POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI.

La biodisponibilité a été quasi-nulle lorsque l'alendronate a été administré au cours d'un petit déjeuner normal ou dans les deux heures qui ont suivi. L'administration concomitante d'alendronate avec du café ou du jus d'orange a réduit sa biodisponibilité d'environ 60 %.

Distribution

Les études précliniques montrent que l'alendronate initialement réparti dans les tissus mous, est ensuite rapidement redistribué au niveau de l'os ou excrété dans les urines. Le volume moyen de distribution à l'équilibre, en dehors de l'os, est au moins de 28 litres chez l'homme. Après administration d'alendronate par os à doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques sont trop faibles pour permettre une détection analytique (< 5 ng/ml). La liaison aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 78 %.

Métabolisme

Aucun métabolisme de l'alendronate n'a été mis en évidence, ni chez l'homme ni chez l'animal.

Élimination

Après administration par voie IV d'une dose unique d'alendronate marqué au C¹⁴, environ 50 % de la radioactivité est excrétée dans les urines dans les 72 heures. Peu ou pas de radioactivité est retrouvée dans les fèces. À la suite d'une dose intraveineuse de 10 mg, la clairance rénale de l'alendronate est de 71 ml/min. Les concentrations plasmatiques diminuent de plus de 95 % dans les 6 heures qui suivent l'administration par voie intraveineuse. On estime que la demi-vie terminale chez l'homme est supérieure à 10 ans, reflétant ainsi la libération de l'alendronate à partir du squelette. Chez le rat, l'alendronate n'est pas excrété par les systèmes de transport acide ou basique du rein et, de ce fait, on ne s'attend pas à ce que l'alendronate, chez l'homme, interfère avec l'excrétion d'autres médicaments impliquant ces mécanismes.

Les études précliniques montrent que la fraction du médicament qui ne se dépose pas dans l'os est rapidement excrétée dans les urines. Chez l'animal, aucune preuve d'une saturation de la captation osseuse n'a été mise en évidence dans une étude à long terme après administration intraveineuse de doses répétées allant jusqu'à une dose totale de 35 mg/kg.

Bien qu'aucune donnée ne soit disponible, il est vraisemblable que, comme chez l'animal, l'élimination d'alendronate par le rein soit diminuée chez les patientes ayant une insuffisance rénale. Par conséquent, une accumulation d'alendronate, quelque peu plus importante, pourrait se produire chez les patientes ayant une insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI).

INDICATIONS

FOSAMAX est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée.

(Voir PROPRIETES pour la définition de l'ostéoporose).

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

La posologie recommandée est de 10 mg une fois par jour. FOSAMAX doit être pris strictement à jeun au moins une demi-heure avant le premier repas, toute autre boisson ou tout autre médicament, seulement avec de l'eau plate. Les autres boissons (dont les eaux minérales), les aliments et certains médicaments risquent de diminuer l'absorption de FOSAMAX (voir INTERACTIONS). Pour faciliter le passage à l'estomac, FOSAMAX devrait être pris avec un grand verre d'eau et les patients devraient éviter de s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise (voir PRECAUTIONS PARTICULIERES). Tous les patients ayant de l'ostéoporose doivent avoir un apport calcaïque alimentaire adéquat. Dans les études cliniques avec FOSAMAX, les patientes ont reçu un supplément calcaïque de 500 mg par jour (en respectant un intervalle de plusieurs heures après la prise de FOSAMAX) (voir PRECAUTIONS PARTICULIERES).

Aucune modification de posologie n'est nécessaire, ni chez les patientes âgées ni chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine 35 à 60 ml/min). FOSAMAX n'est pas recommandé chez les patientes ayant une insuffisance rénale plus sévère (clairance de la créatinine < 35 ml/min).

Actuellement, des données provenant d'études cliniques de plus de 3 ans ne sont pas disponibles. Ce fait doit être pris en compte par le médecin quand il détermine la durée du traitement.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des constituants de ce médicament.

Hypocalcémie (voir PRECAUTIONS PARTICULIERES).

FOSAMAX n'a pas été étudié chez des patientes ayant une clairance de la créatinine < 35ml/min et ne devrait pas leur être administré.

FOSAMAX n'a pas été étudié chez les enfants et ne devrait donc pas leur être administré.

EFFETS INDESIRABLES

FOSAMAX est généralement bien toléré. Les effets indésirables, qui ont été habituellement bénins, n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du traitement.

Au cours de deux larges études cliniques réalisées selon des protocoles presque identiques, pendant trois ans, les profils de tolérance généraux de FOSAMAX 10 mg/jour et du placebo ont été similaires. Les événements indésirables au niveau du tractus gastro-intestinal supérieur, probable ou certaine chez au moins 1 % des patientes traitées par FOSAMAX 10 mg/jour, et avec une incidence supérieure à celle observée chez les patientes sous placebo : douleur abdominale (FOSAMAX 6,6 % versus placebo 4,0 %), dyspepsie (3,6 %), 3,5 %), ulcère oesophagien (1 %, 0,0 %), dysphagie (1,0 %, 0,0 %) et ballonnement (1,0 %, 0,8 %).

Rash et érythème ont été rarement observés.

Les événements indésirables additionnels suivants ont été rapportés par l'investigateur comme étant liés de façon possible, probable, ou certaine au médicament, chez au moins 1 % des patientes traitées par FOSAMAX à la dose de 10 mg/jour et avec une incidence supérieure à celle du placebo : douleurs musculo-squelettiques (FOSAMAX 4,1% versus placebo 2,5 %), constipation (3,1 %, 1,8 %), diarrhée (3,1 %, 1,8 %), flatulence (2,6 %, 0,5 %), et céphalées (2,6 %, 1,5 %).

Effets biologiques

Au cours des études cliniques, des diminutions asymptomatiques, modérées et transitoires du calcium et des phosphates sériques ont été observées, respectivement, chez approximativement 18 et 10 % des patientes prenant FOSAMAX versus approximativement 12 et 3% chez celles prenant le placebo. Cependant, l'incidence des diminutions du calcium sérique à un niveau \leq à 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) et du phosphate sérique à un niveau \leq à 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) a été similaire dans les deux groupes de traitement.

PRECAUTIONS PARTICULIERES

Les patientes ayant une affection gastro-intestinale haute évolutive, telle que : dysphagie, pathologie oesophagienne, gastrique, duodénale ou ulcère doivent être suivies avec une attention particulière. Il faudrait conseiller aux patientes de prendre FOSAMAX avec un grand verre d'eau et de ne pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise, afin de faciliter le passage à l'estomac et de réduire la possibilité d'une irritation au niveau de l'oesophage.

GROSSESSE ET LACTATION

Grossesse

FOSAMAX n'a pas été étudié chez la femme enceinte et ne devrait donc pas lui être administré.

Les études de tératologie animale n'ont pas montré d'effets indésirables à des doses allant jusqu'à 25 mg/kg/jour chez le rat et 35 mg/kg/jour chez le lapin.

Allaitement

FOSAMAX n'a pas été étudié chez la femme allaitante et ne devrait donc pas lui être administré.

INTERACTIONS

Il est probable que les suppléments de calcium, les antacides, et d'autres médicaments administrés par voie orale interfèrent avec l'absorption de FOSAMAX. Par conséquent, les patients doivent attendre au moins une demi-heure après la prise de FOSAMAX avant de prendre tout autre médicament. Aucune autre interaction médicamenteuse ayant des conséquences cliniques et qui serait due aux effets de FOSAMAX sur la liaison aux protéines plasmatiques, sur l'excrétion rénale ou sur le métabolisme d'autres médicaments n'est à prévoir (voir Propriétés pharmacocinétiques). Aucune interaction n'a été observée dans les études avec FOSAMAX 10 mg/jour, portant sur l'ostéoporose post-ménopausique.

CONDUITE D'UN VEHICULE ET UTILISATION DE MACHINES

Il n'existe aucune donnée suggérant que FOSAMAX affecte l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

SURDOSAGE

On ne dispose pas de données spécifiques sur la conduite à tenir en cas de surdosage par FOSAMAX. De l'hypocalcémie, de l'hypophosphatémie et des événements indésirables du tractus gastro-intestinal supérieur, tels que mauvais digestion, brûlures d'estomac, oesophagite, gastrique ou ulcère, peuvent se produire en cas de surdosage par voie orale. L'administration de lait ou d'antacides, qui peuvent se lier à l'alendronate, devrait être envisagée.

CONSERVATION

Conserver FOSAMAX à température ambiante

Stabilité

Ne pas utiliser ce médicament après le mois et l'année indiqués par les 4 chiffres qui suivent „EX” sur l'emballage. Les 2 premiers chiffres indiquent le mois, les 2 derniers chiffres indiquent l'année.

DELIVRANCE

FOSAMAX est délivré sur prescription médicale

DERNIERE MISE A JOUR DE LA NOTICE

AUTOANTICORPS DANS LES MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX

**RENÉ LOUIS HUMBEL,
PATRICK SCHMIT ET
GEORGES GILSON***

Les maladies neurologiques relèvent de causes variées et nombreuses. Elles posent fréquemment au clinicien un difficile problème diagnostique. Dans de nombreux cas, le diagnostic n'est pas évident, et la recherche étiologique demeure inconnue en dépit des investigations entreprises. La possibilité d'une cause immunologique est de plus en plus évoquée dans plusieurs affections neurologiques. Le système nerveux exprime de nombreux antigènes différents dont chacun peut devenir la cible d'une réponse immunologique. Du type d'antigène reconnu va dépendre la pathologie induite. Les maladies neuro-immunologiques ainsi créées sont très diverses dans leur expression clinique, affectant tant le système nerveux central que le système nerveux périphérique et survenant de façon aiguë ou évoluant sur un mode chronique. Leur diagnostic est actuellement possible grâce à la mise en évidence d'autoanticorps spécifiques pour les constituants des tissus nerveux.

ATTEINTES DU SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE

Il existe plus d'une centaine de causes connues de polyneuropathies. A côté des causes héréditaires, métaboliques, toxiques, on connaît désormais celles de nature immunologique. Les deux processus majeurs par lesquels les fibres des nerfs périphériques sont affectées sont une démyélinisation segmentaire et une dégénérescence axonale. Une rupture primaire de la myéline est la cause de la démyélinisation segmentaire. La conséquence est essentiellement représentée par des troubles sensitifs. La dégénérescence axonale résulte en général d'une situation affectant les neurones moteurs inférieurs ou les neurones sensitifs primaires. La faiblesse musculaire constitue le syndrome dominant. Ces neuropathies peuvent se présenter de façon aiguë et dramatique ou s'installer et se développer progressivement.

* Laboratoire de Biochimie
et d'Immunopathologie
Centre Hospitalier de Luxembourg

NEUROPATHIE SENSITIVE SUBAIGUË

Elle est représentée par la neuropathie sensitive subaiguë de Denny-Brown, laquelle se révèle par l'installation subaiguë, en quelques semaines, voire quelques jours, de paresthésies et de douleurs des quatre membres, très rapidement invalidante. Les douleurs peuvent être sévères. Les réflexes ostéotendineux sont abolis, et l'atteinte massive des diverses modalités sensitives est responsable d'une ataxie et de mouvements athétosiques des extrémités. Ce type de neuropathie est généralement associé à un cancer pulmonaire à petites cellules. Dans la plupart des observations, les symptômes neurologiques précèdent très longtemps la découverte de la tumeur. Le diagnostic peut être affirmé par la mise en évidence dans le sérum d'anticorps réagissant avec une protéine du noyau des neurones et appelés anti-Hu (1).

- Réflexes tendineux abolis	100%
- Troubles sensitifs	100%
- Troubles de la marche	90%
- Détérioration des fonctions intellectuelles	50%
- Atteinte des nerfs crâniens	50%
- Déficit moteur	45%
- Anticorps antineurones (Hu)	100%

CARACTÉRISTIQUES DE LA NEUROPATHIE SENSITIVE-SUBAIGUË PARANÉOPLASIQUE

POLYNEUROPATHIE SENSITIVE CHRONIQUE

Le type est la polyneuropathie démyélinisante chronique inflammatoire, associée aux gammopathies monoclonales IgM (2). Celles-ci peuvent correspondre à une maladie de Waldenström (3) ou à une simple paraprotéïnémie, sans infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle (4). Dans les deux cas, la protéine monoclonale possède une activité anticorps dirigée contre la myéline du nerf périphérique. La neuropathie est plus sensitive que motrice, lentement progressive. Elle se caractérise par une atteinte distale, touchant les jambes et les bras, et symétrique. Une atteinte des grosses fibres se traduit par des troubles importants de la sensibilité proprioceptive et vibratoire. Les tremblements sont très fréquents, pouvant être intenses, révélant souvent la maladie. L'ataxie tendineuse est habituelle. Le diagnostic est basé sur la mise en évi-

dence d'anticorps antimyéline (5). Ceux-ci réagissent essentiellement avec des déterminants antigéniques communs à la glycoprotéine MAG (Myelin Associated Glycoprotein), ainsi qu'avec des sulfoglycolipides, spécifiques de la myéline du nerf périphérique (6) (7). Plus rarement les anticorps réagissent exclusivement avec les antigènes lipidiques. Ils caractériseraient une variété de polyneuropathie surtout marquée par des troubles de la marche, apparaissant à un âge avancé. On a donné à cette forme le nom de «GALOP syndrome» (abréviation pour Gait disorder, Anti-myelin, Late age Onset, Polyneuropathy) (8).

I Paresthésie distale

Membres inférieurs/supérieurs 100%

Symétrique

Ataxie

Tremblement

Anticorps antimyéline (MAG, 100 kD)

II Trouble de la marche (GALOP syndrome)

Age avancé

Polyneuropathie

Anticorps antimyéline (sulfoglycolipides)

CARACTÉRISTIQUES DES POLYNEUROPATHIES AVEC ANTICORPS ANTIMYÉLINE

Chez 3 patients présentant une neuropathie sensitive pure, Nemni et al. (8) ont récemment mis en évidence des anticorps réagissant avec le cytoplasme des cellules de Purkinje du cervelet ainsi qu'avec celui des neurones des ganglions rachidiens.

NEUROPATHIES MOTRICES

Les neuropathies motrices pures sont rares. Les neuropathies multifocales avec blocs de conduction sont d'individualisation récente. Elles s'expriment par une atteinte motrice pure qui évoque une atteinte de la corne antérieure de la moelle et peuvent faire penser à une sclérose latérale amyotrophique au début. Le déficit moteur débute et prédomine aux membres supérieurs, avec une répartition unilatérale ou asymétrique, surtout distale et volontiers de systématisation tronculaire, et en particulier radiale. L'étude

électrophysiologique montre des anomalies multifocales, principalement des blocs de conduction. Des autoanticorps antigangliosides sont présents à des titres élevés dans le sérum (9).

Les neuropathies motrices progressives, sans blocs de conduction, se caractérisent par un âge de survenue plus élevé, par une moindre prédominance masculine ainsi que par une amyotrophie et des altérations électrophysiologiques en faveur d'une neuropathie axonale. La topographie de l'amyotrophie est très souvent asymétrique, parfois multifocale, évoquant une mononeuropathie multiple. Elle siège aussi bien sur les membres supérieurs que sur les membres inférieurs. Les formes symétriques sont plus rares, proximales ou distales. Il n'y a pas d'atteintes bulbaires ni de syndrome pyramidal. Crampes et fasciculations sont habituelles, mais

les réflexes ne sont pas exagérés ou sont abolis. Les anticorps antigangliosides sont également retrouvés dans le sérum de ces patients (10).

NEUROPATHIE MULTIFOCALE SENSITIVO-MOTRICE

Les caractéristiques cliniques principales sont celles d'une polyradiculonévrite démyélinisante acquise chronique. On note surtout un déficit sensitif, puis moteur, une aréflexie tendineuse, plus rarement une paralysie faciale et une ophtalmoplégie. Les blocs de conduction sont persistants, ce qui les différencie des blocs habituellement régressifs des polyradiculonévrites chroniques. La maladie est quelquefois associée à la présence d'anticorps antigangliosides (11).

	FORME MOTRICE AVEC BLOCS DE CONDUCTION	FORME SENSITIVO- MOTRICE	FORME MOTRICE SANS BLOCS
Mode d'installation			
sensitif	-	+++	-
moteur	+++	-	++
Troubles sensitifs	+/-	++	+/-
Douleurs/paresthésies	-	+++	-
Amyotrophie	+++	+/-	+++
Topographie			
m. supérieurs et infér.	-	+++	++
m. supérieurs	+++	-	-
Distribution			
asymétrique	++	+	++
distale	au début	+	forme 1
proximale	ensuite	-	forme 2
Réflexes			
abolis, normaux	++	++ ou -	+
augmentés	-	+	-
Crampes	++	-	++
Fasciculations	+++	0	+

Tableau 1

PRINCIPALES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES CARACTÉRISANT LES NEUROPATHIES MOTRICES AVEC ANTICORPS ANTIGANGLIOSIDES

POLYRADICULONÉVRITES

Les polyradiculonévrites se répartissent en deux groupes: les formes aiguës et les formes chroniques ou à rechutes. La forme aiguë la plus connue est représentée par le syndrome de Guillain-Barré-Strohl (SGB), individualisé dès 1916. Le SGB est défini comme une polyradiculoneuropathie aiguë avec tétraparésie ou tétraplégie aréflexique, d'installation aiguë, fréquemment associée à des paresthésies des extrémités. L'origine immunitaire est fortement suggérée, mais il n'a pas été possible, à ce jour, d'y mettre en évidence la présence d'autoanticorps dans le sérum des malades. A cette forme typique de SGB se sont peu à peu ajoutées des entités dont les manifestations neurologiques et les localisations sont différentes (12). Ainsi, l'on a décrit des formes dans lesquelles les atteintes neurologiques sont distribuées de façon diffuse et d'autres dans lesquelles les atteintes prédominent sur les muscles proximaux ou distaux. Le système sensitif peut être sévèrement atteint, alors que les nerfs moteurs sont totalement épargnés. Dans 5% environ des cas, les examens neurophysiologiques sont en faveur d'une neuropathie axonale aiguë dans laquelle il y a peu de signes inflammatoires, mais l'amplitude du potentiel évoqué musculaire est fortement ré-

duite. Ces formes sont purement motrices et se caractérisent par l'apparition dans le sérum d'anticorps antigangliosides (13). Les premières observations ont été rapportées en Chine du Nord sous le terme de «Chinese Paralysis Syndrome» (14). Les manifestations neurologiques surviennent à la suite d'infections intestinales aiguës dont le germe responsable est *Campylobacter jejuni*. Ultérieurement, des cas similaires ont été décrits dans d'autres régions du globe, y compris l'Europe du Nord (13). On a pu montrer récemment que les polysaccharides de certaines souches de *Campylobacter jejuni* comportent des motifs oligosaccharidiques identiques à ceux qu'on retrouve sur les gangliosides. L'auto-immunisation contre les gangliosides pourrait ainsi s'expliquer par un phénomène de similitude moléculaire entre polysaccharides bactériens et gangliosides (15). Quoi qu'il en soit, la distinction entre ces formes de polyradiculonévrite et le SGB classique est importante sur le plan thérapeutique. Alors que dans le SGB, la plasmaphérese s'est révélée bénéfique, elle s'est montrée beaucoup moins active dans les formes axonales avec anticorps anti-gangliosides. Dans ces derniers, l'injection IV de gammaglobulines et les immunosuppresseurs se sont révélés beaucoup plus actifs (16).

POLYRADICULONEUROPATHIES	S. GUILLAIN-BARRE CLASSIQUE	FORME MOTRICE PURE
Atteintes sensitives	++	-
Atteintes motrices distales	+	++
proximales	+	+
globules	++	+
Atteintes nerfs crâniens	++	+
Neuropathologie		
Infiltration leucocytaire	Feuillet de myéline	Périaxonale
Diarrhée aiguë (antécédents)	+	++
Anticorps antigangliosides	rare	++
Anticorps anticampylobacter jejuni	rare	++
Traitement bénéfique	Plasmaphérese	Immunoglobulines
Électrophysiologie	Démyélinisation	Dénervation aiguë

PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DU SGB CLASSIQUE ET DES FORMES AXONALES, PUREMENT MOTRICES

Il existe également une variante du syndrome de Guillain-Barré caractérisée par une atteinte prédominante pharyngée-cervicobrachiale, sans

troubles moteurs ni sensitifs au niveau des membres inférieurs. Les malades présentent une dysphagie, une faiblesse musculaire, une dysarthrie et quelquefois des crises épileptiques. Une diarrhée précède l'apparition des troubles nerveux. Des anticorps anti-polysialogangliosides GD1a et GT1a ont été mis en évidence dans cette forme (17).

Au cours du syndrome de Guillain-Barré classique, une ataxie importante est susceptible, dans de rares cas, de dominer le tableau initial. Elle peut être également le principal symptôme séquellaire plusieurs années après. La biopsie nerveuse révèle dans ces cas une dégénérescence axonale active au lieu de la démyélinisation segmentaire habituelle. Wollison et al. ont récemment décrit l'observation d'un patient de 42 ans présentant une neuropathie monophasique sensitive avec ataxie et aréflexie aiguës, et chez lequel on a mis en évidence la présence d'anticorps antipolysialogangliosides, essentiellement GD1b et GD3 (18).

En 1956, Miller et Fischer isolent une variante régionale du syndrome de Guillain-Barré

associant une paralysie des nerfs oculomoteurs aboutissant à une ophtalmoplégie externe et parfois interne, bilatérale, un syndrome cérébelleux à prédominance statique, avec démarche ataxique d'origine périphérique, une aréflexie ostéotendineuse diffuse sans toutefois de déficit moteur important. Chez ces patients, le sérum renferme des anticorps anti-gangliosides réagissant sélectivement avec le ganglioside GQ1b (19). Ces anticorps semblent spécifiques de l'ophtalmoplégie puisqu'ils ne sont pas présents dans le sérum lorsque cette atteinte oculaire est absente (syndrome de Miller-Fischer incomplet). Il faut remarquer que le nerf oculomoteur est caractérisé par une richesse particulière en ganglioside GQ1b. L'encéphalite de Bickerstaff est un syndrome voisin de la maladie de Miller-Fischer avec une atteinte des troncs larges, une ophtalmoplégie et une ataxie cérébelleuse. On a récemment montré l'existence d'anticorps antigangliosides GQ1b chez certains patients (20).

MALADIES	ANTICORPS ANTIGANGLIOSIDES	
	ISOTYPE (p = polyclonales m = monoclonale)	SPÉCIFICITÉ
POLYNEUROPATHIES SENSITIVES CHRONIQUES, RÉCIDIVANTES	IgM (m)	GM ₁ , aGM ₁
POLYRADICULONÉVRITES AIGÜES	IgM (m)	GD ₁ b, GT ₁ b, GD ₂ , GD ₃ , GQ ₁ b
* S. Guillain-Barré sévère avec atteinte axonale	IgG, IgA (p)	GD ₁ a, GM ₁ , GD ₁ b, GT ₁ b, aGM ₁
* Syndrome paralytique chinois	IgG (p)	GM ₁
* S. Guillain-Barré avec atteinte pharyngée cervico-brachiale	IgG (p)	GT ₁ a, GD ₁ a
* Neuropathie ataxiante aréflexique aiguë	IgG (p)	GD ₁ b, GD ₃
* Syndrome de Miller-Fischer	IgG (p)	GD ₁ b, GT ₁ a, GT ₁ a, GQ ₁ b
* Encéphalite de Bickerstaff	IgG (p)	GQ ₁ b
POLYRADICULONÉVRITES	IgM (p)	GM ₁ , aGM ₁
NEUROPATHIES MOTRICES MULTIFOCALES AVEC BLOCS DE CONDUCTION	IgM (p, m)	GM ₁ , GD ₁ a, aGM ₁ , GM ₂
NEUROPATHIES MOTRICES PAR ATTEINTES DU MOTONEURONE	IgM (p, m)	GM ₁ , GD ₁ a

Tableau 2

PRINCIPALES AFFECTIONS NEUROLOGIQUES ASSOCIÉES AUX ANTICORPS
ANTIGANGLIOSIDES

ATTEINTES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

SYNDROMES NEUROLOGIQUES PARANÉOPLASIQUES

Les néoplasies peuvent altérer la fonction neurologique, et les syndromes qu'elles engendrent prennent plusieurs aspects suivant qu'ils touchent le SNC ou le SNP. Le plus fréquemment, on observe une encéphalomyélineuropathie subaiguë. Les lésions siègent dans la substance grise et atteignent plusieurs sites: le cortex limbique, le tronc central, le cervelet, la corne antérieure de la moelle et les ganglions rachidiens. La nature auto-immune de certaines de ces atteintes s'est précisée dans les 15 der-

nières années du fait de la découverte chez les malades d'autoanticorps ayant une réactivité très spécifique vis-à-vis des tissus neurologiques ou musculaires. L'intérêt diagnostique de ces anomalies immunologiques est très important pour le diagnostic nosologique du syndrome neurologique mais aussi pour la recherche du cancer sous-jacent à un stade infraclinique. Dans plus de 50% des cas, le syndrome neurologique apparaît avant le cancer. Les symptômes neurologiques apparaissent de façon subaiguë en quelques semaines, voire quelques jours, et peuvent être profondément invalidants. La nature même du cancer peut souvent être prévue en fonction du type d'anticorps détecté dans le sérum (22, 23).

SYMPTÔMES NEUROLOGIQUES	TYPE DE NEUROPLASIE
Encéphalite limbique	Carcinome pulmonaire microcellulaire
Encéphalite du tronc cérébral	Neuroblastome
Polyneuropathie	Cancer de la prostate
	Séminome
	Rhabdosarcome
	Adénocarcinome du côlon
Opsoclonus-Myoclonus	Cancer du sein
	Cancer des tubes de Fallope
	Carcinome pulmonaire microcellulaire
Dégénérescence cérébelleuse aiguë	Cancer de l'ovaire
	Cancer du sein
	Cancer des tubes de Fallope
	Adénocarcinome pulmonaire
	Maladie de Hodgkin
	Adénocarcinome du côlon
	Adénocarcinome parotidien

Tableau 3

PRINCIPAUX TYPES D'ATTEINTES NEUROLOGIQUES PARANÉOPLASIQUES ET CANCERS CORRESPONDANTS

ENCÉPHALITE LIMBIQUE

C'est une des principales manifestations de la maladie paranéoplasique se présentant comme une détérioration mentale progressive. Elle débute par un tableau anxiodépressif avec trouble de la mémoire, hallucinations, dépression, anxiété et agitation, quelquefois des crises comitiales. Elle apparaît le plus souvent chez des patients atteints d'un cancer pulmonaire

microcellulaire, plus rarement d'un cancer gynécologique ou d'un néo du testicule. Le sérum renferme des anticorps réagissant avec les noyaux des neurones. L'antigène cible est une protéine neuronale de 45 kD (anti-Hu) (24). On a récemment décrit l'observation d'un jeune patient avec cancer du testicule présentant une encéphalite limbique et une épilepsie. Le sérum renferme des anticorps réagissant sélectivement avec le nucléole des neurones (25).

ENCÉPHALITE DU TRONC CÉRÉBRAL

Elle se traduit par une atteinte vestibulaire, avec vertiges, nystagmus, nausées et vomissements, et par une atteinte bulbaire avec troubles de la déglutition. La station debout et la marche deviennent impossibles en quelques semaines à quelques mois. Elle se manifeste surtout dans le cancer anaplasique du poumon, exceptionnellement dans le cancer du sein, de la prostate ou du testicule. Le sérum renferme, comme précédemment, des anticorps antineurons de type anti-Hu (22).

Polyneuropathie sensitive	75%
Atteintes motrices proximales	20%
Troubles mentaux	20%
Encéphalite limbique	20%
Encéphalite du tronc cérébral	30%
Épilepsie	10%
Dysautonomie	10%

Tableau 4

PRINCIPALES MANIFESTATIONS CLINIQUES CHEZ LES MALADES AVEC ANTI-Hu (24)

DÉGÉNÉRESCENCE CÉRÉBELLEUSE SUBAIGUË

Cette atteinte se manifeste par une ataxie profonde, survenant en quelques semaines. Les symptômes dominant sont le vertige, la dysarthrie, la diplopie, le nystagmus ou des signes corticospinaux. Elle est associée à un carcinome typiquement du sein ou de l'ovaire, plus rarement de l'endomètre ou des trompes. Dans le sérum, on peut mettre en évidence des anticorps exclusivement dirigés contre le cytoplasme des cellules de Purkinje. La cible est un antigène soluble du cytoplasme de ces cellules d'un PM de 34/62 kD (26).

On a récemment retrouvé des cas associés à la maladie de Hodgkin. Elle touche plus souvent les sujets de sexe masculin. Les anticorps anticellules de Purkinje ont une spécificité antigénique différente de celle de l'antigène Yo (27).

Femme (26-85 ans)	100%
Nystagmus	55%
Ataxie sévère	37%
Neuropathie périphérique	26%
Vertiges	20%
Diplopie	19%
Dysphagie	16%
Opsoclonus/Myoclonus	2%

Tableau 5

PRINCIPALES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES CHEZ 55 PATIENTS AVEC ANTI-Yo

(d'après Peterson, 1992)

OPSOCLONIESMYOCLONIES

Le syndrome opsoclonies-myoclonies associe une ataxie, des tremblements, des troubles de la marche et de la station debout. L'opsoclonus se manifeste par des saccades chaotiques, involontaires, multidirectionnelles avec mouvements rapides des yeux en positions verticale et horizontale. Le début est insidieux pendant des mois et se complète ensuite par une encéphalite permanente ou un retard mental. Ces manifestations neurologiques précèdent la découverte d'un cancer du sein dans la plupart des cas. Un anticorps antineuronale particulier (anti-Ri) peut être mis en évidence dans le sérum des malades (28). Plus rarement les malades développent ultérieurement une encéphalomyélite avec rigidité musculaire pouvant s'intégrer ainsi au syndrome PEM (Progressive Encephalomyelitis) avec rigidité, isolé par Whitelaw en 1976 (29).

Opsoclonus-Myoclonus	99%
Nausées	
Vomissements	
Vertiges	
Parésies	
Ataxie de la marche	
Rigidité musculaire	(rare)

Tableau 6

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES OBSERVÉES CHEZ LES PATIENTS AVEC ANTI-Ri (28)

SYNDROMES MYOTONIQUES

MALADIE DU «STIFF-MAN»

C'est le prototype des syndromes myotoniques. La maladie du Stiff-Man (maladie de l'homme raide) est caractérisée par une rigidité musculaire et des spasmes douloureux ressemblant à une forme chronique de tétanos. Les symptômes débutent à l'âge adulte et évoluent rapidement en quelques semaines, puis demeurent stables, fluctuant et progressant lentement. La rigidité touche d'abord les membres du tronc et les muscles proximaux des jambes, rendant les mouvements lents et difficiles. Des spasmes douloureux provoquent des mouvements, des émotions et des stimulations sensorielles. Contrairement au tétanos, on ne note pas de trismus. La forme primaire du syndrome de Stiff-Man est directement liée à une réaction auto-immune contre la glutamate-décarboxylase (GAD), l'enzyme qui synthétise normalement la transformation de l'acide glutamique en acide gamma-amino-butyrique (le GABA). Il en existe deux isoformes: la GAD I (67 kD), surtout présente dans le cerveau, et la GAD II (65 kD), surtout présente dans le pancréas. Dans la maladie du Stiff-Man, les anticorps reconnaissent les 2 isoformes, alors que dans le diabète juvénile, seule l'isoforme II est reconnue. GABA est le plus important neurotransmetteur-inhibiteur du télencéphale, et la réduction de sa production peut provoquer des crises de tétanie et des convulsions (30). La maladie est améliorée par les médicaments agissant au niveau des récepteurs GABA, comme les benzodiazépines (31).

L'utilisation de plus en plus fréquente de la recherche des anticorps anti-GAD a permis d'isoler diverses affections neurologiques, voisines de la maladie du Stiff-Man. Rodier et al. (32)

ont récemment rapporté l'observation d'une malade de 73 ans ayant développé subitement et transitoirement un syndrome neurologique caractérisé par des myoclonies des membres inférieurs et des spasmes. Des anti-GAD réagissant avec les deux formes de GAD sont présents en grandes quantités dans le sérum.

Un tableau de dégénérescence cérébelleuse avec atrophie cérébelleuse tardive à prédominance corticale a été isolé récemment chez une patiente de 39 ans (33). Il associe une ataxie cérébelleuse, des troubles de la marche, un nystagmus et des mouvements en saccades des yeux. Une anomalie GABA-ergique est suspectée depuis longtemps dans l'ataxie cérébelleuse. Un taux abaissé de GABA a été observé dans le LCR de certains malades, et récemment l'ont été des anticorps réagissant avec la GAD.

Il existe, à côté de la forme idiopathique, une forme de maladie de Stiff-Man paranéoplasique, associée au cancer du sein. Le sérum renferme des anticorps réagissant avec une autre protéine neuronale: l'emphiphysine.

MYOCLONIES VÉLOPALATINES ET ÉPILEPSIE

Les myoclonies vélopalatines sont définies comme des contractures involontaires, rythmiques et permanentes du voile du palais. Les troubles sont généralement associés à une lésion du tronc cérébral ou des noyaux du cervelet. Chez certains patients de telles lésions ne sont pas trouvées, et ces formes sont classées alors comme idiopathiques. Ainsi, Nemni et al. (34) ont pu mettre en évidence chez une jeune patiente un trouble du système GABA-ergique avec auto-immunité contre la glutamate-décarboxylase. Ce cas était également caractérisé par de fréquentes crises épileptiques.

STIFF-MAN SYNDROME

Rigidité musculaire
Spasmes douloureux

PSEUDO-STIFF-MAN SYNDROME

Myoclonies des membres inférieurs
Spasmes

ATROPHIE CÉRÉBELLEUSE CORTICALE

Dégénérescence cérébelleuse
Ataxie cérébelleuse
Nystagmus

MYOCLONIES VÉLOPALATINES

Épilepsie

Tableau 7

AFFECTIONS NEUROLOGIQUES AVEC ANTICORPS ANTI-GLUTAMATE-DÉCARBOXYLASE (GAD)

ÉPILEPSIE

L'origine de la grande majorité des cas d'épilepsie demeure encore inconnue. Des crises épileptiques surviennent au cours de certains syndromes neurologiques paranéoplasiques, dans 10% des maladies du Stiff-Man et dans quelques-unes des affections décrites plus haut (myoclonie vélopalatine). L'encéphalite de Rasmussen est une maladie rare, progressive et catastrophique dont la pathogénie est encore inconnue. Elle débute durant la première décennie de la vie, affectant des enfants jusqu'alors tout à

fait normaux. La maladie affecte le cortex d'un seul hémisphère cérébral, et se caractérise par des crises épileptiques résistantes aux autoconvulsivants, une hémiparésie et une démence progressive. On a pu montrer récemment que la cause principale de cette maladie est un trouble du système glutamate-GABA. Le sérum renferme des anticorps réagissant avec les récepteurs de l'acide glutamique GluR3, affectant ainsi la liaison de l'acide glutamique aux récepteurs correspondants. Ce déficit peut être tenu pour responsable des crises d'épilepsie (35).

Encéphalite Rasmussen	Antirécepteurs GluR3 de l'acide glutamique
Myoclonies vélopalatines	Anti-glutamate-décarboxylase (GAD65 et GAD67)
Encéphalomyéloganglionite paranéoplasique (10%)	Antineurones Hu
Encéphalite limbique avec épilepsie temporale	Antinucléoles des neurones

Tableau 8

AUTOANTICORPS DANS LES AFFECTIONS NEUROLOGIQUES AVEC ÉPILEPSIE

NEUROPATHIE DYSAUTONOMIQUE

NEUROPATHIE INTESTINALE

Il existe une atteinte du système nerveux intrinsèque, à l'origine d'une dysmotilité gastro-intestinale sévère avec dégénérescence des plexus myentériques, pouvant s'observer en tant que syndrome paranéoplasique essentiellement du carcinome pulmonaire à petites cellules. La parésie gastro-intestinale, une constipation opiniâtre et une pseudo-obstruction intestinale dominent le tableau clinique. Elle peut aussi s'inscrire dans le cadre plus vaste d'une neuropathie dysautonomique avec hypertension orthostatique, neuropathie vésicale, anomalies pupillaires, sécheresse cutanée, troubles du rythme, impuissance. Des anticorps antineurones myentériques peuvent être mis en évidence chez ces malades, les anti-Hu, qui réagissent aussi avec le noyau des neurones du SNC (36). Ces anticorps ne sont pas retrouvés dans les pseudo-obstructions intestinales chroniques idiopathiques sans cancer associé, ni dans les cancers sans dysmotilité intestinale.

DISCUSSION

Une auto-immunisation, c'est-à-dire le déclenchement d'une réaction immunologique con-

tre les propres constituants de l'organisme, est observée dans un nombre grandissant de maladies (37). Elle se traduit, dans la plupart des cas, par la production anormale d'autoanticorps dont la mise en évidence dans le sang constitue le moyen diagnostique le plus simple (38). La possibilité d'une cause immunologique dans certaines affections neurologiques a été évoquée depuis longtemps. L'auto-immunité dirigée contre les constituants du système nerveux est un des thèmes de l'immunopathologie neurologique les plus étudiés à l'heure actuelle. Les tests d'auto-immunité – en particulier la recherche d'autoanticorps spécifiques – pratiqués actuellement en clinique neurologique sont de découverte récente. Des recherches sont activement poursuivies pour affiner leur spécificité et leur sensibilité. Les résultats déjà obtenus ont permis l'identification de plus en plus d'affections neurologiques associées à la présence dans le sérum d'autoanticorps particuliers. L'auto-immunité peut être la cause primaire dans le déclenchement de la maladie ou intervenir secondairement, dans son entretien, son aggravation et son évolution. Il reste cependant de nombreuses incertitudes sur la façon dont ces autoanticorps exercent leur activité pathogène et aussi pourquoi ils sont produits. La stimulation antigénique chronique du système immunitaire par des antigènes du sys-

tème nerveux préalablement démasqués peut être à l'origine de la production secondaire d'autoanticorps. La formation d'autoanticorps peut aussi faire suite à une stimulation antigénique par des antigènes extérieurs. Cette hypothèse paraît probable dans les polyradiculonévrites motrices aiguës avec anticorps antigangliosides, lesquelles surviennent généralement au cours d'une infection gastro-intestinale dont l'agent responsable est *Campylobacter jejuni*. Des travaux récents ont montré l'existence de segments oligosaccharidiques similaires sur les polysaccharides de *Campylobacter jejuni* et sur les gangliosides. Cela laisse entrevoir les possibilités de réactions immunitaires croisées entre ces deux types de constituants (15). Ce mécanisme intervient vraisemblablement aussi dans les syndromes neurologiques paranéoplasiques. Les anticorps antineuronaux qui apparaissent chez ces patients reconnaissent des antigènes communs présents à la fois dans les neurones et les cellules tumorales du cancer pulmonaire à petites cellules (39). Cependant, la variabilité d'expression des antigènes tumoraux intervient probablement dans le déclenchement de la réponse immunologique, ce qui explique pourquoi tous les sujets porteurs d'un cancer pulmonaire microcellulaire ne développent pas tous une neuropathie.

La nature des antigènes reconnus par les autoanticorps et leur localisation dans le système nerveux peuvent expliquer la diversité des manifestations neurologiques observées chez les malades. Chez les patients présentant une polyneuropathie sensitive avec anticorps anti-myéline, on observe sur la biopsie du nerf sural un dépôt d'IgM spécifique au niveau de la myéline, et l'injection de ces anticorps au chat provoque en quelques jours des lésions démyélinisantes semblables à celles observées chez les malades (40). Les antigènes reconnus sont présents très majoritairement dans la myéline du nerf périphérique, ce qui explique l'absence d'atteinte du système nerveux central. Dans les neuropathies motrices, l'antigène cible est représenté par les gangliosides. Ces gangliosides sont plus abondants dans les nerfs moteurs que dans les nerfs périphériques. Les anticorps antigangliosides se fixent surtout sur les noeuds de Ranvier du nerf périphérique (41), et lorsqu'on les injecte à l'animal, ils provoquent une neuropathie motrice avec blocs de conduction (42). Il n'y a par contre aucune atteinte des fibres sensibles.

Particulièrement intéressante est la découverte d'une réaction auto-immune affectant le

fonctionnement du système GABA-ergique dans les affections spastiques. A côté de la classique, mais rare, maladie du Stiff-Man, on a isolé des formes voisines qui ont en commun la présence dans le sérum d'anticorps anti-glutamate-décarboxylase (30-34). Ce déficit entraîne une réduction de la formation de GABA à partir de l'acide glutamique. Ce déficit semble bien responsable des manifestations neurologiques et en particulier de la rigidité et des spasmes, puisque ceux-ci régressent après l'administration de médicaments agissant comme le GABA, tel le Baclofen [β -4(chlorophényl) GABA] (31). L'origine auto-immune de certaines formes d'épilepsie qui ne répondent pas aux anti-épileptiques classiques, pourraient relever d'une cause auto-immune. Une auto-immunité contre les récepteurs de l'acide glutamique a été identifiée récemment.

Les traitements provoquant une chute des autoanticorps dans le sang, et en particulier la plasmaphérèse et les immunosuppresseurs, entraînent aussi une amélioration clinique chez la plupart des malades. Cette observation est aussi en faveur d'un rôle pathogène de ces autoanticorps. L'effet de ces différentes thérapies est variable. Ainsi, si la plasmaphérèse est généralement bénéfique dans le syndrome de Guillain-Barré (sans anticorps) elle est sans effet dans les polyradiculonévrites axonales motrices avec anti-gangliosides, lesquelles réagissent mieux à l'administration d'immunosuppresseurs (12).

RÉSUMÉ

De nombreuses maladies neurologiques semblent relever d'un processus auto-immunitaire. Elles se caractérisent par la présence dans le sérum d'autoanticorps spécifiques des tissus nerveux. L'auto-immunité dirigée contre la myéline du nerf périphérique s'observe dans les neuropathies sensibles associées aux gammopathies monoclonales IgM. Des autoanticorps antineurones sont associés aux graves syndromes neurologiques paranéoplasiques qui touchent le système nerveux central et le système nerveux périphérique. De découverte plus récente est l'auto-immunisation à l'égard des gangliosides majeurs du système nerveux, laquelle semble surtout provoquer des neuropathies motrices. Mais il existe également des signes d'auto-immunisation dans d'autres affections du système nerveux: les syndromes spastiques, myotoniques, l'épilepsie. La mise en évidence d'autoanticorps spécifiques dans le sérum représente le moyen le plus simple pour le diagnostic de ces atteintes auto-immunes du système nerveux.

BIBLIOGRAPHIE

1. GRAUS F, CORDON-CARDO C, POSNER JB: Neuronal Antinuclear Antibody in sensory neuropathy from lung cancer. *Neurology* 1985; 35: 538-543.
2. NEMNI R, GEROSA E, PICCOLO G et al.: Neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *Haematologica* 1994; 79: 557-566.
3. DELLAGI K, DUPOUEY P, BROUET JC et al.: Waldenström's macroglobulinemia and peripheral neuropathy: A clinical and immunologic study of 25 patients. *Blood* 1983; 62: 280-285.
4. SMITH IS: The natural history of chronic demyelinating neuropathy associated with benign IgM paraproteinaemia. *Brain* 1994; 117: 949-957.
5. LATOV N, SHERMAN WH, NEMNI R et al.: Plasma-cell dyscrasia and peripheral neuropathy with a monoclonal antibody to peripheral nerve myelin. *N. Engl. J. Med.* 1980; 303: 618-621.
6. BRAUN PE, LATOV N: Myelin-associated glycoprotein is the antigen for a monoclonal IgM in polyneuropathy. *J. Neurochem.* 1982; 39: 1261-1265.
7. NOBILE-ORAZIO E, MANFREDINI E, CARPO M et al: Frequency and clinical correlates of anti-neural IgM antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *Ann. Neurol.* 1994; 36: 416-424.
8. PESTRONK A, CHOSKI R, BIESER K et al.: GALOP Syndrome: a treatable autoimmune gait disorder with late-age onset. *Ann. Neurol.* 1993; 34: 268-269.
9. PESTRONK A, CORNBLATH DR, ILYAS AA et al.: A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GMI gangliosides. *Ann. Neurol.* 1988; 24: 73-78.
10. LAMB NL, PATTEN BM: Clinical correlations of anti-GM₁ antibodies in amyotrophic lateral sclerosis and neuropathies. *Muscle Nerve* 1991; 14: 1021-1027.
11. BRINDELI, PREUD'HOMME JL, VALLAT JM et al.: Monoclonal IgM reactive with several gangliosides in a chronic relapsing poly-neuropathy. *Neuroscience* 1994; 181: 103-106.
12. BOLTON CF: The changing concepts of Guillain-Barré Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1415-1417.
13. VISSSEL LH, MARCHE FGA, VAN DOORN PA et al.: Guillain-Barré Syndrome without sensory loss (acute motor neuropathy): A subgroup with specific clinical, electrodiagnostic and laboratory features. *Brain* 1995; 118: 841-847.
14. McKHANN GM, CORNBLATH DR, GRIFFIN JW et al.: Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann. Neurol.* 1993; 33: 333-342.
15. GOMES M, JACOBS BC, HAZENBERG MPH et al.: Anti-GM₁ IgG antibodies and campylobacter bacteria in Guillain-Barré Syndrome: Evidence of molecular mimicry. *Ann. Neurol.* 1995; 38: 170-175.
16. HARTUNG HP, POLLARD JD, HARVEY GK et al.: Immunopathogenesis and treatment of the Guillain-Barré Syndrome. *Muscle Nerve* 1995; 18: 137-153.
17. MIZOGUCHI K, HASE A, OBI T et al.: Two species of antiganglioside antibodies in a patient with a pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré Syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Neuropsych.* 1994; 57: 1121-1123.
18. WILLISON HJ, VEITCH J, PATERSON G et al.: Miller-Fischer Syndrome is associated with anti-GQ_{1b} ganglioside. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1993; 5: 204-206.
19. YUKI N, SATO S, TSUJI S et al.: Frequent presence of anti-GQ_{1b} antibodies in Fischer's Syndrome. *Neurology* 1993; 43: 414-417.
20. YUKI N, SATO S, TSUJI S et al.: An immunologic abnormality common to Bickenstaff's brain stem encephalitis and Fischer's syndrome. *J. Neurol. Sci.* 1993; 118: 83-87.
21. HUMBEL RL, SCHMIT P: Anticorps anti-gangliosides et neuropathies périphériques. *Rev. Méd. Liège* 1995; sous presse.
22. GRAUS F, RENE R: Clinical and pathological advances on central nervous system paraneoplastic Syndromes. *Rev. Neurol.* 1992; 148: 496-501.
23. ZENONE T: Auto-immunité et cancer: Les syndromes neurologiques paranéoplasiques associés au cancer à petites cellules. *Bull Cancer* 1992; 79: 837-853.
24. POSNER JB: Anti-Hu autoantibodies associated sensory neuropathy/encephalomyelitis: A model of paraneoplastic syndrome. *Prosp. Biol. Med.* 1995; 38: 167-181.
25. AHLERN GL, O'CONNOR M, DALMAN J et al.: Paraneoplastic temporal lobe epilepsy with testicular neoplasm and atypical amnesia. *Neurol.* 1994; 44: 1270-1274.
26. PETERSON K, ROSENBLUM MK, KATONIDES H et al.: Paraneoplastic cerebellar

degeneration: A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurol.* 1992; 42: 1931-1937.

27. HAMMACK J, KOTANIDES H, ROSENBLUM MK et al.: Paraneoplastic cerebellar degeneration: clinical and immunologic findings in 21 patients with Hodgkin's disease. *Neurol.* 1992; 42: 1938-1943.

28. LUQUE FA, FURNEAUX HM, FERZIGER R et al.: Anti-Ri: An antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann. Neurol.* 1991; 29: 241-251.

29. CASASO JL, GIL-PERALTA, GRAUS F et al.: Anti-Ri antibodies associated with opsoclonus and progressive encephalomyelitis with rigidity. *Neurol.* 1994; 44: 1521-1522.

30. SOLIMENA M, FOLLI F, APARISI R et al.: Autoantibodies to GABA-ergic nervous and pancreatic beta cells in Stiff-Man syndrome. *N.Med.* 1990; 322: 1555-1560.

31. SEITZ RO, BLANK B, KIWIT JCW et al.: Stiff-person syndrome with anti-glutamic and decarboxylase autoantibodies: Complete remission of symptoms after intrathecal baclofen administration. *J. Neurol.* 1995; 242: 618-622.

32. RODIER G, TRANCHANT C, HUMBEL RL et al.: Pseudo-stiff person syndrome and anti-GAD antibodies. *J. Neurol.* 1995; 242: suppl.2, S.94.

33. HONNORAT J, TROUILLAS P, THIVOLET C et al.: Autoantibodies to glutamatedecarboxylase in a patient with cerebellar cortical atrophy, peripheral neuropathy and slow eye movements. *Ann. Neurol.* 1995; 52: 462-468.

34. NEMNI R, BRAGHI S, NATALI-SORA MG et al.: Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in palatal myoclonus and epilepsy. *Ann. Neurol.* 1994; 36: 665-667.

35. ROGERS SW, ANDREWS I, GAHRING LC et al.: Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994; 265: 648-651.

36. LENNON VA, SAS DF, BUSK MF et al.: Enteric neuronal autoantibodies in pseudo-obstruction with small-cell lung carcinoma. *Gastroenterology* 1991; 100: 137-142.

37. HUMBEL RL: Les nouvelles maladies auto-immunes et leurs marqueurs. *Rev. Fr. Allergol.* 1995; 35: 247-251.

38. HUMBEL RL: Autoanticorps et maladies auto-immunes. *Coll. Option Bio, Elsevier Paris* 1995.

39. MANLEY GT, SMITT PS, DALMAU J et al.: Hu antigens: Reactivity with Hu antibodies, tumor expression and major Immunogenic Sites. *Ann. Neurol.* 1995; 38: 102-110.

40. TATUM AH: Experimental paraprotein neuropathy, demyelination by passive transfer of human IgM anti-myelin-associated glycoprotein. *Ann. Neurol.* 1993; 33: 502-506.

41. SANTOTO M, THOMAS FP, FINK ME et al.: IgM deposits at nodes of Ranvier in a patient with amyotrophic lateral sclerosis, anti-GM, antibodies and multifocal conduction block. *Ann. Neurol.* 1990; 28: 373-377.

42. SANTORO M, UNCINI A, CORBO M et al.: Experimental conduction block induced by serum from a patient with anti-GM1 antibodies. *Ann. Neurol.* 1992; 31: 385-390.

REMERCIEMENTS:

Nous adressons nos vifs remerciements à Madame Mireille BLUM et Mademoiselle Véronique PIERRARD pour leur longue collaboration dans l'étude des autoanticorps.

Notre gratitude va également à Madame Lis MOORS-PRUSSEN pour la préparation du manuscrit.

Euglucon[®] 5

noch mehr Altersdiabetiker sind mit Euglucon 5 optimal einstellbar, denn nur Euglucon 5 setzt immer dann Insulin frei, wenn es gebraucht wird – nach jeder Mahlzeit.

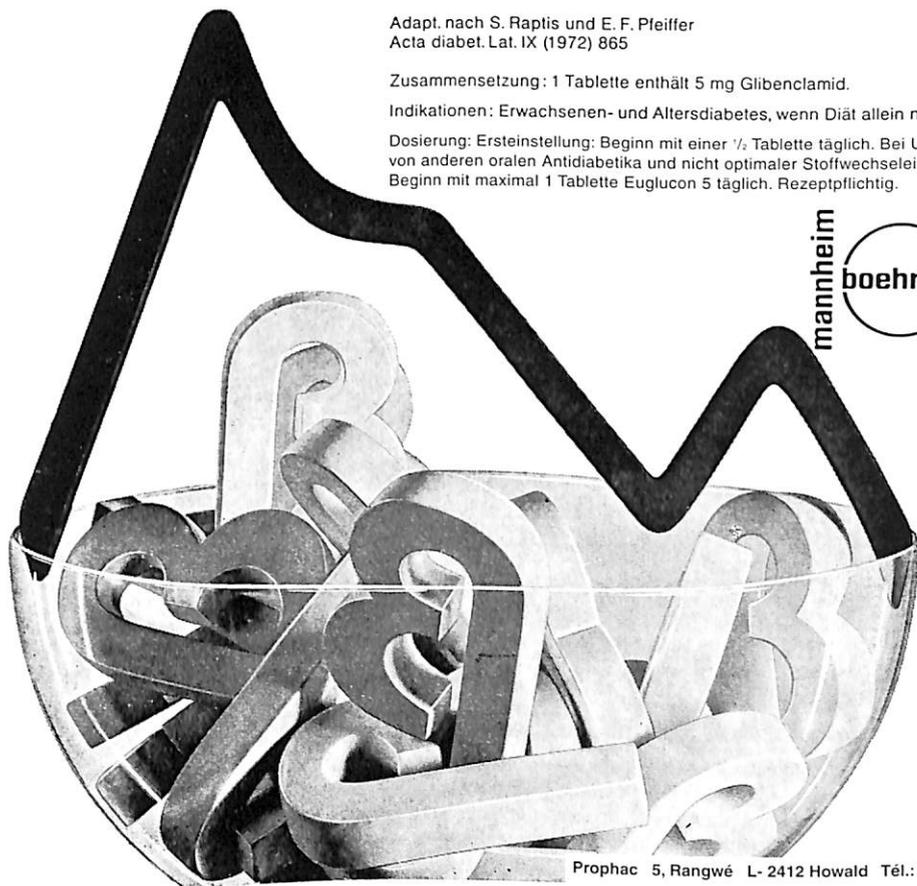
■ Insulinsekretion bei mit Euglucon 5 behandelten Altersdiabetikern in Relation zu den Mahlzeiten.

Adapt. nach S. Raptis und E. F. Pfeiffer
Acta diabet. Lat. IX (1972) 865

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 5 mg Glibenclamid.

Indikationen: Erwachsenen- und Altersdiabetes, wenn Diät allein nicht ausreicht.

Dosierung: Ersteinstellung: Beginn mit einer $\frac{1}{2}$ Tablette täglich. Bei Umstellung von anderen oralen Antidiabetika und nicht optimaler Stoffwechseleinstellung: Beginn mit maximal 1 Tablette Euglucon 5 täglich. Rezeptpflichtig.



mannheim
boehringer

ETUDE CLINIQUE PERMETTANT D'AMÉLIORER LE TRAITEMENT PSYCHOTHÉRAPEUTIQUE HOSPITALIER ET LA POST-CURE DES MALADES ADMIS DANS UN CENTRE SPÉCIALISÉ

NEUBERG Paul
Psychologue
Centre thérapeutique
14, route d'Everlange
L-8707 Useldange

I. INTRODUCTION

Les découvertes récentes de la médecine et avant tout de la psychiatrie, ont réussi à faire des progrès importants dans le domaine du traitement somatique de l'alcoolisme.

Aujourd'hui, les symptômes médicaux de la dépendance physique à l'alcool, de même que les complications psychiques ou neurologiques de la maladie alcoolique sont positivement influencés par les médicaments. Pourtant, tout ce traitement médicamenteux nécessite l'abstinence alcoolique du patient pour avoir un effet durable.

Et c'est avant tout cette abstinence alcoolique, de rigueur chez la plupart des éthyliques, qui crée les problèmes de la prise en charge de ces malades.

En effet, une vie sans alcool dans une société où l'alcool est entré dans toutes nos coutumes et dans beaucoup de nos rituels, n'est pas facile, et pour cette raison, le projet thérapeutique menant à une abstinence, doit se fonder, après une désintoxication médicale, sur une aide psychothérapeutique et sur une post-cure du malade alcoolique.

COMMENT RÉALISER LES ÉTAPES THÉRAPEUTIQUES APRÈS LA DÉSINTOXICATION MÉDICALE?

L'offre des procédés est diversifiée et va du traitement ambulatoire au traitement dans des centres spécialisés. Elle dépend de nombreux facteurs relevant d'une part de la personnalité du patient et d'autre part de son environnement sociofamilial. Souvent, le médecin traitant peut conseiller son patient sur la méthode la plus appropriée à son cas, pourtant l'expérience nous a

montré que le médecin non spécialiste ne se retrouve souvent pas dans tout l'arsenal des psychothérapies institutionnelles ou ambulatoires de notre pays et de l'étranger.

Depuis quelques mois, le CTU a pris la mission d'accepter des communications téléphoniques de concernés pour les guider vers des médecins et des structures thérapeutiques répondant à notre avis aux besoins individuels des personnes confrontées à des problèmes d'alcool.

II. PROJET D'UNE THÉRAPIE INSTITUTIONNELLE PLUS INDIVIDUALISÉE AU CENTRE THÉRAPEUTIQUE

Au moment où l'on a organisé les thérapies institutionnelles pour alcooliques (en Amérique vers les années 50, en Allemagne vers les années 60), on s'orientait moins d'après les critères qui distinguaient les alcooliques que d'après les traits qu'ils avaient en commun.

On débattait des questions telles que: qu'est-ce qui caractérise l'alcoolique, quels sont les troubles fondamentaux de ces malades et quelles sont les finalités d'un traitement? On cherchait ainsi à élaborer des systèmes thérapeutiques s'appliquant à tous les alcooliques hospitalisés dans des centres spécialisés, des systèmes standardisés qui fixaient la durée du traitement, les thérapies collectives et les modalités de postcure. Ces critères pouvaient varier d'un centre spécialisé à l'autre; par exemple, la durée de séjour (court séjour de six semaines à deux mois, moyen séjour de trois à six mois ou traitement à long terme dépassant une année).

Pourtant, pour des raisons institutionnelles, les procédés thérapeutiques dans un même centre étaient fort rigides.

Lorsqu'un patient ne répondait pas aux exigences thérapeutiques du centre, rechutait ou ne se pliait pas au règlement, il devait quitter la thérapie ou bien on l'adressait à un autre centre répondant mieux à son cas. Pourtant, dans ce nouveau centre, le patient était de nouveau soumis à un traitement «passe-partout», et l'on ne s'intéressait que peu à ses besoins thérapeutiques spécifiques.

Cette uniformisation du traitement existe toujours à l'heure actuelle dans la plupart des centres pour malades alcooliques à l'étranger et devient encore plus manifeste pour la postcure ambulatoire, dans laquelle l'insertion du patient dans un groupe d'entraide est souvent l'unique

projet thérapeutique. On se base fréquemment sur les avis des alcooliques anonymes, qui souvent, estiment que «seul le groupe sait stabiliser un alcoolique, et le malade qui, après son hospitalisation, n'adhère pas à un groupe d'entraide, court des risques importants de rechuter».

Il va de soi que dans le cadre thérapeutique d'un centre spécialisé, l'on ne peut éviter complètement une certaine structuration pour garantir l'organisation institutionnelle, et l'on ne peut pas s'imaginer que pour chaque malade de l'alcool, «il faut réinventer tout le traitement».

Pourtant, d'après notre propre expérience, recueillie au cours de 18 années au Centre thérapeutique d'Useldange, nous pouvons conclure que la thérapie institutionnelle doit être plus diversifiée, et qu'à côté de certains principes fondamentaux, le système doit être plastique, pour répondre au mieux aux exigences spécifiques de chaque patient.

Nous avons formulé ainsi un tronc thérapeutique commun à tous les patients, se greffant sur le principe fondamental de notre Centre, et qui est l'abstinence alcoolique totale. Seuls les patients qui ne veulent pas répondre à cette finalité thérapeutique seront refusés après une courte période d'observation au CTU. A côté de la prémisses de l'abstinence alcoolique, l'équipe soignante et le groupe des patients ont élaboré des structures, permettant la vie en communauté, par exemple la réglementation de la journée, la participation aux activités rendant possible le fonctionnement du Centre (travaux de nettoyage; travaux jardiniers; activités ménagères, etc.).

En plus, certaines thérapies de groupe permettant au sujet de clarifier son problème alcoolique, en lui donnant une certaine information intellectuelle ainsi qu'une introspection émotionnelle, sont obligatoires pour tous les patients.

Nous donnons ainsi à l'alcoolique un certain cadre, dans lequel il doit pourtant avoir la possibilité de tracer ses propres frontières, afin de respecter ses besoins et ses intérêts individuels. Un cadre trop large compromettrait le bon fonctionnement du Centre, cependant qu'un cadre trop sévère favoriserait la dépendance et la soumission de l'alcoolique, qu'il s'agit de résoudre.

Quelles sont maintenant depuis quelques années, les caractéristiques de notre Centre, permettant une thérapie plus individualisée?

1) Une première caractéristique est liée au choix des patients; nous acceptons pratique-

ment tous les patients présentant un problème d'alcoolisme et qui nous sont adressés par des médecins, sans nous informer dans quelle mesure leur motivation pour le traitement est vraiment sincère au départ.

De ce fait, nous risquons qu'un certain nombre d'entre eux viennent en traitement sous une pression souvent familiale, professionnelle ou sociale, mais notre expérience nous a prouvé qu'une motivation superficielle ou absente au départ peut s'installer ou s'approfondir au cours des premiers jours.

Dès lors que nous constatons que la maturation de la motivation d'un patient ne se fait pas pendant la première phase de l'hospitalisation, nous l'orientons vers d'autres thérapies.

2) Une désintégration sociale et professionnelle n'est pas un critère de refus des admissions. En effet, depuis deux années, nous constatons que les patients n'ayant ni travail ni domicile sont en augmentation. Bien que ces patients nous imposent un travail supplémentaire, nous les accueillons avec le même professionnalisme que les malades socialement mieux intégrés. Nous sommes contents de préciser que le Luxembourg est un des seuls pays d'Europe où les alcooliques sans assurance de maladie ne sont pas discriminés quant à l'accès au traitement psychothérapeutique.

Pour remédier pourtant à un séjour trop long, dans notre Centre, des personnes ayant des problèmes sociaux, nous avons, d'une part, installé depuis 1983 des Foyers thérapeutiques et, d'autre part, coopérons avec les maisons de socialisation de la Caritas, qui accueillent certains de nos patients après leur séjour au CTU.

3) La durée de séjour n'est pas fixée de façon uniforme, mais varie entre un mois et souvent 6 mois. En effet, la durée de séjour doit répondre aux exigences individuelles des patients et à leurs possibilités psychiques de réintégration socioprofessionnelle et familiale.

Dans ce sens, nous avons adopté depuis le mois d'octobre 1991, des formules comme «l'hôpital de jour» et «l'hôpital de nuit».

4) Certaines thérapies sont facultatives; seuls les patients éprouvant un besoin de détente participent à la relaxation. Il en est de même pour les thérapies d'analyse de comportement auxquelles participent les patients qui veulent aller plus loin dans l'analyse de leur dépendance alcoolique.

5) Les thérapies occupationnelles ne sont pas structurées ni dictées par un ergothérapeute; chacun peut, dans la mesure de ses possibilités manuelles, exercer son hobby favori (travail dans le plâtre, travaux de bois; assemblage de modèles; peinture ou activité artistique). Grâce à la grande diversité de ces passe-temps, l'intérêt des patients pour l'une ou l'autre activité est éveillé; leur choix personnel est respecté et même encouragé.

6) Les sorties et les congés de week-end sont favorisés pour éviter dès le départ une trop grande dépendance des patients vis-à-vis du Centre et pour stimuler leurs responsabilités sociales individuelles.

7) Les rechutes ne constituent pas de prime abord un facteur d'exclusion. Chaque rechute est discutée individuellement avec le patient, et c'est uniquement si nous constatons que la rechute s'oppose à toute approche thérapeutique que le patient est invité à quitter le Centre; sa réadmission à un stade ultérieur est toujours possible.

8) La postcure est organisée individuellement pour chaque patient. A certains l'on propose la fréquentation de groupes d'entraide de type AA, à d'autres on conseille la participation à des groupes dirigés par un thérapeute à l'intérieur ou à l'extérieur du Centre. Il y a des patients qu'on oriente vers une thérapie individuelle (cure analytique, thérapie comportementale, thérapie de couple, etc.).

Pour certains, nous sommes même convaincus que l'adhésion à une organisation qui n'a aucun rapport avec l'alcool, peut avoir des résultats thérapeutiques.

Enfin, nous avons vu des patients qui n'ont pas besoin d'une soutien spécifique et évoluent mieux au sein de leur famille. Il nous est impossible d'énumérer ici toutes les variantes de la postcure.

Par conséquent, «si l'on veut savoir si un soulier est confortable, il ne faut pas demander son avis au cordonnier qui l'a fabriqué mais à celui qui le porte».

9) Une telle approche thérapeutique individualisée n'est possible que dans la mesure où l'on offre au patient des entretiens individuels, avec un confident de son choix parmi tout le personnel du Centre, et qui devient son thérapeute principal.

Dans cette optique, nous englobons dans le processus thérapeutique le personnel infirmier,

le médecin psychiatre, l'assistant social et les psychologues.

Dans le souci de respecter les choix personnels du patient, nous avons tâché de choisir notre personnel selon des critères précis; parmi ce personnel, les diverses professions de la santé, les deux sexes et les différentes catégories d'âge sont représentés.

10) Si l'on part de l'idée d'une thérapie plus individualisée, l'on doit nécessairement valoriser le diagnostic médico-psycho-social de chaque patient.

En effet, nous sommes convaincus qu'une thérapie qui ne se base sur aucun diagnostic ou bien sur un diagnostic superficiel est aveugle. Pourtant, le diagnostic ne peut être statique mais doit être dynamique et mener à une thérapie souple, qui tienne compte de l'évolution psychique du patient au cours du traitement.

Il faut préciser le rôle que jouait l'alcool dans la vie du malade et dans quelles situations celui-ci avait recours à cette «béquille», ce qui l'a finalement mené à une dépendance psychique et physique de l'alcool.

Concrètement, nous faisons de chaque patient une anamnèse sociale, médicale et psychologique grâce à un entretien standardisé, puis après une période d'acclimatation de quelques jours au Centre, chaque patient est invité à passer un test de personnalité: le MMPI; une échelle d'évaluation de l'alcoolisme, le MALT de FEUERLEIN et le TAI (Trierer Alkoholismus-Inventar).

En effet, depuis environ deux ans, nous constatons que notre population de malades présente de plus en plus de traits de personnalité relevant de la psychopathologie (névroses graves, tendances psychotiques prononcées), avec un alcoolisme secondaire. Ce sont ces malades qui demandent une prise en charge multidisciplinaire englobant souvent un traitement médicamenteux à base de neuroleptiques et de médicaments antidépresseurs. Sous la couverture de médicaments, il n'est pas nécessaire de transférer ces patients dans un service de psychiatrie, et ils évoluent favorablement au CTU. C'est au niveau de ces traitements combinés que le CTU se distingue de centres pour alcooliques à l'étranger.

Afin de préciser le diagnostic, les avis du psychiatre, du médecin généraliste, du psychologue, de l'assistant-social et du personnel infirmier sont pris en considération.

III. CONCLUSION ET PRÉMISSSES SCIENTIFIQUES:

L'idée d'individualiser la thérapie au Centre, nous est venue progressivement au cours de notre travail avec le malade alcoolique et, avant tout, suite aux difficultés que certains patients rencontraient dans notre institution, et auxquelles ils réagissaient souvent par des interruptions de traitement (drop out) ou par des rechutes alcooliques, (actuellement on préfère parler de «réalcoolisation»).

Si l'on part de l'idée que le traitement psychothérapeutique du malade doit devenir de plus en plus individualisé, l'on doit nécessairement retenir le projet d'un deuxième Centre pour alcooliques au Luxembourg. Il faut qu'un tel centre ne soit pas une copie conforme du CTU, mais offre aux malades alcooliques une formule thérapeutique de substitution.

Après une analyse approfondie avec les responsables de divers services de psychiatrie dans plusieurs hôpitaux du Grand-Duché, nous pouvons conclure que 50% des hommes et 70% des femmes ayant terminé leur désintoxication dans un service hospitalier de psychiatrie, ne suivent pas de postcure psychothérapeutique dans un centre spécialisé (au CTU ni dans un centre étranger).

Les raisons de ces refus sont les suivantes:

a) certains patients ne voient pas la nécessité d'un traitement psychothérapeutique après la désintoxication médicale,

b) d'autres retournent en traitement ambulatoire chez leur médecin ou leur psychiatre,

c) il y en a qui n'ont pas la possibilité matérielle de s'absenter pendant une période de 2 à 3 mois de leur foyer ou de leur lieu de travail pour suivre un traitement psychothérapeutique hospitalier (par exemple: mères de famille, exigences professionnelles des indépendants, etc.).

C'est cette dernière catégorie de malades qui nous intéresse le plus, car beaucoup de ces patients rechutent et ne font un traitement psychothérapeutique qu'au moment où la déchéance sociale, familiale et professionnelle est complète.

Cela explique le fait qu'en 1995, 39,1% des hommes et 38,71% des femmes étaient séparés ou divorcés; 21,05% des hommes et 19,34% des femmes bénéficiaient du RMG, lors de leur admission au CTU.

C'est avant tout pour pallier ces rechutes que nous avons cherché des solutions de traitement plus individualisées et plus variées. Il faut que ces solutions répondent également aux demandes provenant avant tout des Centres médico-sociaux, qui dans leur clientèle voient beaucoup d'alcooliques et, face à ces malades, se sentent tout à fait dépassés.

Nous trouvons le même problème au niveau de la clientèle de beaucoup de médecins généralistes, qui peuvent garantir le soutien médical des alcooliques mais n'ont souvent pas le «know how» pour leur soutien psychothérapeutique. (Notons d'ailleurs que beaucoup de malades ne veulent pas être psychiatisés et refusent la consultation chez un médecin psychiatre.)

Ainsi nous proposons des solutions substitutives aux structures de traitement psychothérapeutique existant pour le moment au Luxembourg.

En effet, c'est avec succès que nous avons expérimenté au CTU celle d'un «hôpital de jour». Cette formule convient avant tout à des patients présentant un alcoolisme primaire et qui, pour diverses raisons, peuvent passer seulement la journée dans un centre spécialisé.

Cette expérience devrait être extrapolée en créant au centre de notre pays un «hôpital de jour» se divisant en:

a) «Ambulante Tagesklinik» (Centre ambulatoire)

Ce centre ambulatoire, comprenant une équipe de spécialistes: médecin-psychiatre, médecin généraliste, psychologue, assistant-social, «Suchttherapeuten» (anciens malades alcooliques),

- serait d'abord à la disposition de toutes les personnes confrontées dans la pratique à des alcooliques, pour des informations et des renseignements concernant leur attitude envers un alcoolique (en effet, cette tâche est confiée actuellement au CTU);

- pourrait voir des alcooliques en vue de préciser le diagnostic et d'approfondir leur motivation;

- pourrait orienter les malades de l'alcool vers d'autres structures de traitement existant au Luxembourg et à l'étranger, et offrir des thérapies de groupe, des thérapies de famille, etc.

Dans un tel centre, des formules destinées à remplacer l'abstinence alcoolique totale pourraient être discutées.

Il devrait collaborer également avec des structures existant au Luxembourg. (ex. Centre de santé mentale, Réseau psy, psychothérapeutes établis), au moment où un problème mental autre que celui de l'alcoolisme apparaîtrait chez le patient.

b) «Stationäre Tagesklinik»:

Cet hôpital de jour, fonctionnant pendant la journée, (par exemple entre 9 et 17 heures), permettrait une prise en charge plus globale du malade alcoolique qui veut éviter pour divers motifs, une hospitalisation (jour et nuit).

Un tel centre garantissant un traitement à une vingtaine de patient(e)s, devrait offrir à ces malades des procédés thérapeutiques plus intensifs que le centre ambulatoire, en même temps qu'une prise en charge plus globale avec ergothérapie, vie dans une communauté thérapeutique, soutien d'ordre social, organisation des loisirs, etc.

Le personnel pourrait être le même que celui du «Centre ambulatoire» avec en plus un ergothérapeute, un éducateur, etc.

Un tel hôpital de jour, collaborant étroitement avec le CTU et le Contrôle médical (si une hospitalisation dans un centre spécialisé à l'étranger s'impose), pourrait accueillir, comme nous l'avons dit, des patients voulant éviter une hospitalisation, et prendre en charge des malades qui attendent leur admission dans un centre spécialisé.

BIBLIOGRAPHIE:

ABFALG Reinhold, ROTHENBACHER Hermann: Diagnose der Suchterkrankung. Neuland Verlag.

TASSEIT Siegfried: Ambulante Suchttherapie. Neuland Verlag.

NEUBERG Paul, Rapport d'activités (1978-1992). Centre thérapeutique Useldange.

NEUBERG Paul, RISCHARD Guy: Rapport d'activités (1992-1994). Centre thérapeutique Useldange.

NEUBERG Paul, RISCHARD Guy, AGUADO Guiomar: Rapport d'activités (1995). Centre thérapeutique Useldange.



MONDORF
LE DOMAINE THERMAL

MADE BY SAMS

À LA SOURCE DE VOTRE SANTÉ

LES INDICATIONS DE CURE

- MALADIES DE L'APPAREIL DIGESTIF ET ANNEXES
- MALADIES DE LA NUTRITION
- AFFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES INFÉRIEURES ET SUPÉRIEURES
- AFFECTIONS RHUMATISMALES
- AFFECTIONS ORTHOPÉDIQUES ET SÉQUELLES DE TRAUMATISMES OSTÉOARTICULAIRES
- STASE LYMPHO-VEINEUSE
- OBÉSITÉ PATHOLOGIQUE

PRESTATIONS DU SERVICE DE KINÉSITHÉRAPIE

- RÉÉDUCATION FONCTIONNELLE DES AFFECTIONS MUSCULAIRES, TENDINEUSES ET ARTICULAIRES
- RÉÉDUCATION FONCTIONNELLE DES AFFECTIONS NEUROLOGIQUES
- RÉÉDUCATION DES INSUFFISANCES RESPIRATOIRES
- RÉÉDUCATION FONCTIONNELLE POSTOPÉRATOIRE
- RÉÉDUCATION FONCTIONNELLE POST-TRAUMATIQUE
- RÉÉDUCATION FONCTIONNELLE DES SÉQUELLES DE TRAUMATISMES SPORTIFS
- RÉÉDUCATION DES DÉVIATIONS VERTÉBRALES
- RÉÉDUCATION DE L'INCONTINENCE URINAIRE
- RÉÉDUCATION SPÉCIFIQUE DES ALGIES DORSALES CHRONIQUES (CONCEPT DAVID BACK CLINIC)
- ÉCOLE DU DOS
- RÉÉDUCATION SPÉCIFIQUE DES TRAUMATISMES DE LA MAIN

B.P. 52 • L-5601 MONDORF-LES-BAINS
TÉL.: 66 12 12-247 • FAX: 66 15 93

THE IMPACT OF INJURY AND DISEASE ON THE SENSORY FUNCTION OF THE HAND:

NEUROPHYSIOLOGY AND CLINICAL IMPLICATIONS

Robert Mackel,
The Rockefeller University,
New York, USA

INTRODUCTION

The most important sensory function of the hand is the sensation of touch. This has been recognized a long time ago (Bell, 1833) and has been summarized in a simple sentence: „without the sensation of touch the hand is blind“ (Moberg, 1962). Touch can be defined as the ability to recognize the presence and characteristics of mechanical events that come into contact with the skin. According to this definition the hand can be viewed as a stationary sense organ that is the „passive“ recipient of the stimuli which generate sensations. There is also a more „active“ form of touch where the hand becomes an exploratory sense organ which generates subjective experiences of the shape, form, size, mechanical properties and texture of physical objects as they are actively explored.

In disease or after traumatic injury to nerve, the sensation of touch can change. For example, the quality of touch may change, touch may become painful or reduced in intensity or lost altogether. Or, there are sensations in the skin, usually unpleasant ones, in the absence of touch. There is a long list of diseases which disturb nerve function and produce abnormal sensations. For example, metabolic diseases, such as diabetes, kidney failure or liver disease; infectious and immunodeficiency diseases, such as herpes virus infections, leprosy, HIV infection (AIDS); autoimmune-inflammatory nerve diseases, such as the Guillain-Barré Syndrome; diseases of toxic origin due to drugs, alcohol or industrial agents; diseases resulting from nutritional deficiencies; diseases which are inherited; paraneoplastic disorders (cf. Dyck et al., 1993). All these diseases have in common, among other things, that they attack nerves. As a result, the patients have symptoms. If the symptoms occur in the hands, the sensibility in

the hand is impaired and the use of the hand is severely limited. A firm basis for understanding clinical observations on the sensibility of the hand was provided by neurophysiology, in particular the work of Mountcastle and his colleagues in anaesthetized monkeys (Mountcastle et al., 1966) and the work of Vallbo and his colleagues in alert human subjects (Vallbo et al., 1979). The neurophysiological studies revealed that sensory performance is limited by the encoding capabilities of mechanoreceptive nerve fibers, i.e. the ability of nerve fibers to transmit an orderly sequence of precisely timed electrical signals (a neural code that may be compared to the Morse code). Unfortunately, the basic scientific foundations underlying the sensation of touch have long failed to reach physicians and surgeons and it is only now slowly recognized that understanding the physiological basis of the sensibility in the hand is a powerful tool for interpreting clinical problems.

With the introduction of the technique of percutaneous microneurography, it became possible to directly study the neural codes in individual nerve fibres in alert human subjects and correlate the activity with subjectively perceived sensations (Vallbo et al., 1979; Hagbarth et al., 1993 and see below). Since introduction of this technique, a wealth of data has been accumulated in normal subjects on the physiological aspects of cutaneous afferents underlying the sensation of touch. Surprisingly few pathophysiological studies have been conducted. Mackel and his colleagues helped filling this gap by investigating the pathophysiological basis of abnormal sensations in diseased nerves and in traumatically injured nerves (Mackel et al., 1983; 1985; 1994; Mackel, 1985; 1987; 1989; Brink and Mackel, 1987). They asked the question: What happens inside the nerves of patients who lose sensation in the hands? They found that the neural codes are disrupted. As a consequence, the brain receives the wrong messages and is no longer able to correctly interpret what happens on the surface of the skin.

Before discussing these findings, the relevant anatomical and physiological backgrounds will be outlined. The limitations imposed on routinely used electrodiagnostic tests for answering basic physiological questions underlying sensation will also be discussed. For comparison with the data obtained in patients, microneurographic data obtained in normal subjects will then be reviewed. The findings obtained in patients will be limited to patients who had suffered complete traumatic

nerve transection with subsequent repair („nerve regeneration“) and to patients who suffered from nerve disease („neuropathy“). Finally, the bearing of these findings on clinical and basic neuroscience will be discussed.

ANATOMY OF PERIPHERAL NERVE

In a series of meticulous studies, Sunderland (1978) provided important information on the clinically relevant parts of nerve morphology. He showed that human nerves are multifasciculated structures and that the internal structure of a nerve is not constant along its length: the fasciculi are repeatedly dividing and uniting to form a complicated fascicular plexus (Figure 1 B). As a consequence, the size and number of fasciculi change at any given level of nerve. The median nerve, for example, contains between 3 and 37 fasciculi along its length and the individual fascicular diameter ranges from 0.04 to 2 mm. The relative number of nerve fiber types (e.g. motor versus sensory) to the total number of fibers also varies along the trajectory of the fasciculus. This has a bearing on physiological studies: if the aim of a neurophysiological test is to study conduction in the sensory part of the median nerve, the level of choice is the forearm, because at this level the median nerve is mostly (90%) sensory and there is little contamination with motor fibers. The absolute number of nerve fibers (or axons) in a fasciculus (e.g. figure 1 C) is mostly unknown, because counting the total number would be a formidable task. The median nerve, however, is known to contain approximately 20.000 large caliber, myelinated (A-alpha type) nerve fibers which innervate almost exclusively cutaneous mechanoreceptors in the volar part of the hand (Vallbo and Johansson, 1984). The individual nerve fibres (figure 1 C) are the basic building blocks of a nerve and each fibre subserves a specific function (e.g. touch, pain, vibration, position sense, temperature sensation). Recently, the structure, function and pathophysiology of individual axons have been reviewed (Waxman et al., 1995).

PHYSIOLOGY OF PERIPHERAL NERVE

Clinically, the physiology of peripheral nerve is closely related to nerve conduction, i.e. the ability of a nerve to transmit electrical signals. In conventional neurological practice, conduction in sensory nerves of the hand (e.g. figure 1 A) is usually tested by electrically stimulating the digital nerves (which contain only sensory fibers) and recording the propagated sensory com-

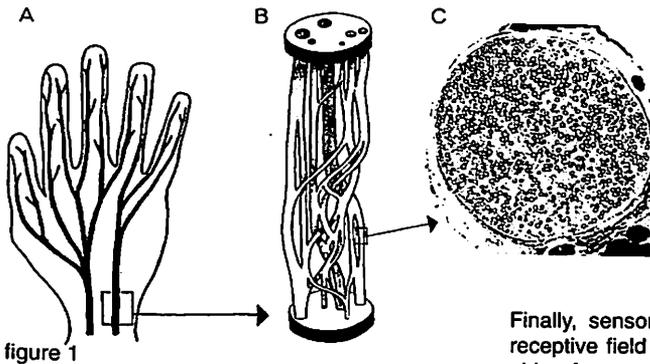


figure 1

pound action potential (CAP, a mass response reflecting conduction in all fibres in a nerve, see oscillographic inset on top of figure 2), more proximally from the nerve trunk, via electrodes located on the surface of the skin. Although conduction velocity and waveform measurements (amplitude and area) can be made on CAPs, interpretations of these measurements are limited. For example, accurate conduction velocity measurements can only be made for the earliest, fastest-conducting (A-alpha) component of the CAP (50-60 m/sec), which reflects conduction in the fastest axons only. Conduction in smaller caliber, slower-conducting nerve fibres (A α and C-fibre components, see figure 2) cannot be assessed. To test this population in vivo requires their isolation from the mass response. This can only be achieved with single unit analysis, such as microneurography (see below). With conventional procedures of recording the CAP, it is also not possible to specify the type of sensory nerve fibers („afferents”, see below) which are represented in the mass response nor to determine their origin (skin, joints, ligaments, muscle, tendons). Type identification of a nerve fibre requires physiological activation (touch, vibration, muscle stretch, joint rotation etc) of sense organs in skin, muscle, and joints and cannot be accomplished with electrical stimulation of nerve.

Amplitude measurements of the sensory CAP, which are often used as an index of the number of fibers in a nerve are unreliable, because fluctuations in amplitudes occur normally

and because differently sized axons do not contribute evenly to the size or area of the CAP: large caliber axons contribute more to the size than small caliber axons. This makes interpretation under pathological conditions difficult, because axons which atrophy will make a smaller contribution than their number would suggest.

Finally, sensory mechanisms (e.g. adaptation, receptive field organization, mechanical thresholds of nerve fibers, spontaneous activity, see below for definitions) cannot be studied with the CAP, because they also require natural stimulation of mechanosensitive end organs. These various shortcomings can be overcome with microneurography because the CAP can be broken up into its constituent parts, the parts can be typeidentified and the functional state of all axons can be studied (Mackel, 1987, 1988; Brink and Mackel, 1993). This schematically illustrated in figure 2.

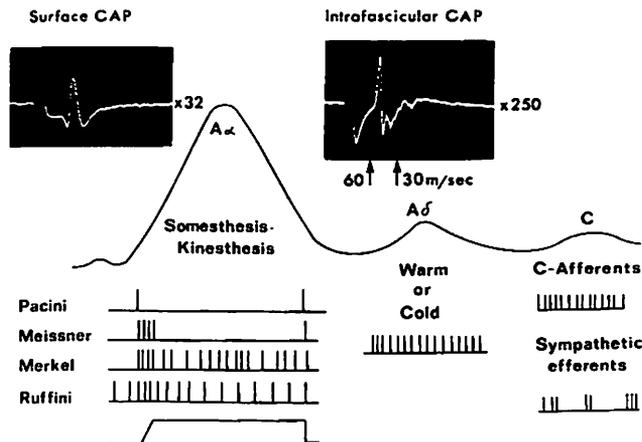


figure 2

MICRONEUROGRAPHY

Microneurography is an electrophysiological technique which permits the study of the response behavior of single nerve fibers in peripheral nerves of alert human subjects. All fiber classes in a peripheral nerve - motor, sensory and autonomic - can be isolated, identified and tested in response to physiological stimuli (cf. Hagbarth et al., 1993).

Recording. For intraneural recording, a metal microelectrode is inserted manually through the skin into a peripheral nerve. This is schematically illustrated in figure 3. The shaft diameter of the electrode is 200 microns, the tip 2-5 microns. Impalement of a nerve fascicle is commonly announced by a burst of neural impulses, accompanied by short-lasting paraesthesiae („pins and needles”). The main hallmark of a skin fascicle is the afferent neural activity that is evoked when the skin (or receptive field, figure 3) is touched. With appropriate tactile stimuli a number of cutaneous mechanoreceptors can be identified (see below, Mechanoreceptors in the normal hand).

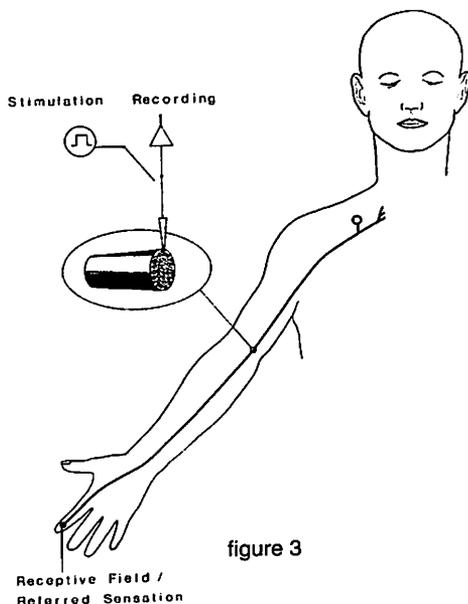


figure 3

Intraneural microstimulation. The recording electrode can also be switched to the stimulating mode for intraneural electrical microstimulation of single sensory nerve fibres (see figure 3). When different types of afferents are microstimulated, distinctly different sensations (tapping, vibration, pressure, pain) are subjectively perceived and projected into the hand („referred sensation”, figure 3). A particular sensation is typically projected („referred”) into the receptive field of a particular type of afferent nerve fibre, providing a cognitive attribute for certain types of nerve fibres. The electrical pulses used for intraneural microstimulation are very weak (approximately 1 μ A strength, as compared to 3-5 mA used in conventional tests of nerve conduction,

where nerves are stimulated from the surface of the skin), allowing replication of the neural codes under precisely controlled conditions. This approach, which bypasses the receptor in the skin has been successfully used to study the central effects of analgesic drugs (Hagbarth et al., 1993) or conduction in nerve fibres that had been disconnected from their receptors by disease, as occurs in „dying-back” type neuropathies or axonopathies (Mackel, unpublished).

MECHANORECEPTORS IN THE NORMAL HAND

Mechanosensitive nerve fibers can be physiologically classified according to their stimulus-response characteristics („adaptation”) when the skin is indented and according to the properties of their receptive fields (a receptive field is the area on the skin from which a response can be generated when the skin is indented). In the normal glabrous skin of the hand, four types of mechanoreceptive afferents have been identified (Vallbo et al., 1979). Two types are rapidly adapting (RA, rapidly adapting and Pacinian afferents, PC). These afferents respond only to moving stimuli, i.e. when the skin is indented and when the stimulus is removed from the skin (figure 4, bottom left; figure 7, left.). They tell the brain when an event has occurred, where it has occurred and when it is terminated. RA type afferents are silent during sustained indentation and, thus, provide no information on the duration or the amplitude of a stimulus. The receptive fields of RA units are small and well defined, making these units highly suitable for the spatio-temporal details of touch. The receptive fields of PC units are large and have obscure boundaries. The PC type afferents mediate the sense of vibration. The morphological correlates („sensors”) of RA are connected the Meissner end organs in the skin. The morphological correlates of PC type afferents are the Pacinian corpuscles.

Two types of mechanoreceptive afferents are slowly adapting (SAI, slowly adapting type I and SAII, slowly adapting type II). These afferents respond throughout the duration of the stimulus (figure 4, bottom right; figures 8 and 9) and signal how long the stimulus lasted and how strong it was. This makes them suitable for recognizing the spatio-intensity details of touch. The SAII units are very sensitive to skin stretch, suggesting that they play, in addition, a role in proprioception. The receptive fields of SAI units are small and have clear boundaries, those of SAII units are large and have vague boundaries. The

INFORMATION SCIENTIFIQUE
COMPOSITION, FORMES, VOIE
D'ADMINISTRATION ET CONDI-
TIONNEMENT: 1. Crème vaginale,
en tube de 20 g avec 3 applica-
teurs à usage unique: une dose de
5 g de crème contient: *Butoconazole nitrate* 100 mg. 2. Ovules
vaginaux, en emballage de
3 ovules sous blister: un ovule
contient: *Butoconazole nitrate*

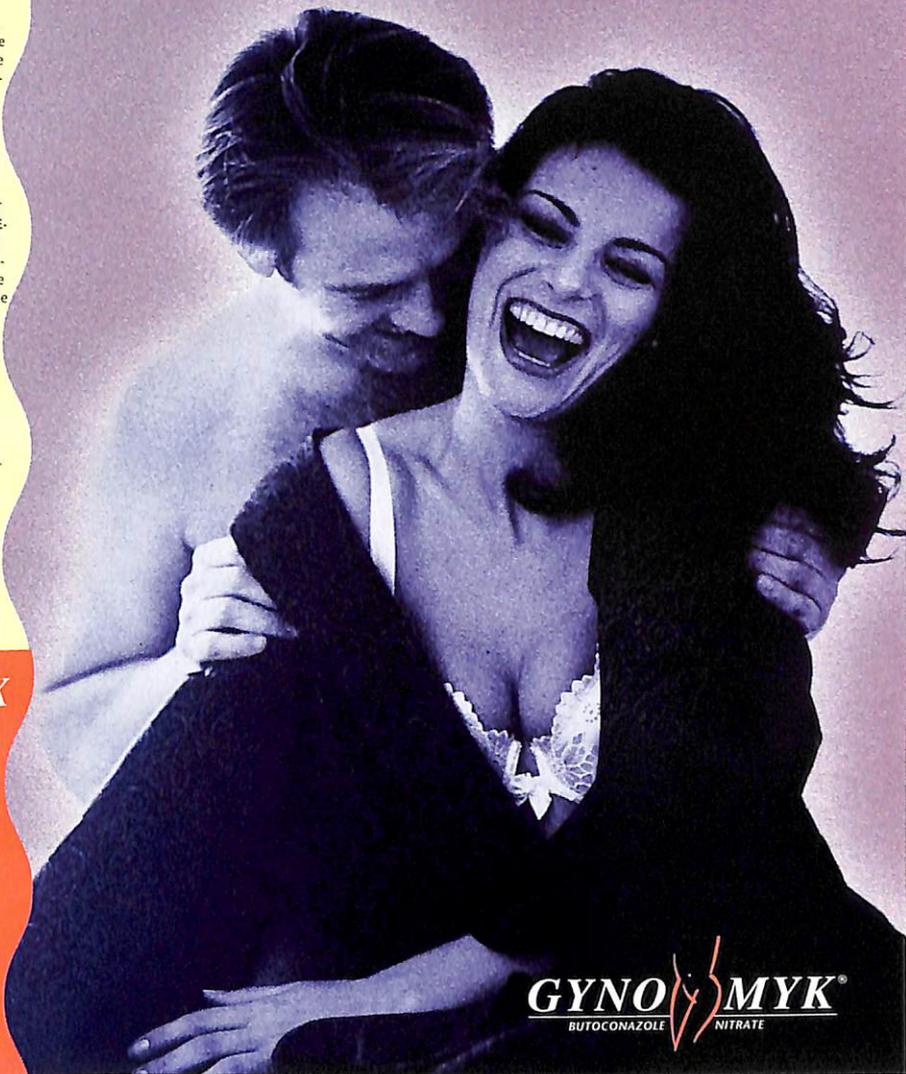
100 mg. **INDICATIONS:** traite-
ment local des mycoses vulvo-
vaginales. **POSOLOGIE ET MODE**
D'EMPLOI: • Introduire profondé-
ment dans le vagin, de préférence
en position couchée, un ovule ou
le contenu d'un applicateur de
crème, chaque soir, pendant trois
jours consécutifs. • En cas de
mycose rebelle, une seconde
période de trois jours de traite-
ment peut être envisagée. Un
traitement de six jours est égale-
ment recommandé chez une
femme enceinte (deuxième et
troisième trimestres). • Si néces-
saire, on peut appliquer un peu de
crème sur la région vulvaire. • Le
traitement ne doit pas être inter-
rompu en cas de survenue des
règles. • En cas de grossesse,
l'application se fera pendant les
deuxième ou troisième trimestre,
pendant six jours. On avertira
la patiente de ne pas forcer lors
de l'introduction de l'applicateur
de crème dans le vagin. **CONTRE-**
INDICATIONS: hypersensibilité à
l'un des composants de la prépa-
ration. **EFFETS INDÉSIRABLES:** de
rares manifestations d'intolérance
locale peuvent se manifester:
gonflement local, sensations de
brûlure ou d'exacerbation du
prurit. Aucun effet systémique
n'a été rapporté en relation avec
le traitement par GYNO-MYK.
DÉLIVRANCE: Sur prescription
médicale. **DERNIÈRE MISE À**
JOUR DE LA NOTICE: 18.03.1994.

Quand l'intimité de votre patiente est en jeu...

Will-Pharma
luxembourg

35 rue d'Anvers
L - 1130 Luxembourg

...GYNO-MYK
ne laisse aucune
chance aux
candidoses
vaginales



GYNO-MYK
BUTOCONAZOLE NITRATE

OXYGERON

ACTIVATEUR CÉRÉBRAL

MÉMOIRE Mémoire

Mémoire

MÉMOIRE

Mémoire

MÉMOIRE

MÉMOIRE

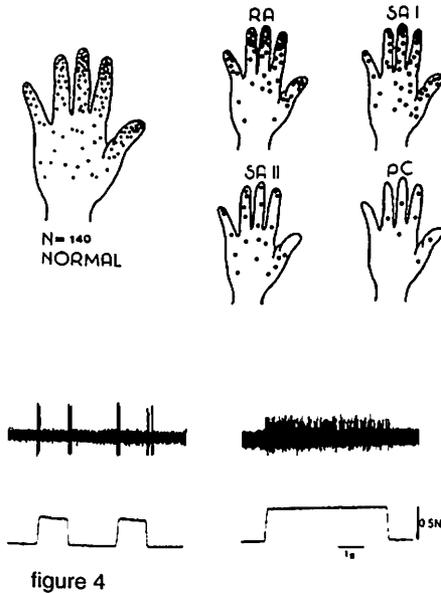
*Will-Pharma
luxembourg*

35 rue d'Anvers
L - 1130 Luxembourg

Composition: 30 mg de vincamine à libération prolongée par capsule. Indications: Traitement et adjuvant de la rééducation dans les états subaigus, intermittents et chroniques de l'hyposie cérébrale; formes localisées s'accompagnant de signes essentiellement neurologiques; en ophtalmologie; en ORL. Contre-indications: accidents cérébraux d'origine vasculaire au stade aigu; tumeurs intracrâniennes; augmentation de la pression intracrâniennes; syndromes convulsifs; grossesse. Effets secondaires: Rarissimes cas de nausées et de rougeurs de la face. Précautions: Ne pas croquer les microgranules. Délivrance: sur prescription médicale.

receptive end organs of SAI units are the Merkel cells, those of the SAII units the Ruffini endings.

The various types of afferents are not equally represented in a nerve and their receptive fields not evenly distributed in the hand (figure 4). RA and SAI units outnumber PC and SAII units and their concentration density is highest in the finger tips and decreases towards the palm (four small hands in figure 4). This has important functional consequences: the high concentration density of RA and SAI units in the finger tips and their small and distinct receptive fields give the finger tips their high resolution capacity and tactile acuity.



PATHOPHYSIOLOGY OF PERIPHERAL NERVE

Patients. The main aim of the clinical studies was to find a peripheral neural correlate for the sensory deficits that were encountered in the hands of patients who suffered from neuropathy (diabetic neuropathy or Guillain-Barré Syndrome) or from traumatic nerve transection with subsequent repair (nerve regeneration). For this purpose, microneurographic recordings were obtained in the median and ulnar nerves (figure 1 A), from larger caliber, A-alpha type afferents (also figure 2). The patients complained, among other things, of reduced or absent sensation of touch, as well as of paraesthesiae („pins and needles”) in the hands. As would be expected,

the deficits were more severe and varied after complete nerve transection than in neuropathy. In nerve transection all nerve fibres had been severed, while in neuropathy the process of degeneration is gradual and the studied sample of afferents in likelihood included diseased, normal and recovered nerve fibres. Details on the outcome of clinical tests can be found in the original publications (Mackel et al., 1983; Mackel et al., 1985; Brink and Mackel, 1987; Mackel 1989; Mackel et al., 1994).

TYPES AND DISTRIBUTION OF MECHANORECEPTORS IN DISEASE AND AFTER INJURY

All four types of afferent nerve fibres that are found in normal nerves (see above) were also encountered in diabetic neuropathy and the Guillain-Barré Syndrome. Three of four afferent categories were identified in regenerated nerves („Nerve Injury”). This is illustrated in figure 5. In this figure, the Guillain-Barré sample has also been broken up into the samples obtained in patients with mild versus marked symptoms. For comparison, the sampling distributions of afferents in normal median nerves are also shown. As mentioned earlier, RA units are normally most frequently encountered, followed by SAI, SAII and PC type units. It can be seen that all afferent categories were encountered in the neuropathies studied, with the largest sample being the RA sample, as is normally the case. Thus, there is no evidence that the neuropathies studied affect any afferent category preferentially. Notice also that the Guillain-Barré sample includes an additional category of afferents called SA, which stands for slowly-adapting. These units could not be properly identified as SAI or SAII, suggesting that in disease the response behavior of afferents may become so abnormal as to be misclassified.

The sample of afferents obtained from nerves that had regenerated after complete transection is different from normal and neuropathy (figure 5, nerve injury). The sample has been broken up into afferents encountered during early regeneration (6 months to 2 years postoperatively) and during late regeneration (beyond 2 years postoperatively). This breakup was necessary, because a number of abnormalities encountered during nerve regeneration were found to be transitional, in that they disappeared with the ongoing process of regeneration and maturation of nerve. Clinically, this shows that no prognosis on the outcome of recovery can be made during the first

NORMAL

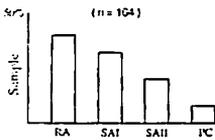
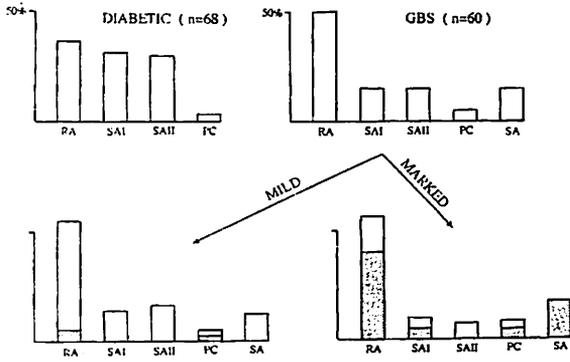
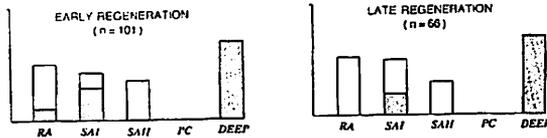


figure 5

NEUROPATHY



NERVE INJURY



two years following nerve repair in the forearm or at the wrist level. Notice also that the sample of afferents after nerve injury contains a large number of afferents that were unidentifiable and that were called „deep“. These units responded only to strong mechanical indentation of the skin. Their identity is unknown: they could be afferents trapped in connective tissue, growing sprouts still in search of their receptors or afferents that are connected to receptors but function abnormally. In either case, the units function abnormally and contribute little to the restitution of normal function.

The type of afferents that were sampled after nerve trauma and the location of their receptive fields were clearly correlated with the degree of functional recovery. This is shown in figure 6. For example, when clinical recovery was considered good, most units were of cutaneous origin (indicated by the various symbols) and had reinner-

vated receptors that were located distally in the hand, approaching a more normal-like distribution. When recovery was considered mediocre, cutaneous units were encountered but their reinnervated receptors were mostly located in the palm. When recovery was poor, most units encountered were high-threshold deep units of unknown origin (black dots) and the units were almost exclusively located in the proximal hand.

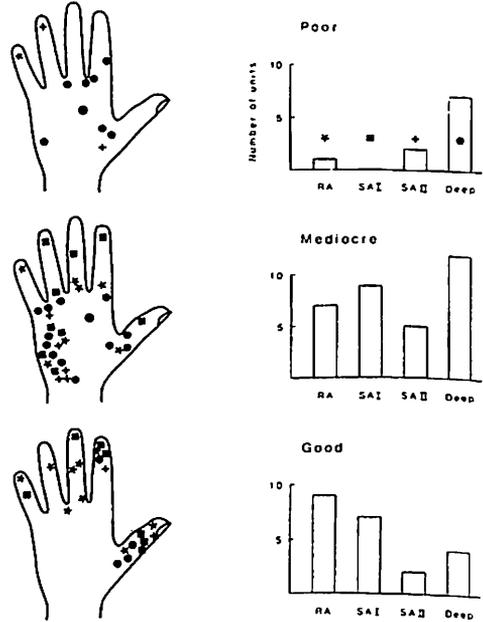


figure 6

In sum, no obvious abnormalities were encountered in the afferent sample in neuropathy. After nerve trauma, there was a shift in the sample (i.e. in the types of afferents that were encountered and in the location of their receptive fields in the hand). The sample was dominated by high threshold units of unknown origin and fewer lowthreshold cutaneous afferents were encountered. Receptive field abnormalities were also encountered after nerve transection. During regeneration there was a shift in the distribution of the receptive fields as shown in figure 6. Abnormal discharge behavior in afferents was always encountered. It was the main abnormality in neuropathy. Discharge abnormalities were more rarely encountered in regenerated nerves and they were mostly transitional, indicating that abnormal response behavior in cutaneous afferents is not a major factor for explaining the sensory deficits that persist in nerve regeneration.

The major factors are changes in the afferent samples and shifts in the receptive fields. Abnormal discharge behavior is a major factor in neuropathy and there was a clear association between the frequency of discharge abnormalities and the severity of clinical deficits, in that abnormalities were much more frequent in patients with marked than in patients with mild symptoms. This is shown for the Guillain-Barré patients in figure 5. The shaded areas in the histograms in figure 5 indicate the percentages of abnormally behaving units and it can be seen that they are most obvious in patients with marked symptoms. (In the figure, abnormal discharge is not indicated for the diabetic sample, but its occurrence was comparable to that of the GBS group with mild symptoms).

ABNORMAL RESPONSE BEHAVIOR OF DISEASED AFFERENTS

Abnormal response behavior was encountered in all afferent categories studied in neuropathy. The main malfunction seen in all afferent classes was a limited ability to transmit trains of neural impulses (i.e. orderly and precisely timed sequences of neural signals). This will be described for RA and SAI units which underlie fine touch and which are normally the most frequently encountered types of afferents.

Figure 7 shows the response behavior of a typical normal RA unit (left) and a typical example of an abnormally behaving RA unit recorded in a diabetic nerve (the same phenomenon is also seen in the Guillain-Barré Syndrome). Normal RA units typically respond with a burst of discharges when the skin is indented and once more when the stimulus is removed from the skin, as shown in the bottom record (see also, figure 4, bottom left). Normal RA units also display distinct dynamic sensitivity, which means that they are very sensitive to the velocity of skin indentations: with faster indentation the interval between discharges shortens and/or more impulses are generated. This is illustrated in the upper 3 records in figure 7 (left), during the on-phase of skin indentation. On the right, is an abnormal response. Notice that this afferent generated only one action potential when the skin was rapidly indented (middle record) and no response when the skin was indented more slowly (upper record) or when the stimulus was removed from the skin (bottom record). The unit is likely to be connected to a Meissner end organ (which is the morphological correlate of normal RA units, see figure 2), but the afferent has lost

its dynamic sensitivity (which is the ability to respond to the velocity of skin indentation, upper record) and its ability to conduct more than one action potential. This may very well impair fine discrimination and can explain why these patients had difficulties perceiving the onset and end of a stimulus, as well as localizing the site of touch in the hand.

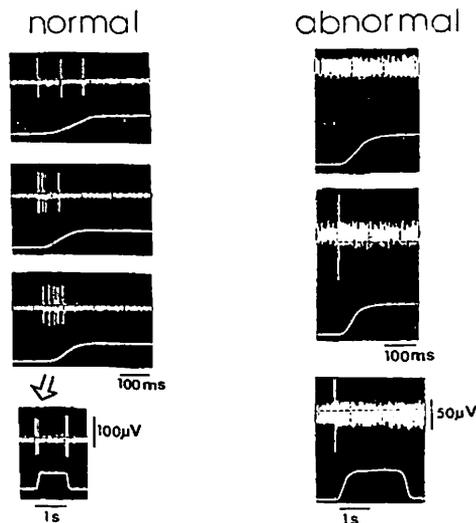


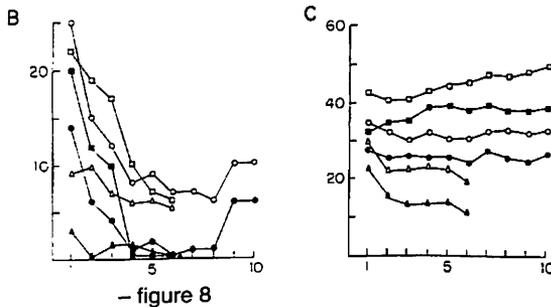
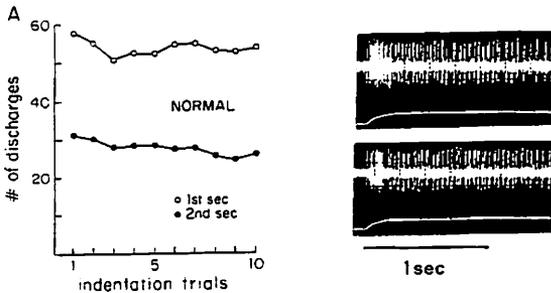
figure 7

Figure 8 shows an example of a type of abnormality seen in slowly-adapting units. This is fatigue, defined as a decreased responsiveness to repeated stimulation.

Normal afferents show little or no fatigue with our testing paradigm (Mackel et al., 1985). This is shown in figure 8A. It can be seen that the curves in the graph are more or less flat over the indentation trials (abscissa), which means that the afferents repeatedly and faithfully transmit the signal. On the right are examples of discharge behavior during the first and last (tenth) indentation trials. They are almost identical, indicating absence of fatigue. In B, are recordings obtained from diabetic SAI units. Notice the troughs which develop after one or two indentation trials. They indicate fatigue: the afferents, unlike normal, are unable to respond faithfully to the stimuli. C shows examples of afferents that were also recorded in diabetic nerve, but behaved like normal (indicated by the more or less flat curves over indentation trials). This illustrates what was pointed out earlier, namely that normally and abnormally behaving units are inter-

mingled in neuropathy, because not all nerve fibres are affected by the disease at the same time (the process of degeneration is usually gradual).

Clinically, the occurrence of fatigue has relevant consequences for the application of clinical tests at the bed side. Since fatigue can also occur in normal afferents (from skin, muscle and joints), it is important to sufficiently space the application of sensory stimuli (touch, vibration, pin prick, muscle stretch) in time, in order to allow the sensory pathway to recover (to avoid fatigue, test interval should exceed 3-4 seconds. In disease they should exceed at least 10 seconds). The same caution applies to tests of cutaneo-muscular reflexes (e.g. abdominal, plantar, cremaster reflexes): fatigue in the skin afferents will weaken or abolish the motor response.



Another abnormality recorded in slowly-adapting units (SAI, SAII, SA) was reduced static discharge during the sustained, plateau phase of first trial skin indentations. The occurrence of low static discharge is shown in figure 9 (bottom) for Guillain-Barré patients, but it was also seen in diabetics. Notice that the lower histogram obtained from patients is shifted to the left, to lower discharge frequencies. The filled symbols indicate that these low discharges were obtained in patients with marked symptoms and this was significantly different from normal and mild Guil-

lain-Barré. Loss of static sensitivity, as well as fatigue, will limit the patients' ability to discriminate the intensity and duration of a tactile stimulus!

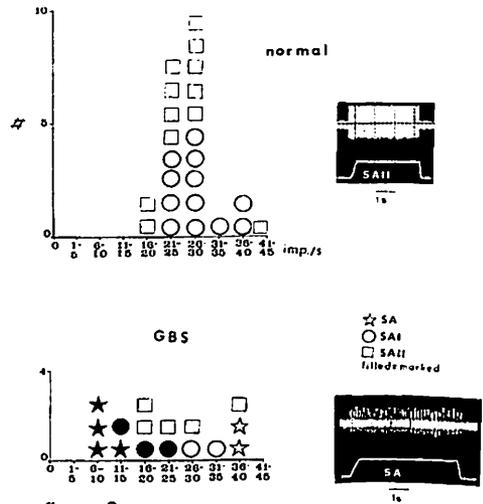


figure 9

Another clinically relevant abnormality was the occurrence of spontaneous activity in the nerves of patients who reported paraesthesiae in the hands. Spontaneous activity is activity that is generated in the absence of a stimulus (note that normal sensory nerves are silent at rest). Spontaneous activity is likely to be the physiological basis of paraesthesiae and chronic pain. Examples of spontaneous activity are illustrated in figure 10. It can be seen that the activity either occurs as intermittent high-frequency discharge bursts (upper trace) or as more continuous, regular unitary discharges (lower trace).

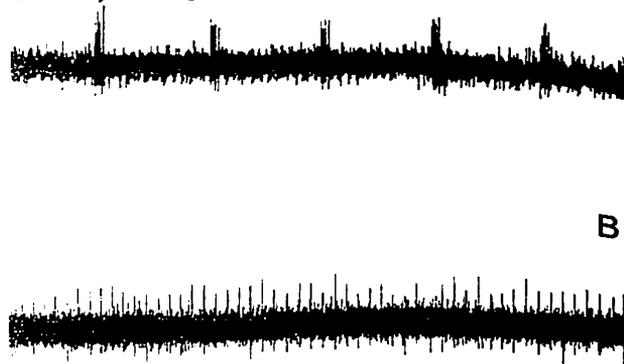


figure 10

Spontaneous activity can be generated anywhere along the course of a sensory (or motor) nerve fibre, at mid-axon or in the dorsal root ganglion. In either case, it can be recorded because the nerve fibre conducts the activity in both directions, orthodromically and antidromically. Spontaneous activity is believed to reflect instability of the resting membrane potential of the axon and drugs that stabilize the membrane potential may, therefore, prove beneficial for the treatment of paraesthesiae (or motor fasciculations).

Altogether, the data showed that in disease where there are abnormal sensations, the neural code is disrupted. At least 30% of the nerve fibre population has to malfunction before clinical deficits become obvious, reflecting that there is a considerable amount of redundancy (and plasticity) in somatosensory pathways. The abnormalities illustrated in the present review have in common that the nerves are no longer able to transmit electrical signals as they normally do.: Some types of nerve fibers (e.g. RA) transmit only one signal instead of a burst of signals, other types of nerve fibers (SAI) fatigue or (SAI, SAI, PC) stop the transmission of information despite the fact that the stimulus is still activating the sensor. Finally, it was also shown that diseased nerves can generate activity in the absence of a stimulus. It is easy to imagine that these transmission problems have functional consequences and impair the sensation in the hand and the use of the hand.

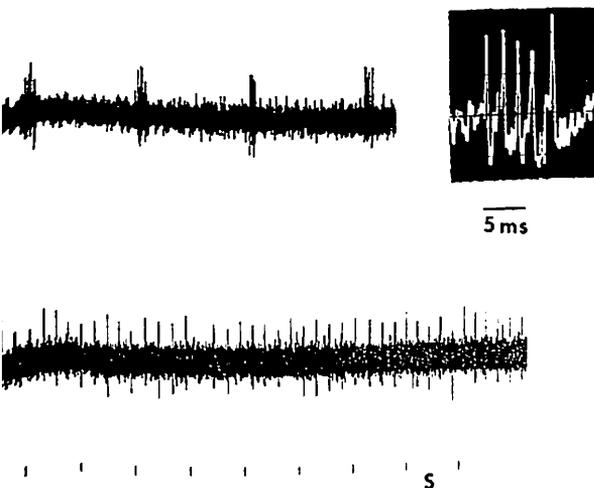
The limited ability of diseased afferents to transmit trains of action potentials is probably of axonal origin and reflects morphological (struc-

tural) and/or metabolic (functional) changes in nerve. This limited ability resembles an axonal phenomenon called activity-dependent conduction block. Here, activity in nerve is suppressed by its own preceding activity: the early activity produces an intermittent conduction block. This phenomenon is believed to be brought about by activation of the electrogenic sodium pump (Bostock and Grafe, 1985) and clinical attempts have been made (Kaji et al., 1990) to reverse the block by inhibiting the pump pharmacologically (using cardiac glycosides, such as digitalis or ouabain).

CONCLUSIONS

Microneurography is a technique which is very sensitive and selective and has enabled us to learn the basic neural codes that underlie the sensation of touch in the human hand. We also have a good idea of what happens to the code in nerve disease and what could underlie the symptoms that the patients report. Because of its high sensitivity microneurography can provide insight into details of nerve malfunction that are not accessible to more conventional electrodiagnostic procedures. As such it can greatly help interpreting clinical problems and the outcome of routine electrodiagnostic tests. Because of its sensitivity it can also detect nerve disease subclinically, allowing an early start of therapy.

Microneurography is best used as a basic research tool to study fundamental mechanisms of nerve function. The technique is too time-consuming and too difficult to apply on a routine clinical basis. As a research tool it allowed study of mechanisms which have, heretofore, only been accessible to experimental animal studies or nerve biosies in vitro. Since the mechanisms can now be directly studied in alert human subjects, the gap between basic and clinical neuroscience can be bridged. Furthermore, the general agreement between findings in humans and data from experimental animal work supports the use of animal models for interpreting human nerve disease. Obviously, the unique advantage of microneurography is that the data are obtained in conscious and cooperating human subjects and patients and, thus, can be directly correlated with the outcome of clinical tests. This will provide the scientific foundation that had long eluded early investigators in the field and it will greatly help interpreting clinical problems. The fact that much is currently known about the basic function and malfunction of human nerve will open, in the future, the doors for studying the effects of therapy



(such as pharmacotherapy and rehabilitation techniques) on the restoration of the neural codes and, ultimately, the restitution of function.

REFERENCES

1. Bell C., *The Hand*. William Pickering, London, 1833.
2. Bostock H., Grafe P. Activity-dependent excitability changes in normal and demyelinated rat spinal root axons. *J. Physiol.* 365, 239-257, 1985.
3. Brink E.E., Mackel R. Sensorimotor performance of the hand during peripheral nerve regeneration. *J. Neurol. Sci.* 77, 249-266, 1987.
4. Brink E.E., Mackel R. Time course of action potentials recorded from single human afferents. *Brain* 116, 415-432, 1993.
5. Dyck P.J., Thomas P.K., Griffin J.W., Low P.A., Poduslo J.F. (editors). *Peripheral Neuropathy*. Third edition. Vol. 1/2, W.B. Saunders, Philadelphia, 1993.
6. Hagbarth K.-E., Torebjörk H.E., Wallin B.G. Microelectrode explorations of human peripheral nerves. In Dyck PJ et al. (editors): *Peripheral Neuropathy*, Vol. 1, W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 658-671, 1993.
7. Kaji R., Happel L., Sumner A.J. Effects of digitalis on conduction variables in patients with multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 28, 582-584, 1990.
8. Mackel R. Human cutaneous mechanoreceptors during regeneration: Physiology and interpretation. *Ann. Neurol.* 18, 165-172, 1985.
9. Mackel R. What can microneurography tell the clinician about nerve regeneration and disease? In Struppler A. and Weindl A.: *Clinical Aspects of Sensory Motor Integration*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1987, pp. 324-331.
10. Mackel R. Conduction of neural impulses in human mechanoreceptive cutaneous afferents. *J. Physiol.* 401, 597-615, 1988.
11. Mackel R. Properties of cutaneous afferents in diabetic neuropathy. *Brain*, 112, 1359-1376, 1989.
12. Mackel R., Kunesch E., Waldhör F., Struppler A. Reinnervation of mechanoreceptors in the human glabrous skin following peripheral nerve repair. *Brain Res.* 268, 49-65, 1983.
13. Mackel R., Brink E.E., Wittkowsky G. Properties of cutaneous mechanosensitive afferents during the early stages of regeneration in man. *Brain Res.* 329, 49-69, 1985.
14. Mackel R., Brink E., Jorum E., Aisen M. Properties of cutaneous afferents during recovery from Guillain-Barré syndrome. *Brain*, 117, 169-183, 1994.
15. Moberg E., Aspects of sensation in reconstructive surgery of the upper extremity. *J. Bone Joint Surg.* 46A, 817-825, 1962.
16. Mountcastle V.B., Talbot W.H., Kornhuber H.H. The neural transformation of mechanical stimuli delivered to the monkey's hand. In de Reuk AVS and Knight J (editors): *Touch, Heat and Pain*. Ciba Foundation, Churchill, London, 1966, pp. 325-345.
17. Sunderland S., *Nerves and Nerve Injuries*. Churchill Livingstone, London, 1978.
18. Vallbo A.B., Hagbarth K.-E., Torebjörk H.E., Wallin B.G. Somatosensory, proprioceptive and sympathetic activity in human peripheral nerve. *Physiol. Rev.* 59, 919-957, 1979.
19. Vallbo A.B., Johansson R. Properties of cutaneous mechanoreceptors in the human hand related to touch sensation. *Human Neurobiology* 3, 3-14, 1984.
20. Waxman S.G., Kocsis J.D., Stys P.K. (editors). *The Axon*. Oxford University Press, New York, Oxford, 1995.

LEGENDS

Figure 1: Innervation of the hand (A) and internal architecture of a nerve (B, C). A, the skin on the volar aspect of the hand is innervated by the median (left) and ulnar (right) nerves. B, schematic illustration of the inside of a nerve trunk. Notice the fascicular arrangements. C, section through one fascicle. Each identifiable circle is a single myelinated nerve fibre (approximate diameter 10 μ m).

Figure 2: Normal sensory compound action potentials (CAP, oscillographic records) recorded in response to electrical stimulation of digital nerves. The CAP corresponds to the A-alpha component of the nerve fibre spectrum. One CAP was recorded with electrodes located on the skin surface (upper left), the other CAP with an electrode that was located inside a nerve fascicle (upper right). Numbers (x 32 and x 250) refer to the number of averaged sweep that are necessary for improving the signal-to-noise ratio. Notice the additional, slower-conducting components (A β , 30 m/sec) that can be recorded intrafascicularly. Underneath are schematically illustrated the components of the entire nerve fibre spectrum (A-alpha, A- β and C-fibre volleys).

Also shown are the sensory modalities that underlie the components. Underneath the volleys are schematic recordings of various types of single unit activity. The single unit activities are the building blocks of the mass response. The morphological correlates underlying the sensation of touch are also indicated, together with schematic examples of discharges in response to indentation of the skin (bottom trace). For further information, see text.

Figure 3: Schematic illustration of the microneurographic approach for recording single unit activity in a nerve fascicle and for intraneural microstimulation of single nerve fibres.

Figure 4: Normal distribution of receptive fields in the hand (left) and relative distributions of the receptive fields of the four types of afferents which innervate the skin in the hand (see text). Notice, the proximo-distal differences in concentration densities (RA, SAI). Also shown are examples of recordings obtained from a rapidly adapting (RA, bottom left) and a slowly adapting (SAI, bottom right) sensory nerve fibre. The traces below the recordings reflect the indentations of the skin. Calibrations: s, second. N, Newton.

Figure 5: Afferent samples studied in normal nerves, neuropathy and after nerve injury. The histograms reflect the frequencies with which different types of sensory nerve fibres were encountered during microelectrode explorations of nerve. Notice that the samples and frequencies of occurrence of various types of nerve fibres encountered in the neuropathies studied were comparable to normal, while the samples obtained after nerve injury were different from normal. Shaded areas refer to the percentages of nerve fibres which behaved abnormally to touch (see text for further explanations).

Figure 6: Location of reinnervated receptors (left) and frequency of occurrence of receptor types (right) in relation to goodness of clinical recovery.

Figure 7: Normal and abnormal responses of single RA type nerve fibres to skin indentation. Notice the sensitivity of a normal unit to changes in indentation velocities (compare the slopes of the traces underneath the recordings). Diseased nerve fibres lack this sensitivity and generate only one impulse. Notice also that the diseased nerve fibre generated no impulse when the stimulus was removed from the skin (compare bottom records). Upper traces in the insets are the microneurographic recordings, lower traces indi-

cate the skin indentations. Calibrations: s, second.

Figure 8: Examples of discharge behavior of SAI units to repeated indentations (abscissae) of the skin. The skin was indented ten times, every 3-4 seconds for 2 seconds. A, normal afferents, showing no fatigue. B, recordings from diabetic afferents displaying fatigue. C, recordings from diabetic afferents displaying no fatigue. Open circles, number of discharges during the first second of indentation. Closed circles, number of discharges during the second second of indentation.

Figure 9: Response behavior of slowly-adapting afferents during sustained indentations of the skin. Notice the lower discharge frequencies (impulses/second) recorded from nerve fibres of patients who suffered from the Guillain-Barré Syndrome. Marked refers to patients with marked symptoms. Symbols indicate various types of slowly-adapting afferents. The oscillographic insets (compare top to bottom record) visualize the lower discharge rates recorded in disease.

Figure 10: Patterns of spontaneous activity recorded in the nerves of patients who suffered from paraesthesiae in the hands. A, regular high-frequency bursts (see inset) of activity. B, regular, unitary discharges.

Augmentin TRADE MARK

LA MAITRISE DE A à Z



BEECHAM

*SmithKline Beecham Pharma s.a.
rue du Tilleul 13 - 1332 Genval*

VIGNETTE HISTORIQUE

KURIOSSES AUS VERGANGENEN ZEITEN:

ABC DER LANDÄRZTLICHEN PRAXIS

GEORGESTHEVES
63, Rue de Luxembourg
L-8140 Bridel

Unlängst blätterte ich im Büchermachlaß meines verstorbenen Vaters, des Zahnarztes Aloyse Theves (1917-1957) und stieß dabei auf das ABC der landärztlichen Praxis. Dieser „Leitfaden der Taktik und Praktik für Land- und Kleinstadtärzte“ wurde von Dr. med. Meyer im Jahre 1910 „aus eigener und langjähriger Erfahrung mehrerer Kollegen“ zusammengetragen. Manche dieser Ratschläge, von denen ich eine kleine Auswahl vorstellen möchte, haben nur mehr historischen Wert. Sie vermitteln einen Einblick in die Berufsverhältnisse des Arztes zu Beginn des 20. Jahrhunderts, wie sie wohl auch hierzulande anzutreffen waren. Andere wiederum haben heute noch eine gewisse Gültigkeit.

Aufgabe des Arztes im Verkehr mit den Kranken: „Es ziemt dem Arzte auch in folgendem dem Kranken zu Gefallen zu leben: in der Art der Besuche und des Eintretens, in Gesprächen, in körperlicher Haltung, Kleidung, Haartracht, Nagelpflege, Gerüchen...“ Hipp. Epidem VI., 4.g.

Automobil: Erst in den letzten Jahren hat sich das Automobil als Beförderungsmittel in der ärztlichen Praxis Eingang verschafft. Seine Vorzüge sind: Zumeist rasches Inbetriebsetzen (im Gegensatz zu dem oftmals zeitraubenden Anspannen des Pferdefuhrwerkes), rasches Fortkommen, schnelles Herbeieilen bei Unglücksfällen, ... die Unabhängigkeit von Unzuverlässigkeiten (Lahmheit, Ermüdung, Krankheit der Pferde) beim Pferdefuhrwerk, der Wegfall der Unterhaltskosten bei Nichtbenützung und die relativ geringen Betriebskosten bei glücklicher Wahl der Marke und des Fahrers ... Nachteile: Erschwerte bzw. unmögliche Benutzung während eines schneereichen Winters ... unbere-

chenbares Versagen auf offener Strecke durch Defekte an den Pneumatiks oder am Motor, seelische Aufregung bei schneller Fahrt in verkehrs- und kurvenreichem Gelände ... häufiger Ärger mit Maschinendefekten und dem gefürchteten Chauffeur, starke Verschmutzung und Verstaubung der Kleider ... persönliche Lebensgefahr fast in jedem Moment der Fahrt (Versagen der Steuerung, der Bremse, Explosion des Benzins ...). ... Erbitterung der Bevölkerung, die in den Automobilfahrern gern Geldprotzen und Störenfriede sieht usw. ... Das Selbstfahren ohne Chauffeur schafft manche Nachteile ... Der selbstfahrende Arzt hat zumeist gar nicht die Zeit, den Wagen vor und nach der Fahrt genau durchzusehen, und so werden oft kleine Nachhilfen unterlassen, die der den Wagen täglich bedienende Chauffeur leichtlich gesehen und besorgt hätte. Es ist auch nicht jeden Arztes Sache, die mancherlei seelischen Erregungen während der Fahrt durchzumachen und bei dem Kranken angekommen sofort seine Gedanken in ruhiger Weise auf den Krankheitsfall zu konzentrieren ... Einige Ärzte haben bei der Anschaffung eines Autos ihren bisherigen Kutscher in der Fabrik für die Besorgung des Wagens und das Fahren ausbilden lassen ... Das Beibehalten eines Kutschers empfiehlt sich auch da besonders, wo man das Pferdewerk nicht völlig aufgeben mag und kann (wegen des Winters, in stark gebirgiger Gegend, zur Aushilfe während der häufigen Reparaturen des Autos).

Arztwechsel: findet statt aus guten und wohl noch häufiger aus frivolen Gründen. Oft genügt, daß der oder besonders die Patientin sich über den Arzt ärgert (vielleicht, weil er sie auf die Schädlichkeit einer geliebten Gewohnheit aufmerksam macht), damit der Arzt wiederum dadurch geärgert wird, daß man seinen Konkurrenten herbeiholt. Das Bewußtsein, daß ein Arzt mehr ist als ein Schuster oder Schneider, den man nach seinem Angebot beurteilt, geht leider mehr und mehr verloren.

Jeder Arzt ärgert sich über seine Abschaffung (es sei denn, daß er lästige und nicht oder wenig lukrative Leute los wird); der eine mehr über den Ausfall, der andere mehr über seine Zurücksetzung und Unterordnung unter einen anderen. Zum Troste kann er oft sagen: heute mir, morgen dir, und was er nicht fertig brachte, wird der andere auch nicht fertig bringen, da wir doch alle mit Wasser kochen. Es sei denn, daß gerade im Moment gewechselt wird, wo die Krankheit oh-

nehin zum Besseren umschlägt, dann hat natürlich der neue Arzt Recht.

Um die Pille zu überzuckern, haben ärztliche Vereine bestimmt, der neue Arzt solle dem früheren wenigstens Mitteilung machen; doch diese Bestimmung wird nicht eingehalten und ist nicht durchführbar. Nur befreundete oder höchstens einander indifferente Ärzte befolgen sie.

Behält aber der Vertreter einen Kranken, dann sollte er stets darauf halten, dem Beraubten wenigstens Mitteilung zu machen; sonst liegt ein Bruch des Vertrauens vor, das der Arzt seinem Vertreter dadurch, daß er ihn erwählt, zeigt hat! ...

Der Arztwechsel und der Umstand, daß dabei so häufig der schlechtere Mann die Oberhand hat – denn was versteht das Publikum von den maßgebenden Qualitäten des Arztes? – ist eine der bittersten Seiten des Berufs. Hat schon Hippokrates gesagt: Wer die Leute am meisten am Narrenseil führt, den bewundern sie am meisten, so können wir nicht erwarten, daß es heutzutage besser ist.

Besuche: Es darf als Regel gelten für landärztliche Taktik: viele Besuche zu mäßigem Satz sind willkommener als weniger Besuche zu hoher Taxe, obwohl es dasselbe sein dürfte. Landmann und Landarbeiter sind nämlich bald verschwenderisch, bald sparsam mit Konsultationen, weil bald ängstlich oder indolent. Der letztere gibt uns oft vernachlässigte Fälle und steigert nun noch seine Ansprüche an den Arzt, zahlt aber auch gern, wenn er Erfolg sieht, besonders in chirurgischen Fällen. Der ängstliche kommt lieber 10mal statt einmal und will – so scheint es manchmal – für den stärkeren Umsatz in Konsultationen und Verordnung Abschlag haben!

Handwerk: Kluge Ärzte fangen heute an, ihre Söhne nicht, wie früher üblich, dem ärztlichen Berufe zuzuführen, sondern sie bei Zeiten ein Handwerk lernen zu lassen. Der Talmud hat dafür eine klassisch schöne Stelle: „Wer seinen Sohn kein Handwerk lernen läßt, erzieht ihn zum Straßenräuber“. Immer noch hat das Handwerk einen goldenen Boden, besonders wenn es sich mit dem erforderlichen Betriebskapital vergesellschaftet findet. Und das ist mäßig gegen die Ansprüche des ärztlichen Studiums, der ärztlichen Praxis. Man rechne nur einmal im Überschlag den Eltern hoffnungsvoller Studenten der Medizin vor, wie gewaltig der Ausbildungskostenun-

terschied wird, wenn man alle ungünstigen Chancen außer Rechnung läßt! ... Jedoch das Wort des Talmud: „Der gemeine Mensch will immer hoch hinaus“ gilt heute mehr als jemals. Ist der Arzt nach Gladstones Meinung der berufene Führer des Volkes, so ist er als Pionier gegen Vorurteile der Mann an der rechten Stelle.

Heirat: Heiraten ist Geschmacks-, Vermögens-, Anschauungssache. Also stellen wir mit Paulus das Heiraten jedem frei: Das bessere, das Zölibat, ist für den Arzt gerade Scylla und Charybdis zugleich, obgleich dabei unzweifelhaft der ärztliche Beruf gewinnt. Das ärztliche Gewerbe benötigt aber häufig die „Gehilfin“. Auch hierin kann „Mann und Frau eins“ werden und zwar mit großem Gewinne. Wer also nicht ein ganzer Mann sein kann, weil er zu sehr Mensch, der heirate dann doch lieber, wegen der zahllosen Klippen des Zölibats. Es ist doch etwas eigenes um „ein schönes Kind“. Ärzte und Künstler sind Kenner in der Tat, Ärzte intimere Kenner noch als Künstler, wenn sie Geschmack haben! Und die schönen Kinder sind nicht immer bei den oberen 10.000 zu finden.

Kurpfuscher: Der ärztliche Stand im ganzen sowie der einzelne Arzt ist immer mitbeteiligt mit dem Publikum, wenn das Kurpfuschertum und der Kurpfuscher hochkommt! ... Wir möchten definieren: „die Kurpfuscherei ist eine gegen irgendwelchen Entgelt geleistete scheinärztliche Hilfe“. Ohne Entgelt kann sie sogar Menschenpflicht sein oder Nachbarnpolitik werden, das heißt Nächstenhilfe sein, also noch nichts Verdammliches. Wird ärztliche Hilfe zu schwer zu erlangen, oder zu teuer, oder ist sie etwa erfolglos, so ist dem Kurpfuscher der Boden gegeben! ... So sehen wir denn in buntem Gemisch in Konkurrenz mit dem staatlich geprüften Arzt: Geistliche, Lehrer, Heilgehilfen, Wärter, Schäfer, alte Weiber. Die einen haben ihre Kunst einem Heilkünstler abgesehen, die anderen huldigen aus eigenem Antrieb dem heutigen Tages sehr beliebten Sport! ... Es ist ein Gesetz, daß man durch Kampf gegen den Kurpfuscher ihn nur lebensfähiger macht. Alles hat seine Zeit, so auch der Kurpfuscher. Zudem gehört die Erscheinung des Kurpfuschers zu den bekannten Epipsychosen.

Patient und Arzt im Verhältnis zueinander: Das idealste aller möglichen Verhältnisse zwi-

schen beiden ist jedenfalls, wenn beide miteinander alt werden! ... Dies Verhältnis ist auch zugleich das beste Zeugnis für Charakterbildung und Leistungen beider. Dies Verhältnis ist aber selten genug. Heut gehen Patientenwechsel und Arztwechsel nebeneinander her. Darum ist es unserer Meinung nach geboten, immer mit diesem Wechsel zu rechnen. Ja, aus kurativen Gründen ist es unter Umständen geradezu geboten, den Wechsel selber auszuführen. Man verliert zwar den Patienten, aber gewinnt an Objektivität. Der Erfolg dieser Art von Kur ist nicht momentan. Wir verzeichneten etwa 10 solcher Fälle und immer waren es unsere lieben Frauen in der Praxis, denen der Wechsel wohl tat.

PRAKTIKEN DES ARZTES:

Aderlaß: Seit der biologischen Erkenntnis, daß eine fehlerhafte Beschaffenheit der Blut- und Säftemaße den Hauptanlaß für das Entstehen akuter und chronischer, lokaler und allgemeiner Gesundheitsstörungen abgibt, ist auch der alte Aderlaß wieder zu Ehren gekommen und wird von den Ärzten bevorzugt, die die jeweilige Krankheit nicht lediglich durch die Brille des Bakteriologen ansehen. Die Technik ist einfach und erfordert ein spitzes Bistouri, ein Waschbecken und Verbandzeug. Durch Druck am Oberarm (Bizeps) wird die vena mediana zur Anschwellung gebracht und durch Längsschnitt geöffnet. Bei starkem Fettpolster kann ein vorheriges Durchpräparieren der Haut und des Fettgewebes nötig werden. Man läßt je nach Bedarf 200 bis 400 g Blut ausströmen und muß bisweilen noch durch seitlichen Zug die Austrittsstelle offen zu halten suchen. Bei Nachlaß des seitlichen Zuges hört das Ausströmen des Blutes gewöhnlich von selbst auf, sonst genügt ein schwacher Druck mit Verbandgaze. Nach Stillstand der Blutung, Verband wie bei jeder sonstigen Wunde. Die früher angewandten komplizierten Aderlaßschnäpper, Binden und Drücker sind obsolet und entbehrlich, ja wegen der schwierigen Reinigung geradezu bedenklich.

Eßlöffel und Maße der einzunehmenden Arznei lasse man sich vorher zeigen. Gewöhnlich sind die Begriffe über die Größe eines Eßlöffels, der 15 g fassen soll, ziemlich verworren. Das Publikum nimmt den Löffel meist zu klein und benützt kleine Suppen- und Kinderlöffel, noch dazu unvollständig gefüllt, als Eßlöffel. Wo nicht ausreichende Eßlöffel vorhanden sind, verordne man p. dosi 2 Eßlöffel. Der vorsichtige Patient – und das sind die meisten unter dem

Zwange der Furcht, sich nicht durch „Gifte“ zu schaden – nimmt dann ohnehin nicht zu viel.

Wasseranwendung ist bei Krankheiten ein zweischneidiges Schwert für den Arzt. Er kann ziemlich sicher sein, einen Patienten zu verlieren, wenn er allzu heroisch auf deren Anwendung (kalte Umschläge, kalte Abreibungen, Duschen usw.) drängt. Gemeiniglich ist der Durchschnittspatient ziemlich wasserscheu und setzt allen solchen Verordnungen gern passiven Widerstand entgegen. Wer aber aus Prinzip oder Neigung für ausgiebige Wasserprozeduren inkliniert, gehört gewöhnlich zu den hartnäckigen Kneippjüngern, oder Natur-, Wasser- und Luftfanatikern, die ohnehin für den Arzt verloren sind, oder zu den Hypochondern, von denen der beschäftigte Arzt ebenso wie von hysterischen Weibern die Hand läßt, wenn er seine Seelenruhe und seine gute Laune für den Beruf nicht verlieren will.

Rad als Beförderungsmittel: Das billigste Beförderungsmittel für die Praxis ist, von des Schusters Rappen abgesehen, das Rad. Ein gutes Rad ... bleibt bei einigermaßen vernünftiger Behandlung 4 Jahre, auch 6 Jahre und länger, brauchbar. ... Das Rad ist für den Erfahrenen bei allen Wettern verwendbar und fast auch auf allen Wegen ... Instrumente lassen sich sehr wohl mitführen, selbst Koffer im Gewichte von 20 bis 30 Pfund; sie werden am besten auf einem Gestell über dem Hinterrade befestigt. Ein Nachteil des Rades ist es, daß es das bevorzugte Beförderungsmittel der Arbeiter, neuerdings auch der Feldarbeiter, der Bäcker und Schlächter ist. Indem der Arzt es benutzt, stellt er sich in den Augen des Publikums mit jenen in die gleiche Linie ... Er kann sich davor retten, indem er sich und sein Rad immer sehr kokett hält oder indem er Dreirad fährt. Dies hat auch den Vorteil, daß es vor Unfällen noch sicherer ist als das Zweirad. ... Noch einen anderen Weg gibt es, um sich der Gleichstellung mit dem Handwerksmann, der per Rad zum Ort seiner Arbeit eilt, zu entziehen: man wählt ein Motorrad. Damit verliert man ein gutes Teil der Unabhängigkeit und Selbstgenügsamkeit, die das mit eigener Kraft bewegte und im Stande gehaltene Fahrzeug verleiht. Wer nicht am Platze einen Mechaniker hat, der den Motor gründlich versteht, lasse sich auf kein Motorrad ein, denn er kann nicht mit Sicherheit darauf rechnen, daß er ihn allein mit allen seinen Tücken zu meistern lernt; und wenn er's

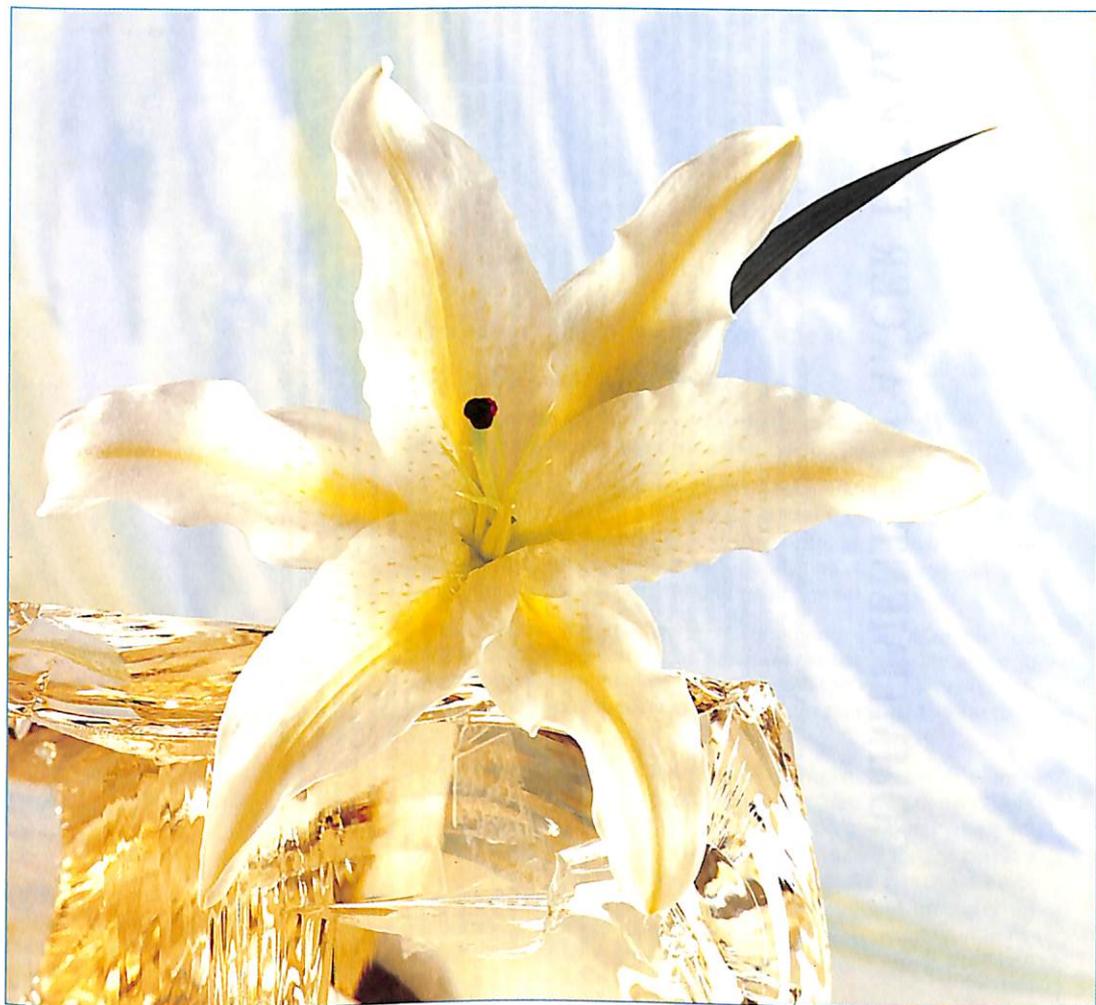
lernt, hat er meist mit Öl beschmutzte oder durch scharfe Seifen ruinierte und mit Verletzungen verzierte Finger. ... Das gewöhnliche schwere Motorrad kann nur von einem Athleten fortbewegt werden, wenn die Maschine streikt. Es sind deshalb dem Arzt die leichten Motorräder (30 bis 35 kg), die gelegentlich etwas Mithilfe verlangen, aber dafür auch ohne Motor fortbewegt werden können, zu empfehlen. ... In neuerer Zeit ist man in Ärztekreisen mehr und mehr vom Motorrad abgekommen. ... Es ist für uns Ärzte unbedingt erforderlich, mit frischem Geist und ruhiger Hand zu unseren Kranken zu kommen. ... Ein Motorrad ist höchst angenehm im Vergleich zum Motorrade. ... Auch imponiert der Wagen, worauf verschiedene Kollegen großen Wert legen, mehr als ein Motorrad.

Reitpferd als Beförderungsmittel: Dies Beförderungsmittel bleibt für den Landarzt, der das Reiten als Sport und Kunst zu treiben gewohnt ist, das einfachste, schnellste, gesündeste, mannhafteste und also auch das billigste Mittel. ... Außerdem hat man am Fößlein ... immer ein Wesen „an der Hand“ und als Gesellschafter bei Nacht und Nebel, das unter einem tierliebenden Reiter wie ein anderes „Ich“ ihn leitet und begleitet. ... Für große Landpraxis ist das Pferd unersetzlich.... Das Reitpferd kostet jährlich ca. 1/10 der Gesamteinnahme, das Vollgespann dagegen fast 1/5 - 1/4.

Wirtshaus: Für den jungen Anfänger bietet der Besuch eines frequentierten Wirtshauses manche Vorteile, besonders wenn er sich einem Stammtisch angliedern kann. Der geschäftige Wirt und die Tafelrunde sorgen dann gern für Propaganda. Besonders gut macht es sich auch, wenn der junge Arzt des öfteren abends beim Stammtisch fortgeholt wird, was er ohne sonderliche Mühe durch den Trick erreichen kann, Boten oder Kassenpatienten um die Stammtischstunde zu bestellen; ein geschultes Personal kann ihm dabei sehr zur Hand gehen. Der Arzt in höheren Semestern vermag solcher Tricks leichtlich zu entraten, besonders wenn er einsehen gelernt hat, daß die Bilanz hierbei mit einem Minus an Wohlbefinden, Gesundheit und Bargeld abschließt.

Bibliographie: ABC der landärztlichen Praxis. Versuch eines Leitfadens der Taktik und Praktik für Land- und Kleinstadtärzte. In 2. Auflage besorgt von Dr. med. Meyer, Bernstadt i. S., Benno Konegen Verlag, Leipzig, 1910.

ELVORINE®



COMMITMENT TO CANCER THERAPY

ELVORISSE®, celtiv levolfinas (s, ad) 7,5 mg, 25 mg, 50 mg ac. levofolinate. • **FORMES, VOIES D'ADMINISTRATION ET CONDITIONNEMENTS** : Poudre pour soluté injectable à 25 mg/100 ml et 50 mg/100 ml. Comprimés à 7,5 mg, boîtes de 10 comprimés sans blister. • **INDICATIONS** : ELVORISSE est utilisé : - comme traitement de sauvetage lors d'administration de méthotrexate à dose élevée; il diminue la toxicité des inhibiteurs du métabolisme de l'acide folique qui agissent sur la dihydrofolate réductase. - Pour diminuer la toxicité et contrecarrer les effets liés à un surdosage involontaire par des inhibiteurs du métabolisme de l'acide folique. - Dans le traitement de l'hypofolémie et des anémies mégaloblastiques consécutives à une carence en acide folique, telles celles qui se produisent chez les patients atteints, pendant la grossesse, en cas de sprue et de carences alimentaires. Dans ce cas, il convient de poser le diagnostic étiologique de l'anémie avant d'instaurer le traitement. - En cas de carences en acide folique dues à l'utilisation de médicaments tels que le triméthoprime, le triméthoprime, la salarosalpyridine, la pyriméthamine. Une alimentation équilibrée et variée est également importante pour prévenir les carences en acide folique. • **POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI** : 1. **Traitement de secours lors d'un traitement au méthotrexate**. Il n'existe pas de données formelles quant à la dose de méthotrexate à partir de laquelle l'administration d'ELVORISSE s'avère nécessaire. La tolérance vis-à-vis de cet antagoniste de l'acide folique dépend de divers facteurs et est dès lors variable. N.B. Après un traitement au méthotrexate à une dose supérieure à 500 mg, il est admis qu'une protection à l'ELVORISSE est absolument nécessaire chez tous les patients. • **Traitement habituel (dose de méthotrexate < 100 mg/m²)** : Le traitement de secours débute habituellement 12 heures à 24 heures maximum après le début de la perfusion de méthotrexate. 3-7,5 mg/m² (per os, IM ou IV) d'ELVORISSE, toutes les 6 heures pendant 48 à 72 heures peuvent suffire lorsque l'on utilise de faibles doses de méthotrexate (< 10⁶ mg/m²). Pour suivre, le traitement protecteur jusqu'à ce que le taux sérique de méthotrexate soit descendu en dessous de 10⁻⁷ mol/l. • **Traitement intensif (dose de méthotrexate > 100 mg/m²)** : Lorsque les taux sériques de méthotrexate atteignent > 10⁻⁵ mol/l après 24 heures; > 10⁻⁶ mol/l après 48 heures; > 10⁻⁶ mol/l après 72 heures; le traitement de secours à l'ELVORISSE doit être plus intensif. La dose à administrer peut se calculer comme suit. **Calcul de la dose totale d'ELVORISSE** : ELVORISSE (mg) = 3 x méthotrexate (mg/l) x 0,76 x poids corporel (kg) x 0,37/10⁶. Méthotrexate (ng/l) = (méthotrexate (mol/l) x 0,37) / 10⁶ mol/l. Dans ce cas, ELVORISSE est administré toutes les 6 heures pendant la dose calculée selon la formule ci-dessus à été administrée 4 fois, on détermine à nouveau le taux sérique de méthotrexate, ce qui permet de calculer la nouvelle dose d'ELVORISSE. Cette opération est répétée jusqu'à ce que le taux sérique de méthotrexate soit descendu sous la limite critique de 5 x 10⁻⁶ mol/l. On ne dépassera pas la dose maximale de 1 g par prise (4g/24 heures). Outre l'administration d'ELVORISSE, il convient de prendre les mesures suivantes pour favoriser l'excrétion du méthotrexate : - alcaliniser l'urine (pH ≥ 7) avant d'administrer le méthotrexate. Ceci augmente la solubilité du méthotrexate et de ses métabolites; - assurer un débit urinaire de 1,8 - 2 l/m²/24 heures en administrant des liquides par voie orale ou par voie IV, les jours 2, 3 et 4 après l'administration de méthotrexate; - mesurer les taux plasmatiques de méthotrexate et de créatinine les jours 2, 3 et 4 après l'administration de méthotrexate. Ces mesures doivent être prises jusqu'à ce que les taux plasmatiques de méthotrexate soient descendus en dessous de 10⁻⁷ mol/l. N.B. Il n'est pas recommandé d'administrer simultanément un antagoniste de l'acide folique et du levofolinate car l'activité de l'antagoniste de l'acide folique peut être totalement annihilée. Lorsque des signes de toxicité se manifestent pendant un traitement par un antagoniste de l'acide folique, on arrête habituellement la médication et on instaura un traitement à l'ELVORISSE. 2. **Traitement en cas de surdosage en antagonistes de l'acide folique** : La dose d'ELVORISSE dépend de la dose d'antagonistes de l'acide folique administrés (cf. méthotrexate). En général, on administre 75 mg d'ELVORISSE, répétés en plusieurs prises sur une période de 12 à 24 heures, en IM, en bolus IV, en perfusion IV, ou per os, suivis de 6-7,5 mg IM, ou de 7,5 mg (1 comprimé) per os toutes les 6 heures pendant les 48 heures qui suivent. En cas de surdosage important au méthotrexate, la dose d'ELVORISSE sera égale à la moitié de celle du méthotrexate et elle sera administrée pendant la première heure. Le traitement sera poursuivi jusqu'à ce que le taux sérique de méthotrexate soit inférieur à 10⁻⁷ mol/l. Hypofolémie et anémie mégaloblastique consécutive à une carence en acide folique. Il est recommandé d'administrer une dose de 2,5 mg d'ELVORISSE par jour. Les besoins en acide folique sont de : Enfants jusqu'à 12 ans : 5-10 mg/kg/jour. Adultes : 400 µg/jour. **Préparation de la solution** : Après dilution dans 2,5 ou 50 ml, respectivement pour les flacons de 25 ou 50 mg d'ELVORISSE, on obtient une solution dont la concentration est de 10 mg/ml. ELVORISSE ne contient aucun conservateur. La poudre peut être dissoute au moyen des diluants suivants : chlorure de sodium à 0,9 %, bactériostatique (avec alcool benzylique), chlorure de sodium à 0,9 %, L'eau stérile pour injection n'est pas conseillée car la solution ainsi obtenue n'est pas isotonique. La solution d'acide levofolinate peut être diluée davantage, jusqu'à une concentration de 0,5 mg/ml ou de 5 mg/ml en utilisant une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou du glucose à 5 %. Les solutions destinées à l'usage parentéral doivent faire l'objet d'un contrôle visuel avant l'administration, afin de détecter la présence de particules ou d'une coloration. Si le volume à injecter dépasse 15 ml, il est recommandé de ne pas utiliser des solutions contenant un agent conservateur. • **CONTRE-INDICATIONS** : ELVORISSE est contre-indiqué en cas d'anémie pernecieuse et d'autres anémies mégaloblastiques consécutives à une carence en vitamine B12. Chez les patients présentant des troubles gastro-intestinaux tels que vomissements, sub-ileus et diarrhée, les comprimés ELVORISSE doivent être remplacés par des injections de ELVORISSE. • **EFFETS INDÉSIRABLES** : Les effets indésirables d'ELVORISSE sont rares. On a exceptionnellement fait état de réactions allergiques chez des patients recevant du mélange racémique d'acide folique. On n'a pas attribué d'autres effets secondaires à l'utilisation de l'acide levofolinate proprement dit. Pendant l'utilisation du produit comme traitement de sauvetage après administration de méthotrexate, on a surtout observé des vomissements, des somnolences, des nausées et des modifications de la fonction rénale. Les effets secondaires suivants sont moins fréquents : confusion, dermatite, diarrhée, dyspnée, gastrique, neuroptalmie et dysgueuse. On n'a rapporté qu'un seul cas de gastrite et de somnolence grave. Dans 20 % des cas d'insémination comme traitement de sauvetage, on a enregistré un taux de leucocytes inférieur à 2500/µl et, dans 7 % des cas, la numération des plaquettes était inférieure à 100 000/µl. L'acide folinate comme traitement de sauvetage n'a pas d'effet sur les tests histologiques anormaux associés à l'utilisation lors d'administration de doses élevées de méthotrexate, comme, par exemple, augmentation des transaminases sériques, de la bilirubine et de la créatinine. • **Déclaration** : sur prescription médicale. • **Date de dernière révision de la notice** : décembre 1995. • **Numéro d'enregistrement** : -42818373 (7,5 mg), -42818342 (25 mg), -42818341 (50 mg). • **Titulaire d'enregistrement** : AHP Pharma S.A., rue du Bosquet 15, 1348 Louvain-la-Neuve

MAC



LES PARALYSIES DU PLEXUS BRACHIAL 2^o édition

J.-Y. ALNOT et A. NARAKAS †

**Monographies du Groupe d'Étude de la Main, n° 21
Expansion Scientifique Française, 1995, 298 pages**

Il s'agit de la réédition adaptée du numéro 15 (1989) des Monographies du Groupe d'Étude de la Main. La nouvelle édition actualise les données de la première et traite en plus du traitement palliatif des séquelles des paralysies. L'ouvrage est très «chirurgical» i.e. bien structuré et très complet.

On débute par une série de chapitres sur l'anatomie du plexus brachial de l'enfant à l'adulte et de ses aspects chirurgicaux, pour passer plus loin, à l'étude détaillée des nerfs disponibles comme donneurs de greffe ou permettant des neurotisations.

La seconde partie traite de l'examen clinique et de l'étude systématique des lésions du plexus brachial. L'évidence de la nécessité d'une réparation microchirurgicale étant unanimement acceptée de nos jours, l'examen clinique répété tenant compte des aspects de la récupération précoce encadré par des méthodes d'exploration paracliniques modernes, permet de poser un diagnostic précis des lésions et de diriger ainsi une chirurgie réparatrice par greffe ou neurotisation endéans les 3 premiers mois.

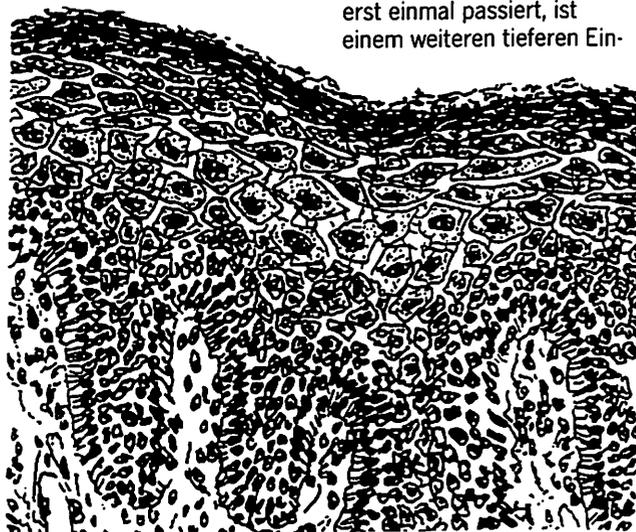
Les différents types de traumatismes et de lésions sont longuement discutés selon leur niveau et leurs aspects particuliers.

Après avoir évalué avec beaucoup de modestie les résultats obtenus par les réparations chirurgicales, on passe aux lésions

Die Haut – Transportorgan der Therapie

■ Die transdermale Medikation kann auf eine lange Geschichte zurückblicken. Schon dem aus der griechischen Antike bekannten Diachylon-Pflaster, einer Mischung von Olivenöl, Bleioxid und Wasser, wurde bei Anwendung auf der Haut ein sedativer Effekt zugeschrieben.

■ Die Hauptbarriere für alle Arzneistoffe stellt immer das Stratum corneum dar, das aus abgestorbenen, keratinisierten und dehydratisierten Epidermiszellen besteht. Zahlreiche Untersuchungen konnten jedoch nachweisen, daß durch die Hydratisierung der Hornschicht, so z.B. durch die Transpiration oder aber durch die Eigenschaften der Applikationsgrundlage, diese Barriere aufgeweicht und durchlässig werden kann. Dem



Vehikel einer Substanz kommt also ein entscheidender Einfluß auf die sich entwickelnde Bioverfügbarkeit zu.

■ Die neue Rheumon Lotio erfüllt darum alle Voraus-

setzungen für eine optimale topische Medikation: Die wasserreiche Lotiongrundlage substituiert den Flüssigkeitsverlust der dehydratisierten Zellen der Hornschicht. So ist die Voraussetzung für das lipophile Etofenamat gegeben, bei Kontakt mit der Hornschicht, rasch in diese zu diffundieren.

■ Wird so die Hornschicht erst einmal passiert, ist einem weiteren tieferen Ein-

dringen in das entzündete Gewebe weitgehend der Weg gebnet.

■ Rheumon Lotio ist aufgrund dieser Eigenschaften ein Fortschritt in der transdermalen Rheumatherapie.

Rheumon® Lotio

Rheumon Lotio - Zusammensetzung: 1 g Rheumon Lotio enthält 100 mg Etofenamat. **Anwendungsgebiete:** Weichteilrheumatismus, Muskelrheumatismus, Periarthropathia humeroscapularis, Lumbago, Ischialgie, Tendovaginitis, Bursitis, stumpfe Traumen und Sportverletzungen, Weichteilaffektionen bei Arthrosen und Spondylosen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Etofenamat, Flufenaminsäure und andere NSAR. Schwangerschaft, Stillende, Säuglinge und Kleinkinder. **Nebenwirkungen:** Selten Hautrötung, sehr selten Hautreizungen, die sich nach Absetzen rasch zurückbilden. **Handelsform:** 100 ml Flasche Emulsion

Anwendung: äußerlich. Apothekepflichtig

Für Luxembourg: Integral S.A., 95-99, rue de Strasbourg, Téléphone 48.56.56



TROPON
ARZNEIMITTEL
KÖLN

séquellaires vues sous leurs aspects fonctionnels et thérapeutiques. On abordera aussi le grave problème de la réinsertion sociale de ces patients souvent gravement invalides. Il s'agit le plus souvent d'hommes jeunes, ouvriers manuels, victimes d'accidents de moto.

Les auteurs terminent par une note d'espoir en rapportant les premiers résultats encourageants des réparations de lésions supraganglionnaires.

N. CALTEUX, Luxembourg

LA MAIN DU SPORTIF

Y. ALLIEU

MONOGRAPHIES DU GROUPE D'ÉTUDE DE LA MAIN, N° 20 EXPANSION SCIENTIFIQUE FRANÇAISE, 1995

Une cinquantaine de spécialistes de la main ont contribué à cet ouvrage, écrit sous la direction de Yves ALLIEU. Il s'agit d'un livre traitant d'aspects très divers, mais tous en rapport avec la pathologie de la main du sportif.

La publication se divise en quatre parties:

- Pathologie non spécifique de la main au cours de la pratique sportive,
- La main qui frappe,
- La main qui tient,
- La main locomotrice (du grimpeur et du gymnaste).

Les articles sont très méthodiques et bien illustrés. On y trouve de nombreux renseignements épidémiologiques et techniques, ainsi que des informations sur des pathologies sportives assez peu connues. Chaque catégorie sportive est représentée, du montagnard (gelures) jusqu'au joueur de pelotari à main nue, en passant par le plongeur de haut vol et le boxeur. Les auteurs exposent la pathologie spécifique à chaque pratique sportive et s'attardent longuement sur les aspects thérapeutiques.

Un livre de très grande valeur scientifique, à recommander aux chirurgiens de la main, aux médecins du sport et aux kinésithérapeutes.

N. CALTEUX, Luxembourg

Genotonorm[®] Pen

simplifie le traitement à l'hormone de croissance



- le plus facile à reconstituer
- un volume minimal à injecter
- une aiguille invisible



Pharmacia & Upjohn

Peptide Hormones
Rue de la Fusée, 66 - 1130 Bruxelles
32/2/727.44.72

UNE SÉLECTION DES CONFÉRENCES D'ENSEIGNEMENT

Il s'agit du 3^e et dernier tome d'une sélection de 12 conférences d'enseignement en orthopédie pédiatrique exposées lors des réunions annuelles de la Sofcot et publiées lors des dix dernières années. Avec les deux tomes précédents, toutes les conférences d'orthopédie pédiatrique ont ainsi été rééditées. En dehors de l'Américain Moseley, tous les auteurs sont issus de l'École française d'orthopédie pédiatrique. Ces conférences s'adressent non seulement aux chirurgiens orthopédistes mais aussi aux rhumatologues, aux médecins de rééducation et aux kinésithérapeutes confrontés à la pathologie ostéo-articulaire de l'enfant. Chaque exposé comporte une mise au point avec illustrations sur le sujet ainsi qu'une bibliographie exhaustive.

Développement embryonnaire et orthopédie, par J. M. CLAVERT (1991)

La conférence commence par une description de l'embryologie normale, en particulier celle de la hanche et du pied. L'auteur donne ensuite une interprétation embryologique de la pathogénie de certaines anomalies orthopédiques. Le pied bot varus équin est décrit comme étant une malformation embryonnaire et non une déformation dans un utérus trop petit avec insuffisamment de liquide. La maladie luxante de la hanche du nouveau-né trouve son origine dans un trouble initial du développement embryonnaire sous la dépendance de facteurs génétiques. Les facteurs mécaniques de la fin de gestation ne feraient que décompenser l'équilibre précaire. En comprenant mieux le mécanisme d'une malformation, l'orthopédiste pédiatre pourra avoir une meilleure stratégie thérapeutique, mieux opérer et éviter certaines complications qui trouvent leurs explications dans la pathogénie d'une anomalie.

Malformation congénitale de la main,
par A. GILBERT (1992)

C'est une mise au point détaillée sur les indications opératoires dans les malformations les plus fréquemment rencontrées. La conférence comporte un calendrier chirurgical ainsi qu'une description précisant la technique opératoire pour chaque type d'anomalie. Ces dernières années ont vu progressivement baisser l'âge recommandé pour ces interventions. Dans ses indications, l'auteur maintient une juste balance entre les interventions très précoces, permettant une meilleure adaptation de l'enfant mais qui sont techniquement plus difficiles, et les interventions tardives qui sont plus faciles mais auxquelles l'enfant s'adaptera moins bien.

Appareillage du membre supérieur de l'enfant, par D. PILLARD (1992)

Le contexte psychologique difficile dans les appareillages de membre de l'enfant par prothèse ou/et technique nécessite une prise en charge pluridisciplinaire au sein d'une équipe spécialisée. Un progrès certain a été réalisé par l'apparition de prothèses myo-électriques dont les indications particulières sont décrites.

Le cartilage de croissance,
par J.G. POUS (1981)

Après avoir décrit en détail l'histologie et le fonctionnement du cartilage de croissance, l'auteur décrit l'influence des pathologies telles que ostéo-arthrites, ostéochondrites, affections congénitales ou neurologiques, sur la croissance. Chaque geste de chirurgie pédiatrique se doit de respecter ces cartilages de croissance ainsi que leur environnement vasculaire sous peine d'entraîner des stérilisations partielles ou définitives avec des déformations progressives qui s'en suivent. Durant ces dernières années, la chirurgie directe du cartilage de croissance a connu un essor important avec des interventions telles que les désépiphysiodèses des séquelles traumatiques, des allongements de membre par épiphysiolysse transconjugale ainsi que les transplants pédiculés du cartilage de croissance ou d'épiphyse tels qu'on les utilise pour des butées de hanches. Les techniques et les risques de cette nouvelle chirurgie se base sur une recherche fondamentale dans le domaine du cartilage de croissance.

Le cartilage de croissance.
Données actuelles, par C. F. MOSELEY (1993)

La prédiction de la croissance résiduelle chez un enfant qui présente une inégalité de longueur est basée sur une estimation précise de la croissance passée qui, elle-même, est basée sur des données telles que l'âge osseux et la radio-mesuration des membres inférieurs. Trois différentes méthodes peuvent être utilisées pour l'estimation et la prédiction de la longueur des membres inférieurs. La méthode arithmétique est basée sur certaines notions approximatives de la croissance réelle ainsi que sur l'âge chronologique. C'est la plus simple à utiliser en consultation courante mais aussi la moins précise. La méthode de la croissance résiduelle ainsi que la méthode graphique de la ligne droite de Moseley sont basées sur les données de croissance des membres inférieurs, recueillies par Anderson et Green. Le graphique de prédiction de croissance de Moseley qui est décrit en détail est construit à partir des mêmes chiffres que celui de Hechard. Il permet de déterminer non seulement l'inégalité de croissance en fin de croissance mais aussi le moment idéal pour réaliser une épiphysiodèse tibiale ou fémorale. Pour être utilisée idéalement, ce graphique nécessite trois télémétries des membres inférieurs réalisées à des âges différents ainsi que les âges osseux correspondants. N'oublions cependant pas que la détermination de l'âge osseux selon l'Atlas de Greulich et Pyle a un degré de précision à 6 mois près et que l'évolution des inégalités de longueur des membres inférieurs dans des affections telles que les maladies neuromusculaires peut être tellement anarchique qu'une inégalité de longueur définitive ne peut être déterminée qu'après la maturation osseuse.

Les arthrogryposes, par J.G. POUS (1991)

L'arthrogrypose du chirurgien orthopédiste est une entité clinique bien définie. Quatre critères sont obligatoires: une déformation caractéristique des membres, un faciès typique, une intelligence normale avec absence d'anomalie viscérale et une histoire familiale normale. Elle est à distinguer des syndromes arthrogryposiques du pédiatre qui présentent tous des enraidissements articulaires mais auxquels s'ajoutent la plupart du temps des malformations viscérales ainsi que des anomalies génétiques. Ils nécessitent une mise au point systématique comprenant l'IRM cérébrale et médullaire, l'EMG et mesure de conduction nerveuse, biopsie musculaire, dosa-

ge enzymatique et caryotype. Les associations malformatives pathologiques sont tellement nombreuses et variées que leur regroupement syndromique, base des classifications actuellement admises, restent encore évolutives. Le seul critère commun qu'on a est l'enraidissement articulaire congénital touchant au moins trois articulations. L'auteur décrit les plus courants de ces syndromes arthrogryposiques tels que les arthrogryposes distales ainsi que les syndromes de Schwartz, de Hecht, de Freeman-Sheldon, de Mobius, des pterygia ainsi que le syndrome des synostoses multiples. L'étiologie de ces syndromes est multifactorielle. Le tissu musculaire ne se différencie et n'apparaît qu'après l'apparition des fibres motrices nerveuses. La formation des cavités articulaires des membres dépend de l'apparition des mouvements et du développement préalable de l'appareil neuro-musculaire. De nombreux agents étiologiques sont susceptibles de provoquer des lésions des muscles, du neurone moteur périphérique ou central, ce qui déclenche une perte du mouvement, une difficulté à la différenciation articulaire, un déséquilibre autour des articulations et une faiblesse musculaire. L'hyperdéveloppement du tissu conjonctif et du collagène péri-articulaire entraîne des raideurs. Des syndromes d'immobilisation foetale précoce de causes environnementales ou maternelles peuvent provoquer des tableaux identiques avec régression secondaire musculaire et nerveuse. Les objectifs thérapeutiques dans la prise en charge des arthrogryposes classiques sont au nombre de trois: améliorer les amplitudes articulaires, traiter les attitudes vicieuses et utiliser les tendons des muscles fonctionnels au niveau du membre supérieur pour permettre une meilleure exploitation des doigts et du coude. Une prise en charge orthopédique précoce et globale assurée à 75% des enfants nés avec une arthrogrypose classique une indépendance suffisante pour être autonome.

Myopathie, classification, diagnostic et thérapeutique actuelle, par Ch. BONNARD (1991)

Les différentes myopathies sont actuellement classées en 4 types: les dystrophies musculaires constituent des dégénérescences de la fibre musculaire, les syndromes myotoniques sont des anomalies de la décontraction musculaire associée à une dégénérescence, les myopathies congénitales sont des anomalies de l'embryogenèse de la fibre musculaire, les myopathies mé-

taboliques sont caractérisées par un trouble du métabolisme énergétique de la fibre musculaire. Le diagnostic doit être évoqué par le chirurgien orthopédiste dans un certain nombre de situations. Dans la période néonatale, l'hypotonie et le retard du développement moteur doivent faire rechercher d'autres signes de myopathies. Au cours de l'enfance ou de l'adolescence, une amyotrophie essentiellement des ceintures, associée à une faiblesse musculaire ou une scoliose de type particulier, doit faire évoquer le diagnostic qui sera à confirmer par des dosages enzymatiques musculaires, la pratique d'un EMG et par la biopsie musculaire. Les dystrophies musculaires sont à la fois les plus anciennement connues et les plus fréquentes des myopathies. La dystrophie musculaire de Duchenne de Boulogne est la plus connue et la plus fréquente des myopathies. Sa transmission se fait de manière récessive liée au bras court du chromosome X. La protéine codée par le gène a été isolée récemment et appelée dystrophine. Trois groupes peuvent être définis en fonction de la sévérité de l'atteinte musculaire: pour le groupe 1, la marche cesse en moyenne à 8 ans et demi, dans le groupe 2 vers 9 ans et demi, et dans le groupe 3 elle cesse après 10 ans. Plus tard, apparaît une cypho-scoliose à grand rayon de courbure. Ces déformations orthopédiques sont dues à une diminution de la force musculaire ainsi qu'à des rétractions de certains groupes musculaires. L'évolution de la scoliose majore l'altération de la fonction respiratoire. L'évolution fatale de la maladie vers l'âge de 20 à 25 ans est due à cette insuffisance respiratoire ainsi qu'à des complications infectieuses aiguës. Dans la prise en charge thérapeutique, trois périodes avec leurs problèmes propres sont à distinguer: la petite enfance jusqu'à deux ans, la deuxième enfance et l'adolescence. Dans la première période: le but est de favoriser les acquisitions motrices, dans la deuxième période préserver les acquisitions motrices. Au cours de l'adolescence, les troubles de statique rachidienne sont au premier plan et leur abord est différent suivant que le sujet est marchant ou non marchant. A côté des thérapeutiques palliatives, des espoirs de thérapeutique curative sont en train d'apparaître. Deux voies de recherche sont suivies actuellement. La première concerne les greffes de myoblastes prélevés chez un sujet sain. La deuxième voie de recherche concerne les procédés de thérapie génique. Cette technique vise à remplacer dans une cellule où s'exprime un défaut génétique, le gène défectueux par son homologue normal. Cette thérapeutique suppose que le gène en cause ait été non seulement lo-

calisé, mais également identifié et que sa structure soit connue, ce qui n'est pas encore le cas actuellement pour l'ensemble des myopathies héréditaires.

Les paralysies obstétricales du plexus brachial, par J.P. METAIZEAU (1993)

L'intérêt de la conférence réside, en dehors d'une description détaillée de la pathogénie et de l'histoire naturelle des paralysies obstétricales, surtout dans la description des réparations directes du plexus brachial basée sur la grande expérience de l'auteur. La date idéale pour les explorations avec greffe se situe autour du 6e mois, c'est-à-dire avant que les atrophies musculaires ne deviennent irréversibles. Ce délai permet d'autre part d'éviter d'aborder un plexus brachial non rompu dont la récupération aurait abouti spontanément à une récupération complète voire suffisante. Les meilleurs résultats sont obtenus pour des lésions C5-C6 permettant d'obtenir une flexion efficace du coude dans 70 à 80% des cas. Après l'âge de 3 ans, les libérations articulaires et transferts musculaires permettent d'améliorer la situation en restaurant la mobilité passive des articulations et en restaurant des fonctions estimées indispensables.

Les infections osseuses et articulaires du nouveau-né et du nourrisson, par J. BERARD (1993)

Contrairement au grand enfant, il existe une continuité directe de la vascularisation de la métaphyse et de l'épiphyse chez le nouveau-né et le nourrisson. De ce fait, la plaque épiphysaire est d'emblée intéressée par le processus infectieux qui peut la détruire partiellement ou en totalité. D'autre part, l'articulation est contaminée très rapidement et l'épiphyse entièrement cartilagineuse chez le nouveau-né se défend très mal vis-à-vis des enzymes protéolytiques ce qui explique la rapidité et l'importance des destructions articulaires. Un traitement efficace repose d'abord sur un diagnostic précoce. L'apparition de nouveaux marqueurs tels que les protéines Créatives (CRP) et les orosomucoïdes aident au diagnostic précoce et permettent un monitoring efficace du traitement. L'échographie, examen non invasif, montre au niveau de l'articulation l'épanchement articulaire et l'abcès périosté au niveau des métaphyses. L'IRM semble également être plus sensible que la scintigraphie osseuse chez le nourrisson. Elle doit cependant être réalisée sous AG dans cette tranche d'âge. Le traitement repose toujours sur une antibiothé-

rapie iv à large spectre débutée précocement, sur une ponction voire une arthrotomie ainsi que sur l'immobilisation plâtrée.

La hanche dysplasique du nouveau-né et du nourrisson, par R. SERINGE (1991)

Vue l'importante confusion de terminologie, l'auteur commence par définir la dysplasie dans un sens restrictif comme une déformation de la cavité cotyloïde. Il exclut de sa définition les hanches luxables, les hanches luxées réductibles et irréductibles. Sont également exclues de la définition les subluxations franches ainsi que les dysplasies résiduelles après traitement de luxation. Ne sont retenues que les dysplasies cotyloïdiennes isolées sans trouble de centrage ou accompagnées d'une subluxation mineure. Après une description de l'embryologie, de l'étude radiographique et échographique de la hanche, l'auteur fait une parenthèse sur la pathogénie et les classifications des dysplasies. La théorie de la dysplasie primitive et luxante qui est à la base des travaux de Graf sur l'échographie est actuellement en voie d'être abandonnée pour la théorie de la luxation dysplasiant démontree par les travaux expérimentaux réalisés chez le chien. En ce qui concerne la pathogénie de la luxation, on retient actuellement la théorie dite unitaire qui fait intervenir des facteurs génétiques avec un terrain prédisposant à la luxation avec soit une hyperlaxité ligamentaire, soit un cotyle peu profond et des facteurs mécaniques intra-utérins avec un appui sur le Grand Trochanter, la hanche étant en position d'adduction et de rotation externe. Après cette parenthèse, l'auteur décrit l'évolution spontanée d'une série de 77 hanches dysplasiques chez 50 enfants avec une durée de surveillance moyenne de 4 ans et 6 mois. Dans aucun cas, il n'y a eu une évolution vers la luxation. Il importe donc chez le nouveau-né et le nourrisson de faire la distinction entre une hanche dysplasique simple telle que décrite auparavant et ne nécessitant aucun traitement et une dysplasie secondaire à une luxation ou une subluxation nécessitant un traitement en abduction. L'examen clinique et l'instabilité garde donc toute son importance et ne saurait être remplacé par une seule étude échographique statique selon les critères de Graf.

Les sarcomes d'Ewing, par G. PHILIPPE et B. TOMENO (1992)

Chez l'enfant, le sarcome d'Ewing occupe la deuxième place des tumeurs osseuses malignes après le sarcome ostéogénique qui est deux à

trois fois plus fréquent. Les localisations principales sont le bassin, le fémur, le tibia, l'humérus et les côtes. Le critère de diagnostic le plus précis est l'étude cytogénétique. La cellule du sarcome d'Ewing est caractérisée par une translocation entre le chromosome 11 et 22 dans 91% des cas. Dans 10 à 15% des cas, il existe des métastases dès le premier examen. En ce qui concerne le pronostic, il est meilleur chez l'enfant que chez l'adulte. Les deux facteurs de pronostic les plus importants semblent être la taille de la tumeur au premier examen et sa localisation sur le squelette. Lorsque la taille de la tumeur est égale ou inférieure à 8 cm, la survie est de 82% à trois ans, passant à 64% si la taille est supérieure à 8 cm. La survie atteint 76% pour les sarcomes des os longs contre 43% pour les atteintes du tronc et des os plats. La plupart des protocoles de traitement actuels comportent d'abord une chimiothérapie d'induction visant à prévenir l'apparition de métastases et à réduire le volume tumoral pour permettre la chirurgie. Le traitement comporte ensuite l'exérèse chirurgicale avec ou sans reconstruction et enfin une chimiothérapie d'entretien de 8 à 10 mois.

Ostéosynthèse des fractures de l'enfant, par Ph. TOUZET (1988)

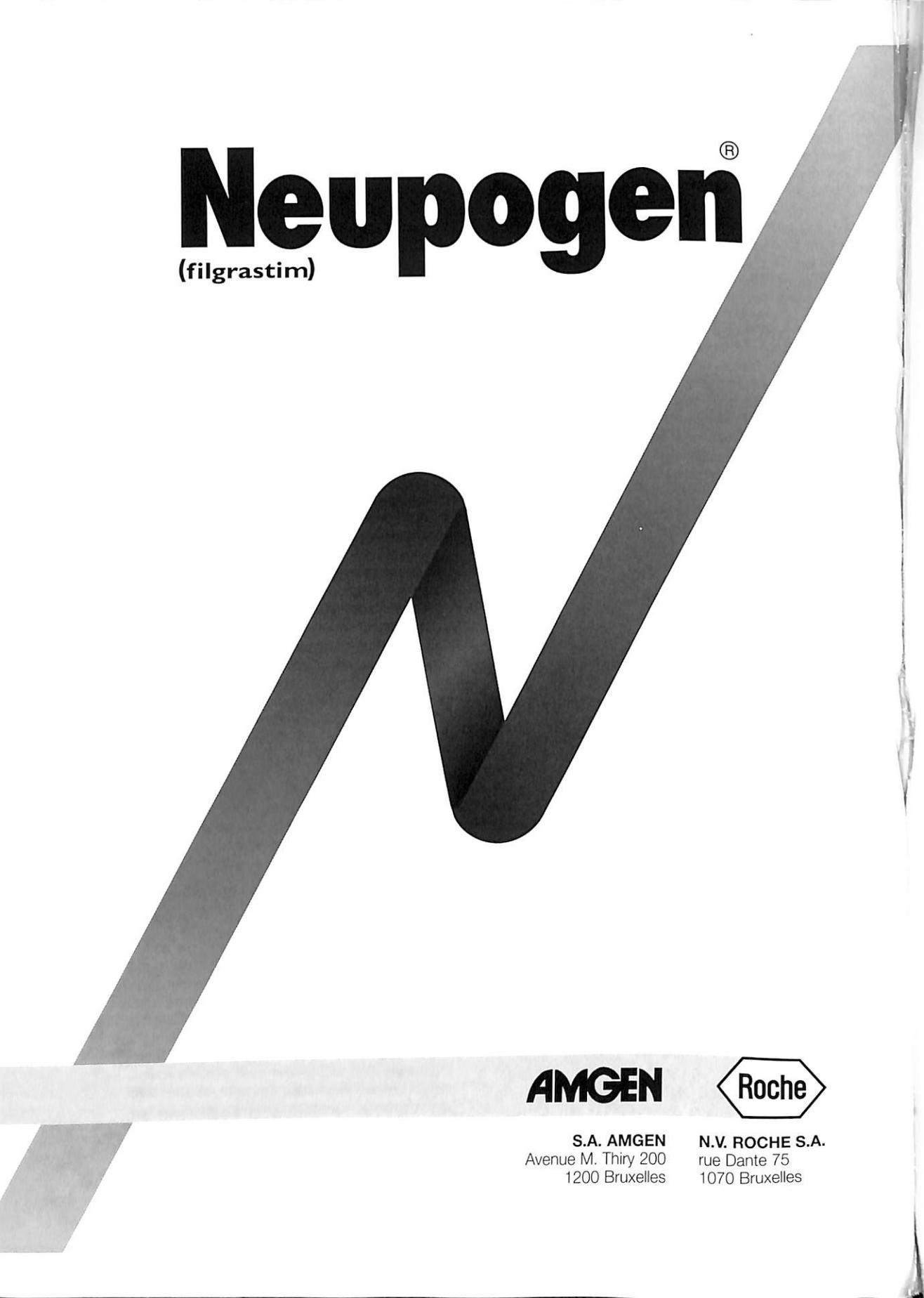
Bien que la plupart des fractures de l'enfant et de l'adolescent sont traitées orthopédiquement, il existe des indications formelles d'ostéosynthèse. Elles sont constituées par les fractures déplacées, intra-articulaires traversant les plaques de croissance. Les fractures métaphyso-diaphysaires impossibles à réduire par des moyens orthopédiques et avec un faible potentiel de remodelage nécessitent également une réduction à foyer ouvert avec une stabilisation chirurgicale. Chez des patients présentant un polytraumatisme ou une fragilité osseuse constitutionnelle ou acquise, il est également préférable d'opter pour une stabilisation chirurgicale. La décision opératoire nécessite donc une parfaite connaissance du potentiel de croissance et de remodelage de la zone intéressée. D'autre part, les méthodes d'ostéosynthèse doivent respecter les cartilages de croissance afin d'éviter des épiphysiodèses partielles ou totales avec déviation axiale et inégalité de longueur. Elles doivent également éviter un dépériostage trop important, cause d'une stimulation de croissance entraînant également une inégalité de longueur. L'auteur décrit les différents types de matériel avec leur indication respective. L'embrochage centro-médullaire élastique stable (ECMES) prend actuellement une place de plus en plus

importante dans le traitement des fractures diaphyso-métaphysaires des membres inférieurs chez l'enfant en âge scolaire. Il permet dans la plupart des cas une mise en charge précoce avec possibilité de réintégrer le système scolaire.

J. KIEFFER, Luxembourg

Neupogen[®]

(filgrastim)



AMGEN

S.A. AMGEN
Avenue M. Thiry 200
1200 Bruxelles



N.V. ROCHE S.A.
rue Dante 75
1070 Bruxelles



” Mein **hohes HDL-Cholesterin**
wünsch’ ich auch
Ihren Lipidpatienten”

Eskimos haben einen vorbildlich gesunden Fettstoffwechsel: Cholesterin- und Triglyceridwerte sind niedrig, der Schutzfaktor HDL-Cholesterin ist beneidenswert hoch. Für die Prävention der koronaren Herzkrankheit ist diese Konstellation von größter Bedeutung.

Cedur[®] retard

- erhöht deutlich den **Schutzfaktor HDL-Cholesterin**
- senkt Gesamt-Cholesterin und Triglyceride

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 Fettleber), 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 gastrointestinale Störungen. In einzelnen Fällen ist über allergische Reaktionen, Kopfschmerzen, Potenzstörungen, Haarausfall, Transaminasenanstiege und Myotoxizität mit Muskelschwäche oder -schmerzen in der Extremitätenmuskulatur mit und ohne gleichzeitige CPK-Erhöhungen und über leichte Abnahmen von Hämoglobin und der Leukozytenzahl berichtet worden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz können Anstiege des Kreatininspiegels und bei Nichtbeachten der Dosierungsrichtlinien durch Kumulation myotoxische Nebenwirkungen (Rhabdomyolyse) auftreten. **Für die Verordnung:** Cedur retard: OP mit 30 und 100 Retarddragees. Cedur: OP mit 50 und 100 Dragées. Rezeptpflichtig.

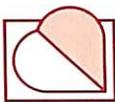
**BOEHRINGER
MANNHEIM**

PROPHAC
5, Rangwé
L-2412 Howald
Tél.: 48 24 82-400



deponit[®]

nitroglycerin



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

- systemkontrollierte transdermale Freisetzung
- gleichmäßige und haut-unabhängige 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 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 Behandlung akuter Angina Pectoris-Anfälle. Während einer Schwangerschaft nur bei strenger Indikationsstellung anwenden. **Nebenwirkungen:** Nitratkopfschmerz, Blutdruckabfall, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel- und Schwächegefühl, Herzfrequenzanstieg, Gesichtsrötung (Flush), Allergische Hautreaktionen, Jucken, Hautbrennen, Hautrötung. Verändertes Reaktionsvermögen, insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol. **Wechselwirkung mit anderen Mitteln:** Die gleichzeitige Gabe von anderen Vasodilatoren, Antihypertonika, Kalzium-Antagonisten, trizyklischen Antidepressiva und Alkohol kann die blutdrucksenkende Wirkung verstärken. **Dosierung sowie weitere Informationen:** siehe Gebrauchsinformation für Fachkreise. **Handelsformen und Packungsgrößen:** **deponit[®] 5** – Packung à 30 und 100 Depot-Pflaster. **deponit[®] 10** – Packung à 30 und 100 Depot-Pflaster. **Rezeptpflichtig.**

SCHWARZ PHARMA AG Mittelstraße 11-13 D-4019 Monheim

SCHWARZ
P H A R M A

