

BULLETIN de la



SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

Fondé en 1864

1/04

BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales
du Grand-Duché de Luxembourg

1

2004

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

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

www.ssm.lu

Conseil d'Administration de la Société des Sciences Médicales:

Président: Prof. H. Metz FRCP (Edin.)
Vice-président: Prof. R. Wennig
Secrétaire général: Dr M. Keipes
Trésorier: Dr M. Schroeder;
Membres: Dr G. Berchem; Prof. M. Dicato FRCP (Edin.);
Jacqueline Genoux-Hames (pharmacienne);
Prof. Cl. Muller;
Dr R. Stein; Dr G. Theves; Dr R. Welter.
Membres cooptés: Dr R. Blum; Dr P. Burg;
Prof. Ch. Pull; Dr P. Putzeys.

Bulletin de la Société des Sciences Médicales:

Administration: Dr M. Keipes, secrétaire général
Dr P. Burg, assistant au secrétaire
Clinique Ste-Thérèse,
36, rue Zithe, L-2763 Luxembourg
Tél: ++352 48 41 31 – Fax: ++352 26 31 03 93
GSM: ++352 091 199 733
E-mail: mkeipes@pt.lu
Comptes en banque:
Banque Raiffeisen LU41 0090 0000 2353 0009
CCPL LU51 1111 0004 4860 0000
Dexia LU14 0024 1014 1150 0000
Rédaction: Dr G. Theves et Dr G. Berchem
63, rue de Luxembourg, L-8140 Bridel
Tél: ++352 33 99 69 – Fax: ++352 26 330 781
E-mail: georges.theves@pt.lu et
berchem.guy@chl.lu

Copyright 2004 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg.

Impression: saint-paul luxembourg

Sommaire

• Prévalence du portage de <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la Méthicilline chez les patients soignés à domicile	7
<i>E. Gelhausen et al.</i>	
• De Gehirnschlag - en Noutfall Bedeutung, Diagnostik und Therapie des akuten Schlaganfalls	17
<i>Dirk. W Droste et al.</i>	
• Evaluation épidémiologique du programme national de dépistage du cancer du sein au Grand-Duché de Luxembourg, 1999 - 2002	33
<i>A. Scharpantgen et al.</i>	
• Vignette historique: Professeur François Naville (1883-1968) Son rôle dans l'enquête sur le massacre de Katyn	41
<i>K. Karbowski</i>	
• Les publications dans les revues scientifiques à l'étranger	63
• Nécrologie: Le Dr Jos Kremer	77
<i>H. Metz</i>	
• Nécrologie: Le Dr Arsène Betz	85
<i>R. Wennig</i>	
• EMA in the European system	87
• Calendrier des conférences et présentations	93
• Hommage à Théo Wanderscheidt	95
<i>H. Metz</i>	

Prévalence du portage de Staphylocoque doré résistant à la Méthicilline chez des patients soignés à domicile

Eliane Gelhausen¹, Vic Arendt^{2*}, Pierre Kirpach², Catherine Henriouille³, Robert Hemmer^{2,3}

Résumé:

Le Staphylocoque doré résistant à la Méthicilline (MRSA) est parmi les principaux pathogènes impliqués dans les infections acquises à l'hôpital. L'objectif de cette étude était d'étudier la prévalence de portage de MRSA chez des patients soignés à leur domicile de même que parmi une équipe de soignants prenant en charge ces patients.

93 patients et 30 soignants d'un secteur de soins de l'ouest du Luxembourg ont subi un dépistage de portage de MRSA et les facteurs associés au portage ont été étudiés chez tous les patients.

Aucun membre de l'équipe soignante mais 4 patients étaient colonisés par des MRSA. Les facteurs associés à cette colonisation étaient la présence de lésions cutanées et de pathologies vasculaires des membres inférieurs.

La prévalence du portage de MRSA chez des patients soignés à leur domicile pour des pathologies chroniques était comparable au portage retrouvé antérieurement dans un hôpital de soins aigus de la même région.

Abstract:

Methicilline-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is among the most important causes of hospital-acquired infections. The aim of the present study was to investigate the prevalence of MRSA carriage among home care patients as well as among the health care personnel taking care of those patients.

93 patients and 30 staff members of the team of a home care sector in the western part of Luxembourg were screened for MRSA carriage and factors associated with carriage were investigated among the patients.

Keywords: "Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*", "Home Care", "nosocomial infection"

¹ Réseau Hëllef Doheim;

² Service de microbiologie et maladies infectieuses, Centre Hospitalier de Luxembourg;

³ Unité de Prévention de l'Infection Nosocomiale, Centre Hospitalier de Luxembourg

* **Corresponding author:** Dr Vic Arendt, service des maladies infectieuses, CHL, 4 rue Barblé, L-1210 Luxembourg tel: +352-44113091; e-mail: arendt.vic@chl.lu

None of the caregivers but 4/93 patients were colonised by MRSA. Factors associated with carriage were the presence of skin lesions and of vascular diseases of the lower limbs.

Prevalence of MRSA carriage among home care patients with mostly chronic conditions was similar to rates found in an acute care hospital in the same area.

Staphylococcus aureus (SA), communément appelé staphylocoque doré, fait partie de la flore commensale de la peau et des narines de 30% de la population générale. Au moment de l'introduction de la pénicilline en usage clinique au début des années '40, SA était sensible à son action¹. En 1950, la première souche de SA résistante à la pénicilline est décrite. Les pénicillines semi-synthétiques anti-staphylococciques (Méthicilline et dérivés) sont développées pour traiter les infections causées par ces staphylocoques résistants. Un an après son introduction en clinique en 1960, les premières souches de SA résistants à la méthicilline sont décrites à leur tour. Cependant, pendant de nombreuses années, les infections causées par ces MRSA restent rares; ce n'est que dans le courant des années '80 que le MRSA émerge comme un pathogène majeur d'infections nosocomiales dans de nombreux pays, avec néanmoins de fortes variations d'un pays à un autre et, à l'intérieur d'un même pays, d'un hôpital à un autre. Ainsi dans certains pays d'Europe en 2001, 40-50% des infections à SA responsables de septicémies hospitalières sont causées par des souches résistants à la méthicilline. Dans d'autres pays à l'opposé et en particulier en Scandinavie et aux Pays-Bas, le MRSA n'est responsable que de 1% des bactériémies à SA contre 20% au Luxembourg².

Des patients colonisés par MRSA à l'occasion d'un séjour hospitalier peuvent rester porteur pendant des périodes prolongées: 8 à 13% dans trois études hollandaises et même 40% dans une enquête française et ce encore 8,5 mois après avoir quitté l'hôpital.³⁻⁶

Dans les institutions de long séjour et maisons de soins, le MRSA est également très présent dans certains pays: 10% et 20% des patients nouvellement admis étaient colonisés en France et aux USA respectivement^{7,8}. Les mains du personnel soignant étaient contaminées sur 2-3% des prélèvements systématiques effectués dans ces mêmes institutions. Au Royaume-Uni par contre, une enquête transversale dans des maisons de repos et de soins ne détectait que 2 pensionnaires sur 246 (0,81%) porteurs de MRSA.

Les mesures d'isolement strictes utilisées à l'hôpital doivent être assouplies pour s'adapter aux impératifs psychosociaux et aux soins de revalidation dans ces institutions⁹. Il n'y a pas d'évidence qu'un isolement strict est supérieur au port des gants associé à une hygiène des mains appropriée pour limiter le portage de MRSA en institutions de long séjour⁷. Il n'est pas admissible qu'un patient soit refusé dans une institution de soins à cause d'un portage de MRSA¹¹.

Les mains du personnel soignant ont été à l'origine de nombreuses épidémies hospitalières bien documentées¹²⁻¹⁴. Il s'agit en général d'un portage transitoire mais suffisant pour véhiculer les germes d'un patient à un autre.

Au Luxembourg, une enquête réalisée en octobre 2001 chez tous les patients hospitalisés au Centre Hospitalier a montré un portage de MRSA chez 13/401 (3,1%). (communication personnelle, R. Hemmer). Dans un centre de revalidation de l'ouest du pays, parmi tous les patients nouvellement admis, le taux de portage variait de 5% en 2000 vers 9% en 2001 et 6,6% en 2002 (communication personnelle, T. Louis). Une enquête transversale réalisée dans tous les établissements hospitaliers du pays en octobre 2003 a montré un taux de prévalence de portage de 2,4% parmi plus de 2.500 patients hospitalisés (communication personnelle, D. Hansen-Koenig).

La consommation d'antibiotiques au Luxembourg est élevée avec 25 defined daily dose/1000 habitants/jour; ces chiffres sont équivalents à ceux observés en Belgique mais 3 fois plus élevés qu'aux Pays-Bas¹⁵ et il y a vraisemblablement une relation de cause à effet entre cette consommation et la prévalence du MRSA.

Est-ce que le réservoir de MRSA est en train de se déplacer vers la communauté? Une méta-analyse récente montre que, parmi tous les MRSA isolés à l'hôpital, 30% peuvent être considérés comme importés à partir de la communauté au sens large parce que isolés dans les 24-72 h après l'admission¹⁶. L'analyse de plusieurs enquêtes regroupées portant sur un total de 8.350 patients montre une prévalence de portage dans la communauté de 1,3% (0,2-7,4 selon les études). Une très vaste étude portugaise qui excluait tous les patients ayant eu un contact récent avec une institution de soins n'a cependant trouvé que 0,2% de porteurs parmi 3.525 personnes testées¹⁷. L'augmentation du nombre de MRSA retrouvés dans la communauté peut s'expliquer de deux façons: exportation de MRSA de l'hôpital vers la communauté par raccourcissement des durées de séjour et prise en charge de patients atteints de pathologies lourdes par les réseaux de soins à domicile d'une part, sélection de MRSA due à une pression de sélection accrue par forte consommation d'antibiotiques dans la communauté chez des personnes sans contact récent avec des institutions de soins. Il s'agit en fait de deux phénomènes différents avec des souches à caractéristiques microbiologiques différentes¹⁸.

Nous n'avons retrouvé qu'une seule étude dans la littérature examinant le portage de MRSA chez le personnel soignant d'équipes de soins à domicile¹⁹. Il s'agit d'une étude japonaise portant sur les soignants de 131 patients porteurs antérieurs de MRSA soignés à domicile au moment de l'enquête. Seule 1 infirmière sur 148 testées dans 32 équipes différentes s'occupant de ces patients était colonisée par MRSA.

La littérature professionnelle ne contient que peu de recommandations concrètes sur la façon de prendre en charge à domicile des patients colonisés par des germes résistants aux antibiotiques²⁰⁻²⁴.

Objectifs: Le but de notre étude était de déterminer la prévalence du portage de MRSA chez les patients et les soignants en soins à domicile. Par ailleurs nous avons analysé les facteurs de risque associés au portage de MRSA chez ces patients.

Méthodes: La participation à l'enquête a été proposée à 110 patients et 30 soignants faisant partie d'un réseau de soins à domicile de l'ouest du pays. 5 patients ont refusé et 12 n'étaient pas disponibles au moment de l'enquête, laquelle porte finalement sur 93 patients. Une lettre d'information a été distribuée et un consentement oral a été obtenu.

Les renseignements ont été collectés à l'aide d'un questionnaire standardisé et complétés par analyse de dossiers et contact avec les médecins traitants. Le questionnaire incluait des données démographiques, les diagnostics du patient et le degré de dépendance; une attention particulière a été portée aux facteurs suivants: diabète, affections neurologiques, affections vasculaires périphériques, lésions cutanées, incontinence, présence de sondes et de cathéters, séjours hospitaliers et antibiothérapies dans les 6 mois précédents.

93 patients, 7 infirmières et 23 aides-soignantes et aides socio-familiales ont été testées pour portage de MRSA. Deux prélèvements ont été réalisés chez les soignants: un frottis de nez et une application directe de la main dominante sur une boîte de Petri de type Count-tact (gélose Trypticase-soya, Biomérieux). Chez les patients, un frottis nasal et un frottis périnéal ont été obtenus. Tous les frottis ont été ensemencés sur gélose Mannitol-sel, incubées à 37°C et inspectées visuellement tous les jours pendant 3 jours. Toute colonie suspecte a été repiquée et identifiée par Slidex Staph Plus (Biomérieux). Les antibiogrammes ont été réalisés par une méthode automatisée (Vitek AST 523) et les colonies suspectes de résistance à l'oxacilline ont été confirmées par la méthode de diffusion de disque de Kirby-Bauer.

Toutes les données ont été encodées et analysées dans SPSS version 10.1. Les corrélations entre portage de MRSA et facteurs de risque ont été calculées par les tests de Chi² et Fisher.

Résultats:

• Données démographiques

tableau 1: Données démographiques

	N=93 patients
sexe	73 femmes (79%); 20 hommes (21%)
âge moyen	78 (32-100)
assurance dépendance	54 (58%)

• Pathologies sous-jacentes:

Il s'agit d'une population de patients présentant des pathologies chroniques multiples: 54 (58%) avaient au moins deux diagnostics, 37 (40%) patients présentaient une seule pathologie et seul 2 (2%) patients sur les 93 avaient comme unique motif de soins leur âge avancé.

Tableau 2: pathologies rencontrées

	Nombre	(%)
Affection cardiaque	28	(30)
Diabète	22	(24)
Affections neurologiques	27	(29)
Orthopédie et rhumatologie	17	(17)
Vasculaire	17	(17)
Affections respiratoires	11	(12)
Cancers	10	(11)
Divers	9	(10)

• portage de SA et MRSA

tableau 3: Portage de SA et MRSA

	soignants (N=30)	patients (N=93)
SA +	10 (33%)	36 (39%)
MRSA +	0	4 (4,3%)

tableau 4: sites positifs

	Soignants SA+ (N=10)	
nez	3 (30%)	
main	8 (80%)	
	Patients SA+ (N=36)	Patients MRSA+ (N=4)
nez	25 (69%)	4 (100%)
périnée	16 (44%)	1 (25%)
plaies	7 (19%)	1 (25%)
autres sites	2 (6%)	1 (25%)

2 patients étaient connus comme porteurs de MRSA avant l'étude. Un des deux n'était plus porteur au moment de l'étude.

- Degré de dépendance et portage de MRSA:

Nous avons analysé les taux de colonisation par SA en fonction du degré de dépendance physique: être bénéficiaire de l'assurance dépendance, avoir besoin de l'aide d'une tierce personne pour les activités suivantes: hygiène, mobilité, nutrition, ménage, courses, cuisine et besoin de surveillance.

Il s'agit d'une population assez dépendante, puisque 58% bénéficiaient de l'assurance dépendance. Nous n'avons pas observé de différences pour le portage de SA ou de MRSA pour les différents paramètres analysés. Il n'y avait pas de différence non plus selon que l'aide était fournie par un membre de la famille ou par l'équipe de soignants.

- Portage de SA et MRSA, pathologies sous-jacentes et soins:

27 patients sur 93 (29%) étaient incontinents: 12 incontinents urinaires et fécaux (13%) et 15 (16%) fuites urinaires légères. Deux patients étaient porteurs de sondes urinaires (cystocaths), 2 avaient une sonde de gastrostomie percutanée, 2 avaient une colostomie et 2 avaient une trachéostomie.

30 (32%) patients avaient des lésions cutanées au sens large: escarres, eczéma, intertrigo, plaies vasculaires, pieds diabétiques et plaies chirurgicales.

30 (32%) patients bénéficiaient de soins infirmiers pour des pansements divers, 23 (25%) pour des injections sous-cutanées, 1 pour des injections intramusculaires et 1 pour des perfusions.

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation statistiquement significative entre les pathologies suivantes et le fait d'être porteur de MRSA: affections cardiaques, respiratoires, digestives, cancéreuses et orthopédiques.

Nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre portage de SA et diabète: 12/22 vs 24 /71 ($p=0,08$). Deux parmi les 4 porteurs de MRSA étaient diabétiques (non significatif).

Nous avons trouvé une association hautement significative entre le portage de MRSA et la présence de lésions cutanées ainsi que le fait de bénéficier de pansements par une infirmière: tous les porteurs de MRSA se retrouvaient parmi les 37 patients ayant des lésions de la peau ($p=0,023$) et également parmi les 30 patients ayant besoin de pansements de plaies ($p=0,009$).

2/9 patients présentant une plaie chirurgicale sont également porteurs de MRSA, contre seulement 2/82 des patients n'ayant pas de plaie chirurgicale ($p=0,04$).

Trois parmi les 17 patients atteints de pathologies vasculaires des membres inférieurs étaient également porteurs de MRSA ($p=0,02$).

Il y avait un trend non significatif vers un risque plus élevé de portage de MRSA pour les patients nécessitant des soins infirmiers comparé à ceux qui ne nécessitaient que des soins par aide-soignant ($p=0,13$).

30 (32%) patients avaient été hospitalisés durant les 6 mois précédant l'enquête et 8 (9%) avaient séjourné en institutions de long séjour. Nous n'avons pas retrouvé d'association entre le portage de MRSA et séjour en institution de soins (3/37 vs. 1/56, NS; $p=0,29$).

30 (32%) patients sur les 93 avaient pris des antibiotiques dans les 6 mois précédant le prélèvement. Trois parmi les 4 porteurs de MRSA en avaient consommé, comparé à 27 sur 89 personnes non porteur de MRSA (NS; $p=0,097$).

Aucun parmi les 4 porteurs de MRSA ne souffrait d'incontinence; nous n'avons donc pas retrouvé de lien entre incontinence et portage de MRSA.

Discussion:

Nous avons trouvé une prévalence de portage de MRSA de 4,3% chez des patients soignés à domicile. Ceci est plus élevé que les chiffres moyens de portage retrouvés dans la communauté dans une méta-analyse récente¹⁶, mais comparable à ce qu'on trouve dans un hôpital de soins aigus ou un centre de révalidation de la même région.

Le raccourcissement de la durée des séjours hospitaliers, l'introduction de l'assurance dépendance et l'extension des réseaux de soins à domicile font que des pathologies de plus en plus lourdes sont prises en charge à domicile. Tous les porteurs de MRSA avaient au moins deux facteurs de risque classiques associés au portage. Trois sur les 4 patients porteurs de MRSA n'étaient pas connus comme tel avant l'enquête.

Nous avons retrouvé des associations statistiquement significatives entre le portage de MRSA et la présence de lésions cutanées nécessitant des pansements ou la présence de plaies chirurgicales. Cette association est bien connue et ces patients cumulent souvent de nombreux facteurs de risque: hospitalisation récente, antibiothérapie, rupture de la barrière cutanée.

Nous n'avons pas trouvé d'association significative entre le portage de MRSA et la présence de diabète, d'incontinence, de sondes urinaires ou le degré de dépendance physique par opposition aux données de la littérature. De même nous n'avons retrouvé qu'un trend non significatif entre portage de MRSA et séjour hospitalier récent respectivement antibiothérapie récente, ce qui s'explique peut-être par la taille modeste de la population étudiée.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations spécifiques quant à la prise en charge de patients porteurs de germes résistants aux antibiotiques dans le contexte des soins à domicile alors que les soignants qui s'occupent de ces malades

visitent un grand nombre de patients différents tous les jours et que les pathologies rencontrées sont comparables en lourdeur à celles rencontrées dans les institutions de soins.

Il est important d'introduire des instructions spécifiques pour le dépistage, la prise en charge et les mesures de prévention de la transmission de ces germes au sein des réseaux de soins à domicile pour éviter leur transmission à d'autres patients et la dispersion dans la communauté.

Remerciements:

Nous remercions les patients et les soignants qui ont accepté de participer à l'enquête. Ainsi que Mme Evelyne Plavny, M. Gérard Schockmel et le Dr Sylvia Kummer pour des discussions utiles.

Bibliographie MRSA

1. Anonymous. Lavage des mains, la mesure essentielle. La Revue Prescrire 2000; 20(212) suppl.: 889-895
2. EARSS Annual report 2002 (European Antimicrobial Resistance Surveillance System)
3. Zetsma J, Spanjaard L, Dankert J. Dragerschap en verspreiding van methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* na ontslag uit het ziekenhuis. Ned Tijdschr Geneesk 1993; 137 (47): 2428-2431
4. Frenay H, Vandenbrouke-Grauls C, Molkenboer M et al. Long-term carriage, and transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after discharge from hospital. J Hosp Infect 1992; 22(3): 207-15
5. Beaujean D, Weersink A, Blok H et al. Determining risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage after discharge from hospital. J Hosp Infect 1999; 42(3): 213-8
6. Scanvic A, Denic L, Gaillon S et al. Duration of colonization by Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after hospital discharge and risk factors for prolonged carriage. CID 2001; 32: 1393-8
7. Bradley S, Terpenning M, Ramsey M MRSA: colonization and infection in a long-term care facility Ann Intern Med 1991; 115: 417-22
8. Talon D, Bertrand X. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in geriatric patients: usefulness of screening in a chronic-care setting. Infect Control Hosp Epidemiol 2001; 22(8): 505-9

9. Namnyak S, Adhami Z, Wilmore M et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a questionnaire and microbiological survey of nursing and residential homes in Barking, Havering and Brentwood. *J Infect* 1998; 36(1): 67-72
10. Emery M, Chapuis C, Chougrani M et al. L'isolement en rééducation fonctionnelle. *Hygienes* 1999; VII(6): 506-9
11. Smith P, Rusnak P. Infection prevention and control in the long-term care facility SHEA/APIC position paper *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18(12): 831-49
12. Cookson B, Peters B, Webster M Staff carriage of epidemic MRSA *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1471-6;
13. Opal S, Mayer K, Stenberg M Frequent acquisition of multiple strains of MRSA by healthcare workers in an endemic hospital environment *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 11:479-85;
14. Reboli A, John J, Platt C MRSA outbreak at a VA Medical Center : importance of carriage of the organism by hospital personnel *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 11(6): 291-6
15. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001; 357: 1851-3
16. Slagado C, Farr B, Calfee D Community-acquired MRSA: A meta-analysis of prevalence and risk factors *CID* 2003; 36: 131-9
17. Sa-Leao R, Sanches IS, Couto I Low prevalence of methicillin-resistant strains among *S. aureus* colonising young and healthy members of the community in Portugal *Microbiol Drug Resist* 2001; 7: 237-45
18. Naimi T, LeDell K, Como-Sabetti K Comparison of Community- and Health Care-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection *JAMA* 2003; 290 (22): 2976-84
19. Matsumoto K, Hohashi N, Sugishita C. A study on the transmission of MRSA among the family members including clients of visiting nurse and related infection control. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 2001; 48(3): 190-9 (article in japanese)
20. Carrico R, Niner S. Multidrug resistant organisms -VRE and MRSA: practical home care tips. *Home Healthcare Nurse* 2002; 20(1): 23-29
21. Rhinehart E. Infection Control in Home Care *Emerging Inf Dis* 2000; 7(2) accessed on www.cdc.gov/ncidod/eid/vol7n2/rhinehart.htm
22. Friedman M. Preventing and controlling the transmission of antibiotic-resistant microorganisms in the home-care setting *Caring* 1999; 18(11): 6-11

23. Friedman M, Rhinehart E. Putting infection control principles into practice in home care. *Nurs Clin North Am* 1999; 34(2): 463-82
24. Québec, Ministère de la Santé et des Services Sociaux; Mesures de contrôle et prévention des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la Méthi-cilline (SARM) au Québec chapitre 6: gestion des cas porteurs de SARM qui reçoivent des soins ambulatoires ou à leur domicile (2000). [http://www.rrsss17.gov.qc.ca/santepub/pdf/MSSS_Mesures_Infections_SARM_\(00-240\).pdf](http://www.rrsss17.gov.qc.ca/santepub/pdf/MSSS_Mesures_Infections_SARM_(00-240).pdf) accessed on February 23, 2003

De Gehirnschlag – en Noutfall Bedeutung, Diagnostik und Therapie des akuten Schlaganfalls

Dirk W. Droste¹, René Metz¹, Michel Hoffmann², Michel Kruger³

Abstract:

Every day occur about 4 strokes in the Grand-Duchy of Luxemburg. Stroke is the third cause of death and the first cause of acquired handicap. Stroke constitutes a major individual and social problem. Stroke and TIA are neurological emergency conditions that warrant immediate hospitalisation on a stroke unit, where a dedicated equipe of neurologists, nurses, speech and occupational therapists, physiotherapists and social workers in collaboration with other medical and surgical specialties provide up-to-date diagnostic and therapeutic measures. These include the diagnostic work-up of stroke aetiology and the vascular status, monitoring to ensure the maintenance of homeostasis, thrombolysis and revascularisation, antithrombotic drug treatment relying on individual stroke pathophysiology, treatment of risk factors and early rehabilitation. By treatment on a stroke unit, death and disability can be reduced by 27%, in the case of intravenous thrombolysis even by 45%.

Key Words:

Stroke – Epidemiology – Stroke Unit – Treatment

1 Service de Neurologie, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg, Luxembourg

2 Service de Neurologie, Hôpital St-Louis, Ettelbrück, Luxembourg

3 Service de Neurologie, Hôpital de la Ville, Esch/Alzette, Luxembourg

Stroke Task Force of the Société Luxembourgeoise de Neurologie

Korrespondenz an: PD Dr. Dirk W. Droste, Service de Neurologie, Centre Hospitalier de Luxembourg, 4, rue Barblé, L-1210 Luxembourg, e-mail: droste.dirk@chl.lu

1. Klinik und Ursachen
2. Häufigkeit in Luxemburg
3. Bedeutung
4. Diagnostik
 - a) Anamnese und klinische Untersuchung
 - b) Bildgebende radiologische und neurovaskuläre Diagnostik
 - c) Risikofaktoren
 - d) Kardiologische Diagnostik
5. Akutbehandlung
 - a) Stroke Unit
 - b) Medikamentöse Therapie
 - c) Endovaskuläre Behandlung
 - d) Neurochirurgische Dekompression
 - e) Karotisoperation
 - f) Frühprävention

1. Klinik und Ursachen

Ein Schlaganfall (Insult) kann je nach Lokalisation u. a. zu halbseitigen Lähmungen und Gefühlsstörungen, Sprech- und Sprachstörungen, Schluckstörungen, Gleichgewichtsstörungen und Sehstörungen (auf einem Auge oder eines Gesichtsfeldes) führen. Etwa 10% aller Schlaganfälle werden durch intrakranielle Blutungen verursacht. Ein ischämischer Schlaganfall entsteht durch eine Minderdurchblutung des Gehirns. Der häufigste Pathomechanismus sind atherothrombotische Verengungen der hirnversorgenden Arterien selbst und Embolien aus solchen Verengungen in kleinere Gefäße (etwa 50%). Mikroangiopathien (25%) und Thromboembolien aus dem Herzen in kleinere Hirnarterien (20%) stellen weitere häufige Ursachen dar (1). Von besonderer Bedeutung ist das Vorhofflimmern als Ursache des kardioembolischen Schlaganfalls. 16% aller Schlaganfallpatienten haben Vorhofflimmern und die Krankheit selbst ist für 10% aller Schlaganfälle ursächlich verantwortlich (2). Seltene weitere Ursachen sind Entzündungen und Dissektionen der hirnversorgenden Arterien.

2. Häufigkeit in Luxemburg

Im Großherzogtum kommt es bei einer Bevölkerung von etwa 440.000 zu etwa 1400 ischämischen Schlaganfällen pro Jahr, d. h. etwa 4 am Tag. Davon sind etwa 350 Rezidive und 1050 Erstinsulte. 400 dieser Patienten sterben im ersten Jahr,

350 bleiben pflegebedürftig und nur 650 werden wieder unabhängig. Im gesamten Großherzogtum leben 7000 Menschen, die in ihrem Leben schon einmal einen Schlaganfall erlitten haben (3-5).

3. Bedeutung

Der Schlaganfall ist die häufigste Ursache für erworbene Behinderungen und die dritthäufigste Todesursache. Etwa 60% der Patienten versterben innerhalb von 5 Jahren nach einem Schlaganfall (6;7). Innerhalb des ersten Jahres sterben die Patienten vorwiegend an dem erlittenen Schlaganfall oder einem weiteren Schlaganfall, danach sind kardiale Todesursachen häufiger (7). Kardioembolische Schlaganfälle ziehen die höchste 5-Jahres-Mortalität nach sich (80%), nach mikroangiopathisch bedingtem Infarkt liegt sie bei 35% und bei einem atherothrombotisch bedingten bei 32% (8). Nach einem flüchtigen Hirninfarkt (TIA) liegt die Mortalität ebenfalls in dieser letzteren Größenordnung (6;7). Die Rezidivraten innerhalb der nächsten 5 Jahre betragen 32% (kardioembolischer Infarkt), 40% (atherothrombotischer Infarkt) bzw. 25% (mikroangiopathischer Infarkt) (8). Mögliche psychosoziale Folgen eines Schlaganfalls sind Pflegebedürftigkeit, Notwendigkeit einer Heimunterbringung, Verlust der Arbeit, finanzielle Probleme, Verlust der Freunde und des Partners, sexuelle Probleme, Vereinsamung und Depression. Auch für den Partner können die Folgen beträchtlich sein, z. B. Notwendigkeit, halbtags, statt vorher ganztags zu arbeiten und Depression. Zu diesen psychosozialen Konsequenzen für den betroffenen Patienten kommen die finanziellen für die Solidargemeinschaft. Die jährlichen Gesamtkosten nach Schlaganfall belaufen sich auf etwa 55.000 €. Hiervon entfallen 49% auf Krankenhäuser und Pflegeheime, 38% auf den Verlust der Produktivität, 6% auf häusliche Pflege, 5% auf Ärzte und Therapeuten und nur 2% auf Medikamente und Hilfsmittel (9;10). Aufgrund der herausragenden Bedeutung des Schlaganfalls für das Individuum und die Gesellschaft kommt einer effektiven Akutdiagnostik und -therapie eine besondere Bedeutung zu. Ziele sind einerseits, das Defizit möglichst gering zu halten und andererseits die Prophylaxe weiterer zerebro-kardiovaskulärer Ereignisse in dieser Hochrisikogruppe von Patienten.

4. Diagnostik

a) Anamnese und klinische Untersuchung

Die Anamnese und die klinische Untersuchung können (1) in einen kurzen Erstkontakt zur Klärung, ob eine Thrombolyse in Frage kommt, und (2) eine spätere ausführlichere Anamnese und Untersuchung unterteilt werden. Die Kurzanamnese beinhaltet als wesentliche Frage den Zeitpunkt des Auftretens der Symptome, da eine intravenöse Thrombolyse in der Regel nur in den ersten 3 Stunden möglich ist sowie Fragen nach der Komedikation und Vorerkrankungen, die evtl. gegen eine Thrombolyse sprechen würden. Die initiale körperliche Untersuchung ist

fokussiert auf die Schwere der Ausfälle, da das Risiko einer Thrombolyse nur bei einem ausreichend schweren Defizit vertretbar ist. Der initiale Blutdruck ist ebenfalls wichtig, da eine Thrombolyse bei zu hohem Blutdruck nicht in Frage kommt. Auch sollte mit dem Patienten, der innerhalb von 3 Stunden hospitalisiert wird sowie mit seinen Angehörigen schon früh die Möglichkeit, Kontraindikationen und Risiken einer Thrombolyse besprochen werden. Parallel zu einer Thrombolyse oder falls diese nicht in Betracht kommt, wird eine ausführlichere Anamnese einschließlich der vaskulären Risikofaktoren und der zerebro-kardio-vaskulären Vorgeschichte sowie eine neurologische und allgemeinmedizinische Untersuchung durchgeführt. Als Messinstrumente haben sich die NIH Stroke Scale und die modifizierte Rankin Scale bewährt, die zumindest bei Aufnahme und bei Entlassung/Verlegung durchgeführt werden sollten.

b) Bildgebende radiologische und neurosonologische Diagnostik

Bei allen Schlaganfallpatienten wird sobald wie möglich ein Computertomogramm oder vorzugsweise ein Kernspintomogramm des Schädels angefertigt. Ein Ziel dieser Untersuchung ist der Ausschluss einer intrakraniellen Blutung. Prinzipiell kann von der Klinik her nicht zwischen einer intrazerebralen Blutung und einer Ischämie unterschieden werden. Häufig sind die Symptome bei einer Blutung zwar schwerer und mit Bewußtseinseintrübungen verbunden, aber selbst TIAs oder lakunäre Syndrome können durch Blutungen vorgetäuscht werden (11). Ein weiteres Ziel der zerebralen Bildgebung ist die Bestimmung der Lokalisation und des Musters des Infarktes (embolisch, mikroangiopathisch, Grenzzoneninfarkt). Zahlreiche klinische Symptome wie Hemiparese, halbseitige Sensibilitätsstörungen oder Dyarthrie können sowohl dem vorderen als auch dem hinteren Stromgebiet zugeordnet werden und eine genaue Lokalisation ist nur mittels der Bildgebung möglich. Eine normale Bildgebung, selbst eine normale diffusionsgewichtete Kernspintomographie (DWI), schließt einen Insult nicht aus. Die Heidelberger Arbeitsgruppe untersuchte das Gehirn in randomisierter Reihenfolge im Mittel 3 Stunden nach Symptombeginn mit der MRT (Diffusion) und der CT. Die Sensitivität der CT betrug 61%, die der MRT 91% (12). Innerhalb der ersten 6 Stunden nach Aufnahme (nicht Symptombeginn) hatte die DWI in einer amerikanischen Studie eine Sensitivität von 97%, die konventionelle MRT von 58% und die CT von 40% (13). Bei TIA-Patienten ist die Sensitivität der MRT noch geringer: Nur 45% von 42 Patienten mit hemisphäraler TIA und keiner von 29 Patienten mit Amaurosis fugax zeigten eine Läsion in der DWI (14). Die CT ist der diffusionsgewichteten MRT in den ersten 12 Stunden nach Aufnahme in jedem Fall unterlegen (13). Zu beachten ist, dass neben einer DWI auch eine T2-Sequenz gefahren wird, um den „T2 shine through“-Effekt beurteilen zu können, d. h. dass eine ältere Läsion in der T2-Sequenz eine frische in der DWI vortäuschen kann (15). Die MRT (Gradientenechosequenz = T2*) ist mittlerweile sogar besser als die CT zum Ausschluss einer intrazerebralen Blutung geeignet. Welche Rolle alte klinisch stumme zerebrale Mikroblutungen in der Gradientenechosequenz in der

Abschätzung des Blutungsrisikos unter Thrombolyse spielen, wird diskutiert (16;17).

In der Akutphase ist es weiterhin wichtig, den Gefäßstatus zu kennen, um einerseits den Insultpathomechanismus zu verstehen (hämodynamisch versus embolisch versus mikroangiopathisch), um Gefäßrekonstruktionen planen zu können, und um den Blutdruck entsprechend einstellen zu können. Hierzu eignet sich vor allem aufgrund der leichten Wiederholbarkeit und der geringen Kosten die Sonographie, daneben auch die MR-Angiographie und die CT-Angiographie (18;19). Die intra-arterielle digitale Subtraktionsangiographie wird nur bei bestimmten Fragestellungen herangezogen.

c. Risikofaktoren

Der arterielle Bluthochdruck ist der Risikofaktor Nummer 1 in der westlichen Welt (20). Etwa ein Viertel der erwachsenen Bevölkerung über 64 Jahre leidet daran, wenn die ältere unzureichende Definition des Bluthochdrucks von 140/90mmHg benutzt wird (21). Andererseits haben 60% aller Insultpatienten eine diagnostizierte arterielle Hypertonie, hinzu kommen alle die, bei denen der Bluthochdruck noch nicht festgestellt wurde (22-24). 78% der Schlaganfall-Patienten mit einer bekannten und behandelten arteriellen Hypertonie sind zum Zeitpunkt des ischämischen Schlaganfalls unzureichend behandelt (25).

Neben regelmäßigen Blutdruckmessungen, die auf einer Stroke Unit sowieso durchgeführt werden, werden die folgenden Risikofaktoren der Patienten erfasst: vorangegangene Schlaganfälle, TIAs, Amaurosis fugax-Attacken, Herzinfarkte, Angina pectoris, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Thrombosen und Lungenembolien, BMI, Ernährungsgewohnheiten, Rauchen, Alkoholkonsum und Familienanamnese für zerebro-kardio-vaskuläre Erkrankungen. Die folgenden Gefäßrisikofaktoren werden routinemäßig im Blut bestimmt: Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Lipoprotein(a) und Homozystein.

d) Kardiologische Diagnostik

Eine enge Zusammenarbeit mit den Kollegen der Kardiologie ist selbstverständlich, da zum einen viele Patienten neurovaskulär und kardiovaskulär betroffen sind und Neurologen und Kardiologen an einem Strang ziehen, um die Risikofaktoren zu kontrollieren. Zum anderen verfügen die Kardiologen über die diagnostischen Methoden, kardiale Emboliequellen auszuschließen. Falls im Ruhe-EKG eines Insultpatienten schon Vorhofflimmern nachweisbar ist, muss kein Langzeit-EKG durchgeführt werden, da eine Antikoagulation in der Regel indiziert ist. In allen anderen Fällen sollte ein Langzeit-EKG durchgeführt werden, um intermittierendes Vorhofflimmern auszuschließen, da es dieselben Risiken und therapeutischen Konsequenzen hat wie permanentes Vorhofflimmern. Eine längere Zeit am EKG-Monitor mit der Möglichkeit, intermittierendes Vorhofflimmern aufzuzeichnen, kann das Langzeit-EKG ersetzen. Ein transösopha-

geales Herzecho ist Routine, da hier im Vergleich zum transthorakalen Herzecho der linke Vorhof und der Aortenbogen besser beurteilt werden können (26).

6. Akutbehandlung

a) Stroke Unit

Der wichtigste Faktor in der Akutbehandlung des Schlaganfalles ist die rasche Zuweisung in eine spezialisierte neurologische Krankenhauseinrichtung, eine sogenannte Schlaganfallspezialstation oder Stroke Unit (27). Dies sollte rasch über den Notruf 112 und den Samu erfolgen ohne Umweg über den Hausarzt. Auf einer Stroke Unit werden ausschließlich Schlaganfallpatienten und Schlaganfallgefährdete behandelt. Die Aufnahmekriterien werden in Tabelle 1 zusammengefasst. Auf einer solchen Stroke Unit arbeitet ein speziell ausgebildetes und motiviertes Team von Neurologen, Pflegepersonal, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Logopäden und Sozialarbeitern, das sich ständig fortbildet, um den Patienten eine Therapie nach dem jeweils neuesten Erkenntnistand anbieten zu können. Eine Stroke Unit arbeitet multidisziplinär mit den Kollegen aus der Neuroradiologie, der Kardiologie, der Neurochirurgie, der Anästhesie, der Gefäßchirurgie und der Rehabilitationsmedizin zusammen. Auf einer Stroke Unit wird zunächst rasch die Diagnose „Schlaganfall“ gestellt, ggf. wird ein verschlossenes Gefäß rasch rekanalisiert. Die rasche Zuweisung in eine Stroke Unit ist von herausragender Bedeutung, da eine Wiedereröffnung eines Gefäßes in der Regel nur innerhalb der ersten 3 Stunden durchgeführt werden kann. Hierzu sind die Information und Schulung der Patienten, der Rettungssysteme und der Mitarbeiter im Krankenhaus unerlässlich. Auf einer modernen Stroke Unit werden die Patienten engmaschig hinsichtlich der klinischen Ausfälle, des Blutdrucks, des Blutzuckers, des Herzrhythmus, der Körpertemperatur, der Sauerstoffsättigung und der Flüssigkeitsbilanz überwacht und gegebenenfalls entsprechend therapiert. Ein hoher Blutdruck bis 220mmHg systolisch wird in der Akutphase nicht gesenkt (28). Hierdurch kann eine Ausdehnung des Infarktareals verhindert werden. Durch ein solches Monitoring mit kontinuierlich angepasster Therapie auf einer Stroke Unit konnte die Mortalität von Schlaganfallpatienten im Vergleich zu einer Behandlung auf einer konventionellen Stroke Unit auf 1/7 gesenkt werden (29). Weitere Aufgaben sind die Ursachenklärung, die spezifische Behandlung und Sekundärprävention, die Vermeidung von Komplikationen, die Frührehabilitation, die Anwendung neuer Therapien, das Führen einer Datenbank und wissenschaftliche Tätigkeit. Unabdingbar ist der Aufbau eines Weiterverlegungsnetzwerkes (Rehabilitationskliniken, Pflegeheime, Hilfe daheim...). Patienten profitieren immer von den neuesten Erkenntnissen, die auf einer Stroke Unit rasch umgesetzt werden. Als Beispiel sei hier die Lagerung von Patienten mit raumfordernden Infarkten genannt. Schwarz et al untersuchten den Einfluss der Körperlage bei Patienten mit großem supratentoriellen Hirninfarkt (30). Es wurde in flacher Position, bei 15° und bei 30° gemessen. Der höchste zerebrale Perfusionsdruck fand sich in horizontaler Position,

der niedrigste bei 30°. Somit ist die flache Lagerung (0-15°) die Standardposition. Nur bei intrakranieller Drucksteigerung sollte die 30°-Oberkörperhochlagerung verwendet werden, ein Abknicken der Halsvenen sollte aber unbedingt vermieden werden. Auch eine weitere Studie bestätigte diese These (31). Durch eine Behandlung auf einer Stroke Unit allgemein können die Endpunkte „Todesfälle“ und „Leben in Abhängigkeit“ um 27% reduziert werden (32).

Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass auch die sogenannte TIA mit einer Symptombdauer von weniger als 24 Stunden einen neurologischen Notfall darstellt, der einer unmittelbaren stationären Aufnahme bedarf. Zum einen ist die Symptombdauer bei fortbestehenden Symptomen nicht zu bestimmen und auf eine initiale Besserung kann eine erneute Verschlechterung folgen. Zum anderen erleiden 9% aller Patienten mit TIA in den folgenden 30 Tagen einen Schlaganfall. 25% erleiden ein zerebro-kardio-vaskuläres Ereignis in den ersten 3 Monaten; 2,6% der Patienten mit TIA versterben innerhalb dieser ersten 3 Monate. TIA-Patienten sind Hochrisiko-Patienten!

b) Antithrombotische Therapie

Die intravenöse Thrombolyse mit rt-PA auf einer Stroke Unit mit Erfahrung stellt innerhalb der ersten 3 Stunden nach Symptombeginn und nach Ausschluss einer intrakraniellen Blutung die Therapie der Wahl dar und vermindert Todesfälle und Behinderung um 45% (vgl. Tabelle 2) (32). Die Thrombolyse in unerfahrenen Zentren erhöht die Mortalität (33). 0,9mg/kg Körpergewicht werden gegeben, davon 10% als Bolus, der Rest über eine Stunde. 3-6 Stunden nach Symptombeginn und bei einem Verschluss der A. basilaris und angemessener Klinik wird eine intra-arterielle Thrombolyse durch einen erfahrenen Neuroradiologen angestrebt (34).

24 Stunden nach der Thrombolyse (wenn keine Thrombolyse direkt durchgeführt wird) beginnt die Antiaggregation bzw. Antikoagulation. Hierzu wird gewöhnlich Aspirin in einer Dosierung von 75-150mg, bei Vorhofflimmern und einer Kontraindikation zur Antikoagulation 300mg gewählt (35). Bei Asthma oder gastrointestinalen Kontraindikationen (Gastritis, Ulcus, Blutung) wird Clopidogrel 75mg täglich gegeben. Bei einer Ersteinstellung auf Clopidogrel sollte eine initiale „Loading Dose“ von 300mg verwendet werden (36). Kardioembolische Insulte werden gewöhnlich antikoaguliert, insbesondere bei Vorhofflimmern, auch wenn dieses intermittierend ist oder sogar rerythmisiert wurde (2). Im letzteren Fall ist eine INR von 2-3 anzustreben (37). Falls Plaques in der Aorta als Emboliequelle die wahrscheinlichste Insultursache darstellen scheint die Therapie mit einem Statin wichtiger zu sein als die Entscheidung Antikoagulation versus Antiaggregation, bei flottierenden Thromben wird aber in der Regel antikoaguliert (38). Wenn intrakranielle Stenosen die Insultursache darstellen, wird auch zu meist antikoaguliert, obwohl die Evidenz hierzu weniger stark ist (39). Dissekte mit hochgradiger Stenose oder Verschluss werden empirisch antikoaguliert, solange bis sich der Gefäßbefund im Ultraschall oder einer anderen bildgebenden

Technik normalisiert hat. Nach 12 Monaten ist nicht mehr mit einer Rekanalisation eines Verschlusses zu rechnen. Insbesondere hochgradige Stenosen bergen ein hohes Embolierisiko (40). Nach Rekanalisation kann auf eine Antiaggregation übergegangen werden, es ist aber auch vertretbar, gar keine antithrombotische Therapie zu geben (41). Ob die Kombinationstherapie mit Aspirin und Clopidogrel eine Alternative zur Antikoagulation bei Hochrisikopatienten ist, bleibt abzuwarten. Falls sie angewandt wird, sollte die Aspirindosis maximal bei 100mg liegen (42).

c) Neurochirurgische Dekompression beim malignen Mediainfarkt

Zumindest zwei prospektive randomisierte Studien zur neurochirurgischen Dekompression beim malignen Mediainfarkt werden gerade durchgeführt. Bis die Ergebnisse vorliegen, müssen wir uns mit Anhaltspunkten aus retrospektiven Studien begnügen (43): (1) Die operative Dekompression senkt die Letalität von etwa 80% auf 20-30% und verbessert auch das funktionelle Outcome. (2) Es gibt keine Rechtfertigung, nur beim Befall der nicht-dominanten Hemisphäre zu operieren, wie das mancherorts noch praktiziert wird. (3) Es sollte innerhalb von 24 Stunden operiert werden. (4) Patienten über 65 Jahre sollten in der Regel nicht operiert werden. Orientierungshilfen für das Vorliegen eines malignen Mediainfarktes sind ein Infarktvolumen von >82ml in der Diffusion und ein geringes PWI/DWI-Mismatch (<2,4) sowie eine rasche Zunahme des Midline-Shifts im B-Bild (44).

d) Karotisoperation

Die Karotisoperation steht und fällt mit der Komplikationsrate des Chirurgen, die sauber unter Hinzuziehung eines Neurologen erhoben werden sollte. Komplikationsraten von mehr als 4-6 % (symptomatische Stenosen) bzw. 3% (asymptomatische Stenosen) können den Nutzen der Operation zunichte machen. Hochgradige (70%) symptomatische Karotisstenosen profitieren in der Regel von einer Operation. Dies gilt auch für lakunäre Insulte (45). Der Effekt ist weniger eindeutig bei symptomatischen 50-69%igen Stenosen und bei Subokklusionen. Stenosen <50% profitieren nicht von einer Operation (46). Früher wurde oft einige Wochen abgewartet, bevor nach einem Ereignis operiert wurde. Angesichts der Tatsache, dass es in 9% der Fälle im ersten Monat nach einer TIA zu einem Schlaganfall kommt (47), wird zunehmend bei leichteren Infarkten und TIAs eine Frühoperation angestrebt (46).

Die Indikation zur Operation hochgradiger asymptomatischer Stenosen wird zurückhaltend gestellt. Bei extrem niedriger Komplikationsrate des Chirurgen und besonders hochgradiger Stenose (nicht bei einer Subokklusion) oder bei progredienter Stenosierung ist sie in Einzelfällen vertretbar.

e) Endovaskuläre Behandlung (Ballondilatation, Stenteinlage)

Diese stellt in der Hand des Erfahrenen eine mögliche Alternative zur extrakraniellen Karotisoperation dar und kann darüber hinaus bei chirurgisch nicht zugäng-

lichen intrakraniellen Stenosen angewandt werden (48). Mehrere randomisierte prospektive Studien vergleichen zur Zeit die Operation mit der endovaskulären Behandlung.

7. Prävention

Die Prävention beginnt schon auf der Stroke Unit, soll im Rahmen dieser Arbeit aber nur kurz angerissen werden. Hauptrisikofaktoren für einen Schlaganfall sind neben dem Alter vor allem die klassischen Wohlstandssyndrome. Wer einem Schlaganfall vorbeugen will, sollte nicht nur aufs Rauchen verzichten und sich mehr bewegen, sondern auch auf gesunde Ernährung Wert legen. Bevorzugt sollten Obst, Gemüse, Salat, Vollkornprodukte, Fisch, Geflügel, magere Milch und Milchprodukte, Nüsse und Samen auf dem Speiseplan stehen. Normalgewichtige brauchen nicht gleich jedes Fett vom Programm zu streichen, sondern sollten vor allem tierische Fette in fettem Fleisch, fetter Wurst, Butter, Sahne, fettem Käse und Meeresfrüchten meiden. Pflanzliche Öle wie Oliven- oder Rapsöl, bestimmte Margarinesorten sowie Fischöl in Heringen, Makrelen oder Lachs wirken sich dagegen günstig auf Gefäßerkrankungen aus. Bei Süßigkeiten, Zucker und Alkohol ist Maßhalten angesagt.

Der behandelbare Risikofaktor Nr. 1 ist der Bluthochdruck. In neueren Untersuchungen zeigte sich, dass bereits „hoch-normale“ oder sogenannte „normale“ Blutdruckwerte nach derzeitigen WHO- Kriterien (zwischen 120/80 mmHg und 140/90 mmHg) nachteilig für die Patienten sein können (49). Der ideale Blutdruck ist in der Regel der niedrigste, mit dem der Patient normal leben kann ohne Symptome eines zu niedrigen Blutdruckes zu haben (20). Nach der Akutphase (etwa eine Woche) kann der Blutdruck, falls keine hämodynamisch relevanten Stenosen/Verschlüsse vorliegen, gesenkt werden. Hierbei sollten ACE-Hemmer und AT-I-Rezeptor-Antagonisten, eventuell in Kombination mit einem Diuretikum, bevorzugt werden. Beta-Blocker sind als Ersttherapie nicht angeraten (ungünstiger Einfluss auf den Lipidstoffwechsel, Gewichtszunahme, schlechtere Wirksamkeit in der Insultprävention als ein Sartan in der LIFE-Studie bei gleicher Blutdrucksenkung) (50). Die European Stroke Initiative geht sogar so weit, nach jedem Schlaganfall, unabhängig vom Blutdruck ein Diuretikum und/oder einen ACE-Hemmer zu verschreiben (28).

Von besonderer Bedeutung ist der Synergismus zwischen Sartanen und ACE-Hemmern einerseits und Statinen andererseits bezüglich der atherogenen AT-I-Rezeptoren. Eine Hypercholesterinämie und speziell ein erhöhtes LDL-Cholesterin führt zu einer vermehrten Expression von AT-I-Rezeptoren (51). Wenn Patienten mit Statinen vorbehandelt werden, wird die Expression dieser Rezeptoren unterdrückt und es kommt zu einem verminderten Blutdruckanstieg nach Gabe von Angiotensin (52). Der günstige Effekt von Statinen nach Schlaganfall ist unabhängig vom Ausgangscholesterin und nicht nur auf die cholesterinsenkende Wirkung zurückzuführen (53;54). Die European Stroke Initiative geht auch hier

so weit, nach jedem Schlaganfall, unabhängig vom Cholesterin eine Therapie mit einem Statin in Erwägung zu ziehen (28).

Literatur

- (1) Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J, Hankey GJ, Sandercock PAG, Bamford JM et al. Stroke. A practical guide to management. Oxford: Blackwell Science, 1996.
- (2) Mattle HP. Long-term outcome after stroke due to atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16 (suppl 1):3-8.
- (3) Grond M. Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls. In: Busse O, Ziegenhagen DJ, editors. Evidenzbasierte Schlaganfall-Versorgung. Stuttgart: Schattauer, 2002: 131-144.
- (4) Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B et al. A prospective community-based study of stroke in Germany – the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke* 1998; 29 (12):2501-2506.
- (5) Ministère de la Santé du Grand-Duché de Luxembourg. Carte Sanitaire 2000. 2002. http://www.etat.lu/MS/MIN_SANT/Publication/CartesSanitaires/CS2000Complete.pdf.
- (6) Bravata DM, Ho SY, Brass LM, Concato J, Scinto J, Meehan TP. Long-term mortality in cerebrovascular disease. *Stroke* 2003; 34(3):699-704.
- (7) Hankey GJ. Long-term outcome after ischaemic stroke/transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16 Suppl 1:14-19.
- (8) Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes. A population-based study of functional outcome. *Stroke* 2000; 31:1062-1068.
- (9) American Heart Association. 2002 heart and stroke statistics update. 2002. www.americanheart.org.
- (10) Payne KA, Huybrechts KF, Caro JJ, Green C, Klittich WS. Long term cost-of-illness in stroke: an international review. *Pharmacoeconomics* 2002; 20:813-825.
- (11) Shintani S, Tsuruoka S, Shiigai T. Pure sensory stroke caused by a cerebral hemorrhage: clinical-radiologic correlations in seven patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21(3):515-520.
- (12) Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J et al. CT and diffusion-weighted MR-imaging in randomized order. *Stroke* 2002; 33:2206-2210.
- (13) Mullins ME, Schaefer PW, Sorensen AG, Halpern EF, Ay H, He J et al. CT and conventional and diffusion-weighted MR imaging in acute stroke:

study in 691 patients at presentation to the emergency department. *Radiology* 2002; 224(2):353-360.

- (14) Kastrup A, Schulz JB, Mader I, Dichgans J, Kuker W. Diffusion-weighted MRI in patients with symptomatic internal carotid artery disease. *J Neurol* 2002; 249(9):1168-1174.
- (15) Geijer B, Sundgren PC, Lindgren A, Brockstedt S, Stahlberg F, Holtas S. The value of b required to avoid T2 shine-through from old lacunar infarcts in diffusion-weighted imaging. *Neuroradiology* 2001; 43(7):511-517.
- (16) Fan YH, Zhang L, Lam WW, Mok VC, Wong KS. Cerebral Microbleeds as a Risk Factor for Subsequent Intracerebral Hemorrhages Among Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2003.
- (17) Kidwell CS, Saver JL, Villablanca JP, Duckwiler G, Fredieu A, Gough K et al. Magnetic resonance imaging detection of microbleeds before thrombolysis: an emerging application. *Stroke* 2002; 33(1):95-98.
- (18) Droste DW, Nabavi DG, Ringelstein EB. Neurosonology in acute stroke. *Stroke Review* 1999; 3:5-10.
- (19) Droste DW, Jürgens R, Weber S, Tietje R, Ringelstein EB. Benefit of echocontrast-enhanced transcranial color-coded duplex ultrasound in the assessment of intracranial collateral pathways. *Stroke* 2000; 31:920-923.
- (20) Droste DW, Ritter MA, Dittrich R, Heidenreich S, Wichter T, Freund M et al. Arterial hypertension and ischaemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2003; 107(4):241-251.
- (21) Trenkwalder P. Arterielle Hypertonie. Teil 1: Definition – Pathogenese – Diagnose. [Arterial hypertension. Part 1: Definition, pathogenesis, diagnosis]. *Internist (Berl)* 2000; 41(1):41-55.
- (22) Bornstein NM, Aronovich BD, Karepov VG, Gur AY, Treves TA, Oved M et al. The Tel Aviv Stroke Registry. 3600 consecutive patients. *Stroke* 1996; 27(10):1770-1773.
- (23) Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Makuch RW, Sarrel PM, Horwitz RJ. Blood pressure exceeding national guidelines among women after stroke TIA, especially among diabetic patients. Efforts to lower blood pressure control may enhance secondary prevention. *Stroke* 2000; 31(2):415-419.
- (24) Moulin T, Tatu L, Crepin Leblond T, Chavot D, Berges S, Rumbach T. The Besancon Stroke Registry: an acute stroke registry of 2,500 consecutive patients. *Eur Neurol* 1997; 38(1):10-20.
- (25) Klungel OH, Kaplan RC, Heckbert SR, Smith NL, Lemaitre RN, Longstreth WT et al. Control of blood pressure and risk of stroke among pharmacologically treated hypertensive patients. *Stroke* 2000; 31(2):420-424.

- (26) Strandberg M, Marttila RJ, Helenius H, Hartiala J. Transoesophageal echocardiography in selecting patients for anticoagulation after ischemic stroke or transient ischemic attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002; 73:29-33.
- (27) Kruger M. Stroke Units au Grand-Duché de Luxembourg. *Bull Soc Sci Méd* 2002; 2:154-160.
- (28) European Stroke Initiative. Recommendations for stroke management. http://www.eusi-stroke.com/recommendations_2003/EUSI.2003.pdf. 2003. Ref Type: Data File
- (29) Sulter G, Elting JW, Langedijk M, Maurits NM, De Keyser J. Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit: a randomized pilot study. *Stroke* 2003; 34(1):101-104.
- (30) Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. Effects of body position on intracranial pressure and cerebral perfusion in patients with large hemispheric stroke. *Stroke* 2000; 32:497-501.
- (31) Wojner AW, El-Mitwalli A, Alexandrov AV. Effect of head positioning on intracranial blood flow velocities in acute ischemic stroke: a pilot study. *Crit Care Nurse* 2002; 24:57-66.
- (32) Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1):CD000197.
- (33) Heuschmann PU, Berger K, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Adelman M et al. Frequency of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality: the German Stroke Registers Study Group. *Stroke* 2003; 34(5):1106-1113.
- (34) Ringleb P, Schellinger PD, Schranz C, Hacke W. Thrombolytic therapy within 3 to 6 hours after onset of ischemic stroke. Useful or harmful? *Stroke* 2002; 33:1437-1441.
- (35) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329):71-86.
- (36) Matsagas M, Jagroop IA, Geroulakos G, Mikhailidis DP. The effect of a loading dose (300 mg) of clopidogrel on platelet function in patients with peripheral arterial disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2003; 9(2):115-120.
- (37) Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349(11):1019-1026.
- (38) Tunick PA, Nayar AC, Goodkin GM, Mirchandani S, Francescone S, Rosenzweig BP et al. Effect of treatment on the incidence of stroke and

other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol* 2002; 90(12):1320-1325.

- (39) Benesch CG, Chimowitz MI, for the WASID Investigators. Best treatment for intracranial arterial stenosis? 50 years of uncertainty. *Neurology* 2000; 55:465-466.
- (40) Droste DW, Junker K, Stogbauer F, Lowens S, Besselmann M, Braun B et al. Clinically silent circulating microemboli in 20 patients with carotid or vertebral artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12(3):181-185.
- (41) Brandt T. Antikoagulation bei Dissektion hirnversorgender Arterien. *Akt Neurologie* 2003; 30:180-183.
- (42) Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108(14):1682-1687.
- (43) Förch C, Kessler K, Sitzer M. Funktionelle Langzeitergebnisse nach Hemikraniektomie bei malignem Mediainfarkt. In: Weiller C, Sliwka U, Diener HC, Wallesch CW, Busch E, editors. *Neurologie* 2003. Stuttgart: Thieme, 2003: 203-205.
- (44) Gerriets T, Stolz E, König S, Babacan S, Fiss I, Jaus M et al. Sonographic monitoring of midline shift in space-occupying stroke: an early outcome predictor. *Stroke* 2001; 32(2):442-447.
- (45) Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan RK, Meldrum HE et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 2000; 342(23):1693-1700.
- (46) Goldstein LB. Extracranial carotid artery stenosis. *Stroke* 2003; 34(11):2767-2773.
- (47) Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000; 284(22):2901-2906.
- (48) Sievert H. Carotid artery stenosis: who should undergo surgery and who should undergo stenting? *J Interv Cardiol* 2001; 14(6):625-628.
- (49) Ramachandran SV, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannell WB et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine* 345, 1291-1297. 2001.
- (50) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For

Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311):995-1003.

- (51) Luft FC. LDL cholesterol angiotensin II interactions in atherosclerosis. *J Mol Med* 2001; 79:157-158.
- (52) Nickenig G, Baumer A-T, Temur Y, Kebben D, Jockenhovel F, Bohm M. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 1999; 100(21):2131-2134.
- (53) Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 360:7-22.
- (54) Sever PS, Dahlof B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial-lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-1158.
- (55) Busse O. Effiziente Schlaganfallbehandlung – nur in Stroke Units möglich? In: Busse O, Ziegenhagen DJ, editors. *Evidenzbasierte Schlaganfall-Versorgung*. Stuttgart: Schattauer, 2002: 13-33.
- (56) Boehringer Ingelheim. *Fachinformation Actilyse*. 1-5. 2002. Ingelheim.

Tabelle 1: Aufnahmekriterien für die Stroke Unit modifiziert nach (55)

Akuter Schlaganfall/TIA (<24 Stunden nach Beginn der Symptome)

Wacher oder somnolenter Patient

Fluktuierende oder progrediente Symptome

Subakute Schlaganfälle/TIAs mit hohem Insultrisiko
oder instabilen Vitalparametern

In Einzelfällen noch asymptomatische Patienten
mit sehr hohem Schlaganfallrisiko

Thrombolyse, Antikoagulation

Einsatz neuer Behandlungsstrategien

Tabelle 2: Ausschlußkriterien für die Thrombolyse (56)

hämorrhagische Diathese/orale Antikoagulation, Heparin i. v. in den
letzten 48 St. und verlängerte PTT, Thrombos <100.000/mm³,

Z.n. kurz zurückliegender schwerer Blutung, Z.n. ICB/SAB,

ZNS-Neoplasma, intrakranielles Aneurysma, Z.n. intrakranialer oder
spinaler Op., hämorrhagische Retinopathie,

Entbindung / Punktion nicht komprimierbarer Vene <10d

bakterielle Endo- oder Perikarditis,

GI-Ulzera/schwere Traumen/größere Op. <3 Monate, Ösophagusvarizen,

RR_{syst.} >185 oder RR_{diast.} >110mmHg (oder i. v.-Gabe von Antihyperten-
siva nötig)

Glucose >400 oder <50mg/ml, Schlaganfall in Anamnese und Diabetes,
weiterer Schlaganfall < 3 Monate,

Symptome einer SAB selbst bei normalem CT,

Krampfanfall zu Beginn des Schlaganfalls,

geringfügige Symptome oder rasche Besserung, sehr schwerer Insult
z. B. NIHSS>25 (auch in der Bildgebung)

Evaluation épidémiologique du programme national de dépistage du cancer du sein au Grand-Duché de Luxembourg, 1999-2002

Astrid Scharpantgen*, Christiane Lux, Dr Marie-Christine Wagnon,
Ferid Shannoun, Jean-Marie Schanck, Carlo Back, Chantal Brochmann,
Dr Danielle Hansen-Koenig
Ministère de la Santé, Programme Mammographie,
Villa Louvigny L-2120 Luxembourg

Mots-clés: breast cancer, screening, epidemiology

Résumé

Au Luxembourg, un programme national de dépistage du cancer du sein, le Programme Mammographie (PM), a démarré en 1992 et a adopté les modalités suivantes: invitation aux femmes âgées de 50 à 64 ans et depuis 2001, à celles de 65 à 69 ans; invitation tous les 2 ans, 2 incidences, double lecture. L'un des soucis principaux a été dès le début de respecter une méthodologie rigoureuse, imprégnée des recommandations de la Commission Européenne. Les résultats des années 1999-2002 sont repris, selon les référentiels internationaux reconnus: indicateurs d'impact, indicateurs de qualité et indicateurs précoces d'efficacité. L'existence d'un seul laboratoire d'anatomopathologie et d'un seul registre des tumeurs a permis d'obtenir la majeure partie des résultats histologiques. Depuis 1992 à fin 2002 un total de 91.432 mammographies a été réalisé. Le taux de participation atteint actuellement 59-60%. Chez les femmes de 50 à 64 ans, on relève un taux de détection de 36% de cancers de petite taille $\leq$ (10 mm, et depuis 2000, un taux supérieur à 70% de cancer sans envahissement ganglionnaire. Les indicateurs de qualité et d'efficacité sont en général conformes aux normes européennes. Le taux de cancers de bon pronostic est élevé. Toutefois, la présence d'un taux important de cancers d'intervalle impose deux conclusions: la participation des femmes au dépistage doit être régulière dans le temps, ne dépassant pas l'intervalle de deux ans entre deux dépistages; et l'amélioration du dépistage des cancers de petite taille doit s'accompagner de l'évaluation d'un suivi diagnostique et thérapeutique adéquat, permettant de diminuer la mortalité sans doute, mais surtout la morbidité du traitement des cancers.

* **Personne de contact:** Astrid Scharpantgen, coordinatrice du Programme Mammographie, tel: 478 5563, Fax: 46 75 26, e-mail: astrid.scharpantgen@ms.etat.lu. Adresse: Ministère de la Santé, Programme Mammographie, Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg

Abstract: In 1992 a national breast cancer screening programme was launched in Luxembourg with following characteristics; invitation at 2-yearly interval, 2 views, double reading for women aged between 50 and 64 and since 2001, those aged 65-69 are as well included. From the beginning on, one of the main concern was to respect a rigorous methodology, in accordance with the recommendations of the European Commission. This paper presents the early performance indicators of the years 1999-2002 of the "Programme Mammographie". Almost all histopathological results were obtained, because only one national pathology laboratory exists in Luxembourg, where also the national tumor's register is located. In ten years, a total of 91.432 mammograms were performed. The results of the early performance indicators are in agreement with the European Recommendations. A 36% detection rate of small size cancers, $\leq 10\text{mm}$, and since 2000, more than 70% of node negative cancers are observed among women aged 50-64 attending the Programme. The cancer rate with a good prognostic factor for the patients is high. Despite good results, the rate of interval cancers is still too high, and two conclusions can be drawn: the women's participation at screening has to be steady in time without trespassing a two years intervals, and after the detection of small cancer a high quality assessment should be followed by an adequate treatment, leading to a reduction of mortality and also to a decrease of morbidity by treatment.

Key words: Breast cancer – Screening – Evaluation – Epidemiology

I. RÉSULTATS DES ANNÉES 1999-2002^{1,2,3,4,5} (Femmes de 50 à 64 ans)

De 1992 à fin 2002, 180.788 invitations ont été envoyées aux femmes du groupe cible, 91.432 mammographies ont été réalisées. Depuis 2001 les femmes âgées de 65 à 69 sont incluses dans le Programme Mammographie. Afin de maintenir une comparabilité entre les données, les résultats sont présentés par tranches d'âge regroupées: 50-64 et 65-69.

Année	1999	2000	2001	2002
Nombre d'invitations envoyées	16.190	17.615	16.671	17.644
Nombre de femmes ayant participé	9.677	10.538	9.866	10.484
Taux de participation	60%	60%	59%	59%
Taux de rappel pour une procédure diagnostique % (N)	7.44% (720)	6.59% (695)	6.02% (594)	7.30% (766)

Depuis 1999, le taux de participation reste stable.

Médecins sollicités⁴

De moins en moins de médecins généralistes sont sollicités par les femmes participant au PM.

	1992	2001	2002
Généralistes	30 %	16 %	14 %
Gynécologues	64 %	81 %	83 %
Autres	6 %	3 %	3 %

Nombre, type histologique et taille des cancers découverts en 1999-2002 (TNM-UICC)^{1, 2,3,4}

	1999	2000	2001	2002
Total des cancers (N)	55	77	54	67
Cancers invasifs (N)	49	61	43	57
Cancers in situ (N)	6	16	11	10
Ca invasifs/total Ca dépistés %	89	79	80	85
Ca in situ/total Ca dépistés %	11	21	20	15
Répartition selon la taille (100% = total des Ca invasifs)				
pT1a (0,0 - 0,5 cm) (N) %	(5) 10	(10) 16	(5) 12	(4) 7
pT1b (0,6 - 1,0 cm) (N) %	(4) 8	(13) 21	(14) 32	(13) 23
pT1c (1,1 - 1,5 cm) (N) %	(21) 43	(18) 30	(13) 30	(13) 23
pT1c (1,6 - 2,0 cm) (N) %	(9) 18.5	(9) 15	(5) 12	(12) 21
pT2 (2,1 - 5,0 cm) (N) %	(9) 18.5	(11) 18	(6) 14	(14) 24
pT3 (N) %	/	/	/	(1) 2
pT4 (N) %	(1) 2	/	/	/
pTx	/	/	/	/

Un cas de cancer bilatéral a été relevé en 2001 et 2002.

En 2001-02, parmi les 100 carcinomes invasifs, plus d'un tiers des cancers (36%) avaient une taille ≤ 1 cm, presque deux cancers sur trois (62%) avaient une taille $\leq 1,5$ cm (recommandation européenne: plus de 50%). Les cancers in situ ont représenté 17% du nombre total des cancers.

Résultats	1999	2000	2001	2002
	(N) %	(N) %	(N) %	(N) %
Femmes invitées (N)	16.190	17.615	16.671	17.644
Taux de participation (%)	60	60	59.3	59.4
Femmes dépistées (N)	9.677	10.538	9.886	10.484
Femmes rappelées pour diagnostic (N) %	(720) 7.44	(695) 6.59	(594) 6.02	(766) 7.30
Diagnostics préopératoires				
Cytoponctions (N) %	(11) 1.5	(22) 3	(21) 3.5	(30) 4
Microbiopsies (N) %	(23) 3	(75) 11	(53) 9	(73) 10
Microbiopsies sur table dédiée (N) %	(3) 0.41	(24) 3	(15) 2.5	(30) 4
Diagnostics préopératoires Bénin/Malin %	36	61	59	51
Total des biopsies réalisées (N)	87	102	75	91
Total des biopsies bénignes (N)	32	24	17	24
Biopsies bénignes/1000 femmes dépistées	3.30	2.27	1.71	2.28
Cancers invasifs dépistés (N)	49	61	43	57
Cancers invasifs dépistés/1000 femmes	5.06	5.78	4.35	5.44
Cancers in situ (N) %	(6) 11	(16) 21	(11) 20	(10) 15
Cancers invasifs ≤15 mm (N) %	(30) 61	(41) 67	(32) 75	(30) 53
Cancers invasifs ≤20 mm (N) %	(39) 80	(50) 82	(37) 87	(42) 74
Ratio biopsies «Bénin/Malin»	0.58	0.30	0.31	0.35
Envahissement ganglionnaire				
Cancers invasifs (N-) %	67	82	74	72

Davantage de cancers invasifs de ≤15 mm ont été dépistés en 2001 (75%), mais seulement 53% en 2002. La proportion des tumeurs dépourvues d'envahissement ganglionnaire (N-) est restée > à 70%. Le pourcentage des femmes ayant eu un diagnostic préopératoire de cancer du sein n'atteint pas encore les 70% préconisés dans les «European Guidelines», mais seulement 51% en 2002. Le ratio biopsies «Bénin/Malin» reste stable, c'est-à-dire que sur 4 femmes opérées, 3 l'ont été pour un cancer.

II: RÉSULTATS DES ANNÉES 2001-2002^{1,2,3,4,5} (Femmes de 65-69 ans)

Année	2001-2002
Nombre d'invitations envoyées	8.512
Nombre de femmes ayant participé	4.438
Taux de participation	52%
Taux de rappel pour une procédure diagnostique (N) %	(205) 4.61

Depuis 2001 les femmes âgées entre 65 et 69 sont systématiquement invitées.

Le taux de participation

En 2001-02, 8.512 invitations ont été envoyées et 4.438 femmes ont participé, le taux de participation est de 52%.

Nombre, type histologique et taille des cancers découverts en 2001-02 (TNM-UICC)^{1,2,3,4}

Résultats	2001	2002
Total des cancers (N)	19	20
Cancers invasifs (N)	19	19
Cancers in situ (N)	/	1
Ca invasifs/total Ca dépistés %	100	95
Ca in situ sur total Ca dépistés %	/	5
Répartition selon la taille (100% = total des Ca invasifs)		
pT1a (0,0-0,5 cm) (N) %	/ 0	(1) 5
pT1b (0,6-1,0 cm) (N) %	(5) 26	(3) 16
pT1c (1,1-1,5 cm) (N) %	(6) 32	(8) 42
pT1c (1,6-2,0 cm) (N) %	(3) 16	(3) 16
pT2 (2,1-5,0 cm) (N) %	(3) 16	(2) 11
pT3 (N) %	/	(1) 5
pT4 (N) %	(1) 5	(1) 5
pTx (N) %	(1) 5	/
Total biopsies (N)	24	22
Ratio biopsies «Bénin/Malin»	0.33	0.10
Diagnostics préopératoires Bénin/Malin %	33	70

En 2001-02, parmi les 38 carcinomes invasifs, 1 cancer sur quatre (24%) avait une taille ≤ 1 cm, presque deux cancers sur trois (61%) avaient une taille $\leq 1,5$ cm (recommandation européenne: plus de 50 %). Les cancers in situ ont représenté seulement 3% du nombre total des cancers.

III: ÉVALUATION DES CANCERS DÉPISTÉS DE 1992- 2002^{1,2,3,4}

1. Taux de détection de cancers pour 1.000 femmes dépistées: 50-64 ans (1992-2002)

Ce taux reste élevé avec peu de variations au cours des années.

2. Pourcentage des femmes participantes sous hormonothérapie substitutive, 50-64⁴

En 1992, 28% des femmes déclaraient une prise d'hormones. Ce pourcentage est passé à 50 % en 2000, 42% en 2001 et 47% en 2002.

3. Utilité de la double lecture des mammographies du groupe cible, 50-69 (2001-2002)^{4,6}

Sur 160 cancers (18/73 en 2001 et 27/87 en 2002), 45 ont été «rattrapés» grâce au principe de la double lecture, soit 28 % (littérature internationale: 15%).

4. L'évaluation du Programme Mammographie est faite selon les recommandations européennes.^{2,3,4,7}

Paramètres de performance	Acceptable	Désirable	1999-00	2001-02
Taux de participation	60%	75%	60%	59%
Taux de rappel	7%	5%	6.98%	6.66%
Cancers invasifs ≤ 10 mm	PR*	25%	29%	36%
Taux des biopsies bénignes (pour 1.000 femmes dépistées)	5	4	2.77	2.01
Ratio biopsies bénignes/malignes	2 pour 1	1 pour 1	0.42	0.34

* PR = pas de référence

Conclusion

Selon le tableau ci-dessus, reprenant nos performances par rapport aux recommandations européennes^{2,3,4,7}, on peut conclure ceci:

Pourraient être améliorés: le taux de participation (60%; Rec.Eur.: 75%), le taux de rappel pour examens complémentaires (6,6%; Rec.Eur.: 5%; mais près de 20% de ces rappels concernent une échographie dite «de sécurité» pour seins denses).

Sont des points positifs pour le Programme Mammographie : un taux élevé de détection des cancers invasifs de petite taille $\leq 10\text{mm}$ (36%, Rec.Eur.: 25%) et le taux des biopsies bénignes qui reste faible (2‰, Rec. Eur. : 4‰), traduisant une amélioration dans la stratégie des indications opératoires; sur 4 femmes opérées, 3 l'ont été pour un cancer. Ces améliorations impliqueront de plus en plus la concertation multidisciplinaire.

Références:

- ¹ P. Hermanek, et al; Springer Verlag, TNM (UICC), Classification des tumeurs malignes, 3^e édition, 2^e révision 1992.
- ² Scheiden R, Capesius C, Becker M, Registre Morphologique des Tumeurs, (RMT), au G.-D. de Luxembourg.
- ³ Référence: Division d'anatomie pathologie (LNS).
- ⁴ Programme Mammographie, Service des Statistiques, Direction de la Santé.
- ⁵ Union des Caisses de Maladie, Kieffer R.
- ⁶ Warren R M L, Duffy S W: Comparison of single reading with double reading of mammograms, and change in effectiveness with experience, The British Journal of Radiology, 1995, 68, 958-962.
- ⁷ European Guidelines for quality assurance in mammography screening – 3d edition, Jan 2001 – European Commission.

Professeur François Naville (1883 - 1968) Son rôle dans l'enquête sur le massacre de Katyn*

Kazimierz Karbowski

Abstract:

On April 13th 1943, the German radio announced that a common grave containing the corpses of Polish officers was found in the forest of Katyn, near Smolensk. Further enquiries showed that the dead bodies were those of officers imprisoned by the Russians in autumn 1939 and about who nobody had news since Springtime 1940. The CICR refused to deal with this problem without the agreement of the Soviets. So the Germans called together a committee of international experts to examine the grave in Katyn. Prof. Francis Naville, director of the medico-legal Institute of the University of Geneva, was the only expert really neutral in that commission. He had the merit to prove quite clearly that these criminal executions were ordered by Stalin. After the Second World War, Prof. Naville was criticised for having accepted to participate to the mission to Katyn by Jean Vincent, a deputy of the Swiss labour party (communist party) who claimed that the massacre of Katyn had been done by the Germans. Prof. Naville got no support from the CICR, who "did not want to know" who was responsible in order to avoid diplomatic complications with the Soviet Union. Only in 1989 the discovery of Prof. Naville was accepted and confirmed by the Soviet authorities.

Résumé

Le 13 avril 1943 la radio allemande communique la découverte du charnier contenant des cadavres d'officiers polonais dans la forêt de Katyn, près de Smolensk. Les recherches ultérieures montrent qu'il s'agit d'officiers emprisonnés par les Russes en automne 1939, qui n'avaient pas donné de leurs nouvelles depuis le printemps 1940. Le CICR refuse de s'occuper de cette affaire sans accord préalable de l'Union soviétique. Suite à ce refus, les Allemands, de leur propre gré, réunissent une commission d'experts internationale et chargent celle-ci d'examiner les fosses communes à Katyn.

* Texte élargi des conférences du 31 octobre 2002 à l'Université des aînés de langue française à Berne (UNAB), ainsi que du 14 novembre 2002 à la Société d'Histoire et d'Archéologie à Genève

Le professeur François Naville, directeur de l'Institut de médecine légale de l'Université de Genève, est le seul expert vraiment neutre dans cette commission. Fin avril 1943 ses membres visitent les fosses communes à Katyn et concluent, que les exécutions ont eu lieu au printemps 1940, c'est-à-dire dans la période où ce territoire se trouvait sous l'hégémonie soviétique.

Après la fin de la Deuxième Guerre mondiale, au Conseil d'Etat de Genève, le député du parti du travail (communiste) M. Jean Vincent pose, le 11 septembre 1946, la question sur le rôle joué par le professeur Naville, dans «l'Affaire de Katyn». M. Vincent lui reproche d'avoir accepté de se rendre à Katyn et prétend que le massacre de Katyn était l'oeuvre des Allemands eux-mêmes. Dans sa réponse le professeur Naville décrit les conditions d'appel et d'acceptation de sa mission et maintient les conclusions d'expertise de 1943. Il déclare qu'en signant le rapport sur Katyn il n'a «nullement cherché à rendre service aux Allemands, mais exclusivement aux Polonais et à la Vérité».

Il ne trouve, malheureusement, ni compréhension, ni soutien de la part du CICR et du Département politique fédéral. Ces institutions ont agi d'une façon strictement pragmatique, avec le seul but de ne pas offenser le gouvernement soviétique et d'éviter les complications diplomatiques. Ils voulaient «ne pas savoir» qui était responsable du massacre de Katyn. Finalement, en 1989, les Soviétiques ont confirmé que dans cette affaire il s'agit d'un des plus épouvantables crimes staliniens.

Rappel historique

Le 29 août 1939, les ministres des Affaires étrangères d'Allemagne et d'Union soviétique, Ribbentrop et Molotov, ont signé à Moscou, en présence de Staline, un pacte de non-agression. Dans une annexe secrète, le quatrième partage de la Pologne y a été décidé.

Le 1^{er} septembre l'Allemagne attaque la Pologne du côté de la frontière ouest. Le 17 septembre 1939 l'Armée rouge franchit la frontière russo-polonaise à l'est et emprisonne environ 230.000 militaires polonais. Les simples soldats sont bientôt libérés et près de 15.000 officiers, gardes frontières et fonctionnaires de police, internés dans trois camps: Kozielsk au sud de la ville de Smolensk, Ostaszkow (Ostachkov) au nord-ouest de Kalinin (à présent Twer) et Starobielsk au sud-est de Charkov (fig.1). En outre, 7.300 officiers sont placés dans différents autres camps, respectivement prisons. Il s'agissait en grande partie de réservistes, nombre d'entre eux étant des représentants de l'élite spirituelle et intellectuelle polonaise. A l'exception de 432 personnes, qui ont été ensuite transférées dans un camp spécial à Pawliszczew Bor et ensuite à Griazowsc, les militaires polonais emprisonnés ont cessé depuis avril 1940 d'échanger des lettres avec leurs familles. Les lettres adressées à ces officiers sont retournées aux expéditeurs avec une remarque: «retour, parti» (1).

Suite à l'attaque des Allemands sur l'Union soviétique le 22 juin 1941, le gouvernement polonais en exil résidant à Londres a conclu le 30 juillet 1941 un

accord de collaboration avec l'Union soviétique. Cette dernière s'est engagée à «amnistier» toutes les personnes civiles et militaires polonaises emprisonnées et à accepter la formation d'une armée polonaise sur le territoire soviétique. Or, il s'est avéré qu'à l'exception des prisonniers du camp spécial de Griazowsc, les officiers polonais ne pouvaient être retrouvés. Les soviétiques n'ont soit pas donné d'informations sur leur sort, soit livré des informations absurdes. Ainsi, Staline prétend le 3 décembre 1941 que tous ces officiers sont partis vers la Mandchourie (2).

Le 13 avril 1943 la radio allemande communique la découverte du charnier contenant des cadavres d'officiers polonais (fig.2) disparus depuis le printemps 1940, dans la forêt de Katyn, près de Smolensk (3), une région qui jusqu'à juin 1941 appartenait à l'Union soviétique. Les recherches ultérieures montrent qu'il s'agit presque exclusivement d'officiers se trouvant précédemment dans le camp de Kozielsk.



Figure 1: Localisation des trois camps des prisonniers de guerre polonais en Union soviétique: Kozielsk, Ostaszkow, Starobielsk (voir flèches). Les croix marquent les lieux de l'exécution de ces prisonniers: Katyn, Twer, Charkow. D'après op. cit. (1), p. 16a, un peu modifié.



Figure 2: L'une des fosses communes à Katyn avec les cadavres des officiers polonais. Tiré de l'ouvrage op.cit. (7), figure 6, p. 279

Ce communiqué a déclenché des émotions contradictoires dans l'opinion publique. D'un côté, il a livré le premier indice concret sur le sort de ces prisonniers polonais, qui n'avaient pas donné de leurs nouvelles depuis trois ans. D'autre part, ce communiqué semblait peu crédible, vu qu'il provenait d'un gouvernement de Hitler qui, de son côté, avait commandé des meurtres en masse dans les territoires polonais et soviétiques occupés par les Allemands, avait construit des camps de concentration et d'anéantissement comme Auschwitz, Treblinka et d'autres encore, et qui était en avril 1943 – avec un sanglant étouffement du soulèvement dans le ghetto de Varsovie – en train d'achever le génocide de millions de juifs polonais.

Mi-avril les Allemands ont organisé des visites de délégations majoritairement polonaises à Smolensk et à Katyn. Ont été invité également des journalistes étrangers accrédités à Berlin. Des sources polonaises (4) et américaines (5) indiquent que parmi eux se trouvait aussi un «Monsieur Schnetzer du journal suisse Der Bund». En effet, on retrouve dans l'édition de «Der Bund» du lundi 15 avril 1943 un article intitulé: «Smolensk aujourd'hui. Tél. de notre correspondant. Berlin 14 avril». L'auteur y fait état de sa visite à Smolensk, rapporte la version des Allemands concernant la découverte des cadavres d'officiers polonais à Katyn, mais il ne donne pas son opinion sur les instigateurs de ce massacre. Son commentaire

est le suivant: «Durant cette guerre, ont été commises déjà maintes vilaines choses, et il sera au soin des historiens de déceler objectivement les responsabilités» (6).

Suite à la publication du communiqué allemand précité, la Croix-Rouge allemande (7), le gouvernement polonais en exil à Londres (8), ainsi que la Croix-Rouge polonaise de Varsovie (9) ont exigé, indépendamment les uns des autres, qu'un comité d'enquête de la Croix-Rouge internationale (CICR) soit envoyé à Katyn. Il n'y a pas eu de suite à ces démarches, puisque le gouvernement soviétique n'a pas adressé une semblable demande et le CICR n'était pas disposé à prendre en charge une telle mission, sans accord de toutes les parties concernées (10). Dans un article paru 46 ans plus tard, Paul Stauffer, ancien ambassadeur de Suisse en Pologne a précisé que «cette prise de position de la part du CICR pouvait être comprise comme une révérence envers Moscou» (11).

Sous la pression du premier ministre anglais Winston Churchill, qui craignait la mise en péril de l'alliance de guerre avec les Soviétiques, le gouvernement polonais en exil a renoncé plus tard à sa demande d'enquête sur cette affaire par le CICR. Malgré cela le gouvernement soviétique, ayant considéré que la demande d'enquête impartiale sollicitée jadis par les Polonais a constitué un acte d'hostilité de leur part, a rompu les relations diplomatiques avec le gouvernement polonais en exil le 26 avril 1943 (12).

Entre temps les Allemands ont de leur propre gré réuni une commission d'experts internationale et chargé celle-ci d'examiner les fosses communes à Katyn. Le 22 avril 1943 un certain Dr Steiner, médecin du consulat général allemand à Genève, au nom du ministre de la Santé du Reich allemand, a demandé au directeur de l'Institut de médecine légale de l'Université de Genève le professeur François Naville (fig. 3), si celui-ci voulait et pouvait partir le 26 avril pour faire partie du collège d'experts en question (13).



Figure 3: Le professeur François Naville (1883 -1968) à l'âge d'environ 50 ans. (Photographie mise courtoisement à disposition par le professeur Gabriel Aubert, Genève.)

François Naville (1883 - 1968); Quelques données biographiques (14, 15, 16, 17, 18)

François Naville descend d'une famille historiquement et politiquement liée au destin de Genève, dont l'ancêtre Jacques Naville a accédé à la bourgeoisie de cette ville en 1506. François Naville, lui-même petit-fils du grand philosophe Ernest Naville (1816 - 1909), est né le 14 juin 1883 à Neuchâtel, où son père, Henri-Adrien, enseignait la philosophie à l'Académie, avant d'être appelé à l'Université de Genève. François Naville fait ses études secondaires à Genève et obtient la Maturité en 1901. Il étudie ensuite la médecine à l'Université de Genève et dans d'autres universités suisses et étrangères, et obtient en 1907 à Genève le diplôme fédéral de médecin. Il fait des stages entre autres chez Dejerine à Paris et chez Kraepelin à Munich. En 1910 - après une dissertation sur l'aliénation mentale dans l'armée suisse et les armées étrangères - il devient docteur en médecine. Privat-docent en neurologie en 1912 (thèse sur le «Répétitoire des maladies du système nerveux»), il se consacre d'abord essentiellement à la neurologie et à la psychiatrie infantile et s'oriente plus tard vers la criminologie clinique, sans pourtant renoncer à son intérêt pour la neuropsychiatrie. François Naville fut nommé en 1928 professeur extraordinaire de médecine légale, et en 1934 professeur ordinaire et directeur de l'Institut de médecine légale à l'Université de Genève. Auteur de plusieurs travaux scientifiques importants (19, 20), il était président du Conseil de surveillance psychiatrique et médecin-inspecteur des classes d'enfants anormaux du Canton de Genève, ainsi que président de la Société Suisse de Neurologie entre 1930 et 1932, et doyen de la Faculté de médecine de Genève de 1948 à 1950. A l'armée, le professeur Naville avait le grade de lieutenant-colonel; de 1938 à 1941 il fut médecin chef de la brigade frontière I. Retraité en deux temps, en 1952 et en 1956, il meurt subitement le 13 avril 1968 dans sa 85^e année.

«L'affaire de Katyn» et ses répercussions à Genève et à Berne

Dans une lettre datée du 23 avril 1943, adressé à «Monsieur le Ministre Pierre Bonna Département Politique Fédéral et au Service de Santé du Département Militaire Fédéral» le professeur Naville informe qu'il a reçu une demande du Reich pour se rendre à Smolensk «avec quelques d'autres médecins légistes de pays neutres» afin de collaborer à l'identification des officiers polonais trouvés enterrés dans une forêt près de cette ville (21). Il demande au Département Politique Fédéral «s'il a des objections à ce que j'accepte cette mission», et au Service de Santé de lui accorder l'autorisation de quitter la Suisse, probablement pour une huitaine de jours. Le ministre Bonna lui répond le lendemain par télégramme, que «sans autres renseignements sur commission experts neutres constituée par autorités allemandes voyons pour notre part aucune raison nous opposer à ce que vous entrepreniez voyage envisagé à titre privé et sous votre seule responsabilité si obtenez congé militaire» (22).

Il ressort de notes internes du 23 et 24 avril 1943 de Monsieur E. de Haller (23), délégué du Conseil fédéral aux oeuvres d'entraide internationale et l'homme de liason du Département Politique Fédéral au CICR, que le CICR était en contact téléphonique avec le ministre Bonna et le professeur Naville concernant le voyage pour Smolensk et Katyn prévu par ce dernier. De Haller cite la déclaration de Paul Ruegger du CICR - que le professeur Naville a appelé - selon laquelle il «a recommandé à M. Naville de consulter le Département Politique Fédéral». A l'avis personnel de M. Ruegger «il serait souhaitable que M. Naville donnât suite à l'invitation du Reich, ne serait-ce que pour amortir l'effet de la réponse (négative) du CICR à Berlin. Si nous étions à la place de M. Naville nous n'accepterions pas d'être brusqués à ce point. Nous demanderions à connaître la composition de la commission d'enquêtes, les termes de son mandat, etc.» De Haller rend compte ensuite de sa conversation téléphonique du 24 avril avec le ministre Bonna, et remarque: «Nous constatons qu'il n'y a pas de raison de s'opposer à ce que M. Naville accepte. Le télégramme adressé à ce dernier le jour même est rédigé au cours de cet entretien téléphonique».

Ayant obtenu son congé militaire, le professeur Naville part en train, le 26 avril, à Berlin où il rencontre le lendemain le ministre plénipotentiaire de Suisse M. Hans Frölicher et fait aussi la connaissance des onze membres étrangers du collège d'experts en route pour Smolensk et Katyn. Il est le seul ressortissant d'un pays vraiment neutre. Tous les autres médecins viennent de pays alliés avec l'Allemagne ou de pays occupés, respectivement contrôlés par l'Allemagne (24).

Transportée le 28 avril de Berlin à Smolensk par avion, la commission d'experts visite, entre le 28 et le 30 avril 1943, les fosses communes dans la forêt de Katyn. Les experts font quelques autopsies sur les cadavres d'officiers polonais, prennent connaissance des documents personnels trouvés, comme des lettres et notes, et interrogent quelques témoins russes. Dans un rapport du 30 avril 1943 il est retenu (fig. 4) que «la cause de la mort de tous les cadavres sont des tirs dans la nuque» (fig.5).

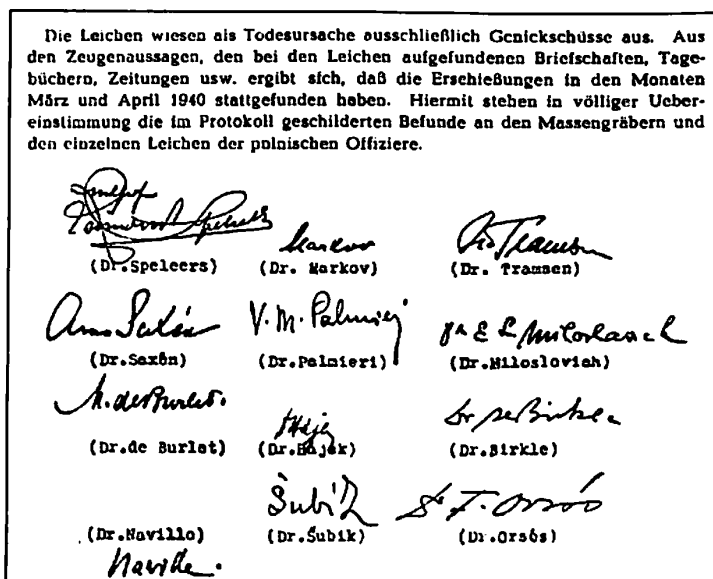


Fig. 4: Partie finale du rapport de la commission d'experts internationale concernant leurs constatations à Katyn. En bas à gauche signature du professeur Naville.

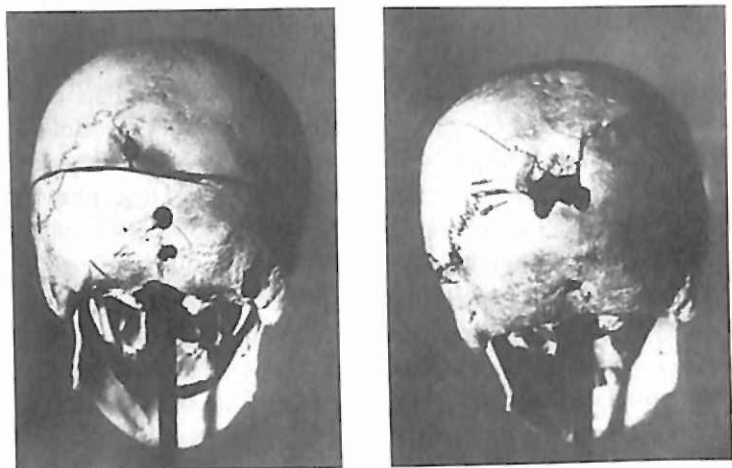


Figure 5: Deux cas typiques d'entrée d'une balle dans la région occipitale du crâne, provenant d'une fosse commune de Katyn. Tiré de l'ouvrage op.cit. (7), figure 32, p. 305.

«Selon les témoignages, les lettres, les journaux intimes, et les journaux trouvés près des cadavres, il ressort que les exécutions ont eu lieu pendant les mois de mars et avril 1940» (25). Vu que le territoire où les cadavres ont été découverts, se trouvait au printemps 1940, et même ultérieurement, jusqu'à l'été 1941, sous l'hégémonie soviétique, cette mention de la date de décès des officiers polonais, était équivalente à une constatation que les Soviétiques étaient responsables des ces meurtres.

Dès son retour à Genève le professeur Naville a été interpellé par le consulat allemand, à la demande du Département des affaires étrangères d'Allemagne, pour lui demander à témoigner à la radio au sujet de Katyn. Il a refusé en déclarant qu'il s'exprimerait en public ou à la radio uniquement s'il constatait que l'activité de la commission et les résultats de l'enquête seraient exposés de manière erronée (26). Neuf années plus tard, le professeur Naville a expliqué devant la Commission du Congrès américain que son refus a été conditionné par le fait que lui-même était un scientifique et un médecin et non un propagandiste (27).

En septembre 1943, la région de Smolensk a été reconquise par les troupes soviétiques. En janvier 1944, une commission d'experts, constituée uniquement par des citoyens soviétiques, et placée sous la présidence du chirurgien et académicien N.N. Burdenko, a fait des nouvelles autopsies sur les cadavres des officiers polonais dans les fosses communes à Katyn. Selon ses conclusions, «l'état des cadavres montre que la mort remontait à près de deux ans, c'est-à-dire à l'arrière-automne 1941», et que ce seraient donc les Allemands qui à cette époque-là auraient tués ces officiers (28).

S'appuyant sur cette expertise, le procureur soviétique colonel Pokrovski (ou Pokrovsky) a reproché aux Allemands, le 13 et 14 février 1946, devant le Tribu-

nal international des criminels de guerre à Nuremberg, «d'avoir assassiné 11.000 officiers polonais dans la forêt de Katyn». Le spécialiste bulgare de la médecine légale le docteur Markov, un ancien membre de la commission d'experts internationale en 1943, est apparu entre autres comme témoin. Après la fin de la guerre, celui-ci a été accusé en Bulgarie – qui se trouvait alors sous domination soviétique – de collaboration avec les Allemands, à cause de sa participation à l'expertise de Katyn. Devant le Tribunal de Nuremberg, le docteur Markov a déclaré qu'en 1943 il avait agi sous contrainte des Allemands et c'est pour cette raison seulement qu'il a signé le protocole de la commission d'experts (29).

La défense de Goering demanda alors d'appeler comme témoin le professeur Naville, qui déclara pourtant qu'il ne pouvait ni modifier ni ajouter quoi que soit au procès verbal qu'il avait signé en 1943 et qu'il était donc inutile qu'il vienne témoigner (30). Finalement le Tribunal de Nuremberg n'a pas mentionné le massacre de Katyn dans la sentence qu'il a rendu sur les Allemands le 30 septembre et le 1^{er} octobre 1946. Ce tribunal – constitué par la France, la Grande-Bretagne les USA et l'Union soviétique – a renoncé à se prononcer sur la question de la responsabilité de ce massacre (31).

Même après ce procès, la thèse tendant à démontrer que les Allemands étaient responsables de l'assassinat des officiers polonais à Katyn apparaissait fondée non seulement en l'Union soviétique, mais aussi dans ses pays satellites et partout dans le monde, pour tous les communistes.

Au Grand Conseil de Genève, le député du parti du travail (communiste) M. Jean Vincent pose, le 11 septembre 1946, une question sur le rôle joué par le professeur Dr Naville, directeur de l'Institut de médecine légale de Genève, dans une affaire demeurée tristement célèbre sous le nom de «Massacre de Katyn». Il cite les résultats de l'enquête de la commission soviétique, ainsi que les déclarations du docteur Markov devant le Tribunal de Nuremberg et prétend que «le massacre de Katyn, était, incontestablement, l'oeuvre des Allemands.» M. Vincent veut savoir dans quelles conditions le professeur Naville a accepté la mission que les Allemands lui ont offert à Katyn, «si cette mission a été rémunérée, si le Conseil d'Etat a autorisé le Dr Naville à faire ce voyage et, si oui, qui a touché des honoraires du gouvernement allemand?» En répondant à M. Vincent, M. Albert Picot, vice-président du Conseil d'Etat, constate, que les questions susmentionnées ne concerne que Monsieur Naville auquel elles seront transmises (32).

Le professeur Naville répond le 24 septembre 1946 par une lettre de 13 1/2 pages dactylographiées adressée à «Monsieur le Conseiller d'Etat chargé du Département de l'Instruction publique». Il informe que les critiques formulées par le député Vincent l'oblige «à sortir pour la première fois d'une réserve que je me suis intentionnellement imposée depuis plus de trois ans» et que M. Vincent «sera donc responsable des conséquences de toute nature qui pourraient en résulter, tant sur le plan national que sur le plan international.» Le professeur Naville décrit les

«Conditions d'appel et d'acceptation» de sa mission à Katyn et rappelle, qu'il a reçu le 24 avril 1943 une autorisation de partir de la part du ministre Bonna, du Département politique fédéral (33).

Il «rassure» le député Vincent: «Je n'ai ... demandé ni reçu de quiconque ni or, ni argent, ni dons, ni récompense, ni avantages, ni promesses de quelque nature que ce soit. Lorsqu'un pays est dépecé presque simultanément par les armées de deux puissants voisins, qu'il apprend qu'on a assassiné près de 10.000 de ses officiers prisonniers qui n'avaient commis d'autre crime que de défendre leurs pays, qu'il cherche à savoir dans quelles conditions cela a pu se produire, on ne peut décemment pas demander d'honoraires pour se rendre sur les lieux et chercher à lever un coin du voile qui entoure du reste du monde les circonstances d'un acte d'une si odieuse lâcheté et si contraire aux usages de la guerre.»

Le professeur Naville décrit ensuite de la manière très détaillée des conditions de travail et les constatations de la commission d'experts à Katyn et souligne, que - contrairement à une récente affirmation du médecin-légiste bulgare le docteur Markov - «nous avons procédé en toute liberté à nos travaux d'expertise», ainsi qu'à la rédaction du rapport final et que lui-même a «circulé tout à fait librement à Katyn comme à Berlin, sans être en aucune façon accompagné ni surveillé». Il ajoute qu'il ignore si le docteur Markov «a pu subir une contrainte de la part des autorités de son pays, soit avant d'aller à Katyn, soit au moment où il a renié sa signature lorsqu'il a été inculpé de collaborationisme et a déclaré qu'il avait agi par contrainte, mais il n'a certainement subi aucune pression ou contrainte quelconque au cours des travaux de la commission dont il faisait partie».

Le professeur Naville maintient les conclusions d'expertise de 1943 et critique les affirmations et le rapport sur Katyn de la commission d'enquête russe de janvier 1944. Il explique qu'en signant le rapport de 1943, «je n'ai nullement cherché à rendre service aux Allemands, mais exclusivement aux Polonais et à la Vérité». Le professeur Naville rappelle son attitude hostile envers les Allemands et envers des chefs du régime nazi et relate qu'à Katyn il n'a pas caché ce qu'il pensait au sujet «de la responsabilité morale (des Allemands) dans cette affaire, puisque ce sont eux qui ont déclenché la guerre et envahi les premiers la Pologne, même si nous concluons à leur innocence dans la mort des officiers». Il termine sa lettre de 24 septembre 1946 en soulignant, que les médecins-légistes doivent «chercher avant tout à servir la Vérité... sans égards pour les critiques et l'hostilité de ceux qui gênent parfois notre objectivité et notre impartialité. Puisse notre devise rester toujours celle qui honore certaines tombes: *Vitam impendere vero*» (Consacrer sa vie à la vérité).

Cet exposé du professeur Naville est détaillé, objectif et intelligible. Cela avec une seule exception. Etrange et non fondée est sa supposition que le massacre de Katyn «a été exécuté par des subalternes à l'insu des hauts dirigeants politiques et militaires de la Russie, et même de la Direction générale des camps de prisonniers russes.»

Craignant des conséquences politiques imprévisibles de son rapport, le professeur Naville suggère, avant de communiquer son texte au Grand Conseil, de prendre contact avec le Département politique fédéral, autorité avec l'assentiment de laquelle il avait participé à l'expertise en question.

Le Conseiller d'Etat de Genève Albert Picot consulte alors le Conseiller fédéral Max Petitpierre. La réponse de celui-ci en date du 24 octobre 1946 est décidément négative (34). Il remarque entre autres que:

- «Une discussion publique sur le massacre de Katyn au sein de votre Grand Conseil pourrait avoir les répercussions les plus fâcheuses sur nos relations avec l'URSS et pourrait, dans une certaine mesure, rendre plus difficile notre position internationale, en particulier nos relations avec les Nations unies...»
- ... «je pense que le Conseil d'Etat devrait s'abstenir de lire le rapport du professeur Naville. Une telle lecture, faite par un membre du Conseil d'Etat, pourrait éveiller l'idée que celui-ci couvre de son autorité les conclusions du professeur Naville».
- ... «je serais obligé au Conseil d'Etat de me borner à répondre aux questions précises posées par M. le député Vincent et à donner mon avis sur les griefs formulés contre le Professeur Naville, sans donner connaissance du contenu de son rapport...»

Le Conseil d'Etat de Genève n'a pas pris en considération cet avis du chef du Département politique fédéral. Le 18 janvier 1947, M. Picot, devenu président du Conseil d'Etat et vice-président du Conseil national, donne lecture aux députés de la plus grande partie du rapport du professeur Naville et constate: «Le Conseil d'Etat...n'a aucun reproche à adresser au Dr. François Naville, savant très distingué, excellent médecin légiste... qui n'a manqué à aucune règle de la dignité professionnelle, ni à aucune loi de l'honneur» (35). Deux jours plus tard ce texte est publié dans la Tribune de Genève (36).

La lecture du rapport du professeur Naville a eu des répercussions diverses. C'est tout d'abord le député communiste Vincent, qui lui reproche de nouveau d'avoir accepté de se rendre à Katyn pour procéder à une expertise et qui – s'appuyant sur les sources soviétiques – prétend que, dans l'affaire de Katyn, «il s'agit d'un massacre épouvantable auquel se sont livrés les Allemands dans leur volonté...d'extermination des peuples slaves». Dans sa réplique M. Picot précise, que «c'est une Pologne libre, un gouvernement polonais nommé ... avec des élections faites en toute liberté...qui pourra, un jour, rechercher la vérité» (37).

Sur la demande du Conseiller fédéral Petitpierre, E. de Haller (voir p. 10) lui envoie, le 30 janvier, une note confidentielle sur ses souvenirs des circonstances dans lesquelles le professeur Naville a participé à l'exhumation de Katyn (38). Il critique sa décision d'accepter l'invitation des autorités allemandes à participer à l'enquête et prétend qu'en avril 1943 il était personnellement convaincu de l'in-

opportunité de la participation d'un Suisse à l'enquête de Katyn». De Haller passe sous silence l'avis – cité par lui-même en avril 1943 – de Ruegger, du CICR, selon lequel «il serait souhaitable que M. Naville donnât suite à l'invitation du Reich», et rappelle ensuite qu'un médecin suédois et un médecin espagnol se sont dérobés à cette tâche et que finalement le professeur Naville était le seul expert ressortissant d'un pays réellement neutre.

Dans une lettre du 10 février 1947, adressée au Conseil d'Etat de Genève, le Conseiller fédéral Petitpierre exprime son mécontentement à la lecture du rapport du professeur Naville par un membre du Conseil d'Etat, et critique – s'appuyant sur les renseignements de de Haller cités plus haut – la décision du professeur Naville de prendre part, au printemps 1943, à la commission d'enquête sur le massacre de Katyn. Monsieur Petitpierre fait savoir que le ministre plénipotentiaire d'URSS, ainsi que le ministre de Pologne, ont vivement protesté à cause des déclarations faites par M. Picot et demande des informations supplémentaires lui permettant de fournir des explications nécessaires à ces deux ministres (39).

En répondant, le Conseil d'Etat de Genève envoie le 21 février, au Département Politique Fédéral, le «mémorial» de sa séance du 18 janvier 1947 (40), qui servira ensuite de base pour l'élaboration d'un aide-mémoire à l'intention du ministre plénipotentiaire soviétique M. Koulagenkov (ou Kulazenzov). On lui explique entre autres qu'on «ne saurait prétendre... que le président du gouvernement genevois se soit fait le défenseur de la thèse hitlérienne sur l'affaire de Katyn et ait eu, ce faisant, une attitude hostile à l'égard du gouvernement de l'Union des Républiques Soviétiques Socialistes» (41). Il semble que le gouvernement soviétique a finalement en silence accepté cette explication.

L'affaire rebondit encore au printemps 1952, quand un Comité du Congrès américain, siégeant à Francfort en Allemagne, enquêtant sur le massacre de Katyn, a voulu interroger le professeur Naville. Celui-ci a demandé l'autorisation du Département politique fédéral et a reçu le 18 avril 1952 comme réponse: «Il s'agit d'une affaire privée qui ne concerne pas les autorités fédérales. Nous n'avons donc, en principe, ni à vous accorder ni à vous refuser une autorisation...» mais «qu'il n'est pas douteux que, comme la première fois, votre voyage ne manquera pas de provoquer des réactions en Suisse, ainsi que de la part de la représentation de l'URSS à Berne», et que... «votre participation à la nouvelle enquête ... nous paraît peu désirable» (42).

Malgré cette recommandation, le professeur Naville se décide à aller témoigner. Le 26 avril 1952 il fait, à Francfort, une déposition détaillée (43), en confirmant toutes ses constatations de l'année 1943. Il renouvella aussi ce qu'il avait déjà dit dans son rapport au Grand Conseil de Genève en 1946, notamment l'indépendance dans laquelle lui et ses collègues avaient travaillé à Katyn. Quatre autres médecins légistes qui avaient fait partie de la Commission internationale en 1943, les Drs: Edward Lucas Miloslavich (Croatie), Helge Tramsen (Danemark),

Ferenc Orsós (Hongrie) et Vincenzo Mario Palmieri (Italie), déclarent également devant le Comité américain, qu'ils avaient eu pleine liberté d'action pour mener leurs enquêtes (44).

Le Comité du sénat Américain conclut à l'unanimité que la police politique soviétique, le NKWD, est responsable du massacre à Katyn et probablement aussi à deux autres endroits, encore inconnus en 1952. Selon le Comité, cette affaire devrait être traitée par une cour de justice internationale. Les Nations unies devraient être obligées de faire voir au monde que le «Katynism» constituait un plan diabolique pour la conquête du monde par les Soviétiques (45). Ces propositions du Comité n'ont, malheureusement, pas été réalisées.

Dans les années qui suivirent, même après sa retraite, le professeur Naville a continué à s'intéresser toujours vivement à «l'affaire de Katyn». Il a réuni des livres, des brochures et des articles de presse, ainsi que le matériel iconographique sur ce massacre, et même certaines pièces provenant des fosses communes, et a échangé des lettres avec les personnalités polonaises et étrangères. Après sa mort, sa fille Madame Valentine Aubert-Naville, ainsi que son petit-fils le professeur Gabriel Aubert, ont continué pendant plusieurs années, jusqu'en 1995, à compléter ce volumineux dossier et l'ont remis ensuite aux l'Archives du CICR, où il se trouve toujours. D'autres documents datant des années 1943 à 1952 et concernant le professeur Naville sont accessibles dans les Archives fédérales suisses à Berne et dans les Archives d'Etat de Genève.

Néanmoins une chose étrange est que, dans les souvenirs publiés après la mort du professeur Naville dans la presse quotidienne et médicale, il n'est aucunement fait mention – à peu d'exceptions près – de sa participation, en 1943, à la commission internationale des experts enquêtant sur le massacre de Katyn. On trouve par contre des descriptions très détaillées de ses implications dans «l'Affaire de Katyn» dans un livre polonais: *Zbrodnia Katynska* (Crime de Katyn) édité à Londres (46) anonymement par Zdzislaw Stahl (47), dans un livre français de Henri de Monfort: «Le massacre de Katyn crime russe ou crime allemand?» édité à Paris (48), ainsi que dans un article de Paul Stauffer: «Die Schweiz und Katyn» publié dans «Schweizerische Monatshefte» en novembre 1989 (49).

Développement de «l'Affaire de Katyn» jusqu'à nos jours

Encore dans les années 80, les points de vue sur «l'Affaire de Katyn» n'ont pratiquement pas changé. Le bloc communiste affirmait toujours la responsabilité des Allemands dans ce massacre. En 1985, le gouvernement (communiste) polonais a posé à Varsovie un monument à la mémoire des massacrés de Katyn, ou on pouvait lire qu'ils ont été victimes de «fascisme hitlérien» (50). Dans le monde libre régnait l'incertitude. La presse internationale – en Suisse également – prétendait encore en 1983 et 1984 que «la question n'est pas résolue» et que

«Allemands et Soviétiques se rejettent la responsabilité de la mort de ces officiers» (51, 52).

L'accès au pouvoir de Gorbatchev en 1985 en Union soviétique, suivi d'une certaine libéralisation du régime communiste, a permis, à la fin des années quatre-vingt, aux historiens progressistes russes, comme Sergiej Charlomow, Natalie Lebediewa, W.S. Parsadanowa, Jurij Zoria, et d'autres encore, de s'intéresser au massacre de Katyn (53, 54). Les résultats de leurs recherches étaient si univoques, qu'il était impossible pour les autorités soviétiques de continuer à nier leurs responsabilités dans cette affaire.

Le 19 avril 1990 l'agence d'informations soviétique officielle (TASS), a confirmé que les militaires polonais des camps de prisonniers de guerre de Kozielsk, Ostachkov et Starobielsk ont été en avril et mai 1940 remis à la police politique NKWD, qu'ils ont disparu dès lors et qu'il s'agit en l'occurrence d'un des plus épouvantables crimes staliniens (55). Plus tard, il a été précisé que les 6.311 prisonniers du camp d'Ostachkov ont été assassinés à Kalinin (à présent Twer), et qu'ils sont enterrés près de là, dans une localité, Miednoje, ainsi que les dépouilles mortelles des 3.820 officiers du camps de Starobielsk – exécutés dans les bâtiments de NKWD à Charkov – se trouvent dans une forêt près de cette ville. Finalement on a appris que les fosses communes à Katyn contiennent 4.421 corps (et non 10.000, 11.000, ou 12.000, ce qu'on avait alors prétendu) des officiers emprisonnés précédemment dans le camp de Kozielsk (56, 57). Dans cette affaire en effet il reste encore une inconnue: où se trouvent les cadavres des 7.305 militaires polonais restants, assassinés dans d'autres endroits? Selon les informations récentes, une grande partie de ceux-ci auraient été assassinés dans la prison de Kiev en Ukraine et ensuite enterrés dans une proche localité Bykownia (58).

On doit préciser, que depuis longtemps, on comprend sous la notion de «l'Affaire de Katyn» non seulement le massacre de Katyn stricto sensu, mais aussi d'autres massacres de militaires polonais par le NKWD stalinien en 1940, surtout ceux qui ont eu lieu à Charkov et à Twer.

Le 14 octobre 1992, le président de la Russie Boris Ieltsine a transmis au président polonais Lech Walesa un dossier – jusque-là strictement confidentiel – comprenant les documents du bureau politique du parti communiste soviétique sur cette affaire. On a appris, que Staline et d'autres dirigeants du parti ont ordonné ces massacres le 5 mars 1940 (fig. 6) et qu'en mars 1959 (fig. 7) le secrétaire général du parti, Khrouchtchev, a ordonné de détruire les 21.857 dossiers personnels des victimes (59, 60).



СССР

НАРОДНЫЙ КОМИССАРИАТ
ВНУТРЕННИХ ДЕЛ

5 марта 1940 г.

№ 794/5

г. Москва

Ц К В К И (6)

ГОДАРИМУ С ТАЛИНУ

В лагерях для военнопленных НКВД СССР и в тюрьмах западных областей Украины и Белоруссии в настоящее время содержится большое количество бывших офицеров польской армии, бывших работников польской полиции и разведывательных органов, членов польских националистических к-р партий, участников вскрытых к-р повстанческих организаций, перебежчиков и др. Все они являются заклятыми врагами советской власти, предположениями неадекватности к советскому строю.

Военнопленные офицеры и полицейские, находясь в лагерях, пытаются продолжать к-р работу, ведут антисоветскую агитацию. Каждый из них только и ждет освобождения, чтобы иметь возможность активно включиться в борьбу против советской власти.

г. Калинин. М.
Казанович. М.

Figure 6: Première partie d'une requête en date du 5 mars 1940 du chef de la police politique Berija concernant l'exécution désirée des prisonniers de guerre polonais, à cause «de leur hostilité au pouvoir soviétique»; Accepté le jour même par Staline et par d'autres membres du bureau politique du parti communiste: Vorochilov, Molotov, Mikojan, Kalinin et Kaganovich. Tiré de l'ouvrage op.cit. (60), p. 19.

Совершенно секретно

ПОДЛЕЖИТ ВОЗВРАТУ
0680
-9 МАР 1965
6-А СЕКТОР
ВЦК КПСС Общий отдел

Товарищу Хрущеву Н.С.

В Комитете государственной безопасности при Совете Министров СССР с 1940 года хранятся учетные дела и другие материалы по расстрелянным в том же году пленным и интернированным офицерам, жандармам, полицейским, осадникам, помещикам и т.п. лиц бывшей буржуазной Польши. Всего по решениям специальной тройки НКВД СССР было расстреляно 21.857 человек из них: в Катынском лесу (Смоленская область) 4.421 человек, в Сторобельском лагере близ Харькова 3.820 человек, в Осташковском лагере (Калининская область) 6.311 человек и 7.305 человек были расстреляны в других лагерях и тюрьмах Западной Украины и Западной Белоруссии.

Вся операция по ликвидации указанных лиц проводилась на основании Постановления ЦК КПСС от 5-го марта 1940 года. Все они были осуждены к высшей мере наказания по учетным делам заведенным на них как на военнопленных и интернированных в 1939 году.

С момента проведения названной операции, т.е. с 1940 года никаких справок по этим делам ни кому не выдавалось и все дела в количестве 21.857 хранятся в опечатанном помещении.

Figure 7: La première page d'une lettre manuscrite en date du 3 mars 1959 du chef de la police politique soviétique, Chelepin (Szelepin), au premier secrétaire du parti communiste soviétique Krouchtchev. Cette lettre contient le nombre exact des prisonniers de guerre polonais, exécutés au printemps 1940 dans différents endroits, ainsi qu'une proposition de laisser détruire les dossiers personnels des 21.857 victimes. Tiré de l'ouvrage op.cit. (60), p.28.

En 2000 a eu lieu l'inauguration solennelle de cimetières à Charkov, à Katyn, et à Miednoje (61). Or, ni les inscriptions dans ces cimetières, ni les officiels russes et ukrainiens qui ont assisté aux cérémonies, ne mentionnent expressément les auteurs staliniens des crimes. Par contre les assassinés sont désignés comme «victimes du totalitarisme» (62). Ainsi un profane pourrait de nouveau se demander de quel «totalitarisme» il s'agit: du totalitarisme hitlérien ou stalinien? Les gouvernements russe et ukrainien ne se sont d'ailleurs jamais officiellement excusés auprès du peuple polonais pour ces massacres et n'ont pas fait juger les fonctionnaires de NKWD coexécuteurs de meurtres, qui étaient encore en vie.

Ces dernières années, les représentants du parti russe national-bolchévique (environ 8000 membres) appellent – dans le cadre de leur campagne anti-polonaise extrêmement agressive – au «renouvellement» du pacte Molotov - Ribbentrop. Ils prétendent, contre toute évidence et contre le bon sens, que ce sont les Allemands qui ont assassiné les militaires polonais à Katyn et en d'autres endroits (63).

Epilogue

Le professeur François Naville a contribué de façon considérable, en sa qualité de spécialiste reconnu en médecine légale et d'expert d'un pays neutre, à l'éclaircissement des circonstances du massacre des officiers polonais à Katyn. Il a eu le courage de défendre – avec l'appui du seul Conseiller d'Etat de Genève Albert Picot (qui était d'ailleurs son cousin et ami) – son point de vue devant un très agressif député communiste, et cela sans soutien du CICR et du Département politique fédéral.

Ces institutions ont agi d'une façon strictement pragmatique, avec le seul but – semble-t-il – de ne pas offenser le gouvernement soviétique et d'éviter les complications diplomatiques. Comme les juges du Tribunal de Nuremberg, ils voulaient simplement «ne pas savoir» qui était responsable du massacre de Katyn.

Le professeur Naville, lui-même, a accompli pleinement son devoir scientifique et civique, dans le respect de l'éthique professionnelle; il a également rempli un rôle historique. Ceci en se décidant d'aller à Katyn, en signant avec d'autres experts le rapport sur les constatations faites au cours des autopsies et en réaffirmant plus tard leur authenticité. Comme nous l'avons déjà mentionné, il a expliqué lui-même, qu'avec cela il n'a «nullement cherché à rendre service aux Allemands, mais exclusivement aux Polonais et à la Vérité».

Il a réellement rendu un immense service au peuple polonais et tout particulièrement à la mémoire de plusieurs milliers de militaires polonais cruellement assassinés. De plus, dans cette affaire, il a sauvé l'honneur de la Suisse.

Curieusement, le gouvernement de la Pologne, indépendante depuis 1990, n'a pas encore jusqu'à maintenant (mars 2004), honoré les services que le professeur Naville a rendu au peuple polonais. Cet oubli est peut être inscrit dans la nature

humaine? En effet, déjà le 7 octobre 1800 le baron Georges Cuvier, dans un éloge prononcé à l'Institut Royal de France, en l'honneur de Louis-Guillaume Lemonnier, déclarait: «Les hommes sont injustes dans la distribution de la gloire. En effet, la première place dans leur mémoire est accordée à ceux qui ont détruit les hommes, la seconde à ceux qui les ont amusés; à peine en reste-t-il une pour ceux qui les ont servis» (64).

Remerciements

Madame Dr med. Ewa Gruner-Zarnoch, à Szczecin en Pologne, Présidente de l'Association des familles des Victimes de Katyn, a encouragé l'auteur pour le traitement de ce thème.

Plusieurs personnes lui ont accordé leur précieuse collaboration au cours des recherches bibliographiques. Ce sont par ordre alphabétique:

- Madame Margrit Armoneit de l'archive du journal «Der Bund» à Berne.
- Monsieur Fabrizio Bensi, archiviste du CICR à Genève.
- Monsieur et Madame Max et Elisabeth Broennimann de Frauenkappelen près de Berne.
- Madame Pia Burkhalter, bibliothécaire de l'Institut de l'Histoire de la Médecine de l'Université de Berne.
- Mesdames les Collaboratrices de la Documentation du journal «La Tribune de Genève.»
- Madame Cora Couchepin, bibliothécaire de la Faculté de Médecine de l'Université de Genève.
- Monsieur Pierre Flückiger, archiviste-assistant, Archive d'Etat de Genève.
- Madame Margrit Hirs, Office fédéral de la santé publique, Section examens des professions médicales.
- Madame Barbara Lothamer, de «Schweizerische Osteuropa-Bibliothek» à Berne.
- Monsieur Philip Rieder, Institut Louis Jeantet d'Histoire de la Médecine de l'Université de Genève.
- Monsieur Werner Schubert, professeur de philologie classique de l'Université de Berne.
- Madame Ruth Stalder des Archives fédérales Suisses à Berne.

Mesdames Nicole Curti de Genève, Elisabeth Curti-Karbowski de Berne et Martine Konorski de Paris, respectivement la petite-fille, la fille et la nièce de l'auteur, ont corrigé le texte en français.

Finalement le professeur Gabriel Aubert de Genève, le petit-fils du professeur François Naville, a livré à l'auteur des informations biographiques importantes, et mis à sa disposition une photographie du professeur Naville.

A toutes ces personnes, l'auteur adresse ses très vifs remerciements.

Remarque: le père de l'auteur de cet article, le docteur Bronislaw Karbowski de Varsovie, major des troupes sanitaires dans l'armée polonaise, a été assassiné à l'âge de 55 ans, au printemps 1940 – avec des milliers d'autres prisonniers de guerre du camp de Starobielsk – à Charkov en Ukraine par la police politique soviétique, le NKWD.

Références

1. L'anonyme (Stahl, Z.): Zbrodnia Katynska w swietle dokumentow (En polonais: Crime de Katyn, basé sur des documents), 5^e ed., p.15-17, 237, Gryf, Londres 1975.
2. L'anonyme (Stahl, Z.), op.cit. (1), p. 73.
3. Monfort, de H.: Massacre de Katyn. Crime Russe ou Crime Allemand?, p. 19-23. Presses de la Cité, Paris 1969.
4. L'anonyme (Stahl, Z.), op.cit. (1), p. 191.
5. Hearings before the Select Committee to conduct an Investigation of the Facts, Evidence, and Circumstances of the Katyn Forest Massacre. Eighty - Second Congress Second Session. Part 5, p. 1719. United States Government Printing Office, Washington, 1952.
6. «Der Bund», Nr. 177, Morgen-Ausgabe, p. 2, Bern, Donnerstag, 15. April 1943.
7. Amtliches Material zum Massenmord von Katyn., p. 140. Deutsche Informationsstelle, Deutscher Verlag, Berlin 1943.
8. Monfort, de H., op. cit. (3), p. 43-44.
9. Amtliches Material...,op. cit. (7), p. 137.
10. Amtliches Material...,op. cit. (7), p. 139, 141.
11. Stauffer, P.: Die Schweiz und die Tragödie von Katyn. Schweizer Monatshefte 69, p. 902, 1989.
12. Monfort, de H., op. cit. (3), p. 53-55.
13. Archives du CICR; Archives privées F. Naville, (Cote FN) N° 2.
14. Lettre du 2/02/2002 du prof. G.Aubert, petit-fils du prof. F. Naville, à K. Karbowski.
15. La Tribune de Genève, 16 avril 1968, p. 3, et 18 avril 1968, p. 3.
16. La Suisse, 14 avril 1968.
17. Starobinski, J.: François Naville. Dans: Centenaire de la Faculté de médecine de l'Université de Genève (1876-1976), p. 138. Ed. Médecine et Hygiène. Genève 1978.
18. Renseignements du 27/02/2002, du docteur Philip Rieder de l'Institut Louis Jeantet d'Histoire de la Médecine de l'Université de Genève.
19. Naville, F: résumé des publications. Imprimerie du journal de Genève, 1938.
20. Martin, F.: François Naville (1883-1968). Arch. Suisse Neurol., Neurochirur., Psychiat. 103: 322-323, 1969.
21. Loco citato (13).
22. Archives du CICR, Archives privées F. Naville (Cote FN) N° 3.
23. Archives fédérales suisses, Berne. E 2001(E) 11 Bd. 139. B.55.11.43 b. Dossier: «Entsendung von Aerzten durch das Int. Rote Kreuz nach Russland (Smolensk) zur Identifizierung von Leichen polnischer Offiziere». Haller de, E.: Affaire de la fosse commune de Katyn (Smolensk).
24. Monfort, de H. op.cit. (3), p. 62-64.
25. Amtliches Material..., op. cit. (7), p. 114-118.
26. Hearings before the Select Committee..., op. cit. (5), p. 1408, (Photographie d'une lettre du 6 mai 1943 du consulat d'Allemagne à Genève à la légation d'Allemagne à Berne).
27. Hearings before the Select Committee..., op. cit. (5), p. 1614.
28. Monfort, de H. op.cit. (3), p. 131-135.
29. Monfort, de H. op.cit. (3), p. 180-183.
30. Monfort, de H. op.cit. (3), p. 181.

31. Monfort, de H. op.cit. (3), p. 184.
32. Mémorial des Séances du Grand Conseil d'Etat de Genève. Session du 11 septembre 1946, p. 1275-1276 et 1279-1280.
33. Archives de CICR; Archives privées F. Naville, (Cote FN) N° 23.
34. Archives fédérales suisses, Berne. E 2800 1967/59 Vol. 26-27.Dossier 26/4. Lettre du 24/10/1946 adressée à M. Albert Picot.
35. Mémorial des Séances du Grand Conseil d'Etat de Genève. Session du 18 janvier 1947, p. 38-54.
36. La Tribune de Genève, 20 janvier 1947, p. 9.
37. Loco citato (35), p. 53-54.
38. Archives fédérales suisses, Berne. E 2001(E) - 11 vol. 139 B. 55. 11 43 b. Note confidentielle de M. E. de Haller à Cons. Féd. Petitpierre.
39. Archives fédérales suisses, Berne. E 2001(E) - 11 vol.139. B. 55.11.43a. Dossier: «Participation du CICR à l'identification des corps d'officiers polonais trouvés près de Smolensk». Lettre adressée au Conseil d'Etat de Genève du 10 février 1947.
40. Archives fédérales suisses, Berne. E 2001(E) - /1, vol. 139, B 55.11.43a. Lettre du Conseil d'Etat de Genève à Cons. Féd. Petitpierre du 21/02/1947.
41. Archives fédérales suisses, Berne. E 2001(E) Vol. 139. B 55. 11. 43 a. Aide mémoire du 19 mars 1947.
42. Archives de CICR, Archives privées F. Naville (Cote FN) N° 29.
43. Hearings before the Select Committee..., op. cit. (5), p. 1602-1615.
44. The Katyn Forst Massacre. Interim Report of the Select Committee to Conduct an Investigation and study of the Facts, Evidence, and Circumstances of the Katyn Forest Massacre. Union Calendar No. 762. 82 Congress. 2d Session. House Report No. 2430, VIII. Testimony of International Medical Commission, p. 21-23. United States Government Printing Office. Washington: 1952.
45. The Katyn Forest Massacre. Final Report of the Select Committee to conduct an Investigation and Study of the Facts, Evidence, and Circumstances of the Katyn Forest Massacre. Union Calendar No. 792. 82d Congress, 2d Session. House Report No. 2505, XI Conclusions, p 37-38. United States Government Printing Office. Washington: 1952.
46. L'anonyme (Stahl, Z.), op.cit. (1), p. 150-155.
47. Lojek, J. (Jerzewski, L.): Dzieje sprawy Katynia (En polonais: l'Histoire de l'Affaire de Katyn), p.70. Versus, Bialystok 1989.
48. Monfort, de H., op.cit. (3), p. 73-86.
49. Stauffer, P., Op.cit. (11), p. 905-916.
50. Rychener, H.: Granit, Kreuz und eine Lüge. Das neue Katyn-Denkmal als Geschichtsfälschung. Der Bund, 25.04.19865, p. 3.
51. ATS/AFP: Soutien à «Solidarité». Feuille d'Avis de Neuchâtel/ l'Express, 3 novembre 1983, p. 27.
52. Jörimann, M.: Les interrogations de l'Histoire. Les fossés de Katyn. GHI (Genève Home Informations), 25 octobre 1984, p. III.
53. Falin, W.: Note pour Gorbatshev du 22/02/1990, en russe avec une traduction polonaise. Instytut Studiów Politycznych Polskiej Akademii Nauk. Warszawa 1992, p. 118- 125.
54. Zoria, J.: Droga do prawdy o Katyniu (Traduction de russe en polonais: Route pour la vérité sur Katyn). Dans: Rosja a Katyn, p. 63- 89, Karta, Warszawa 1994.

55. Neue Zürcher Zeitung: Eingeständnis Moskaus zum Mord von Katyn. NZZ, 14./15/04/1990, p. 2.
56. Neue Zürcher Zeitung: Massengrab in der Ukraine entdeckt. NZZ, 15/06/1990, p. 4.
57. Neue Zürcher Zeitung. Katyn und zwei weitere Massengräber in der UdSSR. NZZ, 27./28/07/1991, p. 4.
58. Kola, A.: II Archeologiczne badania sondazowe i prace ekshumacyjne w Bykowni w 2001 roku. (En polonais: Recherches archéologiques de sondages et travaux d'exhumation à Bykownia en année 2001). Przeszłość i Pamięć. Biuletyn Rady Ochrony Pamięci Walk i Męczeństwa. Warszawa 2001; 4 (21): 123 - 125.
59. Neue Zürcher Zeitung: Übergabe von Dokumenten zu Katyn an Polen. Stalins Politbüro für den Massenmord verantwortlich. NZZ, 15.10.1992, p. 1.
60. Dokumenty Katynia, Decyzja (En polonais: Documents de Katyn, Décision), p. 20 et 28. Interpress, Warszawa 1992.
61. Neue Zürcher Zeitung: Polen und Russen gedenken des Massenmordes von Katyn. NZZ, 29./30. 07.2000, p. 2.
62. Karbowski, K.: Bogen um die Vergangenheit. Der Bund, 18.03.1999, p. 5.
63. Gruner-Zarnoch, E.: Starobielsk w oczach ocalałych jeńców. (En polonais: Starobielsk, vu par les prisonniers sauvés), p. 287-288. Recto, Szczecin, 2001.
64. Cuvier, G.: Eloge historique de Louis-G. Lemonnier. Dans: Recueil des éloges historiques de l'Institut Royal de France, Tome premier, p. 83-107. Levrault, Strasbourg et Paris 1819.

L'adresse de l'auteur:

Prof. Dr. med. K. Karbowski, Waldriedstr. 54, CH-3074 Muri b. Berne.

Tél/Fax: +41 31 952 71 21, email: karbowski@freesurf.ch

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

Dans le but de faire connaître les travaux scientifiques que nos confrères et collègues ont publiés à l'étranger, la rédaction demande à tous les concernés et intéressés de lui envoyer le résumé de leurs publications récentes.

Diabetic foot: is preventive surgery possible?

Reimer H*, Ketfi M*, Boulmont M*.

The diabetic foot and its complications are in many cases leading to minor- or major amputations. If macro-vascular diseases are excluded, most of the patients are in a conservative follow-up. Surgeons are only involved if infections occur. In this series of 34 patients and surgery on 39 feet 2/3 consisted in incision/debridement and/or partial ray resections. Nevertheless 1/3 of the surgery could be considered as prophylactic. This means performing surgery at a state of "hyperkeratosis" of the foot, a sign of high pressure areas. Of these patients all wounds healed per primam and no additional footwear was necessary. We believe that teamwork, especially with the surgeon, should lead to an early diagnosis of diabetic foot disorders. If necessary surgery should be performed in order to avoid the mal perforans and by this avoiding infection or amputation.

3PMID: 10436524 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Results of modern osteosynthesis procedures in fractures of the radial head—are conservative therapy, bone pin osteosynthesis or primary resection still allowed?

Reimer H, Kreibich M, Kuckartz A, Oettinger W**.

In a retrospective study, we evaluated the outcome of 38 patients who underwent open reduction internal fixation for displaced radial head fractures. We used resorbable material, as well as titanium implants which need no hardware removal. Our results were 84% good, 6% satisfying and 10% unsatisfying. The latter were due to more severe damage to the elbow joint.

PMID: 9102030 [PubMed - indexed for MEDLINE]

* Groupe chirurgical de l'Hôpital, Esch-Alzette, Luxembourg.

** Abteilung für Allgemein-, Unfall- und Gefäßchirurgie, Bruderkrankenhaus Trier

Curcumin-induced cell death in two leukemia cell lines: K562 and Jurkat.

Duvoix A*, Morceau F*, Schnekenburger M*, Delhalle S*,
Galteau MM*, Dicato M*, Diederich M*.

Curcumin presents strong antioxidant and anticancer properties. However, molecular mechanisms leading to curcumin-induced cell death are poorly understood. The effect of curcumin was compared in two different leukemia cell lines: K562 and Jurkat. Cell death was induced in both cell lines, and apoptosis pathways were investigated by Western blot analysis. Decreases in pro-caspase 8 and 9 levels were observed. BH(3) interacting domain death agonist (Bid) was also cleaved. Jurkat cells appeared to be more sensitive to curcumin, and apoptosis takes place earlier.

Ann NY Acad Sci. 2003 Dec;1010:389-92. PMID: 15033758 [PubMed - in process]

An introduction to the molecular mechanisms of apoptosis.

Delhalle S*, Duvoix A*, Schnekenburger M*, Morceau F*, Dicato M*,
Diederich M*.

Apoptosis is a type of cell death that has been observed and studied for more than a century. The process of apoptosis was described as “programmed cell death” in 1964, and the term apoptosis, from a Greek word meaning “to fall away from” and describing the fall of dead leaves from trees in autumn, was only coined in 1972. During the last 30 years, this type of cell death has been extensively investigated and the molecular mechanisms underlying this cell suicide well characterized. Apoptosis is a physiological phenomenon necessary to tissue and body genesis and homeostasis, but defects in its regulation may cause numerous diseases, including cancer. Investigating the mechanisms of apoptosis is thus important to discover new cellular regulators that could be potential targets for new death-inducing drugs.

Ann NY Acad Sci. 2003 Dec;1010:1-8. PMID: 15033687 [PubMed - in process]

* Laboratoire de Recherche sur le Cancer et les Maladies du Sang (RCMS), Centre Universitaire de Luxembourg, L-1511 Luxembourg, Luxembourg.

Regulation of glutathione S-transferase P1-1 gene expression by NF-kappaB in tumor necrosis factor alpha-treated K562 leukemia cells.

Morceau F*, Duvoix A*, Delhalle S*, Schnekenburger M*, Dicato M*,
Diederich M*.

Glutathione S-transferases (GSTs) play an important role in the protection of cells against xenobiotics and lipid hydroperoxides generated by oxidative stress. In human, the GSTP1-1 expression is commonly increased in many tumors and involved in the development of antineoplastic drug resistance. Reactive oxygen species are released at inflammation sites and oxidative stress conditions enhance the expression of genes encoding antioxidant enzymes such as GSTs. Here we investigated the regulation of the GSTP1-1 gene expression in the K562 cell line by nuclear factor kappaB (NF-kappaB) and the pro-inflammatory cytokine tumor necrosis factor alpha (TNFalpha). By studying GSTP1-1 mRNA expression and NF-kappaB/GSTP1-1 promoter interactions, we showed the implication of NF-kappaB in the GSTP1-1 gene expression and we described a new specific TNFalpha-inducible NF-kappaB binding site upstream of the minimal promoter. Moreover, TNFalpha treatment as well as cotransfection of NF-kappaB signaling pathway intermediates induced an activation of the GSTP1-1 gene promoter in K562 cells. Site-directed mutagenesis of the NF-kappaB site strongly inhibited TNFalpha- and NF-kappaBp65-induced promoter activation. Altogether, we showed that a sequence located at -323/-314 within the GSTP1-1 promoter bound NF-kappaB p50/65 and p65/p65 dimers and that this kappaB site was involved in the regulation of the gene by TNFalpha.

Biochem Pharmacol. 2004 Apr 1;67(7):1227-38 PMID: 15013838 [PubMed - in process]

* Laboratoire de Recherche sur le Cancer et les Maladies du Sang (RCMS), Centre Universitaire de Luxembourg, 162A Avenue de la Faiencerie, Luxembourg L-1511, Luxembourg.

Evaluation of quality of life in a clinical trial with non-random dropout: the effect of epoetin alfa in anemic cancer patients.

Fairclough DL, Gagnon DD, Zagari MJ, Marschner N, Dicato M;
Epoetin Alfa Study Group.

Quality of life (QOL) endpoints from a randomized, placebo-controlled trial of anemic cancer patients treated with nonplatinum-containing chemotherapy who received epoetin alfa or placebo were subjected to a sensitivity analysis. Three QOL instruments were used: the Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An), the Cancer Linear Analog Scale (CLAS), and the Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36). The seven primary endpoints chosen a priori for analysis were: the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) Total, FACT-An fatigue subscale, CLAS energy, CLAS daily activities, CLAS overall QOL, and the SF-36 physical and mental component summary scales. Lower QOL scores were reported for patients who discontinued early, suggesting a nonrandom dropout process. Significant correlations (ranging from 0.37 to 0.77) between individual rates of change and the time to early termination of therapy or death supported this conclusion. Estimates of within-treatment-arm QOL change over time are more conservative with the missing not at random (MNAR) assumption as compared with the more optimistic estimates with the assumption that missing QOL data are missing at random (MAR). However, the between-treatment-arm comparisons were consistent across analyses, demonstrating statistically significant differences in favor of the epoetin alfa arm for four of the seven outcome measures.

Publication Types:

Clinical Trial

Multicenter Study

Randomized Controlled Trial

Qual Life Res. 2003 Dec;12(8):1013-27 PMID: 14651419 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Colorado Health Outcomes Program and Department of Preventive Medicine and Biometry,
University of Colorado, Health Sciences Center, Denver, CO 80210, USA.
dianefairclough@earthlink.net

Expression of glutathione S-transferase P1-1 in differentiating K562: role of GATA-1.

Schnekenburger M, Morceau F, Duvoix A, Delhalle S, Trentesaux C,
Dicato M, Diederich M*.

Glutathione S-transferase P1-1 (GSTP1-1) conjugates glutathione to electrophilic compounds and its expression is correlated to chemotherapeutic drug resistance. Results show that GSTP1-1 mRNA as well as protein expressions are increased during Aclarubicin (Acla)- and Doxorubicin (Dox)-induced erythroid differentiation of human K562 cells. In contrast, during megakaryocytic differentiation by 12-O-tetradecanoyl phorbol 13-acetate (TPA), GSTP1-1 expression decreased at both mRNA and protein levels. In order to clarify the molecular mechanisms leading to these variations, we identified a GATA sequence located at -1208 relative to the transcriptional start site of the GSTP1-1 promoter. By gel shift, competition, and supershift analyses we show here the specificity of the GATA-1 binding regulated by both anthracyclines and TPA. Altogether, these results demonstrate for the first time the implication of GATA-1 in differentiation-specific variations of GSTP1-1 expression.

Biochem Biophys Res Commun. 2003 Nov 28;311(4):815-21. PMID: 14623254
[PubMed - indexed for MEDLINE]

* Laboratoire de Recherche sur le Cancer et les Maladies du Sang (RCMS), Centre Universitaire de Luxembourg, Bâtiment des Sciences, 162A, avenue de la Faïencerie, L-1511, Luxembourg, Luxembourg.

Induction of apoptosis by curcumin: mediation by glutathione S-transferase P1-1 inhibition.

Duvoix A, Morceau F, Delhalle S, Schmitz M, Schnekenburger M,
Galteau MM, Dicato M, Diederich M*.

Expression of glutathione S-transferase P1-1 (GSTP1-1) is correlated to carcinogenesis and resistance of cancer cells against chemotherapeutic agents. Curcumin, a natural compound extracted from *Curcuma longa*, has shown strong antioxidant and anticancer properties and also the ability to regulate a wide variety of genes that require activating protein 1 and nuclear factor kappaB (NF-kappaB) activation. In the present study, we examined the inhibitory effect of curcumin on the expression of GSTP1-1 mRNA as well as protein, and we correlated this inhibition with the apoptotic effect of curcumin on K562 leukemia cells. Curcumin efficiently inhibited the tumour necrosis factor alpha- and phorbol ester-induced binding of AP-1 and NF-kappaB transcription factors to sites located on the GSTP1-1 gene promoter. TNFalpha-induced GSTP1-1 promoter activity was also inhibited by curcumin as shown by reporter gene assay. In parallel, curcumin induced pro-caspases 8 and 9 as well as poly ADP ribose polymerase cleavage and thus leading to apoptosis in K562 cells. Our results overall add a novel role for curcumin as this chemoprotective compound could contribute to induce apoptosis by its ability to inhibit the GSTP1-1 expression at the level of transcription.

Biochem Pharmacol. 2003 Oct 15;66(8):1475-83. PMID: 14555224 [PubMed - indexed for MEDLINE]

* Laboratoire de Recherche sur le Cancer et les Maladies du Sang, Centre Universitaire de Luxembourg, 162A Avenue de la Faiencerie, L-1511 Luxembourg, Luxembourg.

Transcriptional regulation of glutathione S-transferase P1-1 in human leukemia.

Duvoix A, Schmitz M, Schnekenburger M, Dicato M, Morceau F,
Galteau MM, Diederich M*.

Publication Types:

Review

Review, Tutorial

Biofactors. 2003;17(1-4):131-8. PMID: 12897435 [PubMed - indexed for MEDLINE]

European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003).

Boyle P, Autier P, Bartelink H, Baselga J, Boffetta P, Burn J, Burns HJ, Christensen L, Denis L, Dicato M, Diehl V, Doll R, Franceschi S, Gillis CR, Gray N, Griciute L, Hackshaw A, Kasler M, Kogevinas M, Kvinnsland S, La Vecchia C, Levi F, McVie JG, Maisonneuve P, Martin-Moreno JM, Bishop JN, Oleari F, Perrin P, Quinn M, Richards M, Ringborg U, Scully C, Siracka E, Storm H, Tubiana M, Tursz T, Veronesi U, Wald N, Weber W, Zaridze DG, Zatonski W, zur Hausen H**.

Ann Oncol. 2003 Jul;14(7):973-1005. Comment in: Ann Oncol. 2003 Jul;14(7):971. PMID: 12853336 [PubMed - indexed for MEDLINE]

* Laboratoire RCMS, Centre Universitaire du Luxembourg, Bâtiment des Sciences.

** Department of Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology, Milan, Italy.
director.epi@ieo.it

Comparison of standard PCR and the LightCycler technique to determine the thrombophilic mutations: an efficiency and cost study.

Schroell-Metzger B*, Dicato M*, Bosseler M*, Berchem G*.

For several years it has been possible to routinely detect numerous mutations in the human genome by different methods. The most common technique is a standard PCR, but real time fluorescence PCR is increasingly being used. The purpose of this paper is to compare these two different techniques from the point of view of reliability, time consumption, and cost. More than 600 DNA samples of prevalence studies and from cancer patients were used to determine mutations in the genes of coagulation factor V Leiden, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase using standard PCR. A subset of 132 samples from the same pool was also tested by LightCycler PCR for the same coagulation gene mutations. Originally LightCycler techniques were applied for quantitative PCR by real time fluorescence measuring. Adding a melting curve analysis allows mutation detection. The results were perfectly concordant. The cost for the reagents is nearly the same for both methods but the time consumption for standard PCR is much higher than for the LightCycler method, resulting in higher laboratory personnel costs.

Clin Chem Lab Med. 2003 Apr;41(4):482-5. PMID: 12747590 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Thromboprophylaxis in general medical patients.

Baele G, David JL, de Maeseneer M, Deney V, Dicato MA, Gilis L, Hainaut P, Hermans C, Kristin J, Motte S, van der Plancken M, Verhaeghe R, Vermeylen J, von Kemp K, Wautrecht JC, Zicot M; Thrombosis Guidelines Group of the Belgian Society on Thrombosis and Haemostasis; Belgian Working Group on Angiology.

Publication Types:

Guideline

Practice Guideline

Acta Cardiol. 2003 Feb;58(1):41-2. PMID: 12625495 [PubMed - indexed for MEDLINE]

* Research on Cancer and Blood Disorders, Centre Universitaire Luxembourg, Luxembourg. schroell@cu.lu

Sécurité routière:

Quels paramètres importants sont omis lors d'un simple dosage d'alcoolémie?

B. Appenzeller, S. Schneider, M. Yegles, and R. Wennig*

Résumé: L'impact négatif de la consommation d'alcool sur l'aptitude à conduire est reconnu depuis longtemps. L'influence des drogues illicites et de certains médicaments sur le comportement des conducteurs, plus récemment prise en compte, constitue un problème d'intérêt croissant dans de nombreux pays.

Objectifs: Ce travail a été réalisé afin d'évaluer les informations qu'un simple dosage d'alcoolémie ne peut mettre en évidence, telles que la consommation de substances psychoactives (nature des substances, associations...), et d'établir le profil (sexe, âge, alcoolisme chronique...) des sujets impliqués dans des accidents de la circulation.

Matériel et méthodes: L'étude a été conduite à partir d'échantillons de sérum prélevés sur une population anonyme de 210 conducteurs appréhendés au Luxembourg (avec l'autorisation du procureur) et destinés à un dosage d'alcoolémie. La détection qualitative et quantitative d'une sélection de drogues et médicaments majeurs a été réalisée par GC-MS et HPLC respectivement. La concentration en alcool dans le sang a été déterminée à l'aide des techniques de routines CG-FID et ADH en application pour les contrôles officiels. La quantification de la transferrine déficiente en hydrate de carbone (CDT) par électrophorèse capillaire, a permis d'établir la proportion d'alcooliques chroniques (CDT > 2%) au sein de la population étudiée.

Résultats: L'analyse des résultats a montré que seulement 8% des prélèvements ne contenaient aucune des substances recherchées. La présence d'alcool seul a été observée chez 62% des sujets, et en association avec des drogues ou des médicaments chez 7% et 17% respectivement. Les substances psychotropes les plus fréquemment rencontrées étaient le cannabis (9,5%; e.g. THC de 3,1 à 48,7 ng/mL) pour les drogues, et les benzodiazépines (10,1%; e.g. Nordiazepam de 0,07 à 8,8 mg/L) pour les médicaments. La présence simultanée de deux substances a été observée dans plus de 18% des échantillons, celle de trois substances dans 7%, et chez 1% des sujets, cinq différentes substances psychotropes étaient présentes. 29% du total des individus testés peuvent être considérés comme des alcooliques chroniques.

* CRP-Santé, Laboratoire National de Santé – Toxicologie; Centre Universitaire, 162A, avenue de la Faïencerie, L-1511 Luxembourg

Conclusions: Notre étude met en évidence la sur-représentation de l'alcoolisme parmi les sujets appréhendés. D'autre part, la prévalence élevée de drogues et de médicaments, ainsi que la fréquence des associations de substances psychotropes soulignent l'implication sous-estimée de ces substances dans les accidents de la circulation routière.

Published in: Annales de Toxicologie Analytique XV/3 170 (2003)

Serological Evidence of Chicken Infectious Anemia in Commercial Chicken Flocks in Southwest Nigeria

A.A. Owoade^A, D.O. Oluwayelu^A, O.A. Fagbohun^A, W. Ammerlaan^B,
M.N. Mulders^B & C.P. Muller^{B*}

Sera samples from 7 poultry farms in southwest Nigeria consisting of 7 broiler, 10 pullet, 1 layer, 1 cockerel and 1 broiler breeder flocks were tested for the presence of CIAV antibodies using a commercial ELISA kit. Eleven of the twenty flocks (55%) and six out of seven (86%) farms were positive for CIAV antibodies. The seroprevalence largely depended on the age of the flocks. Seroprevalence was higher within the older pullet and layer flocks (83-100%) than in the younger broiler flocks (0-83%). In essence, all flocks older than 6 to 8 weeks became infected. This is the first report of serological evidence of CIAV in Sub-Saharan Africa. Since Southwest Nigeria is the main port of entry of imported chicken and the hub of major poultry breeders, the disease can probably be found throughout the country and beyond. Further studies are necessary to assess economic losses due to CIAV and the cost-benefit of countermeasures.

Published in Avian Diseases 48, 202-5, 2004

^A Faculty of Veterinary Medicine, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria,

^B Institute of Immunology, National Public Health Laboratory, Luxembourg

High sequence diversity in infectious bursal disease virus serotype 1 in poultry and turkey suggests West-African Origin of Very Virulent strains

Ademola A. Owoade², Mick N. Mulders¹, Jeff Kohnen^{1,3},
Wim Ammerlaan¹, Claude P. Muller^{1*}

Fifty-eight outbreaks of infectious bursal disease virus (IBDV) were observed in vaccinated chicken flocks in four Southwestern states of Nigeria between 1995 and 2000. Bursa samples from 40 flocks were found virus-positive in VP2-specific nested RT-PCR. Sequences of the hypervariable region of VP2 were compared to reference strains of the different IBDV variants including also 1988 isolates from Nigeria. Sequence analysis revealed that all 40 Nigerian isolates belonged to the very virulent (vv) variant. The maximum sequence diversity of 5.7% was higher than in all other vvIBDV sequences listed in Genbank (3.6%). Two clusters within Nigerian isolates are unique to this region. Serotype 1 IBDV was also detected in four symptomatic turkey flocks. The turkey isolates were found within 2 of the 3 VVclusters of chicken isolates. Full length sequence of a turkey isolate (NIE009t) confirmed its close relation to vvIBDV strain D6948NET for both segment A (1.4% sequence diversity) and segment B (2.1%). Thus, turkeys should be considered susceptible to vvIBDV infection. The unusually high sequence diversity of vvIBDV may be an indication of a West-African origin of this virus, from where it spread to other continents.

Published in Archives of Virology 149,653-72, 2004

¹ Department of Immunology, Laboratoire National de Santé, Luxembourg.

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

³ University of Kaiserslautern, Germany

Molecular epidemiology of measles in Asia

Jacques R. Kremer and Claude P. Muller*

Routine vaccination has considerably decreased global measles incidence and mortality, although less dramatically in Asia and many other developing countries. Molecular epidemiology is considered a powerful tool to enhance measles control and elimination. Based on sequence variability mainly of the H and N gene, measles virus strains are classified in 22 genotypes. Sequence information from the Asian continent was very limited until recently, and is still missing from a number of countries. During the past five years six new genotypes were found in Asia: D8 (Nepal), D9 (Indonesia), G2 (Indonesia, Malaysia), G3 (East Timor), H1 (China), H2 (Vietnam). High strain diversity in a number of countries like India, Nepal, China, Vietnam, Indonesia and Papua New Guinea suggests continued endemic transmission of the putative indigenous strains. Several rounds of genotype displacement (C1, D3, D5) reported since the early eighties from Japan reflect progress towards measles elimination. Some genotypes circulate in a more or less confined geographical region (e.g. H1, H2 in China and Vietnam) whereas others are found on most continents (e.g. D4, D6). The recurrent isolation of clade A strains, virtually identical to vaccine strains, in different Asian countries is conspicuous. Intensified control and vaccination efforts are required to move Asia away from endemic transmission.

Published in Current Topics in Virology 3,165-181, 2003

Dept. of Immunology and WHO Collaborative Center for Measles, Laboratoire National de Santé, 20A, rue Auguste Lumière, L-1011 Luxembourg *Corresponding author: Tel: +352-490604; Fax: +352-490686; e-mail: claudemuller@LNS.ETAT.LU

Immunodominant domains of the measles virus hemagglutinin protein eliciting a neutralizing human B cell response

O.T. Ertl^{1,2}, D.C. Wenz^{1,2}, F.B. Bouche¹, G.A.M. Berbers³,
and C.P. Muller^{1,2}

The most important neutralizing and protective antibodies against measles virus (MV) are directed against the hemagglutinin protein (MV-H). To define the MV binding domains recognized by human antibodies a set of 10 non-redundant MV-H-specific monoclonal antibodies (mabs) was used to block their binding in a competition ELISA. Sera from both naturally infected and vaccinated individuals showed similar competition patterns. Two distinct domains were identified as the main target of human antibodies. One domain corresponded to the region of the previously described hemagglutinin noose epitope (HNE, aa 380-400; Ziegler et al. 1996, J. Gen. Virol. 77:2479), which is recognized by hemagglutination-inhibiting, neutralizing and protective mabs. The second region is defined by a mab with strong neutralizing but weak hemagglutination-inhibiting activity. Mabs with a strong neutralizing capacity with respect to wild-type viruses seemed to displace more human antibodies than those with a weaker neutralizing activity. Human antibodies seem to react more weakly with the hemagglutinin regions that bind the CD46 and the fusion protein and more strongly with the putative CD150 binding site and the top loops of β -sheet 2 and 3 of the hemagglutinin.

Published in Archives of Virology 148, 2195-206, 2003

¹ Department of Immunology and WHO Collaborating Center for Measles, Laboratoire National de Santé, P.O. Box 1102, L-1011 Luxembourg, Luxembourg.

² Medizinische Fakultät, Universität Tübingen, D-72076 Tübingen, Germany.

³ LTR, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, NL-3720 Bilthoven, The Netherlands

Modelling measles re-emergence as a result of waning of immunity in vaccinated populations

Joël Mossong¹ and Claude P. Muller²

An age-structured mathematical model of measles transmission in a vaccinated population is used to simulate the shift from a population whose immunity is derived from natural infection to a population whose immunity is vaccine-induced. The model incorporates waning of immunity in a population of vaccinees that eventually will become susceptible to a milder form of vaccine-modified measles with a lower transmission potential than unvaccinated classical measles. Using current estimates of duration of vaccine-derived protection, measles would not be expected to re-emerge quickly in countries with sustained high routine vaccine coverage. However, re-emergence is possible to occur several decades after introduction of high levels of vaccination. Time until re-emergence depends primarily on the contagiousness of vaccine-modified measles cases in comparison to classical measles. Interestingly, in a population with a high proportion of vaccinees, vaccine-modified measles and classical measles would occur essentially in the same age groups. Although waning of humoral immunity in vaccinees is widely observed, re-emergence of measles in highly vaccinated populations depends on parameters for which better estimates are needed.

Published in Vaccine 21, 4597-4603, 2003

¹ Laboratoire National de Santé, P. O. Box 1102, L-1011 Luxembourg. Tel: +352 491191-336. Fax: +352 404238. Email: joel.mossong@lns.etat.lu,

² Department of Immunology, WHO Collaborative Center for Measles, Laboratoire National de Santé, P. O. Box 1102, L-1011 Luxembourg

Nécrologie

Jos Kremer

né le 9 février 1933 et décédé le 27 septembre 2003

Il me tient à cœur de rendre un hommage vibrant à mon ami de longue date Jos Kremer dont son épouse Ria vient de me remettre quelques données sur sa carrière remarquable. Jos a fait ses études primaires et secondaires à Esch-sur-Alzette suivies du cours universitaire à Luxembourg et des études à la faculté de médecine de Paris. Aussi bien à Esch qu'à Paris Jos s'est révélé être un excellent copain et ami fidèle, mais au-delà, un joyeux luron qui participait activement à la vie universitaire et qui avait plus d'un tour dans son sac. Très vite il s'est fait une réputation de «père tranquille» qui m'a souvent aidé pendant ma présidence de la Fondation Biermans-Lapôte et de l'Unel, à traiter certains problèmes avec sérénité et à rallier des cercles à opinions divergentes. Après son doctorat et un passage remarqué à l'armée, il a commencé en 1979 sa spécialité en médecine interne et en néphrologie à l'université de Montréal et plus particulièrement à l'hôpital de Notre-Dame.



En 1965, notre ami André Beissel l'a présenté à Jean Goedert, urologue, mais aussi député échevin qui avait l'ambition, après avoir introduit la dialyse péritonéale à la clinique Ste Elisabeth, d'introduire le rein artificiel à Luxembourg. Jean Goedert a aussi le mérite d'avoir recruté non seulement Jos Kremer pour mettre sur pieds un service de dialyse rénale par rein artificiel mais aussi de faire appel à son épouse, Ria Kremer-Muller, pour renforcer l'activité en gynécologie. Très vite Ria s'est fait une solide réputation comme gynécologue-obstétricienne.

Jos devient aussi le pionnier du rein artificiel à un moment où il n'existait aucun tarif pour une manoeuvre sophistiquée qui demandait une longue préparation et une surveillance étroite avec une disponibilité médicale de 7 à 8 heures. Il devait faire preuve d'imagination et de compétence où ses dons de bricoleur et son endurance l'aidaient à surmonter les difficultés de démarrage et de rodage. Pour moi

Jos représente le spécialiste de la vieille école qui faisait preuve d'une vocation réelle et d'un idéalisme exemplaire qui le rendait tellement populaire non seulement auprès de ses malades mais aussi de ses confrères. Au fil des années l'activité de son service augmentait de telle façon que, lors de l'agrandissement de la clinique en 1978, un service spacieux de huit reins artificiels fut mis à la disposition d'une équipe performante, dont Jos s'était entouré. Son exemple fut suivi par nos principales cliniques qui réalisèrent des unités de reins artificiels correspondant au besoin du pays, avec en plus une activité de recherche, dont le regretté Henri Kuentziger du CHL fut le champion.

En 1990, Jos décida avec sa fidèle épouse de changer de cap et de se consacrer dorénavant à ses «hobbies». Il réalisa son rêve de traverser les mers en bateau à voile, et à l'instar de ses performances en dialyse, il développa des dons en navigation avec un solide pied marin. Jos adorait la nature et épatait souvent ses amis par ses profondes connaissances des animaux et des plantes.

Ses amis garderont des souvenirs inoubliables des petits dîners campagnards à la ferme familiale où Ria et Jos faisaient preuve d'une hospitalité exemplaire et où, dans une atmosphère cordiale, furent évoquées les «neiges d'antan». Le couple a eu deux filles, dont une poursuit une carrière médicale exemplaire à Paris et qui leur ont donné six petits enfants. Après sa mort inopinée, Ria, en accord avec ses deux filles a eu l'heureuse idée de déposer les cendres de Jos à la chapelle de leur ferme, ce qui permettra à tous ceux qui le chérissaient de rencontrer et de dialoguer avec l'esprit de Jos dans l'endroit même qui constituait pour lui et sa famille leur îlot de paix et de repos.

Henri Metz

Voir article suivant

Künstliche Niere in Luxemburg

Erster amerikanischer Apparat funktioniert in der Klinik St. Elisabeth

Wenn auch seit dem frühesten Altertum das Blut im menschlichen Körper als „lebenserhaltende Kraft“ erkannt und sogar verehrt wurde, so sollte es bis ins 2. Jahrhundert dauern, bis Galienus den Kreislauf wissenschaftlich belegen konnte, ohne indes bis in die letzten Einzelheiten dieses komplizierten Mechanismus vordringen zu können.

Wir dürfen uns heute nicht allzu sehr über diese Verspätung wundern, denn trotz technischer Fortschritte, trotz moderner Laboratorien und Universitätskliniken sind die Hämatologen auch jetzt noch weit davon entfernt, die letzten Schleier zu lüften. Zusammensetzung, Funktionen und Krankheiten beschäftigen noch Tausende von Forschern, Ärzten und Professoren der Blutspezialität.

Wenn wir den Blutkreislauf volkstümlich erklären sollten, so würden wir von einem Wasserleitungsnetz oder gar einem Pipeline-System sprechen. Das Herz würde in dieser komplizierten Anlage als Pumpe figurieren, Lungen und Nieren als Reinigungs- und Aufbereitungseinrichtungen.

Raffinierte Reinigungsanlage

Die medizinische Aktualität Luxemburgs bringt uns dazu, heute einen Blick auf die Nieren zu werfen, die, gemäß Lexikon, als „Ausscheidungs- oder Exkretionsorgane die Mission haben, Wasser und stickstoffhaltige Endprodukte des Stoffwechsels aus dem Körper zu entfernen.

Es handelt sich also um eine vielbeschäftigte Doppelwäscherei, in der pro Minute ca 4,5 Liter Blut behandelt werden. Die Arbeit, die sich in den so genannten Nephronen oder Nierenkörperchen abspielt, ist heute noch von vielerlei Geheimnissen umwoben. Den Medizinern und Biologen ist es jedoch gelungen, das Wundernetz der winzigen Kapillarknäuel so weit zu durchschauen, dass bereits seit 1914 technisch begabte Ärzte versuchen konnten, die Natur nachzuahmen.

Die beiden bohnenförmigen Organe in unserem Körper sind, wahrscheinlich gerade wegen ihrer komplizierten Struktur und ihrer dauernden Belastung, sehr anfällig für Schäden und Krankheiten vielerlei Art. Sie verfügen zwar über eine gewisse Kraftreserve, so dass z. B. beim Ausfall einer Niere die andere die Arbeit allein übernehmen kann. Bei Verlust oder Totalbeschädigung beider Organe kann der Organismus jedoch höchstens noch 7-10 Tage funktionieren und der betroffene Mensch muss unweigerlich an Harnvergiftung sterben.

Ärzte und Techniker besannen sich also auf „Ersatz“ und konnten im Laufe der letzten 50 Jahre schließlich den Apparat bauen, der es heute bereits ermöglicht, jährlich Hunderte von Menschenleben zu retten.

Mit natürlichen Membranen und Schafsdärmen

zur Trennung von Blut und Abfallprodukten des Stoffwechsels experimentierten erst Abel, Rowntree und Turner. 1947 machte man vergebliche Versuche mit Zello-seschläuchen. Zwei Jahre später konnte Alwall jedoch bereits mit demselben Material die ersten Filter- und Dialyseerfolge buchen.

Die heute allgemein gebräuchlichen und mit bestem Erfolg angewandten künstlichen Nieren basieren auf dem 1943 von Kolff und Berk entworfenen ersten brauchbaren Prototyp. Ausschlaggebend für diesen Erfolg waren einerseits die zuverlässigen Rohmaterialien wie Glasfaser und Zellulose sowie die Dosierung der wissenschaftlich ergründeten Bestandteile des Dialysebades zur Trennung der Abfallteilchen vom Blut.

Wie eine unförmige Waschmaschine sieht das neueste Modell des „Coil Kidney“ aus, das nun in der Klinik St. Elisabeth in Betrieb genommen und uns von den Ärzten D. J. Goedert und Dr. J. Kremer erklärt wurde.

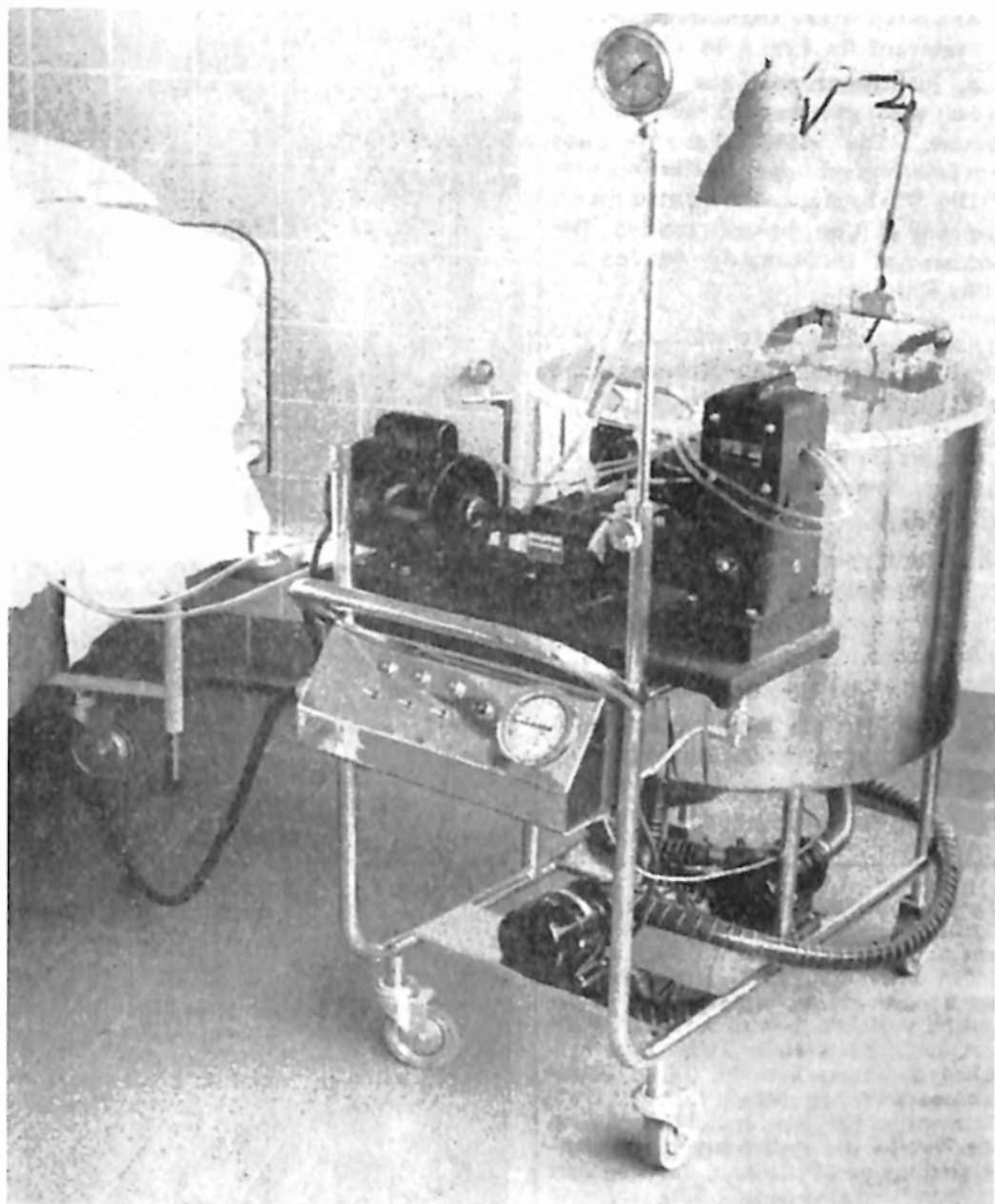
Bei dem relativ einfach gebauten und wenig kostspieligen Apparat (Gestehungspreis rund 110 000 Franken) handelt es sich um einen 100 Liter fassenden Kessel, in den die Dialyseflüssigkeit (4) gefüllt wird. Im Zentrum dieses großen Gefäßes befindet sich ein kleinerer Behälter, in den das Herzstück der Einrichtung, eine Zwillingswicklung (3) von Zello-seschläuchen, die von Glasfaserstreifen umgeben ist, eingelegt wird. Durch diesen „Twin Coil“ wird das Blut des Patienten mit einem Druck von 160 bis 180 mm gepumpt. Eine zweite Pumpe drückt die Dialyseflüssigkeit aus dem großen in den kleinen Behälter.

Der Patient wird mittels zweier Vinylschläuche an die künstliche Niere angeschlossen. Kanülen werden zu diesem Zweck in Arterie (1) und Vene (2) am Arm eingeführt.

Nur geschultes Personal

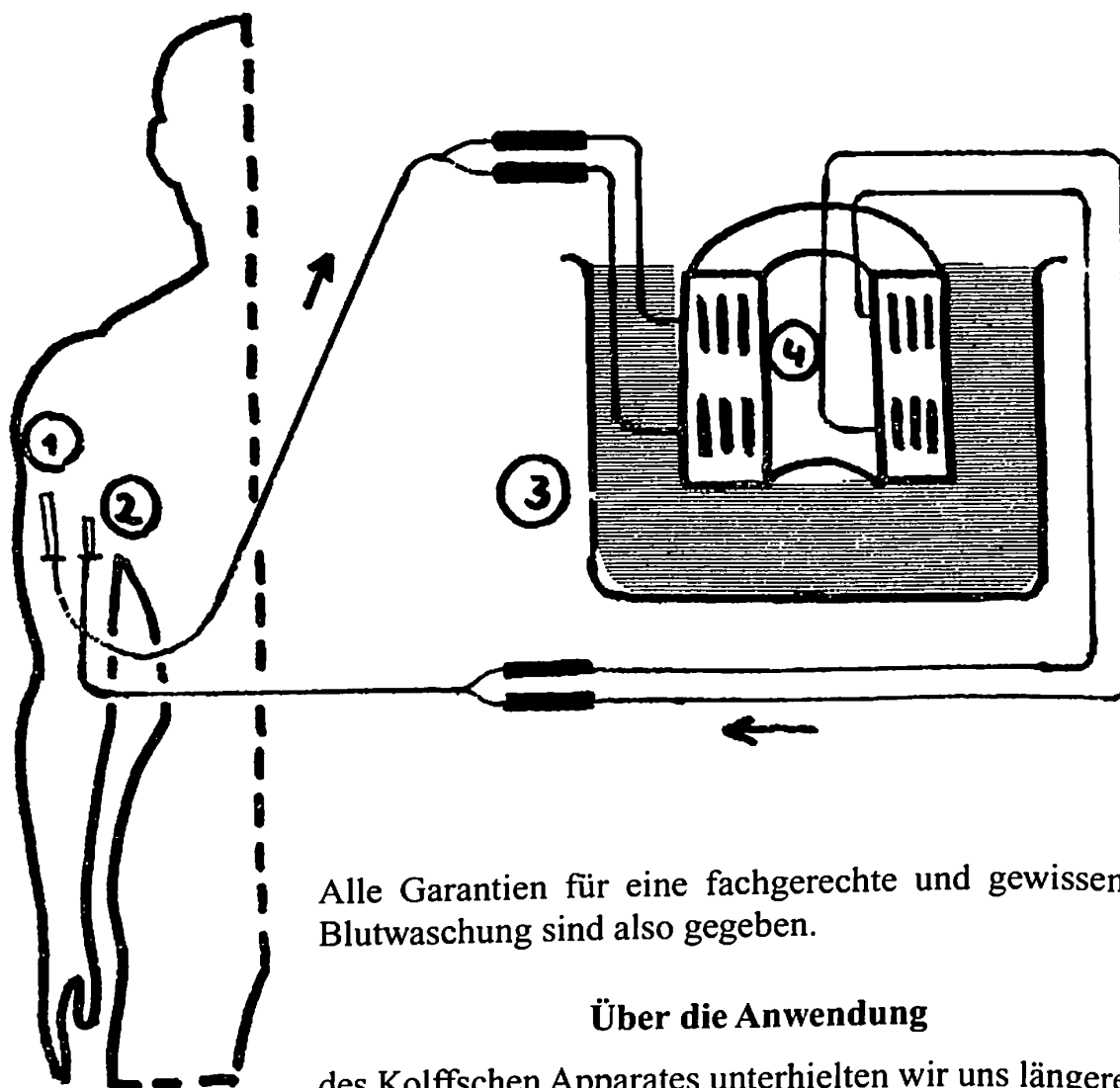
kann diese scheinbar einfache Einrichtung sachgerecht bedienen. Die Zusammenstellung des Diffusionsbades (Dosierung von 5-8 Chemikalien entsprechend dem Blutbild des Patienten) macht eine spezialisierte Vorbildung notwendig. Der Anlauf der „Blutwaschung“ erfordert Geschick und eine gewisse Erfahrung auf dem Gebiet der Bluttransfusion, werden doch zur vorherigen Füllung der Schläuche etwa 2 bis 3 Baxter Blut gebraucht, die mit demjenigen des Kranken im Einklang stehen müssen. Die Überwachung des Patienten und die Wartung des Apparates während der 6- bis 7-stündigen Reinigung (Kontrolle von Puls und Blutdruck, von Gerinnungszeit und Temperatur; Verifikation von Pumpen, chemischem Bad und Medikamentenzusätzen) erfordern gleichzeitig technische und medizinische Kenntnisse.

Praktisch wird die künstliche Niere nur in Gebrauch genommen, wenn ein Arzt, und zwar ein Nierenspezialist zugegen oder doch wenigstens in Reichweite ist. In



Mit dieser Kolff-Niere wurde Anfang der Woche in Luxemburg der erste Patient behandelt (Photo: René Weydert)

der St. Elisabeth-Klinik haben sich die beiden Ärzte Dr. Goedert und Dr. Kremer um die Installation der amerikanischen Apparatur gekümmert. Sie haben, nach ihrer Ausbildung im Ausland, nun selbst die ersten Experimente mit der künstlichen Niere durchgeführt und in dieser Woche die ersten Luxemburger Patienten behandelt.



Alle Garantien für eine fachgerechte und gewissenhafte Blutwäsche sind also gegeben.

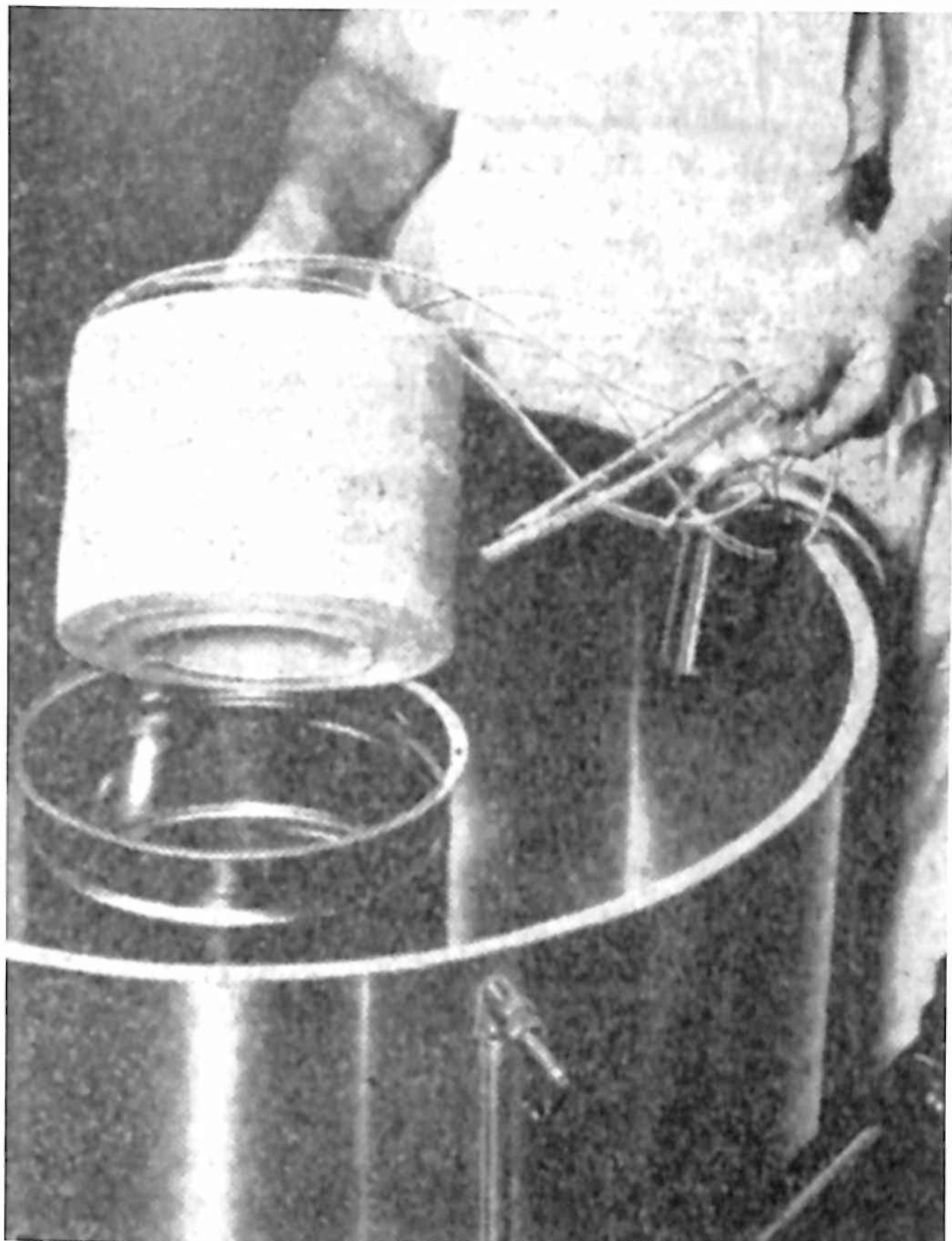
Über die Anwendung

des Kolffschen Apparates unterhielten wir uns längere Zeit mit den beiden Fachärzten.

Sie erklärten uns erst, dass durch die halbdurchlässigen Zelluloseschläuche 0,001 mm dick) das Blut mit einer Geschwindigkeit von 0,15 bis 0,40 l/mm zirkuliert. Das Reinigungsbad wird durch eine Pumpe ebenfalls in beständiger Bewegung gehalten. Gemäß Gesetz der Osmose (Sättigungsausgleich zwischen 2 Flüssigkeiten, die durch eine Membrane getrennt sind) und durch Mikrofiltrierung werden gelöste stickstoffhaltige Stoffwechselprodukte aus dem Blut gezogen. In rund 12 Minuten ist das Blut des Patienten einmal durchgeschleust. Die Entschlackung und die Regulierung des Säure-Base-Gleichgewichts kann durch diese Wäsche in einer Sitzung erreicht werden, muss jedoch periodisch wiederholt werden.

Keine falschen Hoffnungen wecken

Wenn der neue Apparat nun in Luxemburg funktioniert, wenn er allgemein dazu dient, defiziente Nieren vorübergehend zu ersetzen, so dürfen jedoch von den Nierenleidenden keine falschen Schlussfolgerungen aus dieser Einrichtung gezogen werden.



Die spezialisierte Krankenpflegerin legt die Spule mit den Zwillingsröhren aus Cellophan in den Behälter mit dem Reinigungsbad

Einstweilen kann sich die Behandlung nur auf akute Fälle beschränken: Nierenvergiftung, Nierenentzündung, allgemeine Vergiftung, schwere Verbrennungen usw., also alles Fälle, wo die Nieren zeitweilig ihren Dienst versagen oder den an-

fallenden. Aufgaben der Entgiftung nicht gewachsen sind und daher für absehbare Zeit ersetzt oder unterstützt werden müssen, um den Organismus lebensfähig zu erhalten und die Zeit zu überbrücken, bis die Nieren wieder ihre Funktionen ganz und mit Erfolgsaussichten übernehmen können.

Die wertvolle Anlage muss einstweilen für Dringlichkeitsfälle, die bisher stets einen gefährlichen Auslandstransport erforderlich machten, Tag und Nacht zur Verfügung stehen.

Aus all diesen Gründen ist vorläufig noch nicht an die Behandlung chronischer Nierenfälle zu denken. Diese Frage kann erst im Hinblick auf die Möglichkeit der Nierenverpflanzung gelöst werden. Letztere Technik ist augenblicklich noch im experimentalen Stadium, wenn auch die Zahl der Erfolge zu optimistischen Perspektiven berechtigt.

Lobenswerte Initiative

Wenn wir die neue Einrichtung begrüßen und den damit arbeitenden Ärzten viel Erfolg wünschen, so möchten wir jedoch nicht verfehlen, gleichzeitig jenen Instanzen zu danken, die für diese wichtige Neuerung verantwortlich zeichnen.

Es ist den Schwestern der HI. Elisabeth hoch anzurechnen, dass sie in ihrem Spital Im Park die notwendigen Räumlichkeiten zur Verfügung stellten, um die Apparatur zu installieren und die zu behandelnden Patienten unterzubringen. Wieder einmal hat sich die Privatinitiative im Bereich des Luxemburger Klinikwesens als schnell und wirksam erwiesen.

Auch dem Gesundheitsministerium gebührt Anerkennung für die finanzielle Unterstützung des ersten Versuches dieser Art in unserem Lande. Durch ein Subsid von 100 000 Franken wurde die Anschaffung der ersten Kolffschen Niere erst möglich.

Schließlich sollen in diesem Zusammenhang auch die Krankenkassen nicht übersehen werden. Sie unterstützten die Initiative durch eine großzügige Übernahme der anfallenden Behandlungskosten und zeigen damit den Weg zur Sozialmedizin im besten Sinne des Wortes.

Wenn es erlaubt ist, abschließend einen Blick in die Zukunft zu werfen, so möchten wir den Wunsch aussprechen, dass in absehbarer Zeit in einer unserer Kliniken eine eigene Nierenabteilung eingerichtet wird. Vielleicht könnte man dann sogar daran denken, die ersten Nierenverpflanzungen in Luxemburg vorzunehmen. Mit der künstlichen Niere ist nämlich eine Hauptbedingung zu dieser weiteren Etappe erfüllt.

eb.

Luxemburger Wort, 5. 8. 1966

Nécrologie

Arsène Betz

né le 22 septembre 1923 et décédé le 17 novembre 2003

Arsène Betz est né à Koerich le 22 septembre 1923, fils de boulanger. Promu docteur en médecine en 1952, il exerce pendant trois ans la médecine générale à Bettembourg, ce qui lui a permis au cours de sa carrière de médecin-biologiste, d'homme de laboratoire, en observant à travers le microscope une coupe cyto-pathologique de mieux percevoir la personne humaine angoissée par la maladie.

Il entre au Laboratoire de l'Etat en 1955 tout en entamant des études de spécialisation à l'Institut Pasteur à Paris dans les domaines de la microbiologie de l'immunologie. Il y travaille au service de virologie sous la direction du professeur Pierre Lépine (1901-1989) qui a mis au point en 1957 le vaccin français contre la poliomyélite.



De retour à Luxembourg en 1957, Arsène Betz, fort de son savoir acquis à Paris, installe le service de virologie au Laboratoire de l'Etat avec mise au point des techniques de culture cellulaires. A partir de 1964, il entame l'introduction de l'immuno-fluorescence et prépare l'application de cette technique au diagnostic de la syphilis et de la toxoplasmose. En 1961, Arsène Betz est élu membre de la Société française de microbiologie, un honneur assez rare pour un non-français.

Depuis 1968, il consacre de plus clair de son temps à des travaux de cyto-génétique humaine. Il étudie en particulier les anomalies chromosomiques. Et en cette même année 1968, il se voit décerner le prix des sciences du Ministère des affaires Culturelles à Luxembourg et en 1973 il est honoré par le prix Lions.

«Les nombreuses publications scientifiques dans des revues professionnelles luxembourgeoises et étrangères sur de nombreux sujets ont retenu l'attention du monde professionnel international. Quoi d'étonnant donc si de nombreux chercheurs étrangers sont venus et viennent toujours à Luxembourg pour s'initier aux techniques mises au point à l'Institut d'Hygiène et de Santé Publique. Ils viennent de Paris, de Lille, de Nancy, de Bonn, de Berlin, de Düsseldorf pour s'informer et se livrer à de fructueux échanges de vue au cours desquels le Dr. Betz a pris de

plus en plus l'envergure d'une autorité internationalement reconnue en la matière. Quoi d'étonnant encore que l'Institut Pasteur de Paris ait inscrit le Dr. Betz au rôle de ses chargés de cours, et que l'OMS lui demande d'enseigner dans les séminaires de perfectionnement post-universitaires? Sur le plan luxembourgeois, le Dr. Betz en sa qualité de médecin-chef de service de l'Institut d'Hygiène et de Santé Publique s'est occupé activement de l'introduction de la vaccination anti-poliomyélitique et- de la prévention de l'incompatibilité foeto-maternelle anti-rhésus. Ces travaux ont permis d'inclure dans l'examen prénuptial un programme national de prévention de la toxoplasmose congénitale. Les cultures de cellules thyroïdiennes humaines du laboratoire de Luxembourg approvisionnent l'Institut Pasteur à Paris, les Facultés de Médecine de Nancy et de Lyon, l'Institut d'Hygiène de Bruxelles. Les travaux les plus récents du Dr. Betz en matière de cytogénétique lui ont permis de découvrir à Luxembourg une anomalie chromosomique unique au monde – une véritable première mondiale dans le jargon technique – qui s'avère particulièrement importante au point de vue de la génétique théorique.» C'est par cet éloge que le président des Lions Clubs Luxembourgeois présente le lauréat. Et le Grand-Duc Jean lui félicite par ces quelques lignes:

«Tout en regrettant de ne pouvoir assister à la cérémonie de remise du Prix Lions 1973, il me tient à coeur d'adresser au lauréat mes plus chaleureuses félicitations. Le Dr. Arsène Betz, par ses multiples travaux à l'Institut d'Hygiène et de Santé Publique et ses recherches du génétique de réputation mondiale a rendu des services éminents à notre pays.»

Signé: Jean

Arsène Betz succède à Eugène Ost à la direction du Laboratoire National de Santé en 1977 et il prend sa retraite en 1988. Membre depuis de nombreuses années de la Société des Sciences Médicales, il entre au Conseil d'Administration en 1979. Sa présence aux réunions était toujours gage de bonne humeur et de conseils judicieux tant pour le président que pour tous les membres. Nous avons tous regretté sa décision de se retirer du Conseil d'administration en 1994.

Arsène Betz est décédé le 17 novembre 2003 à Luxembourg à l'âge de 80 ans. Nous garderons de lui un souvenir d'un homme remarquable, d'un grand scientifique et d'un ami à toute épreuve.

Robert Wennig

EMEA in the European system

Relations with competent authorities

Useful web sites:

Heads of agencies for medicines for human medicines <http://heads.medagencies.org>

**Heads of European veterinary regulatory authorities
for medicinal products** <http://www.hevra.org/>

Mutual recognition product index <http://mri.medagencies.org>

The Agency participated in all meetings of the heads of national competent authorities for human and veterinary medicines in 2003. Topics included resource planning, the European telematics strategy, risk management strategies, pharmacovigilance and training. The Agency also worked closely with the European Commission and national authorities through the telematics management structure and implementation groups.

EMEA mission statement

To contribute to the protection and promotion of public and animal health by:

Mobilising scientific resources from throughout the European Union to provide high quality evaluation of medicinal products, to advise on research and development programmes and to provide useful and clear information to users and health professionals

Developing efficient and transparent procedures to allow timely access by users to innovative medicines through a single European marketing authorisation

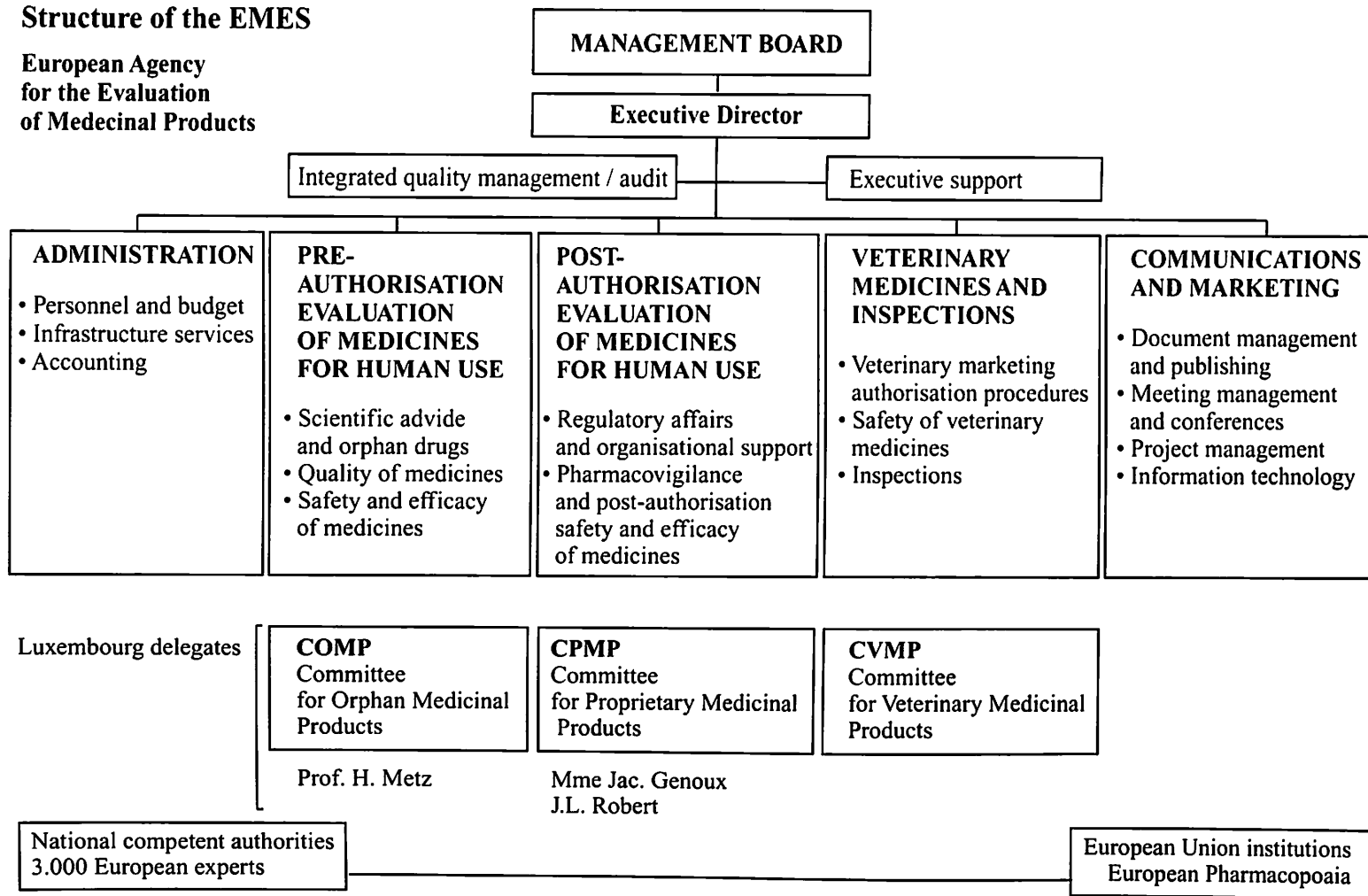
Controlling the safety of medicines for humans and animals, in particular through a pharmacovigilance network and the establishment of safe limits for residues in food-producing animals

The European system offers two routes for authorisation of medicinal products. The EMEA plays a role in both procedures:

- The centralised procedure is compulsory for medicinal products derived from biotechnology and available at the request of companies for other innovative new products. Applications are submitted directly to the EMEA. At the conclusion of the scientific evaluation, undertaken in 210 days within the Agency, the opinion of the scientific committee is transmitted to the European Commission to be transformed into a single market authorisation applying to the whole European Union.
- The decentralised procedure (or mutual recognition procedure) applies to the majority of conventional medicinal products and is based upon the principle of mutual recognition of national authorisations. It provides for the extension of marketing authorisations granted by one Member State to one or more other Member States identified by the applicant. Where the original national

Structure of the EMES

**European Agency
for the Evaluation
of Medicinal Products**



The EMEA was please to welcome the Italian Minister of Health, Prof. Girolamo Sirchia, as part of the preparations for the Italian EU presidency. There were also delegations from the Greek, Swedish and UK national authorities during the course of 2003. The Agency also received representatives from the German, French and British national parliaments.

The EMEA paid Euro 30.075.000 in 2003 to national competent authorities for scientific services provided for the evaluation of medicines for human and veterinary use. This represents 31 % of the EMEA budget.

EU enlargement

Useful web sites:

Pan-European Regulatory Forum	http://perf.eudra.org
Collaboration Agreement of Drug Regulatory Authorities in European Union Associated Countries	http://www.cadreac.org
Collaboration Agreement between Veterinary Drug Registration Institutions	http://www.cavdri.info

Web sites for national authorities of the accession countries:

Cyprus – Ministry of Health, Ministry of Agriculture	http://www.pio.gov.cy
Czech Republic – State Institute for Drug Control, Institute for the State Control of Veterinary Biologicals and Medicaments	http://www.sukl.cz http://www.uskvbl.cz http://www.sam.ee
Estonia – State Agency of Medicines	
Hungary – National Institute of Pharmacy, Institute for Veterinary Medicinal Products	http://www.ogyi.hu
Latvia – Food and Veterinary Service	http://zaale.vza.gov.lv
Lithuania – State Medicines Control Agency	http://www.vvkt.lt
State Food and Veterinary Service	http://www.vet.lt
Malta – Medicines Regulatory Unit	http://www.health.gov.mt/mru
Poland – Office for Medicinal Products	http://www.urpl.gov.pl
Slovak Republic – State Institute for Drug Control, Institute for State Control of Veterinary Biologicals and Medicaments	http://www.sukl.sk
Slovenia – Agency for Medicinal Products (Ministry of Health), Ministry of Agriculture, Forestry and Food	http://www2.gov.si/mz/nz-splet.nsf

Following signature of the accession treaties, the national authorities of the accession candidate countries were invited to send observers to EMEA scientific committees and working parties with effect from April 2003.

The Agency continued to participate actively in the third and final phase of the Pan-European Regulatory Forum for Pharmaceuticals (PERF III), which was successfully concluded in December 2003. The forum is funded by the European Commission PHARE programme. Part of the efforts in this last part of the PERF activities were aimed at informing representatives of patient and health care professional associations about the implications of EU enlargement.

Other areas of activity included preparations for the availability of information on centrally authorised medicines in all the 9 new official EU languages. This was done in cooperation with the national authorities of the accession countries. The EMEA also worked towards ensuring that all the new authorities were linked to the EudraNet communications network. Efforts were also made to recruit interim, new staff members and national experts on secondment from the accession countries.

While Bulgaria and Romania are not part of the accession on 1st May 2004, they continued to participate in the work of the EMEA through their CADREAC and CAVDRI representatives.

Transparency

EMEA general information service: emearequests@emea.eu.int

On a proposal from the Executive Director, the Management Board adopted a series of 23 recommendations in October 2003 following a public consultation exercise. The recommendations aim both at improving existing transparency and public access initiatives and introduce new proposals. The scope of the recommendations was intended to complement the measures under discussion by the European Parliament and Council as part of the review of pharmaceutical legislation.

The EMEA founding regulation was amended in June 2003 bringing the Agency within the scope of EU legislation on access to documents (Regulation EC n° 1049/2001). This change came into force in October 2003. Preparations were made to adapt the existing rules on access to documents to the requirements of the Regulation with a view to their adoption by the Management Board at the beginning of 2004.

The three scientific committees continued their work in maximising relations with interested parties. The CPMP established a working group with patient representatives, which met in May, September and December 2003.

The EMEA web site underwent a number of changes during the year. More than 10.000 documents were either published or revised in 2003. A new part of the web site was launched relating to inspections to increase the visibility and access to

procedural documents, guidance and inspection-related news. Work on a new web site progressed in 2003 and takes into account comments made by contributors to the transparency public consultation exercise, including the development of a new search tool.

Preparation for the review of the European system

The EMEA contributed actively to the review of pharmaceutical legislation. At the invitation of both the Greek and Italian presidencies, the Agency participated at all Council of Ministers working party meetings in 2003.

Council reached its common position on the texts at the Health Council of 2-3 June 2003 and the European Parliament gave its second reading on 17 December 2003.

Work on preparation for the implementation of the revised legislation became more important as it was realised that at least part of the new Regulation would come into force in early 2004.

Calendrier des conférences et présentations

organisées par ou sous les auspices
de la Société des Sciences Médicales

2004

16.01.04

La construction du regard occidental
par Marie-Josée Mondzain, philosophe et
Directrice de recherche au CNRS
(au Centre Culturel Français)

Les chercheurs luxembourgeois à l'étranger

(à l'Université de Luxembourg)

26.01.04

Migraine: maladie ou imagination
par Colette Andrée, doctorante à l'EPFZ

26.04.04

La maladie d'Alzheimer:
que savons-nous et où allons-nous?
par Manuel Buttini (Ph.D.)
de ELAN Pharmaceuticals/San Francisco

C.H.L.

13.03.04

Les médicaments psychotropes:
usage, habitudes, abus, dépendances...
dans le cadre de la Campagne de sensibilisation
à l'abus des médicaments psychotropes

- * Dr Robert Wennig du Laboratoire national
de Santé: Toxicologie des Médicaments
psychotropes
- * Dr Pierre Schepens, psychiatre à la Clinique
St. Pierre à Ottignies: Les psychotropes
aujourd'hui: usage ou mésusage?
- * M. Jaap Jamin, psychologue au Centre
Jellinek à Amsterdam: Drugstrends
& clubbing in the Netherlands

Assemblée Générale de la Société des Sciences Médicales

31.03.04

Séance de communications:

- * Dr Claude Muller: BSE, MKS, SARS, H5N1... a wéi get ët weider?**
- * Dr Georges Theves: E puer Gedanken iwwer d'Mëdziner aus der Zäit vun der Grënnung vun eiser Gesellschaft an e bëssen doriwwer eraus**

10.05.04

**Yves Klein contre Carl Gustave Jung
par Jean-Michel Ribettes,
critique d'art et psychanalyste
(au Centre Culturel français)**

12.05.04

**Turtle Key Arts and its work with arts
and drama projects aimed at young people
with a range of disabilities including Autism
and Asperger syndrom
(au C.H.L.)**

Hommage à Théo Wanderscheidt

Il n'est pas dans les us et coutumes de la section médicale de l'Institut Grand-Ducal de faire l'éloge de personnages qui se situent en dehors du cadre restreint des sciences médicales. Mais je m'en voudrais de ne pas attirer votre attention sur un homme remarquable que j'ai le plaisir de compter parmi mes amis. D'aucuns d'entre vous ont certainement lu l'article du Wort: «Mehr als tausend Bücher in einem Berufsleben fertiggestellt! Théo Wanderscheidt nach 44 Dienstjahren in den Ruhestand getreten.» Ce qui ne ressort pas de cet article, c'est que Théo a aussi édité pendant plus d'une décennie, à la satisfaction de tous nos membres, le bulletin de la SSM. Il s'était rapidement familiarisé avec le jargon médical et a su donner satisfaction à différents rédacteurs en chef qui n'avaient guère la réputation de se contenter de peu. Notre vaillant disciple de Gutenberg avait en plus le don de savoir choisir et de mettre en évidence les images adéquates pour illustrer nos publications.



Ses compétences, sa disponibilité et son efficacité apprécié en haut lieu ne lui ont jamais fait perdre son caractère modeste avec une gentillesse de coeur et une franche camaraderie qui procurent des amis de toutes les couches sociales.

Pour moi il restera certainement un conseiller précieux non seulement dans la rédaction d'articles médicaux mais aussi en technique de golf. En effet je continue à me réjouir chaque fois que je peux partager un parcours avec lui. «Ad multos annos» avec mes souvenirs fidèles et amicaux.

Henri Metz

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

Directions for preparing manuscripts

The "Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg, (Bull. Soc. Sci. Med.)" is published twice a year and accepts articles in French, German or English. All articles must be preceded by an English abstract. The authors are invited to submit one original manuscript and a duplicate, typed in double-space with one set of original figures. Every manuscript has to be accompanied by an electronic version (preferentially Microsoft Word) of the text on floppy disk, zip disk, CD-ROM or directly submitted via e-mail (*berchem.guy@chl.lu*). Three to ten key words should be added to the bottom of the abstract page. The electronic submission of figures and photographs is encouraged. The figures and photographs will be published only in black/white. If color is desired, the author has to support himself the additional cost.

Please address all submissions to the editorial office at: c/o Dr Guy Berchem, Service d'Hémo-Cancérologie, Centre Hospitalier de Luxembourg, 4, rue Barblé, L-1210 Luxembourg, Luxembourg.

A covering letter signed by all authors should identify the person (with the address, telephone number, and e-mail address) responsible for negotiations concerning the manuscript; the letter should make it clear that the final manuscript has been seen and approved by all authors.

Authors of research articles should disclose at the time of submission any financial arrangement they may have with a company whose product figures prominently in the submitted manuscript or with a company making a competing product.

Copyright in any contribution is owned by the Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg.

References must be numbered consecutively as they are cited. The style of references is that of Index Medicus. List all authors when there are six or fewer; when there are seven or more, list the first three, then "et al." The following is a sample reference:

1. Lahita R, Kluger J, Drayer DE, Koffler D, Reidenberg MM. Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide. N Engl J Med 1979; 301: 1382-1385.

Figures should be professionally designed. Glossy photographs or electronic submissions are requested. The back of each figure should include the sequence number, the name of the author, and the proper orientation (e.g. "top"). Do not mount the figure on cardboard. Color photographs are printed on demand and exclusively at the authors cost. If not otherwise specified, color photographs will be reduced to greyscale. If photographs of patients are used, either the subjects should not be identifiable or their pictures must be accompanied by written permission to use the figure.

For drugs, generic names should generally be used. Materials taken from other sources must be accompanied by a written statement from both author and publisher giving permission to the Bulletin for reproduction.

Manuscripts are examined by the editorial staff and are usually sent to outside reviewers.

