BULLETIN de la



SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

Fondé en 1864

2/04

	•				
			,		
V					

		•
		I

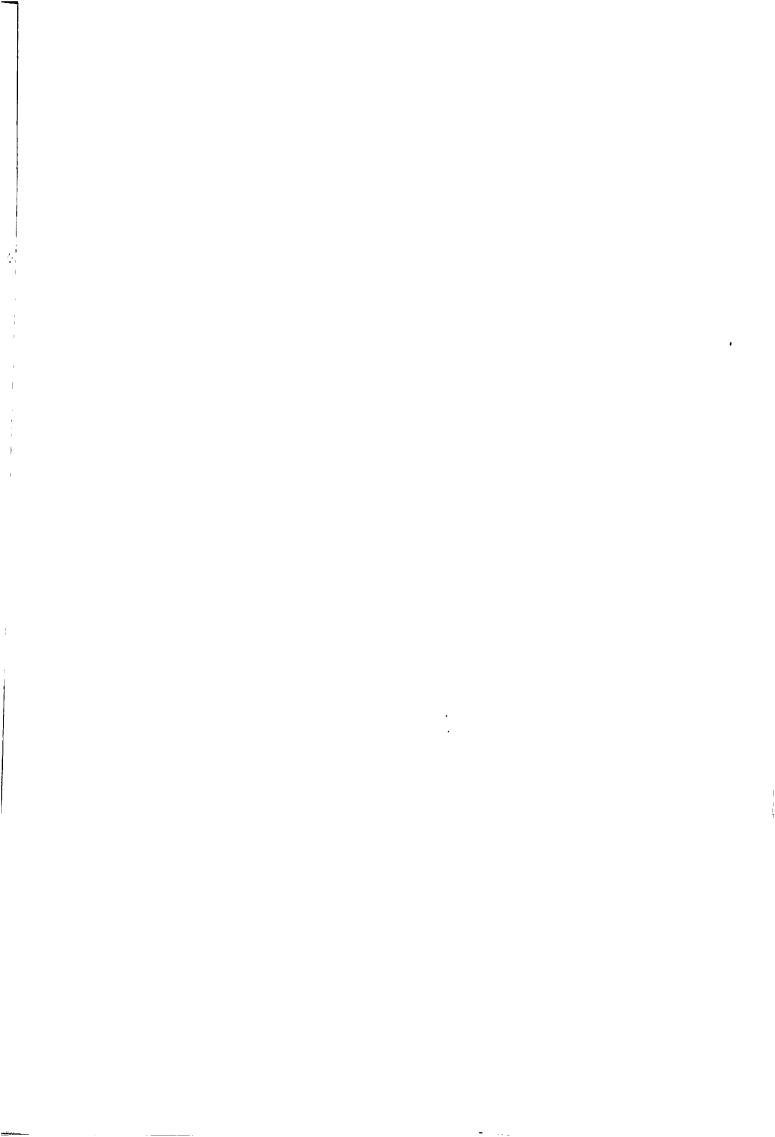
BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

2

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

 Treatment of migraine related vertigo with Lamotrigine 	
an observational study	103
Alexandre R. Bisdorff	
• Dermatomyositis-like syndrome following acute toxoplasmosis François Hentges et al.	109
• Compte rendu du Cycle de formation «Prise en charge de la douleur et initiation à la médecine palliative» André Heisbourg	121
• Un quart de siècle de Toxicologie au Luxembourg Contributions du Laboratoire National de Santé Robert Wennig	159
• Kieferorthopädie bei Hunden Jean Schoos	173
• Inauguralvorlesungen luxemburgischer Professoren an der	
Universität Trier	185
• Les publications dans les revues scientifiques à l'étranger	187
• Nécrologie: Le Dr André Beissel Henri Metz	191
• Nécrologie: Le Dr Emile Gretsch Georges Arnold	193
Calendrier des conférences et présentations	195

! !		

Treatment of migraine related vertigo with Lamotrigine an observational study

Alexandre R. Bisdorff*

Abstract

Migraine is a common cause of vertigo. The vertigo symptoms often occur independently of the headaches and have very variable duration and phenomenology. Treatment usually consists in giving prophylactic anti-migraineous medication. The anti-epileptic drug Lamotrigine (LTG) has been reported to be effective in treating migraine auras, isolated auras and to some extend migraine headaches. In this retrospective observational study, 19 patients, 6 male and 13 female, aged 52.3 years (range 28-84) treated with LTG and suffering from migraine and migraine related vertigo were evaluated. After a titration phase of 4 weeks patients took 100 mg of Lamotrigine per day in a single dose and were followed up for 3-4 months. The average vertigo frequency per month was significantly reduced from 18.1 to 5.4, the average headache frequency per month was reduced from 8.7 to 4.4 without reaching statistical significance. Lamotrigine at a daily dose of 100 mg seems to be effective in the treatment of migraine related vertigo. The effect on vertigo was more marked than on headaches.

Keywords:

migraine, vertigo, Lamotrigine

Introduction

The relationship of vertigo and migraine goes far beyond the classical description of basilar migraine (1) and is probably still an underrecognized cause for vertigo (2). Migraine related vertigo affects 24-36% of migraineurs (3) and up to 38% of dizzy patients were reported to have migraine (4). Migraine associated vertigo is a common cause of vertigo (5). In only a minority of patients the onset of the headaches and the vestibular symptoms in the lifetime of migraine patients are simultaneous and the majority of vestibular attacks do not occur just before or during the headaches. The diagnosis relies on the combination of history and physical examination and exclusion of other diseases (6, 7).

Department of Neurology
 Centre Hospitalier Emile Mayrisch – L-4240 Esch-sur-Alzette – Email: alexbis@pt.lu

If the attacks are frequent or difficult to control with acute drugs, the treatment approach usually includes prophylactic antimigraineous medication (7, 8). So far no controlled trials are available in this indication. The clinical impression is that drugs alleviating headaches are also beneficial for vertigo (9) in particular for beta-blockers (10, 11).

The interest in the mechanisms of migraineous vertigo has also been promoted by the discovery that episodic ataxia and familial hemiplegic migraine are due to defects of CACNA1A gene coding for a calcium ion channel (12).

LTG is an antiepileptic drug acting as a blocker on voltage gated sodium channels (13).

Recently L'amotrigine (LTG) has been reported in pilot studies to be efficient in the treatment of migraine auras (14), another study noticed a bigger effect on migraine with aura than without (15), whereas a study mixing migraine with and without aura reported no effect on migraine headache (16).

In this retrospective observational study patients who had been put on LTG as prophylactic treatment for migraine and suffering from migraine related vertigo were evaluated.

Material and methods

Patients treated for migraine headache and migraine related vertigo with LTG were identified from the department's vertigo database. 19 patients, 13 female aged 51.2 years (range 28-81) and 6 male aged 54.5 years (range 28-84) were included. Inclusion criteria were the existence of migraine according to the (International Headache Society) IHS criteria and the presence of episodes of vertigo responding to the criteria of definite or probable migrainous vertigo (17). All patients had a full neurological and neuro-otological examination and an eye movement evaluation in the dark using a video based system including search for spontaneous and positional nystagmus, pendular rotation, smooth pursuit and saccades. Additionally caloric testing, brain imaging and vascular tests were performed when considered necessary in the differential diagnostic work up. Exclusion criteria were serious or unstable medical conditions and coexisting depression.

With a standardized interview patients were asked for the frequency and duration of their episodes of headache and vertigo during the two months before and after taking LTG for 3-4 months. Student's t test was used for statistical comparisons.

Patients took 25 mg/die of LTG for 2 weeks then 50 mg for two weeks to reach the target dose of 100 mg after 4 weeks, all taken in single dose in the morning.

Results

Three (15.8%) patients reported vertigo as a classical aura symptom, 31.6% could have vertigo during and 84.2% independently or during their headache episodes. 9 (47.4%) patients only experienced vertigo independently of the headaches.

The quality of the vertigo was variable. 36.8% had spinning vertigo, the most common symptom was episodes of non spinning dizziness with instability while walking (68.4%) followed by positional vertigo (57.9%). Nausea accompanying the vertigo was only reported by 3 (15.8%) and occasional vertigo associated falls by 2 (10.5%) patients. The duration of the vertigo episodes had a wide range from minutes to days.

On LTG the frequency of headache attacks was reduced but did not reach statistical significance. The frequency and the duration of the vertigo attacks were reduced but only the frequency reduction reached statistical significance (see table 1).

	Before LTG	On LTG	t-test
Headache freq./month	8.7 ± 9.1	4.4 ± 5.7	n.s.
Vertigo freq./month	18.2 ± 11.6	5.4 ± 7.8	P< 0.001
Vertigo episode mean duration (h)	5.6 ± 10.1	2.1 ± 4.8	n.s.

Table 1.

On treatment with LTG a reduction of attack frequency for headaches of more than 50% was reported by 9 (47%), 2 patients improved by 50% or less, 7 were unchanged and one became worse. The vertigo frequency was reduced by more than 50% in 18 of 19 patients and remained unchanged in one. Complete relief of symptoms was reported by 26.3% of patients for vertigo and by 10.5% for headaches.

None of the patients reported any significant side effects.

Discussion

Migraine related vertigo is a common cause of episodic dizziness, vertigo and dysequilibrium (2). The mechanism is still debated, probably central and peripheral factors come into play and might be related to newly recognized ion channel disorders (8, 12). There is no specific diagnostic test for migraine related vertigo. The occurrence of vertiginous spells in a migraine patient should raise the possibility of migraine related vertigo. The vertiginous spells can be very variable in duration (seconds to days) and intensity from mild to inability to walk. The temporal relationship to the headaches in most patients will not be according to the

criteria defined as a migraine aura. Appropriate vestibular and neurological testing has to be done to rule out other peripheral or central causes (7).

Prophylactic anti-migraineous treatment for headaches such as beta-blockers and ergot preparations have been reported to be also efficient in preventing migraine related vertigo (10, 11). These drugs have limitations to their use particularly in asthmatic and cardiovascular diseases.

LTG is an antiepileptic drug acting as a blocker on voltage gated sodium channels (13). The drug has a good tolerability, particularly in the doses used here, and good safety profile as long as titration is done slowly to prevent skin rashes (18). It has recently been reported to be effective in reducing migraine auras (14,15) whereas the value for preventing migraine headaches is still debated (16).

In this observational open study LTG was observed to be effective in reducing the frequency of migraine related vertigo, and also, although not significantly, the duration of vertigo attacks. The effect on headache did not reach significance. The effect on vertigo episodes was quite marked as in 89.5% of the patients attack frequency improved by 50% or more and in 26.3% the vertigo stopped completely while on 100 mg of LTG. Patients with very frequent vertigo attacks (several per week to daily) usually noticed a mild effect on 50 mg and than another improvement on 100 mg. Some patients also reported a reduction in intensity of the remaining vertigo episodes, a systematic recording of vertigo intensity had not been performed and would be an aspect to consider in a future study.

The bigger effect of LTG on the neurological migraine equivalent vertigo than on the migraine headache goes along with the findings in other studies that the effect of LTG is more marked on auras than on headaches (14,15).

LTG might be an interesting option to treat migraine related vertigo, particularly if the frequency of vertigo is higher than that for headache attacks. This constellation can often be observed, particularly in elderly patients (19). Because of its favorable side effect profile it should be considered if accompanying pulmonary or cardiovascular problems limit the use of betablockers or Ca channel blockers and if the problem of drowsiness is to be avoided often associated with antidepressants or benzodiazepines.

References

- 1. Bickerstaff ER. Basilar migraine. Lancet 1961; 1: 15-18
- 2. Stahl JS, Daroff RB. Time for more attention to migrainous vertigo. Neurology 2001; 56: 428-429
- 3. Parker W. Migraine and the vestibular system in adults. Am J Otology 1991; 12:25-34
- 4. Savundra PA, Carroll JD, Davies RA, Luxon LM. Migraine-associated vertigo. Cephalalgia 1997; 17: 505-510
- 5. Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M, Arnold G, Lempert T. The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. Neurology 2001 Feb 27; 56(4):436-436
- 6. Johnson GD. Medical management of migraine-related dizziness and vertigo. Laryngoscope 1998;108(suppl.85):1-28
- 7. Dieterich M, Brandt T. Episodic vertigo related to migraine (90 cases): vestibular migraine? J Neurol 1999 Oct;246(10): 883-892
- 8. Baloh RW. Neurotology of migraine. Headache 1997; 37:615-621
- 9. Bikhazi P, Jackson C and Ruckenstein MJ. Efficacy of antimigrainous therapy in the treatment of migraine-associated dizziness. Am J Otol 1997;18:350-354
- Harker LA. Migraine associated vertigo.In: Baloh RW, Halmagyi Gm eds. Disorders of the Vestibular System. New York: Oxford University Press 1996: 407-417
- 11. Tusa RJ. Diagnosis and management of neuro-otological disorders due to migraine. In: Herdman S editor. Vestibular Rehabilitation 2nd edition. Philadelphia FA Davis, 2000: 298-315
- 12. Baloh RW. Episodic vertigo: central nervous system causes. Curr Opin Neurol 2002; 15:17-21
- 13. Leach MJ, Lees G, Riddall DR. Lamotrigine: mechanisms of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al., editors. Antiepileptic drugs. 4th edition. New York: Raven Press, 1995;861-869
- 14. Lampl C, Buzath A, Klinger D, Neumann K. Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura a pilot study. Cephalalgia 1999; 19:58-63
- 15. D'Andrea G, Granella F, Cadadini M, Manzoni GC. Effectiveness of lamotrigine in the prophylaxis of migraine with aura: an open pilot study. Cephalalgia 1999; 19: 64-66
- 16. Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AW. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. Cephalalgia 1997 Apr; 17(2):109-112

- 17. Furman JM, Dawn AM, Balaban CD. Migrainous vertigo: development of a pathogenetic model and structured diagnostic interview. Curr Opin Neurology 2003; 16:5-13
- 18. Messenheimer J, Mullens EL, Giorgi L and Young F. Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. Drug Safety 1998; 18:281-296
- 19. Kayan A, Hood JD. Neuro-otological manifestations of Migraine. Brain 1984; 107: 1123-1142

Note du comité de rédaction

Notre expert de la «peer review» est d'avis qu'une étude double aveugle serait plus appropriée pour démontrer l'efficacité de la Lamotrigine. Il estime aussi que dans une étude rétrospective un plus grand nombre de patients serait souhaitable. En effet la publication dans Cephalagia 1997 Apr. 17 (2), 109-112, citée dans la bibliographie, ne prouve pas l'efficacité de la Lamotrigine pour la prophylaxie de la migraine. Cependant dans un article de *Curr. Pain Headache Rep.* 2004 Jun, 8(3), 244-250 intitulé *Anticonvulsants in migraine*. Young W. B. et al, affirment que Lamotrigine est valable dans le contrôle de l'aura mais inefficace dans les céphalées.

Dermatomyositis-like syndrome following acute toxoplasmosis

Amir Saberin, Charlotte Lutgen, René Louis Humbel, François Hentges*.

Abstract

The case of a patient who developed an acute dermatomyositis-like syndrome upon infection by Toxoplasma gondii is reported. Emphasis is given on the chronology of the anti-Toxoplasma IgM and IgG antibody rise, the muscle enzyme movements, the antinuclear antibody development in comparison to the clinical symptoms and their follow-up after Toxoplasma treatment. The close monitoring of the sequential clinical and biological pattern allows insights into the infectious and auto-immune diseases presented by this patient. Taking into account other reported cases and the clinical presentation of this patient some conclusions and recommendations are inferred.

Keywords:

Toxoplasmosis, dermatomyositis.

Introduction

The development of auto-immune diseases whether organ-based or systemic is a complex and hardly elucidated matter. Although many details are known about the immuno-pathogenic effector mechanisms in autoimmune diseases this is not the case as to what the etiological initial events are concerned at least in humans. Once established many of the auto-immune diseases display a number of auto-antibodies some of which may be specific but which have a doubtful pathogenic role. Most of the human autoimmune diseases develop on a predisposing genetic background. Among these genetic markers those of the HLA system are best known (1). Genes and their products implicated in inflammation (2) have also been linked

Service d'Immunologie-Allergologie, CHL, Luxembourg Corresponding author: Dr. François Hentges Service d'Immunologie-Allergologie CHL 4, rue Barblé L-1210 Luxembourg

Tel: (352) 4411-2219

e-mail: hentges.francois@chl.lu

to autoimmune diseases and their clinical course. There is however need for additional external or internal triggering factors to get the immune and then autoimmune process started. These triggering factors can be infectious (3), toxic (4), or even cancerous (5).

In man it is sometimes possible to pinpoint triggering events. Drug induced lupus erythematosus is one such situation (6). There are also case reports of myositis and dermatomyositis apparently triggered by infections with Borrelia burgdorferi (7,8) or Toxoplasma gondii (9,10,11,12,13). The detailed study of such cases enables us to witness and perhaps permits us to understand how the immune system shifts from a "normal" anti-infectious response to an auto-immune response. Inherent to these insights are important diagnostic and therapeutic issues regarding these autoimmune pathologies. We report the case of a patient who developed an acute dermatomyositis-like syndrome after an infection by Toxoplasma gondii. Toxoplasma treatment induced regression of dermatomyositis symptoms but was followed by a prolonged period of symptomatic hypereosinophilia before clinical remission was achieved.

Case report

End of August and increasingly during the month of September 2002 a 58 year old woman started having erythematous, scaly, oval macules on the skin of the forehead and the temporal regions. She developed scaly erythema around the base of the fingernails and oedema of the eyelids. The patient complained of intense fatigue and generalised limb weakness.

For chronic asthma, associated with clinically rather uneventful pansinusitis and polyposis, she was using since 15 years inhaled steroids. Over the years blood test quite regularly showed slight eosinophilia (500 - 600 G/l). Total IgE were normal. No specific IgE were detected to common respiratory allergens. Skin prick tests to a panel of respiratory and food allergens gave no hint for an IgE mediated sensitisation. In April and again in May 2002 the patient had received two courses of oral steroids in tapering doses because of worsening of the asthmatic condition due to a change in the basic inhaled steroid regimen.

Her dermatologist's suspicion for dermatomyositis was strengthened when blood tests (October 10 and 14) showed an increase in muscle enzymes CPK 399 UI /I (N 24-170 UI/I) and aldolase 12 UI/I (N<7.6 UI/I). Eosinophils were at 545G /I. A search for anti-nuclear antibodies, a serology for Borrelia burgdorferi were negative. Serology for Toxoplasma showed IgM at 0.82 UI/ml (N 0-0.6 UI/ml) and IgG at 1207 UI/ml (N 0-8 UI/ml).

Further Investigations.

A skin biopsy performed on the left temporal region was compatible with the diagnosis of lupus erythematosus. Direct immuno-fluorescence however was not conclusive.

A muscle biopsy was performed in the vastus lateralis (20.11.2002)

On histological analysis some muscle fibres were enlarged, some atrophic, flattened, or rounded up as compared to the usual polygonal fibres. Some basophilic regeneration was observed. A mononuclear infiltrate was present in the interstitium, partly also in a perivascular localisation, partly in endomysial streaks. Some atrophic fibres were infiltrated by mononuclear cells.

Immunohistochemistry showed mainly CD3 positive lymphocytes of which about 20-30 % were CD8 positive T cells. They were located in the endomysium and partially also in the sarcoplasma of degenerated muscle fibres. Some B lymphocytes were detected. Monocyte - Macrophages were present in greater number (besides the lymphocytes) in the interstitium and also in some degenerative muscle fibres. The findings were in favour of a diagnosis of polymyositis.

At that time CPK had increased to 960 UI/l. Search for ANA, anti DNA was negative.

EMG showed a myopathic pattern. ECG was normal. Cardiac Ultrasound was normal.

A further staging was performed on December 10 (see table I):

Skin lesions on the forehead had improved under local steroid treatment. However the skin lesions around the fingernails, the general fatigue and muscle weakness persisted. In parallel to her skin and muscle problems the patient experienced quite unexpectedly an improvement of her asthmatic symptoms. This enabled her to decrease the dosage of the inhaled steroid regimen.

Blood analysis showed increased muscle enzymes: CPK were at 638 UI/l, aldolases at 36 UI/l. Eosinophils were normal at 420 G/l. Blood sedimentation rate was at 49/102. For the first time there were humoral signs of what could be considered an auto-immune reaction. ANA were slightly positive 1:320. Tests for rheumatoid factors were positive: 361 U/l for IgM anti human IgG (N<50) and 481 U/l for IgM anti-rabbit IgG (N<50). Factor VIII R: Ag (Von Willebrand Factor) was markedly elevated at 582 % (N 50-200 %) giving evidence of vascular involvement. Serology definitely confirmed a recent infection with Toxoplasma gondii. IgM antibodies were increased to 1.667 UI/ml and IgG to 3840 IU/ml. The etiological workup of dermatomyositis was completed by a CT scan of the thorax which was normal. A gastroscopy was performed which showed glandulocystic polyposis. Mammography showed fibro-adenoma with calcifications. Tumour markers: CEA, CA19-9, CA-125, Alpha-Foetoprotein were normal, CA15-3 was borderline, but later returned to normal values.

Treatment and subsequent clinical and biological changes

The patient was treated with daraprim 50 mg/day and adiazine 4 x 1000 mg/day for 5 weeks. Three weeks after the start of the treatment the patient felt improved.

Table I. Summary of clinical and biological data over a period of 16 months.

		May	Jul.	Aug.	Sept.	Oct.	Nov.	Dec.	Jan.	Fet	р	Mar.	May	Ju	n.	Sept.	
Asthma		++		+	<u> </u>	+	+	+	+	++	-	++	++	+	+	++	
Skin	Temple Forearm Eyelid Gottron																
Adenopa	athy										_						
Asthenia	a.																
Musclev	veakness																
Edema	Face Mucosa																****
CPK						454	960	678	441	435		80		88	108	103	UI/I
Eosinop	hils	500-600				431		420	350	2210	650	350		2890	1040	600	G/I
Toxo Igi Toxo Igo	 M					0.82 1267		1.667 3840	1.141 5714	5390		•				4027	UI/ml UI/ml
Factor V					 			582	308	312		363			164	206	%
RF ANA DNA								361 1/320	131 1/640	1/1280 42		1/1280 41			1/ 1280	1/640	U/I UI/ml
Total Ig	G					T -		18		16.4		14.4			15.7		G/I
T4 TSH							N N	0.84 3.15		1.04 3.98	0.98 7.9	1.02 8			1.32 2.8		ng/dl mU/l
Biopsy						Skin	Muscle								_,		
Steroids L-Thyro Anti-tox	Pulse Oral exinc										-						

She was markedly less tired and regained strength in her arms and legs. A blood test on January the 7th showed CPK at 441 UI/l. Eosinophil counts was normal at 350 G/l. ANA were at 1/640, rheumatoid factor IgM against human IgG was at 131. Factor VIII was at 308 %. Serology for toxoplasmosis showed IgM at 1.14 and IgG at 5714 UI/ml.

By the end of January the patient who at that moment felt much better and whose skin lesions had markedly cleared, experienced a mild conjunctivitis complicated a couple of days later by a haemorrhage of the left conjunctiva. The next days the patient experienced bouts of pharyngeal discomfort and epigastric pain. She noticed an oedematous swelling of the cheeks and a left cervical adenopathy.

Blood tests performed 4 days later showed an increase of CPK enzymes from almost normal to 501 UI/ml. Eosinophils increased to 2000 K/l. Factor VIII was at 312 %. IgM anti-human IgG rheumatoid factor was negativ. ANA were at 1/1280, anti-DNA were slightly positive 42 UI//ml (N <30) Thyroid function was normal. IgM against Toxoplasma had become negative, IgG were at 5390 UI/ml.

A second course of anti-Toxoplasma treatment was decided and given from February the 14th until March the 22nd. Ten days after beginning the second course of anti-Toxoplasma treatment and 2 days after an episode of digestive discomfort accompanied by vomiting, the patient experienced facial oedema and swelling of the sublingual tissues. CPK were almost normal at 200 UI/l. Eosinophils were at 650 G/l; ANA stayed unchanged at 1/12 80 and anti-DNA at 61. Thyroid function was impaired with T4 at 0,98ng/dl (N 0.97-1.72) and TSH at 7,9 mU/l (N 0.27-4) After a bolus of high dose steroids (120 mg methylprednisolone/24 hours tapered within 5 days) the patient rapidly improved, CPK completely normalized and stayed normal from then onwards. Eosinophils were at 200 G/l.

At the end of the anti-Toxoplasma treatment and because of persistent biological signs of thyroid insufficiency the patient received a supplement of 50 gammas of L-thyroxin /day with normalization of the TSH values. At the end March and at the beginning of July the patients whose chronic asthma was treated with budenoside and salmeterol 2 times 2 inhalations /day needed an additional treatment by low dose oral steroids (methyl prednisolone 8 and then 4 mg /days) because of a relapse of facial oedema coming in parallel with an increase of eosinophils up to 2890 G/l.

From end June on the values of factor VIII became and stayed definitely normal.

Follow-up in September 2003

The patient is off oral steroids for over 3 months. She has normal CPK for 7 months, normal factor VIII for 4 months. ANA recently deceased to 1/640. Rheumatoid factors are negative for 8 months and anti-DNA for 5 months. Eosinophils have decreased to 600 G/l (pre Toxoplasma values). The patient is free of cutaneous and muscular symptoms of dermatomyositis. She remains on regular inhaled steroids and long acting beta agonists for her chronic asthma.

Summary of the different clinical and biological stages

Pre-toxoplasmosis state

Intrinsic asthma with nasal polyposis and eosinophilia

Toxoplasma infection and dermatomyositis

The patient suffers from important fatigue with signs of muscle weakness and presents cutaneous manifestations. Acute Toxoplasma infection is documented by anti-Toxoplasma IgM antibodies and rising IgG antibodies. Muscle enzymes are elevated and factor VIII is markedly increased. A muscle biopsy performed, shows evidence of myositis. The baseline asthmatic condition of the patient improves with a decrease in the amount of inhaled steroids needed.

Toxoplasma treatment and regression of dermatomyositis

Treatment of toxoplasmosis is followed by a decrease and then by a normalisation of muscle enzymes. Clinically there is a clearing of cutaneous and muscular signs of dermatomyositis. ANA (Antinuclear antibodies) develop and persist, while there is a temporary presence of rheumatoid factors and anti DNA antibodies.

Symptomatic hypereosinophilic syndrome

The patient suffers from bouts of cutaneous und mucosal oedema provoked by marked eosinophilia, she needs oral steroid treatment. The asthmatic symptoms worsen and reach an importance similar to that of the pre-Toxoplasma period. Blood analysis shows signs of hypothyroidism.

Clinical normalisation

The clinical signs of hypereosinophilia have settled. Blood tests show the persistence of a slightly increased blood eosinophil count. The values of the vascular factor VIII have returned to normal. ANA persist at an increased level.

Discussion

Toxoplasmosis is the disease caused by the obligate intracellular protozoan Toxoplasma gondii (14). Most commonly the infection by this organism is asymptomatic. During the acute stage of infection Toxoplasma trophozoites may invade all mammalian cells. Tissue cysts are formed within host cells and may contain thousands of organisms. They may persist as a latent infection in virtually every organ but especially in skeletal muscle, heart muscle and the central nervous system. Clinical manifestations in the immunocompetent individual are lymphadenopathy fever, myalgias, arthralgias, maculopapular rash. Rare presentations are pneumonitis, myocarditis, pericarditis, hepatitis, encephalitis or meningoencephalitis. The importance of the cellular immune response in controlling the Toxoplasma infection is evidenced by the cerebral toxoplasmosis developing in HIV infected persons becoming immunodeficient. Acute Toxoplasma infection was documented in our patient by the observation of specific IgM and IgG anti-

bodies by October the 14th. IgM and IgG antibodies peaked during the months of December and January. By February IgM antibodies had become negative. IgG antibodies stayed about at the same level over the next 9 months.

Besides the criteria of muscle weakness, EMG findings, muscle enzyme increase, specific histology on muscle biopsy, dermatomyositis is defined by characteristic skin lesions. Our patient had typical (15) scaly erythematous skin lesions over the distal interphalangeal joints, extending to the periungueal skin. She also had erythematous scaly rashes over the temple skin and transiently also an oedematous swelling of the upper eyelids.

Muscle histology was in favour of polymyositis with endomysial infiltration of mononuclear greatly CD8 positive T cells, partially also found in the sarcoplasma of degenerated muscle fibres. There were also signs of the dermatomyositis type, namely the perivascular mononuclear infiltration and the presence of B cells. Vascular involvement (a hallmark of dermatomyositis) was further documented by a marked increase in factor VIII. ANA could only be detected 3 weeks later. In conclusion on can say that while the muscle biopsy performed quite early showed mainly characteristics in favour of a cellular mediated polymyositis there were other histological as well biological elements pleading for a vascular involvement characteristic of dermatomyositis.

Antinuclear antibodies first observed on December 10 increased to 1/1280 by February 10 and have remained at that titre over the next 6 months. The fluorescent nuclear pattern was granular, with staining of mitoses. The search for rheumatoid factor was positive during 2 months (December and January) Antibodies against double stranded DNA became positive thereafter for 2 months (February to March)

The patient fulfils all 5 criteria (4 needed) for dermatomyositis. (Symmetrical muscle weakness, characteristic EMG, elevated muscle enzymes, chronic inflammation in muscle biopsy, characteristic skin rash) (16,17)

As soon as a second serological test confirmed the diagnosis of toxoplasmosis (December 10) specific treatment for Toxoplasma (adiazine and daraprime) was started. No steroids no azathioprine had been given at that time point for dermatomyositis. This is at variance with refs 1, 2, 3 where Toxoplasma treatment was given to patients already treated with steroids and sometimes additionally with azathioprine for a prolonged period. Over a three week's time the patient improved markedly as to what fatigue, muscle weakness and skin lesions were concerned. Muscle enzymes decreased to almost normal values. The transient and moderate rise in CPK preceded and followed by episodes to cutaneous and mucosal oedema. The insidious hypothyroidism was most likely provoked by a rise in eosinophils. This hypereosinophilia might be interpreted as linked to a Th-2 anti parasitic reaction. The subsequent relapses of this hypereosinophilia accompanied by clinical manifestations was possibly favoured by the tendency to produce increased

number of eosinophils this patient has shown for years in the context of her intrinsic asthma.

This case report illustrates how acute Toxoplasmosis can trigger the development of dermatomyositis an auto-immune disease. It also shows how specific anti-Toxoplasma treatment can stop the clinical activity of the dermatomyositic process. The persistence of ANA after regression of dermatomyositis can be seen as the souvenir of a past auto-immune process, as anti-Toxoplasma IgG are the souvenir of a past Toxoplasma infection.

Dermatomyositis is a rare presentation of toxoplasmosis. Whether this is only a matter of chance, or happens under facilitating conditions, or in a host with a special immune profile is not known. It is noteworthy that our patient had received 2-3 months before the clinical symptoms of dermatomyositis appeared, two courses of oral steroids. It has also to be noted that this patients had a special pre-existing immune profile as evidenced by her intrinsic asthma and her general tendency to increased eosinophil production.

Whereas toxoplasmosis, a frequent infection, is rarely complicated by dermatomyositis, dermatomyositis (an uncommon disease) possibly not so rarely follows Toxoplasma infection (18). Given the effectiveness of anti-Toxoplasma treatment in comparison to the severity and duration of the treatment for dermatomyositis it is mandatory to exclude an acute Toxoplasma infection in each new case of dermatomyositis. In an inconclusive situation a trial of anti-Toxoplasma treatment seems a worthwhile approach.

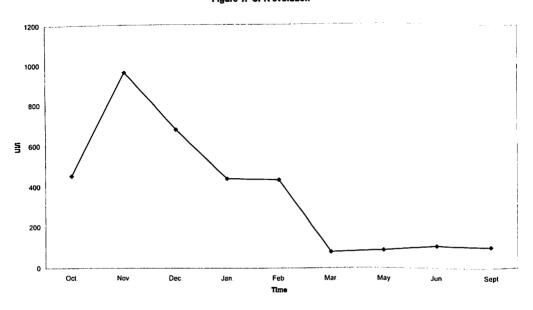


Figure 1. CPK evolution

Figure 2. Toxo Ig evolution

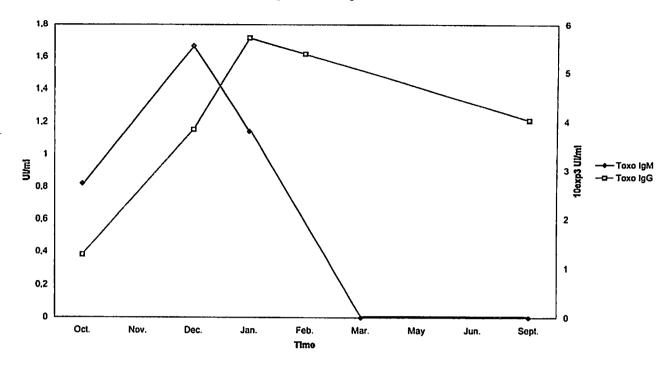
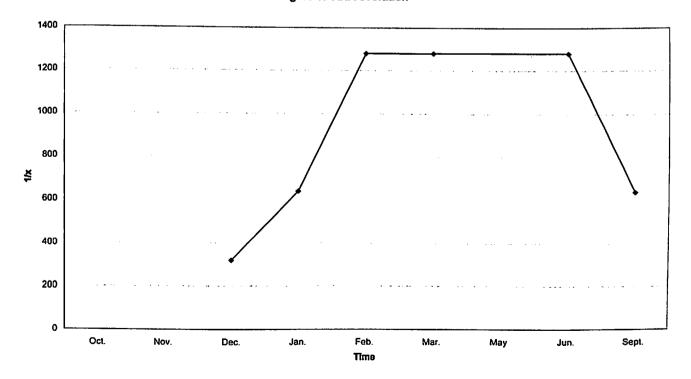


Figure 3. ANA evolution



References

- 1. Heard R. HLA and autoimmune diseases. In: Lechler editor. HLA in disease. London. Academic Press Limited. 1994. p.123-151.
- 2. Davidson A, Diamond B. Autoimmune Diseases. N Engl J Med 2001; 345:340-350.
- 3. Yuki N. Pathogenesis of Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes subsequent to Campylobacter jejuni entiritis. JPN J Infect Dis 1999;52:99-105.
- 4. Hertzman PA, BlevinsWL, Mayer J, Greenfield B, Ting M, Gleich GJ. Association of the eosinophilia -myalgia syndrome with the ingestion of tryptophan. N Engl J Med 1990; 322:869-873.
- 5. Hill LH, Zhang Y, Sigurgeirson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A, Evans SR, Felson TF. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and Polymyositis: a population-based study. Lancet 2001; 357:96-100.
- 6. Rubin RL. Drug-Induced Lupus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois' Lupus erythematosus. 5th ed. Baltimore Williams and Wilkins 1997. p. 871-901.
- 7. Reimers CD, Pongratz DE, Neubert U, Pilz A, Hübner G, Naegele M, Wilske B, Duray PH, de Koning J. Myositis caused by Borellia burgdorferi: report of four cases. J Neurol Sc 1989; 91: 215-226.
- 8. Reimers CD, de Koning J, Neubert U, Preac-Mursic V, Koster JG, Müller-Felber W, Pongratz DE, Duray PH.. Borellia burgdorferi myositis. Report of eight patients. J Neurol 1993; 240: 278-283.
- 9. Roig Quilis M, Damjanov I. Dermatomyositis as an Immunologic Complication of Toxoplasmosis. Acta Neuropathol (Berl) 1982; 58:183-186.
- 10. Schröter HM, Sarnat HB, Matheson DS, Seland TP. Juvenile Dermatomyositis Induced by Toxoplasmosis. J Child Neurol 1987; 2:101-104.
- 11. Harland CC, Marsden JR, Vernon SA, Allen BR. Dermatomyositis responding to treatment of associated toxoplasmosis. Br J Dermatol 1991; 125:76-78.
- 12. Topi GC, D'Alessandro L, Catricala C, Zardi O. Dermatomyositis-like syndrome due to toxoplasma. Br J Dermatol 1979;101:589-591.
- 13. Wilfert H, Tappeiner G. Toxoplasmoseinfektion bei Dermatomyositis. Hautarzt . 1988; 39: 671-674.
- 14. McLeod R, Remington JS. Toxoplasmosis. In: Petersdorf RG, Adams RD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Marti JB, Wilson JD, editors. Harisson's Principles of Internal Medicine.1983 p. 1200-1206.
- 15. Marinos C, Dalakas MD. Polymyositis, Dermatomyositis and Inclusion-Body Myositis. Medical Progress. Review article. N Engl J Med. 1991;325: 1487-1498.

- 16. Pachman LM, Miller FW. Idiopathic Inflammatory Myopathies: Dermatomyositis, Polymyositis and Related Disorders. In. Frank MM, Austen KF, Claman HN, Unanue ER, editors. Samter's Immunologic Diseases. 5th ed. Boston Little Brown Company 1998. p. 791-803.
- 17. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. The Lancet. 2003; 362:971-982.
- 18. Magid SK, Kagen JL. Serologic evidence for Acute Toxoplasmosis in Polymyositis-Dermatomyositis. Increased frequency of specific Anti-Toxoplasma IgM Antibodies. Am J Med 1983, 75:313-320.



Compte rendu du Cycle de Formation

«Prise en charge de la douleur et initiation à la médecine palliative»

Textes parus dans «La Semaine Médicale Luxembourgeoise»

André Heisbourg*

Organisé par le Ministère de la Santé, en collaboration avec l'AMMD et la Société des Sciences Médicales, le Cycle de Formation «Prise en charge de la douleur et initiation à la médecine palliative» connaît un franc succès auprès des professionnels de la santé au Luxembourg. En effet, lors de l'ouverture de la première des huit matinées de conférences prévues, le samedi 10 janvier 2004 au CHL, le Dr. D. HANSEN-KOENIG, Directeur de la Santé, a annoncé que plus de 110 médecins et une quinzaine de paramédicaux s'y étaient inscrits.

Introduction aux soins palliatifs: passage du curatif au palliatif; qualité en fin de vie

Exposé du Dr Bernard Thill Unité de Soins Palliatifs, Hôpital de la Ville d'Esch /Alzette 14 février 2004

Pour introduire cette brève série d'articles, il nous paraît opportun de rapporter en premier lieu l'exposé du Dr Bernard THILL, pionnier des soins palliatifs dans notre pays et fondateur en 1994 de la première Unité de Soins Palliatifs (USP) du Grand-Duché de Luxembourg, à l'Hôpital de la Ville d'Esch-sur-Alzette. Hasard du calendrier ou non, les auditeurs étaient satisfaits d'apprendre que quelques jours plus tôt, et au terme de plusieurs années de discussions, le Conseil du Gouvernement avait définitivement adopté le projet de loi sur les Soins Palliatifs. Ce projet consacre le droit des patients aux soins palliatifs, et introduit la possibilité pour toute personne majeure de faire connaître moyennant une «directive anticipée» son refus de tout traitement qui n'apporte ni guérison, ni amélioration, ni soulagement. Cette déclaration écrite, à faire enregistrer auprès du Ministère de la Santé, est révocable à tout moment.

Le Dr Thill a mis en exergue, au début de son exposé riche en enseignements pratiques et empreint d'une grande humanité, la notion de respect du patient, de ses convictions, de ses aspirations et de sa dignité.

^{*} Dr méd.19, rue Pierre Anen, L-5813 Fentange

1. Historique:

Les premiers hospices qui remontent aux débuts du christianisme avaient pour vocation l'accueil des démunis: il ne s'agissait pas encore de soigner des personnes en fin de vie, mais de fournir abri, vêtements et nourriture aux indigents. L'exemple de ce type d'établissements gérés par les ordres religieux est l'Hôtel-Dieu de Paris fondé en 829. Quant à la médecine proprement dite, les conceptions anatomiques, physiologiques et thérapeutiques de Galien (129-199), médecin de l'empereur Marc-Aurèle, ont prévalu jusque vers l'année 1500. Toutefois, les premiers véritables établissements de soins, lieux où l'on tentait de guérir des malades, étaient apparus au XI^c-XII^c siècle (St. Bartholomew's Hospital, fondé à Londres en 1123). tandis que les premières écoles et facultés de médecine étaient créées en Europe: à Salerne au X^e siècle (enseignement basé sur les préceptes hippocratiques, mais également l'apport de la médecine arabe); puis à Montpellier en 1220, et à Paris en 1256. Ce n'est que du temps de Descartes (1596-1650), avec la notion de dualité du corps et de l'âme, que la médecine vit régresser l'influence de l'Eglise et de la théologie au profit de l'esprit scientifique. Mais l'approche rationnelle et scientifique des maladies favorisait la marginalisation des mourants ...

Après la Réforme, la vocation des hospices change; certains deviennent des auberges pour les mourants: En 1842 à Lyon, Jeanne Garnier fonde l'Hospice des Dames du Calvaire; en 1879 le Our Lady's Hospice est créé à Dublin, puis le St. Luke's Home for the Dying Poor ouvre ses portes à Londres en 1893. C'est là que l'administration régulière de morphine est mise en œuvre pour la première fois. Dans les années 1930 apparaissent les premiers cocktails analgésiques, notamment au Brompton Hospital.

A partir de 1950, les progrès rapides de la pharmacologie permettent l'essor majeur de la médecine palliative proprement dite. Dans l'histoire de celle-ci, trois grands noms émergent:

- celui d'Elisabeth KUEBLER-ROSS, qui à partir de 1960 a publié plusieurs ouvrages fondamentaux sur l'accompagnement des mourants (Living with Death and Dying ...);
- celui de Colin M. PARKS, qui a beaucoup écrit sur le travail de deuil normal et pathologique;
- et celui de Cicely SAUNDERS, fondatrice en 1967 de la première Unité de Soins Palliatifs (USP) au célèbre St. Christopher's Hospice à Londres, qui reste la plus importante unité de ce genre au monde, et où se poursuivent des recherches sur de nouveaux analgésiques.

D'autres USP sont fondées peu après, à Montréal en 1975, à Paris en 1987. Au Luxembourg, la Fondation Omega-90 voit le jour en 1990, à l'initiative de l'Amiperas, de la Caritas, et de la Croix-Rouge. L'année 1984 est marquée par la dépénalisation de l'euthanasie aux Pays-Bas, à défaut d'autres possibilités de sou-

lager la souffrance en fin de vie. Mais depuis 1996, le développement des S.P. a fait régresser le nombre de demandes d'euthanasie active aux Pays-Bas. Enfin, au Luxembourg, la première U.S.P. a vu le jour à Esch-sur-Alzette en 1994, suivie bientôt par celle du CHL; plusieurs équipes mobiles prennent en charge les soins palliatifs au domicile des patients.

2. Définitions:

L'OMS définit les soins palliatifs comme étant «... l'ensemble des soins actifs globaux apportés aux patients dont la maladie ne répond plus à la thérapie curative et pour lesquels sont primordiaux: le contrôle de la douleur et d'autres symptômes, ainsi qu'une assistance psychique, morale, familiale et sociale. Les soins palliatifs ne visent plus la guérison du patient, mais bien l'assurance d'une qualité de vie optimale pour lui-même et ses proches». L'accompagnement des proches exige souvent davantage de temps et d'efforts que l'accompagnement du patient, mais il est essentiel pour prévenir des réactions dépressives. Le Dr Thill a tenu à citer un autre grand propagateur des soins palliatifs, le Professeur René Schaerer (ancien chefi du Service d'Oncologie du CHR de Grenoble): «L'orsqu'on ne peut plus influencer le cours d'une maladie incurable, le malade n'en continue pas moins de demeurer un être vivant qui présente des symptômes sources de souffrances. Le traitement qui s'adresse à cette souffrance-là est palliatif en ce sens qu'il ne traite pas la maladie mais le malade, et ne prétend pas guérir, mais soulager.»

Pour le Dr Thill, les soins palliatifs doivent être intégrés dans l'ensemble des traitements médicaux, chirurgicaux et autres. Les traitements curatifs et palliatifs ne doivent pas s'exclure mutuellement: les soins palliatifs ne sont pas toujours des soins de fin de vie! En effet, ils visent la qualité de vie, ce qui est important dans tous les cas, que le patient soit curable ou incurable. Selon l'OMS, ce qui caractérise le passage du curatif au palliatif c'est qu'au fur et à mesure que la maladie évolue de façon péjorative, les traitements destinés à promouvoir soulagement et confort prennent de plus en plus de place et finiront à la phase terminale par supplanter les traitements agressifs à visée curative.

Les travaux du Dr Cicely SAUNDERS sont à l'origine de la notion de «douleur totale»: la douleur comporte quatre volets: 1. la douleur physique, dont il sera question plus loin; 2. la douleur psychique: c'est en particulier celle abordée par E. Kübler-Ross lorsqu'elle a décrit les différentes étapes que parcourt un patient après l'annonce d'une mauvaise nouvelle: la première étape est celle du déni, du refus du diagnostic, de la révolte, de l'agressivité; ensuite vient l'étape de la dépression réactionnelle; enfin celle de l'acceptation, et parfois de la coopération. Tous les patients ne passent pas par toutes ces étapes; 3. la douleur sociale: c'est celle ressentie par le patient que personne ne vient voir; ou qui se fait des soucis pour le devenir de ses proches après sa propre disparition; 4. enfin, la douleur spirituelle: sentiments de culpabilité (qu'ai-je donc fait de mal pour mériter tout ceci?) C'est à cause du caractère «total» de leur douleur que tous les patients

devraient pouvoir bénéficier d'une prise en charge globale, par une équipe pluridisciplinaire comprenant des médecins, des infirmières, des psychologues, des assistantes sociales, des ergokinésithérapeutes, des représentants des cultes, des bénévoles qui se réunissent régulièrement pour discuter du cas de chaque patient.

3. La communication avec le patient

Il est essentiel d'informer le patient:

- de la portée d'un diagnostic (pour autant qu'il le souhaite); et
- de l'opportunité de tel examen ou de tel traitement, des raisons du choix, de ses conséquences et de ses risques.

Cette information ne doit pas se faire en quelques minutes, mais peut s'étendre sur plusieurs heures, jours, voire semaines. Le patient doit pouvoir, en pleine connaissance de cause, accepter ou refuser un traitement.

La communication joue un rôle dans des situations fort différentes: au moment du diagnostic initial, d'une récidive, d'un échec thérapeutique, ou lorsqu'il n'y a plus aucune option thérapeutique. Une bonne communication augmente la compliance à l'égard du traitement!

Les souhaits du patient sont en général:

- celui d'être informé de façon complète (mais on peut se heurter à des difficultés de compréhension!);
- celui de participer aux décisions.

Le but de la communication est:

- de transmettre les informations de manière efficace et avec compassion;
- de percevoir les sentiments et les émotions du patient;
- de comprendre les attentes du patient, et d'obtenir sa collaboration.

Les barrières à la communication peuvent être:

- le fait du médecin: manque d'expérience, crainte de bouleverser le patient, remords, contraintes de temps, relations difficiles avec le patient;
- le fait du patient: manque de compréhension, déni du diagnostic et/ou du pronostic, ignorance délibérée de l'information fournie, attentes irréalistes, traditions culturelles.

Comment annoncer une mauvaise nouvelle? Le Dr Robert BUCKMAN (Toronto) s'est beaucoup occupé de cette question dans le cadre de l'ASCO, American Society of Clinical Oncology, et a mis au point le Protocole «S.P.I.K.E.S.». La mauvaise nouvelle, c'est celle qui vient bouleverser les projets d'avenir du patient. Les conditions dans lesquelles elle est annoncée sont importantes à respecter:

S, pour Setting: ce sont les conditions et circonstances «matérielles» lors de l'annonce: endroit calme; contact physique avec le patient (p. ex. s'asseoir à sa hauteur; ne pas hésiter à toucher sa main ...,); acceptation de pauses, de silences.

P, pour Perception: vérifier ce que le patient sait déjà de sa maladie; s'assurer qu'il a bien compris ce qu'on lui a expliqué; distinguer, avec E. Kübler-Ross:

- les réactions qui peuvent diminuer son désarroi: extériorisation de son angoisse, de sa colère/déni initial/manifestations d'espoir/négociation/expression de projets;
- et les réactions qui posent davantage de problèmes: sentiments de culpabilité / déni persistant / colère contre les personnes bien portantes, contre l'équipe soignante / attentes irréalistes / désespoir profond / tentatives de manipuler les soignants.

I, pour Invitation: demander au patient s'il veut connaître les résultats; respecter le cas échéant son droit à «ne pas savoir».

Mais le souhait de connaître ou non les résultats peut changer en cours d'évolution!

K, pour Knowledge: communiquer les faits médicaux objectifs; parler un langage compréhensible; vérifier si le patient a bien compris; toujours dire la vérité; mais trouver la bonne façon et les mots adaptés pour la dire.

E, pour Empathy et Exploration: montrer sa compassion; rester à l'écoute; ne jamais dire: «je ne peux plus rien pour vous»; essayer de deviner les espoirs, réalistes et non réalistes du patient (et lui dire p.ex. «je ne pourrai pas vous guérir, mais je peux certainement vous soulager»), vérifier s'il a d'autres questions, d'autres attentes.

S, pour Summary & Strategy: préparer un plan de traitement avec le patient; expliquer les différentes options, les indications, les conséquences; inclure les proches dans toute cette démarche!

Et voici comment un autre pionnier des soins palliatifs, le Dr Maurice ABIVEN (ancien chef de l'USP de l'Hôpital International de la Cité Universitaire à Paris) voit l'annonce d'une mauvaise nouvelle: «... Dans cette situation, l'attitude la plus adaptée du médecin me semble être ce que j'appellerai une attitude ouverte. J'entends par là un comportement du médecin vis-à-vis de son patient tel que, dès le premier contact, celui-ci perçoive que toute demande de sa part recevra une réponse vraie et honnête, qu'il n'y aura jamais de mensonge».

«A partir de ce moment, le malade devient le «maître du jeu», c'est-à-dire que c'est lui qui posera des questions, au moment où il le:jugera opportun, quand il en sentira le besoin. L'expression «laisser le malade venir à sa vérité» me semble adaptée. Il faut laisser le malade évoluer progressivement vers l'information dont il a besoin, sa vérité à lui, en répondant honnêtement aux questions qu'il pose, au moment qu'il a choisi pour les poser. C'est en agissant ainsi que l'on répond le mieux à ses besoins, que l'on respecte le mieux sa personnalité dans toute sa complexité. Fournir trop tôt une information qui n'est pas demandée peut être criminel. La refuser au moment où elle est sollicitée peut, à l'inverse, être générateur d'une grande angoisse ...». Tout est dit ...!

4. Quelques principes d'éthique médicale:

Les trois principes fondamentaux qui doivent guider toute action médicale s'imposent bien entendu aux médecins impliqués dans les soins palliatifs:

- principe du respect de l'autonomie de chaque malade (respect du droit de refuser un traitement, ou d'en demander l'arrêt);
- principe de «bénéficience»: tout acte diagnostique ou thérapeutique doit avoir pour but d'améliorer la qualité de vie du malade;
- principe de «non-maleficience»: c'est le classique «primum non nocere».

L'éthique médicale commande, entre autres, le renoncement à l'acharnement thérapeutique, défini comme «tout acte à visée diagnostique ou thérapeutique dont on peut prévoir qu'il n'apporte plus aucun bénéfice au malade». C'est la qualité de la vie qui doit être le souci prépondérant en face d'un malade incurable, et non la durée de la survie.

5. Le traitement de la douleur en soins palliatifs

L'OMS estime que, globalement, la prise en charge des douleurs chroniques n'est pas satisfaisante: «50 à 80 % des cancéreux traités dans les hôpitaux généraux des pays industrialisés souffrent de douleurs, alors que 95 % de l'ensemble des malades traités dans les U.S.P. ou dans des hospices spécialisés sont sans douleurs.» Le Dr Thill cite à ce propos le Pr. Robert TWYCROSS (Oxford) dont les travaux en matière d'analgésie font autorité: «La morphine est là pour être prescrite, et non pour rester sous clé. Son indication dépend de l'intensité de la douleur et de l'échec des autres traitements, et non de l'espérance de vie du patient». Souffrir ne doit plus être accepté!

Concernant l'utilisation des antalgiques au quotidien dans un contexte de soins palliatifs le Dr Thill rappelle les consignes de l'OMS:

- by the mouth: toujours préférer la voie orale;
- by the clock: administrer les analgésiques à horaire fixe, sans attendre la réapparition de la douleur, et en tenant compte de la durée d'action;
- by the ladder: procéder par paliers: toujours associer les analgésiques des paliers 1 et 2; si on passe au palier 3, arrêter les drogues des paliers 1 et 2;

Lorsque la voie orale devient impossible, la voie sous-cutanée à l'aide d'une pompe à morphine est une solution élégante: à l'U.S.P. d'Esch/Alzette, on utilise des pompes très simples, mécaniques (p.ex. BRAUN®), peu coûteuses (< 400 euros), amplement suffisantes à un stade terminal lorsque le patient n'est plus en mesure de presser un bouton pour les interdoses des pompes plus sophistiquées. En cas de persistance des douleurs malgré des doses de morphine supérieures à 400 mg/24h, il y a presque toujours un élément neuropathique surajouté qui exige un traitement spécifique.

Pour conclure son exposé, le Dr Thill a cité ces phrases de Marie DE HENNEZEL, auteur d'ouvrages bien connus sur l'accompagnement des mourants:

«Ceux qui vont mourir nous apprennent à vivre. La mort, celle que nous vivons un jour, celle qui frappe nos proches ou nos amis, est peut-être ce qui nous pousse à ne pas nous contenter de vivre à la surface des choses et des êtres; ce qui nous pousse à entrer dans leur intimité et leur profondeur.»

Physiopathologie et typologie de la douleur

Dr Catherine Boisanté Centre Hospitalier de Luxembourg 10 janvier 2004

La première conférence du Cycle avait pour sujet: «Physiopathologie et Typologie de la douleur», et était présentée par le Dr Catherine Boisanté qui dirige le Centre de Traitement de la Douleur, créé il y a bientôt cinq ans au CHL.

Pour être en mesure de choisir le traitement adéquat, il est indispensable de comprendre le mécanisme d'une douleur et de savoir en reconnaître le type. Le Dr Boisanté a décrit en détail le système neuro-sensoriel de la douleur, avant d'aborder la classification des douleurs, et les facteurs qui peuvent influencer sa perception. Le lecteur intéressé peut trouver sur le site Internet du Ministère de la Santé les détails de cet exposé très dense et illustré de nombreux schémas.

Schmerz: Diagnose und Behandlung Möglichkeiten, Risiken, Nebenwirkungen, Prävention

Prof. E. Klaschik Bonn 10 janvier 2004

Le second exposé était celui du Professeur E. Klaschik (Hôpitaux Universitaires de Bonn), Président de la Société Allemande de Médecine Palliative, exposé consacré au «Traitement des douleurs d'origine tumorale (possibilités, risques, effets secondaires, prévention)». L'orateur rappela d'abord certains principes: 1) la douleur est certes la préoccupation majeure des patients en fin de vie; mais la prise en charge des problèmes associés: psychologiques, sociaux ..., doit également être optimale, en impliquant la famille du malade: le but de la médecine palliative doit être le contrôle optimal de TOUS les symptômes. En fonction du stade évolutif, elle

offrira «une aide à la vie, puis l'espoir d'une mort douce.» 2) il est indispensable de préciser le **mécanisme** de la douleur, qui conditionnera la stratégie thérapeutique. L'orateur présenta quelques situations cliniques «type» de douleurs et les options thérapeutiques prises, avant de présenter en détail les opiacés:

1. douleurs **nociceptives viscérales**: (p.ex. métastases hépatiques et péritonéales): habituellement, une bonne analgésie est assez facilement obtenue: après 2 à 7 jours de séjour en Unité de Médecine Palliative, le médecin traitant peut le plus souvent prendre le relais au domicile du patient. Lorsque les douleurs sont d'intensité moyenne, des opiacés de classe intermédiaire (Tramadol; Tilidine) administrés toutes les 6 à 8 h. peuvent s'avérer suffisants.

Mais souvent tel n'est pas le cas; il faut alors:

- soit y associer le Metamizol (Novalgine®) à forte dose, 2 à 6 g/j., notamment s'il y a une composante spasmodique. Le Pr. Klaschik utilise largement ce produit, et dit mal comprendre la mauvaise réputation faite à ce médicament. S'il y a une composante inflammatoire, les AINS voire la Dexaméthasone (6 à 10 mg/j) seront associés;
- soit passer directement aux morphiniques.
- 2. douleurs nociceptives somatiques non viscérales (costales, vertébrales ...): ici, les morphiniques forts sont généralement nécessaires d'emblée, associées aux AINS classiques (et non pas les nouveaux inhibiteurs spécifiques COX-2)
- 3. douleurs somatiques **intenses** associées à des douleurs **neuropathiques** (brûlure, constriction, dysesthésies) dans ces cas également, les opiacés forts sont presque toujours nécessaires, associés aux AINS et à la Dexaméthasone. Mais les douleurs neurogènes sont une indication spécifique pour deux ordres de médicaments qui donnent des résultats souvent remarquables:
 - soit les antidépresseurs tricycliques à faible dose: Amitryptiline 10 à 25 mg/j
 - soit certains antiépileptiques: Carbamazépine: au départ 100 à 200 mg/j, en montant si besoin à 600 ou 800 mg/j ou /et Gabapentine: au départ 2x 200 mg, en augmentant s'il le faut la dose jusqu'à 2400 mg/j.

En résumé: a) le traitement des douleurs tumorales reposera donc presque toujours sur l'association de plusieurs principes actifs;

- b) il faut se familiariser avec 2 ou 3 médicaments de chaque groupe pharmacologique
 - et en acquérir une bonne expérience;
- c) le traitement de base sera chaque fois que possible donné par voie orale; il faut réserver les administrations transdermiques aux échecs de la voie orale.

Les opiacés en pratique clinique

a) quelques principes généraux:

- il y a une grande variabilité inter- et même intra-individuelle de l'efficacité, mais aussi des effets secondaires des opiacés. La détermination de la dose nécessaire et suffisante doit se faire par «titration», c'est-à-dire en augmentant la dose de façon progressive en fonction des effets;
- il n'y a pas de règles immuables pour le passage à un opiacé différent, s'il s'avère nécessaire: le changement ne peut se faire que par «tâtonnements» (by trial and error);
- à doses efficaces, les effets secondaires sont quasiment constants; il s'agit donc d'anticiper, et d'instituer d'emblée une prévention. On rappellera ici les trois principaux effets indésirables: constipation; nausées/vomissements; sédation et moins souvent: états confusionnels; prurit; transpiration. La prophylaxie doit être systématique: elle conditionne en partie la qualité de la vie du patient.

b) les produits disponibles:

- 1. La Morphine reste l'étalon-or des antalgiques opiacés. Par voie orale, sa biodisponibilité est assez bonne, 20 à 35 %; sa demi-vie plasmatique est de trois à quatre heures. Les comprimés Retard ont constitué un progrès appréciable (MS-Contin®). Administrable également par voie rectale, IV (la modulation des doses par le patient lui-même: Patient Controlled Analgesia, en est une des modalités), SC, péridurale ou spinale, elle est métabolisée en M-3-G et M-6-G, le premier pouvant provoquer (surtout chez l'insuffisant rénal) une toxicité de type neuro-excitatrice. Les doses nécessaires varient de 2 x 10 mg/j à plusieurs centaines de mg/j.
- 2. Le Fentanyl utilisé sous forme de patches (Durogesic®) est indiqué en cas de dysphagie, si les douleurs sont stables. Le début de son action est retardé et son élimination est lente (risque de surdosage!). Les patches ne doivent pas être coupés. En cas de douleurs très violentes, il est possible d'utiliser simultanément jusqu'à quatre patches.
- 3. La Buprénorphine (Subutex®) a connu un renouveau sous sa forme transdermique. Elle provoque beaucoup moins de constipation que la morphine. Elle peut poser des problèmes en cas d'altération des fonctions hépatiques, mais n'en pose pas chez l'insuffisant rénal. Les patches peuvent être coupés.
- 4. L'Hydromorphone: molécule fort ancienne (Dilaudid®), elle existe depuis trois ans sous forme de capsules retard: Palladon® (non encore disponibles au Grand-Duché de Luxembourg). Elle entraîne beaucoup moins de troubles de la vigilance à forte dose que la morphine, d'où son intérêt en gériatrie. C'est l'opiacé utilisé en première intention dans le Service du Prof. Klaschik.

5. La Lévométhadone (Mephenon®): après prise orale, elle a une très bonne biodisponibilité. Sa durée d'action, fort variable, peut être très longue mais imprévisible (8 à 80 h.), d'où un risque d'accumulation, et une titration difficile. Elle serait particulièrement indiquée dans les douleurs neuropathiques.

Le passage d'un opiacé à un autre:

- · quand faut-il changer?
 - lorsque les douleurs s'aggravent malgré l'augmentation des doses d'un opiacé fort;
 - 2. lorsque les effets secondaires sont intolérables malgré le traitement préventif;
 - 3. en cas de douleurs neuropathiques persistantes sous le premier traitement.
- comment passer d'un opiacé à un autre?
 - 1. d'abord déterminer les équivalences de dose:

Equivalences de dose des opiacés forts:

- 60 mg de Morphine correspondent à:
 - 1,0 mg de Buprénorphine
 - 0,6 mg de Fentanyl
 - ?? mg de L-Méthadone
 - 30 mg d'Oxycodone
 - 8 mg d'Hydromorphone
- 2. administrer pour commencer seulement 50 % de la dose calculée, car les équivalences sont des données empiriques.
- 3. «titrer», donc augmenter progressivement les doses en fonction de l'effet obtenu.

Les principales causes de persistance des douleurs sous traitement opiacé sont: surtout le sous-dosage; mais aussi: une monothérapie inadéquate; un choix inadéquat du produit, compte tenu du type de douleurs du patient; une douleur résistante aux opiacés, et enfin rarement une douleur induite par les opiacés. Le Prof. Klaschik a conclu son exposé en répétant ses trois messages-clé:

baser le traitement sur la physiopathologie des douleurs; «titrer»; enfin, prévenir systématiquement les effets secondaires des opiacés.

Références:

- 1. Morphine and alternative opioids in cancer pain: The EAPC (Eur. Ass. For Palliative Care) Recommendations. Brit. J. Cancer 2001, 84(5): 587-597.
- 2. Opioid-Rotation, in: www.thieme.de/abstracts/palliativmedizin/abstracts2000/daten/f5_4.html.

La personne âgée et la douleur

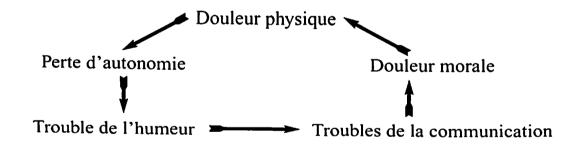
Deuxième exposé du Dr Catherine Boisanté (CHL) 31 janvier 2004

Le vécu de la douleur chez la personne âgée, mais également sa prise en charge, sont conditionnées en grande partie par les modifications physiologiques liées à l'âge, et par l'existence fréquente de pathologies multiples et associées, avec leur corollaire de polymédication.

La «souffrance globale» est souvent la résultante de:

- multiples infirmités physiques (de nature ostéo-articulaire, neurologique, vasculaire, etc.) qu'il n'est pas utile de détailler;
- et d'une souffrance psycho-affective,
 - liée aux circonstances de la vie, deuil d'amis, de proches parents;
 - au vieillissement psychique, l'altération des processus cognitifs, attentionnels et de concentration, de raisonnement (qui entraînent une réduction des performances, de la confiance en soi et de l'estime de soi)
 - sensorimoteurs, émotionnels et motivationnels, ce qui peut conduire vers une inhibition psychique majeure et une désagrégation de la conscience de soi; vers des états anxiodépressifs, et la peur du lendemain.

Une boucle maléfique risque de s'installer:



Chez le sujet âgé, on note souvent à la fois une modification de son image corporelle, mais également de son expression corporelle, en ce sens que le corps est utilisé comme vecteur de communication, beaucoup plus qu'à l'âge adulte.

Les conséquences néfastes d'une prise en charge insuffisante de la douleur de la personne âgée sont multiples:

- Pour le patient:
 - risques accrus de complications du décubitus
 - «Syndrome de glissement»: perte d'appétit, insomnie, perte d'autonomie, baisse de l'activité sociale. Ainsi, en quelques semaines, une personne âgée peut devenir grabataire;

- Pour les soignants: sentiments d'impuissance, de culpabilité, d'usure, d'épuisement professionnel;
- Pour l'entourage: découragement, épuisement, isolement, retrait social, surprotection du patient âgé qui se plaint.

L'attitude du patient âgé peut également être marquée par la résignation, le fatalisme, voire un certain stoïcisme.

Pour ne pas méconnaître la douleur chez les personnes âgées, il est donc important de pouvoir l'objectiver et l'évaluer.

A cet égard, nous disposons depuis quelques années d'un outil précieux: l'Échelle Comportementale DoloPlus®. Inspirée de la Grille DEGR (Dr A. Gauvin-Picquart, IGR, Villejuif), elle est basée sur les travaux des Drs Bernard WARY et René SCHAERER qui de 1992 à 1999 ont élaboré une grille de 15 items; en Janvier 1999, un groupe de validation (Collectifi DoloPlus) a retenu 10 de ces items pour en faire un outil d'évaluation dont la mise en œuvre est facile et rapide: 2 à 5 minutes suffisent.

www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine_cours_en_ligne/e_cours/anesthesie/ModMuller2.pdf)

Voici les dix Items de l'échelle DoloPlus®:

- Retentissement somatique: 1. Plaintes somatiques (paroles, gestes, pleurs,...)
 - 2. Positions antalgiques au repos
 - 3. Protection des zones douloureuses
 - 4. Mimique
 - 5. Sommeil
- Retentissement psychomoteur: 6. Toilette et/ou habillage
 - 7. Mouvements
- Retentissement psycho-social: 8. Communication
 - 9. Vie sociale
 - 10. Troubles du comportement

Comment utiliser cette Echelle DoloPlus®?

- l'utilisation nécessite un apprentissage.
- la cotation doit être faite en équipe pluridisciplinaire.
- il faut éliminer les items inadaptés.
- il faut réévaluer régulièrement.
- l'échelle cote la douleur, et non la dépression ou la dépendance.
- donner toujours la préférence à l'auto-évaluation de la douleur par le patient.
- faire une évaluation biquotidienne jusqu'à la sédation des douleurs, ensuite quotidienne.
- si le score est > 5/30: faire un test pharmacologique à visée antalgique.

Le recours à l'échelle DoloPlus® à domicile est utile lorsque le soignant est isolé, notamment à l'égard de la famille et des autres intervenants.

Le Dr Boisanté a conclu son exposé en soulignant que pour traiter de façon optimale la douleur de la personne âgée, il faut, pour chaque patient:

- faire un diagnostic qualitatif, quantitatif et étiologique de la douleur
- · assurer une prise en charge globale
- · tenir compte du terrain
- connaître parfaitement les médicaments, et les autres éléments de l'arsenal thérapeutique.

Traitement de la douleur chronique: chimiothérapie et radiothérapie palliatives

Exposé du Dr Hinda Mecellem, Centre National de Radiothérapie, 31 janvier 2004

Le but des deux types de traitement est d'obtenir un effet cytoréducteur. Par la chimiothérapie on vise un effet général, systémique, alors que par la radiothérapie on cherche habituellement une action locale, sauf bien entendu dans les rares cas d'irradiation corporelle totale ou hémicorporelle.

La chimiothérapie palliative

Le terme recouvre deux notions quelque peu différentes, mais qui finalement se rejoignent: chez les patients cancéreux, c'est d'une part un traitement mis en œuvre soit à un stade localement avancé ou multi-métastatique où il n'y a plus d'espoir de guérison; soit pour augmenter le confort des patients symptomatiques en fin de vie.

Les symptômes que l'on cherche à pallier sont: essentiellement la douleur, symptôme le plus fréquent; mais également la détresse respiratoire, la dysphagie, la dénutrition, les syndromes de compression.

Les effets secondaires de la plupart des antimitotiques sont bien connus: fatigue, nausées, diarrhée, mucites, dysphagie, alopécie, neuropathies, toxicité hématologique.

Certains agents cytostatiques ont des effets secondaires spécifiques qui peuvent limiter leur prescription:

- fibrose pulmonaire liée à la Bléomycine
- cystite hémorragique liée au Cyclophosphamide
- cardiomyopathies liées à la Doxorubicine
- insuffisance hépatique liée au Méthotrexate.

La prescription d'une chimiothérapie palliative doit absolument tenir compte de ces effets secondaires, qu'il faut mettre en balance avec les bénéfices attendus. Concernant ces derniers, les points de vue du médecin et du patient sont souvent assez divergents: le médecin, conscient de la nature incurable de la maladie tumorale, recherchera la palliation des symptômes directement liés à la masse tumorale, alors que le patient garde fréquemment un certain degré d'espoir de guérison ou au moins l'espoir d'un impact favorable sur la durée de sa survie.

A la suite de nombreux travaux, les taux de réponse des différents types de cancer à la Ch. P. sont connus; ces taux varient selon l'histologie, le degré de différenciation et le grading de la tumeur. Devant des métastases révélatrices, il est donc important de chercher à connaître le cancer primitif en cause.

Les degrés de réponse à la chimiothérapie: on parlera de:

- rémission complète en cas de disparition complète de la tumeur mesurable;
- réponse partielle si la régression est de 50 % du volume tumoral;
- progression tumorale si le volume initial augmente de 25 %;
- maladie stable si la réduction de volume est < 50 % ou si l'augmentation est de < 25 %.
- Certaines chimiothérapies vont entraîner des rémissions complètes, même à des stades multi-métastatiques; mais à ces stades la reprise évolutive et la résistance secondaire à la chimiothérapie sont inéluctables.
- Avec les polychimiothérapies actuelles, les taux de réponse attendus sont grosso modo:
 - Cancer du sein métastatique: 50 à 60 % avec les anthracyclines et les taxanes
 - Cancer du poumon à petites cellules: 70 % avec le Cisplatine + VP16 mais la reprise évolutive est rapide!
 - Cancer du poumon «non small cell » 20 à 30 % avec Cisplatine + Taxane ou Navelbine ou Gemcitabine
 - Cancer ORL: 50% avec 5-FU + Cisplatine
 - Cancer de la vessie: 50 % avec Cisplatine + Gemcitabine
 - Cancer du colon: 50 % avec FolFOx ou FolFIri
 - Mélanome: 30 % avec Cisplatine + Déticène + Interleukine + Interféron
 - Sarcomes: 30% avrc Doxorubicine + Ifosphamide
- L'évaluation des effets (en vue d'un changement éventuel du traitement) ne doit être faite qu'après deux cycles de chimiothérapie au moins, sauf en cas d'évolution fulminante. La durée du maintien de la réponse est très variable: elle va

de un à deux mois pour le Cancer du pancréas, jusqu'à 9-12 mois pour le cancer du sein en 1^{re} ligne métastatique.

- De nombreuses tumeurs sont presque totalement chimiorésistantes (cancer du rein, de la prostate, hépatocarcinomes, gliomes ...); ici, la chimiothérapie n'est mise en œuvre que dans le cadre de protocoles d'évaluation.
- Les difficultés et contraintes de la chimiothérapie palliative tiennent notamment:
 - aux effets secondaires qui en cas de polychimiothérapie s'additionnent
 - aux coûts directs et indirects
 - aux multiples déplacements et hospitalisations
 - à la nécessité d'un monitoring régulier (analyses, Rx ...)

Quel bénéfice attendre de la chimiothérapie palliative en fin de vie?

- 1. On reproche souvent aux médecins de prescrire trop fréquemment une chimiothérapie palliative en fin de vie. Pour répondre à ce reproche, E.J. Emanuel & coll. (1) ont étudié récemment l'usage de ces traitements en Californie et dans le Massachusetts. Ils ont découvert qu'une chimiothérapie palliative est prescrite dans ces populations
 - chez 33 % des cancéreux au cours des six derniers mois de leur vie;
 - chez 23 % des cancéreux au cours des trois derniers mois de leur vie;
 - chez 9 % des cancéreux au cours du dernier mois de leur vie.

Qui plus est, ces chiméothérapies ont été mises en œuvre sans distinction du fait que la tumeur était réputée chimiosensible ou non! La conclusion des auteurs est que la chimiothérapie palliative en fin de vie a vraiment une place, car 1. la réponse au traitement est individuelle et en partie non prévisible; 2. la durée de la survie ne peut être prédite avec précision et 3. les patients et les familles désespérées sont demandeurs. Si la tumeur est résistante, il faut qu'il y ait échappement patent aux cytostatiques pour que le patient et son entourage comprennent bien que l'échec du traitement commande son arrêt.

2. De nombreuses études sont en cours pour évaluer par des questionnaires «pointus» (EORTC-QLQ-30) l'impact de la Ch. P. sur la qualité de la vie des patients en fin d'évolution. Les critères retenus (Rothenberg & al.) sont: la réduction du niveau de la douleur; la réduction de la consommation d'antalgiques; et l'amélioration de l'activité («Performance Status») pendant au moins quatre semaines. Plusieurs études randomisées ayant porté sur les résultats de la Ch. P. dans les cancers métastasés: du colon (Nordic Group; W. Scheithauer & coll.); du sein; du poumon (SCLC); du pancréas, ont montré une amélioration indéniable de la qualité de la vie, et prouvent que les bénéfices sont supérieurs à l'inconfort engendré par les effets secondaires. Ceux-ci peuvent d'ailleurs être réduits par l'usage des nouveaux anti-émétiques; par une modification du mode d'administration en tenant compte de la chronobiologie (perfusion vs. bolus), et en changeant de produit (p.ex. Carboplatine, moins toxique et moins émétisant que Cisplatine, ...).

Pour conclure ce chapitre, le Dr Mecellem a constaté que:

- la chimiothérapie palliative améliore très souvent la qualité de la vie, voire la durée de la survie;
- qu'il faut toujours mettre en balance les effets secondaires et les bénéfices attendus;
- que l'attente des médecins n'est souvent pas la même que celle des patients;
- que les réponses au traitement sont très individuelles.

La radiothérapie palliative

Les principales indications de la radiothérapie palliative sont:

- les métastases osseuses
- les compressions médullaires (épidurites carcinomateuses)
- les masses intra-thoraciques ou intra-abdominales compressives
- les métastases cérébrales
- les irradiations à visée hémostatique
- les irradiations «de propreté»
- (les cancers ORL: pas d'indication pour la radiothérapie!)

Les deux types d'effets recherchés sont:

- d'une part l'effet antitumoral; la diminution de la masse tumorale explique la diminution de la douleur liée à la compression des nerfs, des gros vaisseaux, du périoste, entre autres.
- d'autre part l'effet anti-inflammatoire, qui est obtenu plus rapidement que le précédent, par une diminution de la sécrétion des prostaglandines.

Les effets de l'irradiation dépendent: de la dose totale; de la dose par fraction; du nombre de fractions; et enfin de l'étalement de la dose totale (durée totale du traitement).

La mise en œuvre de la radiothérapie palliative ne se conçoit que dans le cadre d'une prise en charge globale du patient: en posant l'indication il s'agira, ici encore, de soupeser les résultats attendus contre les effets secondaires et de discuter l'association éventuelle (de façon parallèle ou différée) avec d'autres traitements. La prescription de la radiothérapie palliative dépendra de la localisation tumorale, de l'état général du patient et du pronostic, mais aussi des possibilités de positionnement du malade et de la reproductibilité du positionnement, d'une séance à l'autre.

Les doses à délivrer et leur fractionnement doivent tenir compte, entre autres facteurs, de la tolérance des tissus sains. Les fractionnements possibles sont:

- 40 Gy en 20 fractions
- 35 Gy en 15 fractions
- 30 Gy en 10 fractions (c'est la situation standard, la plus fréquente)
- 20 Gy en 5 fractions

12 Gy en 2 fractions 8 Gy en 1 fraction

La durée d'une séance (y compris le positionnement) est de 15 minutes.

Les modalités de délivrance des doses influencent fortement les effets:

- avec une dose faible par fraction et un grand étalement du traitement, on obtient un effet antalgique différé mais assez durable, tout en diminuant les effets secondaires aigus et tardifs;
- alors qu'avec une dose plus importante par fraction et une durée totale plus courte, l'effet antalgique sera plus rapide mais moins durable ; il y aura davantage d'effets secondaires, aigus et tardifs.

Revoyons en détail les différentes indications de la radiothérapie palliative:

1. Les métastases osseuses: les localisations les plus fréquemment irradiées sont le bassin et le rachis. L'effet antalgique est différé de quelques jours, voire de trois à quatre semaines; il est obtenu dans 36 à 90 % des cas, et chez les répondeurs, il est complet dans 45 à 85 %, et durable à un an dans 30 % des cas. Le fractionnement classique est de 30 Gy en dix fractions; mais la délivrance de 8 Gy en une seule séance (Price, 1986) qui donne une bonne antalgie dans 85 % des cas, est de plus en plus utilisée. Lorsque de multiples métastases sont disséminées sur plusieurs sites, on peut envisager une irradiation hémicorporelle: l'effet antalgique est obtenu dans 73 à 83 % des cas, souvent très rapidement, dans les 24 h, et cet effet est durable. Mais il s'agit d'une technique lourde, qui impose l'hospitalisation du patient (réhydratation, corticothérapie ...), et dont la mortalité dépasse les 10 %.

Les doses sont de 6 à 8 Gy en une fraction, avec des intervalles d'un mois, en raison de la toxicité digestive et hématologique.

- 2. Les compressions médullaires: dans les cas où l'espérance de vie du patient est très courte, il s'agit là d'une bonne indication thérapeutique; les localisations osseuses des lymphomes non hodgkiniens, du myélome multiple, des cancers du sein ou de la prostate répondent bien à la radiothérapie palliative. Il s'agit d'une urgence thérapeutique: la récupération dépend du délai écoulé depuis le début des signes de compression. Un avis neurochirurgical est indispensable avant l'irradiation, qui est parfois précédée par une décompression chirurgicale. Habituellement on délivre 30 Gy en dix séances, ou 20 Gy en cinq séances. La tolérance médullaire au rayonnement est un facteur limitant.
- 3. Les masses intrathoraciques (Syndrome cave supérieur; «bulky mediastinum»; avec ou sans atteinte vertébrale ou costale) ou intra-abdominales peuvent bénéficier d'une radiothérapie palliative à raison de 30 Gy en dix fractions, sur deux semaines. Un geste chirurgical avant l'irradiation peut parfois gêner la tâche du radiothérapeute. Les localisations rétropéritonéales sont une indication difficile en raison des effets secondaires rapidement limitants, alors que les localisations inguinales, axillaires ou susclaviculaires sont une bonne indication.

- 4. Les métastases cérébrales: les symptômes peuvent être en relation soit directement avec la ou les lésions expansives encéphaliques; soit avec une hypertension intracrânienne, une infiltration méningée ou osseuse. Un avis neurochirurgical est évidemment indispensable. La radiothérapie palliative est parfois précédée par un geste chirurgical, ou radio-chirurgical (Gamma Knife) en centre spécialisé.
- 5. La radiothérapie à visée hémostatique, sur des masses abdominales ou endothoraciques qui saignent: il faut savoir que l'on peut observer après deux ou trois séances (1^{re} ou 2^e semaine) une augmentation transitoire des saignements. Dans certains cas, un traitement «flash» est indiqué.
- 6. La radiothérapie «de propreté», indiquée dans certains cas de masses tumorales ou ganglionnaires ulcérées à la peau.
- 7. Les cancers de la sphère ORL ne sont PAS des indications à la radiothérapie palliative, car les effets secondaires à type de mucite et de dysphagie sont importants, et il n'y a pas de gains en termes de qualité de vie.

Les effets secondaires de la radiothérapie locale dépendent d'une part d'éventuels autres traitements antitumoraux associés; d'autre part, on note une sensibilité variable d'une personne à l'autre. Ces effets sont: l'érythème cutané, les mucites, la sclérose vasculaire, les nausées/vomissements et la diarrhée; la dyspnée par pneumopathie radique (qui réagit assez bien, du moins au début, aux corticoïdes; la fatigue. Le traitement associant radio- et chimiothérapie palliatives est indiqué dans les stades tumoraux localement avancés non opérables pour lesquels il y a un espoir de contrôle local: c'est le cas de certains cancers du poumon, de l'œsophage ou du pancréas, où l'on recherche un effet super-additif, avec le risque d'effets secondaires majeurs!

En conclusion:

- il y a une marge thérapeutique étroite entre l'efficacité palliative de la radiothérapie palliative et les effets secondaires gênants;
- la prescription de la radiothérapie palliative doit être personnalisée, et intégrée dans une prise en charge globale des douleurs;
- la radiothérapie palliative (qui représente 50 % de tous les traitements réalisés dans les centres de radiothérapie!) a une place certaine dans le soulagement des symptômes pénibles;
- du moment qu'un effet curatif ne peut plus être espéré, la qualité de la vie du patient doit être la préoccupation majeure de l'équipe soignante. Il faut être conscient du fait que le passage d'une phase curative à une phase palliative du traitement est souvent mal vécue par le patient.

Référence: (1) Emanuel E.J., Ann. Int. Med., April 2003; 138 (8): 639-643.

Gestion des symptômes somatiques pénibles en fin de vie, autres que la douleur

Exposé du Dr Bernard WARY Service Régional de Soins Palliatifs rattaché au CHR de Metz-Thionville 14 février 2004

«Pas de fatalisme ni d'abandon, mais pas non plus d'acharnement déraisonnable; pas de recettes figées, mais une «cuisine» inventive et personnalisée.» Ces propositions reflètent ce que devrait être selon le Dr WARY la philosophie de la prise en charge des symptômes pénibles en fin de vie, parfois sous-estimés par les médecins, et en face desquels une analyse étiologique s'impose toujours.

Les décisions de prise en charge doivent être basées sur:

- l'intensité des symptômes
- l'appréciation des besoins du patient, et de ses préférences
- l'analyse du rapport entre les bénéfices des soins et leurs risques
- la souffrance globale du patient
- la réévaluation et la continuité des soins.

Il est souvent utile de consulter des grilles d'aide à la décision en éthique clinique (p.ex. la méthode Hubert DOUCET (Montréal).

Le Dr WARY a présenté une brève statistique concernant la **fréquence** de certains de ces symptômes pénibles en fin de vie, établie par le St. Christopher's Hospice de Londres sur 6.677 patients admis entre 1975 et 1984:

a log growth and a full	
les symptômes généraux	
(fièvre, asthénie, anorexie, soif, dénutrition)	70%
 les symptômes respiratoires 	
(dyspnée, toux, encombrement)	50%
 les symptômes digestifs 	
(dysphagie, hoquet, nausées, vomissements, occlusion)	40%
les symptômes urinaires	25%
• les symptômes cutanés	
(escarres, ulcérations néoplasiques, prurit)	(?)
 les symptômes neuropsychiques 	
(anxiété, dépression, confusion, agitation)	>30%
• les symptômes divers	
(transpiration, oedèmes, suppuration)	40%

Il faut évaluer les symptômes en essayant de les quantifier (Grilles type ESAS, d'Edmonton..), et procéder à une réévaluation périodique: c'est l'évolution des symptômes qui compte!

L'orateur a présenté neuf exemples concrets de symptômes pénibles, et les solutions proposées:

la fièvre; l'anorexie et la déshydratation; les bouches douloureuses; la dyspnée, l'encombrement et la toux; les nausées et vomissements; les occlusions digestives; le hoquet; les escarres et ulcérations; les syndromes confusionnels; enfin, il a envisagé les situations de détresse et les moyens de sédation dans ces cas.

1. La fièvre.

Elle peut être d'origine infectieuse, paranéoplasique, centrale, ou être liée à une déshydratation. Le traitement sera donc étiologique chaque fois que le mécanisme aura pu être déterminé. L'antibiothérapie est souvent justifiée, en choisissant une voie d'administration, des doses et une durée suffisantes (pas de demi-mesures!). Lorsqu'on suspecte une origine centrale ou paranéoplasique, les corticoïdes trouvent là une bonne indication. Dans les autres cas, les antipyrétiques usuels seront utilisés à des doses correctes. La fièvre inquiète le patient et son entourage, mais ne gène pas toujours le patient. Une bonne information est de mise.

2. L'anorexie et la déshydratation.

Plus de 60 % des patients en fin de vie sont anorexiques, et près de 80 % sont dénutris, notamment en cancérologie. La majorité des patients relativisent l'importance de ces phénomènes, contrairement aux soignants, et surtout aux familles.

Ici encore, une démarche diagnostique étiologique est nécessaire. En effet, plusieurs causes d'anorexie sont curables: il faut donc les rechercher. Ce n'est pas parce que le malade est en fin de vie qu'il faut se passer d'examens complémentaires, argumentés et acceptés! Le dosage de l'albuminémie est suffisant pour un suivi pragmatique de l'état nutritionnel: celui-ci est préoccupant si le taux d'albumine est voisin de 25 g/l, et irréversible s'il est en dessous.

«L'enjeu de l'alimentation, à ce stade, n'est habituellement plus celui de la survie, mais celui du bien-être et du plaisir. A la fin d'une vie, manger est peut-être l'une des dernières sources de plaisir...»

Il s'agira donc pour les soignants de **proposer sans imposer**, en prenant en compte l'état clinique du patient, ses souhaits, et les contraintes techniques: Pas d'abandon, ni acharnement hydrique ou alimentaire.

Et que peut-on proposer? On peut distinguer les stratégies selon le stade évolutif, et selon les possibilités d'alimentation.

- Selon le stade évolutif de la maladie:
 - à une phase avancée (pronostic vital > 2 mois), l'objectif sera d'améliorer le pronostic;
 - à la phase terminale (pronostic vital < 2 mois), il s'agira d'éviter les complications;

à la phase ultime (espérance de vie de +/- 48 h),
 la priorité sera donnée au confort à tout prix.

• Selon les possibilités d'alimentation:

a. alimentation **orale possible**: la voie naturelle est à privilégier au maximum: elle reste possible jusqu'au stade ultime dans 90% des cas (C. H. RAPIN)! Il convient bien entendu de tenir compte des goûts, des désirs et des possibilités du patient, éviter de l'infantiliser (bavoir, etc.), veiller à une présentation attrayante (texture, couleurs, décoration...ces petites attentions peuvent augmenter les apports jusqu'à 30%!), favoriser les plats froids, les petites quantités; éviter les aliments trop odorants qui peuvent entraîner des nausées, enseigner des manœuvres favorisant la déglutition: avaler tête baissée; s'assurer d'un état buccal correct.

Quelle est la place éventuelle des orexigènes? Les corticoïdes, souvent déjà prescrits pour d'autres raisons, stimulent l'appétit; certains progestatifs de synthèse (Acétate de Mégestrol) favorisent la prise de poids.

- b. alimentation **orale impo**ss**ible**: l'alimentation et l'hydratation artificielles peuvent être indiquées
 - soit pour passer un cap difficile;
 - soit en cas d'atteinte définitive de la filière digestive;
 - soit en cas de pertes digestives majeures.

• l'alimentation entérale, par sonde digestive:

«il est éthiquement plus facile de ne pas mettre une sonde naso-gastrique que de la retirer, car retirer une sonde est vécu comme un acte d'abandon, d'échec.» (Pascal GACHE, gériatre).

Il faut donc bien peser l'indication de la mise en place d'une sonde; la décision doit être prise par **toute** l'équipe soignante: pour quel bénéfice, et pour quel objectif mesurable? L'accord du patient doit toujours être demandé. On s'interdira la contention. De toute façon, la sonde n'est mise en place qu'à titre provisoire; elle sera enlevée dès que le cap difficile est passé.

Ce n'est que devant des troubles irréversibles de la déglutition, et à la condition que le pronostic vital soit supérieur à 2 mois, que l'on proposera une **gastrostomie**, ce qui dans beaucoup de cas n'empêche pas de préserver le plaisir de l'oralité.

• l'alimentation parentérale:

- la **perfusion veineuse par voie centrale**: son indication est exceptionnelle en fin de vie (coût, risques infectieux, inconfort...) Bien entendu, lorsqu'un accès central est déjà en place, on pourra l'utiliser.
- la perfusion sous-cutanée (hypodermoclyse) est une méthode simple et confortable pour apporter des compléments hydriques, et parfois médicamenteux: par exemple 500 à 750 ml de solution physiologique ou de

Ringer, en utilisant des microcathéters souples sous adhésif transparent, que l'on peut laisser en place entre 2 et 4 jours. Il est inutile d'ajouter de la Hyaluronidase. Le site pourra être sous-claviculaire, ou abdominal.

3. Les bouches douloureuses:

Ici encore, une démarche diagnostique étiologique s'impose.

On peut distinguer 6 groupes de problèmes: - les bouches sèches

- sales

- mycosiques

- ulcérées

- hémorragiques

- malodorantes

a. les bouches sèches:

- pour la prévention: outre les boissons et le brossage des dents, qui vont de soi, on pourra faire mâcher des fruits (melon, ananas...), utiliser des pulvérisations à l'eau d'Evian en bombe-spray, de l'eau gélifiée en badigeons, de la salive artificielle (Artisial®), ou encore des stimulants salivaires (Sulfarlem S 25®)
- pour le traitement, on prescrira des bains de bouche ou des nettoyages à l'aide d'une solution de bicarbonate de sodium à 1,4%, 4 à 6 x /j., ou encore des applications de Daktarin Gel, utiles chez les patients qui dorment la bouche ouverte (comateux, etc.). Il vaut mieux éviter les préparations type Hextril, trop astringentes et sources de douleurs. Les prothèses dentaires seront désinfectées au Dakin; on pourra appliquer de la Vaseline ou de la Glycérine boratée sur les lèvres.

b. les bouches sales:

contre l'enduit collant sur la langue, on peut proposer des boissons type Coca-Cola, des bains de bouche ou des gargarismes avec de la Bétadine ® buccale (1 dose dans 1 verre d'eau tiède), faire mâcher de l'ananas.

Lorsque les dépôts sont tenaces, il est possible d'utiliser pendant 1 à 3 jours (pas plus) un mélange de sérum physiologique 75 ml + eau oxygénée 25 ml, qu'on laissera agir quelques minutes avant de retirer les dépôts.

c. les bouches mycosiques:

la candidose buccale passe par 3 stades successifs: d'abord la langue apparaît rouge, dépapillée, douloureuse; ensuite apparaissent des dépôts blanc-jaunâtres sur fond rouge; enfin un enduit épais se forme, blanchâtre mais parfois noir, nauséabond. Le traitement fait appel au nettoyage à l'eau bicarbonatée à 1,4%; au sirop de Triflucan ®, 1 dose/j.; aux appli-

cations de gel de Daktarin® toutes les 4 h. On peut également appliquer un mélange d'eau bicarbonatée 250 ml additionnée de 2 flacons de Fungizone® susp. Buvable; ou encore eau bicarbonatée 500 ml + Paroex® 40 ml + 2 flacons de Mycostatine® 100.000U.I.. Ces solutions sont stables pendant 48 h au réfrigérateur.

d. les bouches ulcérées:

les lésions aphtoïdes sont des ulcérations à bords nets, non indurés, entourés d'un érythème; elles donnent une sensation de brûlure, de cuisson douloureuse. On ne doit pas les confondre avec une stomatite herpétique. Il faut d'abord traiter la douleur; elle peut être intense et nécessiter des morphiniques! Ensuite, pour le traitement local, on utilisera:

- soit un mélange de: eau bicarbonatée 250 ml + 1/2 flacon de Xylocaïne ® à 1% + Solumédrol ® 80 mg
- soit des glossettes de Betneval® ou d'Oropivalone® (disponible en France)
- soit du gel Flogencyl®; déposer 1 goutte sur les ulcérations.

Pour des aphtes multiples chez les patients sidéens on pourra utiliser la Thalidomide (seulement en milieu hospitalier!!) 150 mg/j. pendant 3 'jours, puis 50 mg/j.

Enfin, devant des ulcérations secondaires à une chimio- ou une radiothérapie, des bains de bouche avec une solution d' Ulcar® (Sucralfate): 2 sachets dans 1 verre d'eau, 4 à 6 x /j. peuvent être utiles.

e. les bouches hémorragiques:

les saignements en nappe peuvent poser de réels problèmes. La Dicynone ® et l'Exacyl ® sont inefficaces. En cas d'échec des bains de bouche à l'Ulcar, il faudra recourir aux grands moyens: Glypressin ® (Terlipressine) en perfusion IV continue, 1 à 4 mg/j.

f. les bouches malodorantes:

la cause est souvent une infection à germes anaérobies. Le traitement par voie générale associera par exemple Flagyl® 500mg 2x/j. et Zinnat® 250 mg 2x/j.

4. Les problèmes respiratoires:

dyspnée/encombrement/toux sèche/ædème & spasticité/anxiété:

a. La dyspnée:

bien entendu, le traitement sera étiologique chaque fois que possible. Si tel n'est pas le cas, il faut lutter contre la polypnée, génératrice d'angoisse, et tenter de ramener la fréquence respiratoire en dessous de 20 /minute, par la **Morphine**:

- soit en aérosol, 10 mg de morphine dans quelques ml de sérum physiologique (en augmentant progressivement la dose si besoin à 30 ou 40 mg par séance), 2 x /j. pendant 10 à 15 minutes;
- soit par voie générale: 10 mg 1 à 2 x/j. sont parfois suffisants chez les sujets non douloureux.

b. L'encombrement bronchique:

très fréquent en fin de vie, mal vécu non seulement par le patient, mais aussi par la famille et les soignants. Il est souvent dû à une infection qu'il ne faut pas hésiter à combattre par une antibiothérapie à bonnes doses, et éventuellement par les fluidifiants. Une fibro-aspiration douce peut parfois être envisagée. En cas d'échec, et dans le seul but de donner au patient un certain confort, on pourra recourir à la Scopolamine en injection SC ou IV 0,25 à 2,5 mg/j. car les patches de Scopoderm® sont insuffisants. Il faut être conscient des effets secondaires possibles: rétention d'urines et confusion mentale.

c. La toux sèche:

un traitement causal n'est pas souvent possible. Ici encore, la Morphine sera précieuse, éventuellement remplacée par la Codéine, 60 mg 2x/j., ou le Silomat® oral ou IM voire IV.

Il faut savoir que l'oxygénothérapie est rarement nécessaire en fin de vie: elle aggrave souvent la toux en desséchant les muqueuses bronchiques!

d. L'ædème et la spasticité bronchiques

(par compression tumorale, lymphangite carcinomateuse, etc.) répondent souvent très bien aux corticoïdes à forte dose: Medrol® per os 32 à 200 mg/j., ou Solumedrol® SC, IM ou IV 120 à 750 mg/j.

e. L'anxiété:

elle majore la dyspnée et vice- versa! Les anxiolytiques à demi-vie courte sont indiqués: Xanax®, ou encore Dormicum®, 5 à 100 mg/24 h en perfusion SC continue, si besoin.

5. Les problèmes digestifs.

a. Nausées et vomissements:

lorsqu'un traitement étiologique n'est pas possible, le traitement symptomatique sera variable en fonction du mécanisme des troubles:

- Causes gastro-intestinales (tout ce qui comprime, irrite, sténose ou infiltre): on peut essayer Motilium, Primperan, Litican...
- Causes chimiques: métaboliques (urémie, hypercalcémie,..) ou médicamenteuses (surdosage en morphine...): Haldol® à faibles doses: il est

- inutile de dépasser 10 mg/24 h; ou Nozinan ® 25 à 150 mg/j.; ou Zofran ® 2 x 8 mg/j.
- Causes cérébro-méningées (tumeurs cérébrales...): Corticoïdes à forte dose (250 à 500 mg/j.; Scopolamine 0,5 à 2 mg/j.
- Causes vestibulaires (Cancers ORL...): Vagomin®, Postafene®, Scopoderm®.

Tous ces médicaments peuvent être associés entre eux. Dans les cas extrêmes, on peut recourir à la Sandostatine® (Octreotide): 300 à 2000µg/j., qui diminue le péristaltisme et les sécrétions digestives.

b. Les occlusions digestives qui ne relèvent plus d'un traitement étiologique sont fréquentes en cancérologie. L'objectif est le contrôle de la douleur et des vomissements; cependant parfois il vaut mieux accepter une certaine fréquence de vomissements, et il est licite de laisser le patient choisir entre les vomissements et une sonde d'aspiration! Dans ce même état d'esprit, on autorisera les boissons. A la phase initiale d'une occlusion, la sonde d'aspiration sera donc proposée mais non imposée, en attendant que les corticoïdes et la Sandostatine ® aient permis de réduire les sécrétions digestives à moins de 250 ml/24h. Le protocole dit «Athènes» qui comporte de très fortes doses de corticoïdes (500 à 1000 mg/j.) permet ainsi souvent de gagner quelques semaines!

Parmi les analgésiques majeurs, on préférera la Péthidine (Dolosal®) à cause de son effet spasmolytique. Si besoin on y associera le Scopoderm®.

c. Le hoquet peut être exténuant. Il réagit parfois à la stimulation pharyngée par l'eau glacée; sinon on essayera le Primperan® associé au Largactil®. Les cas rebelles peuvent faire envisager une alcoolisation ou une phénolisation du nerfiphrénique à réaliser par un anesthésiste.

6. Les escarres et les ulcérations cutanées.

Le but à ce stade n'est pas de guérir l'escarre, mais de la rendre indolore et +/-propre. Il ne faut donc pas forcer le patient à changer de position, mais le laisser choisir sa position de confort. Pour l'analgésie, il ne faut pas hésiter à recourir aux morphiniques, et si besoin aux médicaments spécifiques de douleurs neuropathiques. Contre les mauvaises odeurs, si les soins locaux «a minima» (lavages doux; pas d'excisions larges...) ne suffisent pas, une antibiothérapie associant Flagyl® et Zinnat® par exemple est indiquée.

7. Les états confusionnels.

Très fréquents en fin de vie, et à ne pas confondre avec une démence, sont souvent liés à des causes somatiques (toxiques, métaboliques...) à rechercher et à traiter. Parfois ils sont psychogènes. Le patient se rend compte que ce qu'il «voit» n'est pas réel, et cela l'angoisse; il faut donc lui expliquer ce qui lui arrive, et ne pas le laisser seul. On évitera la contention excessive, de même que

la sédation excessive, mais en cas de besoin on pourra bien entendu administrer des neuroleptiques.

8. Détresse et sédation.

Malheureusement en soins palliatifs on n'arrive pas à tout contrôler; il faut alors se méfier de la tentation d'euthanasie active. Mais, dans ces cas dramatiques, il est licite en accord avec le patient, sa famille et toute l'équipe soignante, de proposer une sédation majeure mais temporaire et réversible, par exemple en administrant une dose calculée de Midazolam (Dormicum®) pour 48 heures, avant de refaire le point. La dose est très individuelle: 10 à 50 mg/24h. Ce produit est sédatif, anxiolytique, myorelaxant et amnésiant. Sa durée d'action est très brève, de 2 à 4 heures. L'administration IV continue est préférable, mais lorsqu'on n'a pas d'accès veineux, on peut injecter par voie SC 20 à 30 mg/j.

Il faut avoir envisagé cette éventualité avant l'urgence et en avoir discuté avec toute l'équipe médicale et paramédicale; le médecin rédigera alors par écrit une prescription anticipée pour que les soignants, le moment venu, puissent agir sereinement, dans la légalité et la transparence, sans arrière-pensées culpabilisantes.

Questionnements éthiques en fin de vie

Professeur honoraire Dr R. Schaerer Genève 12 juin 2004

Pour clôturer ce cycle de formation le 24 juin 2004, les organisateurs avaient invité le Prof. René SCHAERER (Genève), Chef honoraire du Service de Cancérologie du CHU de Grenoble et spécialiste réputé des questions d'éthique médicale. Son exposé, empreint d'un grand humanisme, portait à dessein le titre de «Questionnements éthiques», puisqu'à son avis, l'éthique n'est pas une certitude que l'on peut enseigner, mais procède d'un débat. Elle implique l'art de se poser des questions à soi-même, entre son expérience et sa conscience, mais aussi l'art de discuter en groupe professionnel, voire en groupe interdisciplinaire en ce qui concerne les Soins Palliatifs (SP). L'éthique, c'est la recherche du bien: tout soignant qui recherche avant tout le bien de ses malades, ou encore celui de l'équipe soignante, ou encore l'amélioration de la santé publique est d'emblée dans une démarche éthique.

Définitions: les termes éthique et morale n'ont pas strictement la même signification.

- Pour le philosophe Paul RICOEUR, «il convient de désigner par éthique une visée téléologique du bien, et par morale ce qui est du domaine de la norme». Emmanuel LEVINAS estime que «l'éthique, c'est la responsabilité à l'égard d'autrui». Il parle de: «... cet événement central qu'est la rencontre avec autrui. Avec autrui, la relation n'est pas seulement une relation de pur regard, de pure connaissance, de pur savoir; d'emblée il s'agit d'une responsabilité et d'un semblable impératif inscrit dans le visage de l'autre homme. Ce visage est à la fois d'une extrême faiblesse, d'une extrême exposition, et malgré toute la contenance qu'il se donne, une exposition à la mort. Et dans cette faiblesse, un ordre: Tu ne tueras point, c'est-à-dire: tu n'abandonneras pas l'Autre à son sort.»
- En 1970 aux Etats-Unis, Vincent POTTER forge le terme de Bioéthique, qui au départ s'appliquait au respect des écosystèmes («science de la survie»), avant qu'il ne prenne une connotation médicale.
- En 1976, également aux Etats-Unis, apparaît le terme d'«éthique clinique»: «discipline qui nous permet de prendre une décision devant une situation difficile, quand elle met en conflit des valeurs, des principes ou des opinions divergents à propos d'un même patient». Or pour le Profi Sch., l'éthique médicale ne se limite pas à la prise de décisions: elle est un comportement, une vigilance au jour le jour, qui prend en considération les attentes des personnes soignées et de leurs proches, ainsi que les questions soulevées dans la société. L'éthique médicale s'enrichit:
 - de la parole des malades
 - d'une réflexion sur soi
 - de la prise en compte des enjeux de la relation de soins
 - d'une réflexion en équipe
 - et d'une formation continue aux sciences humaines.

Les soins palliatifs sont d'emblée une démarche éthique: le malade «fondateur» de Dame Cicely SAUNDERS (qui a créé dans les années 1960 le fameux St. Christopher's Hospice à Londres) lui avait dit cette phrase: «Je ne vous demande pas de me transmettre votre religion, mais ce qu'il y dans votre tête et dans votre cœur», donc l'excellence des connaissances scientifiques et techniques d'un côté, une écoute inconditionnelle et une totale disponibilité de l'autre. Et c'est sur ces bases que s'appuient l'éthique et les valeurs fondamentales des soins palliatifs:

- prise en charge globale
- refus de l'euthanasie, a priori
- refus de l'acharnement thérapeutique, a priori.

Ces **troi**s **éléments** se retrouvent dans la définition internationale du rôle des soins palliatifs:

• soulager au mieux, ne pas prolonger la vie, ne pas hâter la fin;

- avec comme corollaires: la pratique de l'éthique médicale au lit du malade en fin de vie.
 - l'interdisciplinarité
 - la participation de bénévoles.

A côté de notre conscience, qui est le lieu même du débat éthique, il y a selon le Prof. Schaerer, **troi**s **sources d'inspiration** et de référence de la démarche éthique en soins palliatifs qui sont:

- 1. Ce qui est **prescrit**: la norme, les lois, codes, chartes, déclarations et conventions internationales, mais aussi les coutumes sociales, les principes moraux et les valeurs d'une société donnée;
- 2. Ce qui est **observable**: l'expérience d'une société, d'une profession, les habitudes d'une équipe de SP;
- 3. Ce qui est **en jeu** et peut être pensé: enjeux philosophiques, psychologiques, culturels, ...

L'orateur insiste sur le fait que ce découpage en trois sources, auxquelles il fera référence pour chaque chapitre de son exposé, résulte d'un choix tout à fait personnel qui se situe du point de vue de la pratique clinique, et n'a rien d'officiel. Voyons plus en détail ces trois sources de la démarche éthique en soins palliatifs:

1. Ce qui est prescrit. Les «outils» sont notamment:

- les textes législatifs. En France, la loi du 4 mars 2004 sur les droits des patients dit en particulier «la personne malade a droit au respect de sa dignité ...».
- la Charte du Patient hospitalisé (Mai 1995), affichée dans tous les hôpitaux de France;
- le Code de Déontologie Médicale;
- la Déclaration Universelle des Droits de l'Homme (Ass .Gén. ONU, 1948);
- le Code de Nuremberg (bannissant l'eugénisme et l'expérimentation humaine imposée);
- le Serment d'Hippocrate;
- les Déclarations de Helsinki et de Tokyo;
- les coutumes sociales. Concernant ces dernières, le Pr. Schaerer cite l'exemple de la coutume des médecins américains de révéler de façon parfois très directe un pronostic fatal aux patients impliqués. Il estime que cette façon de faire est inapplicable dans les pays de culture méditerranéenne.

Mais il y a bien entendu d'autres principes, pas forcément inscrits dans les lois, qui guideront les soignants.

Les quatre grands principes en soins palliatifs sont: l'autonomie, la bienfaisance, la non-maléficience et la justice.

A. Le **principe d'autonomie** met en avant la liberté du patient à décider pour soi. La personne malade a le droit d'être traitée selon sa volonté. Il en découle 2 conséquences pratiques: d'une part, il faut toujours recueillir le consentement éclairé du patient avant tout acte médical. Ce consentement peut d'ailleurs être retiré par le patient à tout moment. D'autre part, les soignants s'engageront à ne jamais tromper le malade.

Cependant, l'expérience en soins palliatifs montre qu'au fur et à mesure de l'approche de la fin, les patients perdent souvent leur capacité d'exprimer une demande. C'est alors que peut intervenir le principe d'humanité. Il met en avant le respect de la subjectivité du malade, et a été formulé de la façon suivante (par David ROY et Charles-Henri RAPIN, pour le compte de l'Association Européenne de Soins Palliatifs): Toute personne humaine est unique, dans sa vie psychique comme elle l'est dans sa vie biologique, génétique. Les équipes soignantes devront donc respecter l'entière singularité du patient dans tous ses aspects psychologiques et personnels.

Les principes d'autonomie et d'humanité renvoient ainsi à la notion de la dignité inaliénable de toute personne humaine, affirmée dans le Code de Nuremberg ainsi que dans la Déclaration Universelle des Droits de l'Homme. La dignité peut également correspondre, dans l'esprit de certains, à un concept plus individualiste: «la dignité, c'est ce que je définis moi-même». Ces personnes estiment que du fait d'une dégradation physique ou mentale due au grand âge ou à la maladie, on peut perdre sa dignité, que l'on peut décider à un certain moment que «la vie ne vaut plus la peine d'être vécue» et qu'il serait préférable de «mourir dans la dignité». L'orateur dit pouvoir comprendre cette attitude, mais non pas l'approuver.

B. Le principe de bienfaisance («bénéficience», pour les anglo-saxons):

- En soins palliatifs, soulager comporte une obligation de résultat, alors que d'une façon générale, le médecin n'est tenu qu'à une obligation de moyens.
 En SP, le soignant n'a accompli sa mission que lorsque son patient ne souffre pratiquement plus.
- Il convient de prendre en compte les différentes composantes de la «souffrance totale»,
- et se donner les moyens du soulagement par la formation et la recherche.
- le principe de bienfaisance admet le «double effet»: soulager peut comporter un risque théorique d'abréger la vie du patient, mais ce risque est acceptable (avec l'accord du patient) si le soulagement est le but recherché. (Les croyants se souviendront que le pape Pie XII avait admis ce principe dans une encyclique il y a plus de 50 ans).

- C. Le principe de non-maléficience. C'est le «primum non nocere» des anciens.
 - D. ROY et Ch.-H. RAPIN ont divisé ce principe (ici encore pour le compte de l'Association Européenne de Soins palliatifs) en deux sous-principes:
 - le principe de **proportion** bannit l'acharnement thérapeutique: on évitera tous les examens et traitements qui sont disproportionnés par rapport à l'intérêt du patient. Les traitements visant à prolonger à tout prix la vie sont contre-indiqués.
 - le principe de **futilité** dit ceci: il n'est pas plus grave d'arrêter un traitement devenu inutile, qu'il aurait été de ne pas le mettre en œuvre si la situation du malade avait eu la même gravité dès son arrivée dans l'unité. Ceci peut s'appliquer p. ex. à l'arrêt d'une nutrition parentérale dont la poursuite pourrait empêcher le patient de rentrer à son domicile pour mourir chez lui comme il l'avait souhaité. Mais tout n'est pas toujours aussi simple ...

D. Le principe de justice, d'équité et de solidarité.

La loi française du 9 juin 1999 dit que «tout citoyen a le droit de recevoir des soins palliatifs». Or, ceci est bien théorique, car d'une part, les citoyens (et les médecins!) ne sont pas encore suffisamment sensibilisés; d'autre part, la formation des soignants de même que les équipements adéquats font encore bien souvent défaut.

Mais, aux yeux du Prof. Schaerer, ce principe de justice a encore une autre implication: les médecins ne sont pas au-dessus de lois, et lorsqu'un soignant estime que sa conscience lui dicte d'enfreindre la loi, il doit être prêt à assumer les conséquences de son choix et de ses actes.

Bien sûr, «ce qui est prescrit» ne suffit pas toujours pour dicter la conduite lorsqu'on prodigue des soins à des personnes en fin de vie: toutes les situations ne sont évidemment pas décrites dans les lois, chartes et autres codes. Surtout, il y a parfois un conflit (apparent ou réel) entre les principes et les valeurs (la vie humaine, la liberté, la vérité dans les relations interpersonnelles, etc.), et au sein d'une même équipe, la perception de l'importance de «ce qui est prescrit» varie en fonction des personnes, de leurs origines, de leur culture ... C'est ici qu'on pourra faire appel à:

2. Ce qui est observable: l'aide de l'expérience.

En matière de réflexions sur l'éthique en soins palliatifs l'expérience est bien sûr un élément précieux. Les médecins ne sont pas des automates qui n'auraient qu'à appliquer les codes et les chartes pour aboutir à la bonne décision. Il est important qu'ils puissent s'appuyer sur leur expérience. Voici ce qu'en dit le Prof. Maurice RAPIN, professeur de réanimation médicale à Paris:

«... A partir de l'expérience vécue, le besoin naît de définir la limite entre la raison et le déraisonnable, entre le permis et l'interdit. (...) Bref, par une réflexion sur l'expérience, s'appliquer à cheminer plus loin en soi-même.»

Car en effet, l'expérience n'est pas toujours bonne conseillère! La routine peut installer de mauvaises habitudes. Le Prof. Schaerer en cite deux exemples:

- le paternalisme médical de plusieurs générations de médecins français, qui imposaient aux malades leurs propres choix.
- l'habitude de prescrire larga manu le «cocktail lytique» (mélange de deux neuroleptiques et d'un analgésique majeur) aux personnes en fin de vie, notamment aux cancéreux, sans les informer de la gravité du pronostic, et sans solliciter leur consentement. Le coma artificiel ainsi induit correspondait souvent à une euthanasie déguisée réalisée sans l'accord du patient.

3. Les enjeux (les problèmes de fond) des choix éthiques en soins palliatifs.

Ils sont d'ordre philosophique, culturel, psychologique et social.

a. Les enjeux philosophiques sont:

- la responsabilité à l'égard d'autrui. La situation est particulièrement sensible devant une personne en fin de vie.
- la subjectivité du malade ne doit pas faire oublier celle du soignant. «En aucun cas, ni l'un ni l'autre ne doit devenir l'objet ou l'instrument de l'autre.»
- la mort échappera toujours à la maîtrise du médecin. Il doit se souvenir qu'il n'est pas chargé de préserver le patient de sa finitude, mais de préserver sa santé et la qualité de sa vie.
 - A ce propos, le Prof. Schaerer a cité une grande enquête (publié dans le Journal of Clinical Oncology), réalisée aux Etats-Unis et au Canada auprès de 1000 jeunes oncologues. Au cours de leur spécialisation ils avaient cru comprendre qu'ils arriveraient à guérir la plupart de leurs patients. Quelques années plus tard, confrontés à la dure réalité et à la très lourde mortalité de leurs malades, un nombre impressionnant d'entre eux ont admis avoir développé des états anxio-dépressifs, des manifestations psychosomatiques diverses, voire des toxicomanies.
- la dialectique du principe de réalité est illustrée de la façon suivante par la philosophe France QUERE: «... Le raisonnable est en bioéthique un concept-maître. Forme inférieure de la sagesse (qui, elle, s'élance dans l'absolu), la prudence trouve sa pertinence dans notre monde imparfait, où elle honore le principe de réalité, sans la sacrifier aux vérités idéales, qui sont l'apanage des dieux ... Cette incorporation de la rigueur, de la moralité et de l'action porte le nom de «phronêsis» (terme difficilement traduisible qui exprime cette idée de prudence).»

b. Les enjeux culturels.

La culture et l'appartenance religieuse éventuelle d'un malade, d'une famille, d'un soignant ou d'une société peuvent expliquer leur attitude face aux problèmes posés

par la fin de vie. Le respect et la prise en compte de ces enjeux sont nécessaires dans un débat éthique. A titre d'exemple, le Prof. Schaerer cite le cas des communautés maghrébines traditionnelles en France, pour lesquelles un pronostic fatal concernant l'un des leurs appartient à la famille, et non pas au malade. Il n'est pas toléré par ces familles que le médecin révèle ce pronostic au patient lui-même ...

c. Les enjeux psychologiques.

- d'une part, selon FREUD, la mort ne nous est pas représentable;
- d'autre part, dans les relations de soins, le soignant peut être influencé à son insu par des projections, par des désirs inconscients, ou encore par le deuil anticipé de son patient;
- la mort du patient n'est pas sans conséquences pour le soignant (cf. supra);
- le désir de toute-puissance dans les relations de soins: le Prof. Schaerer dit avoir observé souvent, autrefois, chez certains réanimateurs des attitudes qui trahissaient ce désir: dans un premier temps, on tentait par tous les moyens de vaincre la mort, au prix parfois de thérapies d'une sophistication tout à fait déraisonnable; et puis, dès l'instant où le réanimateur avait compris que la partie était perdue, il mettait en route, pour ne pas perdre la face, un cocktail lytique qui était bien souvent une forme inavouée d'euthanasie.

d. Les enjeux sociaux.

- la médicalisation de la mort risque d'entraîner la perte de la solidarité autour des mourants et des endeuillés. Dans la société actuelle, on constate de plus en plus la perte d'un «parler de la mort». Celle-ci est tabouisée, tue, absente de la scène sociale. Ne sommes-nous pas en train de priver la société de l'une de ses expériences «fondatrices»?;
- les soins palliatifs peuvent être perçus d'une certaine manière comme une restauration partielle du respect dû aux vieillards et de la dignité des mourants.

Deux autres problèmes doivent être abordés dans le cadre de l'éthique en soins palliatifs: l'information des malades, et l'euthanasie.

L'information des malades.

- la mort peut-elle être annoncée?
 - «ce qui est prescrit»: aussi bien le Code de Déontologie que les principes d'autonomie et d'humanité inciteraient plutôt à l'annoncer.
 - o toutefois la longue expérience du Prof. Schaerer et de ses collaborateurs psychologues lui a montré que l'annonce de la mort peut avoir quelque chose de destructeur, d'une violence terrible que ni le médecin ni le malade ne peuvent imaginer; raison pour laquelle l'orateur est habituellement réticent à enlever tout espoir aux personnes concernées.

· L'euthanasie.

Ce terme reste, encore aujourd'hui, mal défini. «Acte qui consiste à provoquer intentionnellement, sans souffrances et de façon paisible, la mort d'un malade, d'un blessé ou d'un handicapé, dans le but de mettre fin à sa souffrance, par l'administration d'un produit toxique associé à un sédatif»

Il faut abandonner le très mauvais terme d'euthanasie passive pour désigner l'arrêt de soins devenus inutiles, car l'arrêt d'un traitement de maintien de la vie n'est pas une euthanasie. D'autre part, il convient de distinguer l'euthanasie «volontaire», faite à la demande expresse et réitérée du patient, et l'euthanasie «involontaire» (terme utilisé en Angleterre), réalisée à l'initiative exclusive du médecin, alors que le patient n'a rien demandé.

Le Prof. Schaerer insiste sur le fait que l'euthanasie est étrangère au soins palliatifs. Les soins palliatifs ne comportent par principe pas de gestes euthanasiques, même quand ils emploient des doses importantes d'analgésiques, et même lorsqu'ils plongent le patient dans un coma artificiel.

À propos de l'euthanasie, l'orateur a distingué comme précédemment:

1. «Ce qui est prescrit»:

- la loi française ne fait aucune référence spécifique à l'euthanasie, que la justice considère comme un homicide volontaire. Dans la pratique, les inculpations de médecins ou d'infirmières sont rares. Les motivations des personnes inculpées sont soigneusement analysées, et lorsque les juges concluent à un geste compassionnel, les peines prononcées sont généralement très légères.
- en Belgique et aux Pays-Bas, l'euthanasie comme on le sait est dépénalisée sous certaines conditions.
- le Code de Déontologie français dit dans son article 38 «... le médecin doit accompagner le mourant jusqu'à ses derniers instants. Il n'a pas le droit de provoquer délibérément la mort du patient.»

• les principes:

- un conflit peut surgir entre l'obligation de respecter d'un côté la vie et la personne du patient, et de l'autre côté la qualité de sa vie resp. de sa mort. Les partisans de l'euthanasie considèrent que la vie biologique en soi n'a pas de valeur, et que seule compte la capacité d'être en relation avec autrui. Du moment que cette capacité est abolie (état démentiel avancé, coma végétatif ...), la vie n'aurait plus à être respectée.
- un autre conflit peut survenir entre le principe de non-maléficience et le principe d'autonomie «droit de choisir sa propre mort», ou comme l'exprime François de Closets: «la dernière liberté».

2. «Ce qui est observable»:

- on constate d'une part, la relative rareté des demandes; mais également le grand nombre des retraits de demandes, très fréquemment observés selon le Prof. Schaerer, du moment que le médecin s'engage formellement vis-à-vis du patient à tout faire pour soulager efficacement ses souffrances, et à ne rien faire pour prolonger sa vie.
- d'autre part, la justification de l'euthanasie (qui fait des progrès dans l'opinion publique) favorise, selon l'orateur, chez beaucoup de personnes âgées un sentiment d'inutilité («je ne suis plus qu'un poids pour la société ...»). Cette justification, dit-il, a joué un rôle dans l'acceptation et l'exécution des lois nazies.

3. Les enjeux:

• philosophiques: on constate que:

- l'opinion prend en compte en premier lieu l'utilité d'une personne, et non pas son existence en soi. Ceci remet en question le premier impératif catégorique de KANT, qui dit que la personne humaine est une fin en soi et non pas un moyen.
- la question de la maîtrise de la mort (la sienne propre et celle d'autrui) est évidemment au centre de la confrontation des idéologies. La mort peut-elle être «libre»? Peut-on la devancer? Pour le Prof. Schaerer, la réponse est non aux deux questions.
- peut-on demander la mort à autrui sans l'instrumentaliser à son profit? A ce propos, dans son avis remis en février 2000, le CCNE (Comité Consultatif National d'Ethique, en France) a dénoncé le risque que le soignant ne soit plus considéré que comme un prestataire de services.

• culturels:

- toutes les grandes civilisations religieuses ont condamné l'euthanasie. L'orateur pose la question: en a-t-on cherché les raisons? Ou bien est-on prêt à classer tout ce qui est de l'ordre du religieux dans le passé et le désormais inutile?
- les partisans de l'euthanasie font de celle-ci un acte «culturel», une conquête de la liberté et de la lucidité sur la condition humaine, et une affirmation de l'individu. Mais, cet individualisme hérité des Lumières n'est-il pas une sous-évaluation de l'intersubjectivité et des liens entre les humains? Car la mort d'une personne, même si elle est demandée, sera loin d'être sans conséquences sur les survivants.

• psychologiques: on prendra en considération:

 le risque de se méprendre sur la demande du patient. Le Prof. Schaerer a vécu de nombreuses situations où une discussion approfondie avec le malade a révélé qu'il n'avait pas vraiment le désir de mourir;

- le risque pour le soignant de céder à un mouvement de projection: «... et si c'était moi? ... Cette situation est insupportable ...»; insupportable pour qui?
 Pour le malade, pour la famille, ou pour les soignants?;
- le risque pour le médecin de céder à un désir de mort inconscient, à un sentiment d'échec, et/ou à un deuil anticipé du patient;
- les conséquences de l'acte chez les soignants: sentiments de culpabilité consciente ou refoulée, et les conséquences de ce refoulement. Le présentateur pense que cet aspect est l'un des plus importants. Il a rencontré un grand nombre de soignants, médecins ou infirmiers qui, de longues années après un acte d'euthanasie, ont encore du mal à se libérer de ce souvenir douloureux.

· sociaux:

- L'euthanasie est une transgression de l'un des interdits fondateurs de toute société. Le CCNE a estimé (avis de février 2000) que «... la valeur de l'interdit du meurtre demeure fondatrice, de même que l'appel à tout mettre en œuvre pour améliorer la qualité de la vie des individus». Toutefois, le CCNE n'exclut pas qu'il y ait des exceptions à cet interdit; le Prof. Schaerer estime qu'il s'agit là d'une contradiction au sein de ce texte important.
- le risque, déjà signalé précédemment, de dévalorisation de la valeur intrinsèque de la vie humaine, au profit de ce qu'elle produit, donc de son utilité.

4. Que faire devant une demande d'euthanasie?

- Chaque unité de soins palliatifs devrait se donner une règle claire et définitive. Dans le Service que le Prof. Schaerer a dirigé, la décision collégiale prise (dès la fin des années 1970) à la suite d'un débat exhaustif avec tous ses collaborateurs était de ne jamais accéder à une demande d'euthanasie. Mais comme les médecins prenaient à l'égard des patients l'engagement que tout serait fait pour les soulager, et rien pour les prolonger, l'immense majorité des patients acceptaient ce principe;
 - Ecarter l'euthanasie conduit à développer et à améliorer les soins palliatifs;
 - Concernant la situation en France, l'orateur est d'avis que ce n'est pas seulement la légalisation qu'il faut écarter, mais encore la pratique de l'euthanasie clandestine.
 - Les soignants devront évidemment aller jusqu'au bout de leur logique et s'engager à ne pas demander pour eux-mêmes l'euthanasie à leur médecin.
 - La discussion au sein de l'équipe doit être favorisée, par exemple lorsque se pose la question concrète de l'arrêt des soins. Le débat en équipe est garant qu'il y a eu une prise en compte de tous les éléments importants. Il clarifie les positions, et facilite (parfois ...) la décision. Malheureusement, le consensus n'est pas forcément garant du caractère éthique de la décision ...

- Pour conclure, le Prof. SCHAERER a résumé son message en trois phrases:
- La démarche éthique en soins palliatifs ne repose pas uniquement sur des textes ou des principes, mais également sur l'expérience, critiquée et analysée, et sur la prise en compte des enjeux. Elle fait appel à la «prudence»;
- Elle ne se limite pas à la prise de décisions;
- Elle est une manière d'assumer notre responsabilité vis-à-vis de personnes fragilisées par la maladie et par l'approche de la mort, et de nous rendre attentifs à leurs attentes, exprimées par leur parole.

N. d. l. r.: Il nous semble utile de citer ici quelques dispositions de la nouvelle version du Code luxembourgeois de Déontologie Médicale, élaborée par le Collège Médical en 2003 et qui attend l'aval des instance politiques. Le chapitre 12 du Code, intitulé « La vie finissante » comporte les 5 articles suivants:

Art. 69 Il est interdit au médecin de provoquer délibérément la mort d'un malade (euthanasie) ou à l'aider à se suicider.

Art.70 Le médecin doit récuser tout traitement et tout acte diagnostique non approprié et non adapté par rapport à l'état du malade en fin de vie, qui ne lui procurerait aucun soulagement, mais qui aurait au contraire pour seul but de prolonger la vie dans des conditions à qualifier comme contraires à la dignité humaine (acharnement thérapeutique).

Art. 71 Le médecin a l'obligation de soulager la souffrance physique, psychique et spirituelle du malade incurable: il ne traite plus la maladie mais le malade (soins palliatifs).

Art. 72 En cas de perte irréversible des fonctions cérébrales, les moyens médicaux de conservation artificielle de la vie comme p. ex. la ventilation artificielle, la nutrition par sonde, peuvent être arrêtés. L'avis des proches ou d'un autre médecin sera demandé si possible. Le fait de laisser ainsi évoluer la maladie selon son cours naturel, même si la durée de vie en était pour autant abrégée, ne pourra être considéré comme un acte d'euthanasie.

Art. 73 Le médecin est tenu de respecter la volonté exprimée par le patient sous forme d'un testament de vie ou de disposition de fin de vie. Si le malade n'est plus en état de manifester sa volonté et se trouve dans une situation à priori réversible, mettant en danger une fonction vitale, le médecin ne sera pas dispensé pour autant de prendre des mesures appropriées et adaptées, même contraires au testament de vie. L'avis préalable des proches du malade ou d'un autre médecin sera sollicité, si possible.

Avec l'aimable autorisation de «La Semaine Médicale Luxembourgeoise»

Littérature complémentaire:

- Carol Anne. Les médecins et la mort. XIX^c-XX^c. Editions Aubier (Collection Historique), Paris 2004.
- Hirsch Emmanuel. Médecine et éthique, le devoir d'humanité. Editions du cerf, Paris 1990.
- Quéré France. L'éthique et la vie. Ed. Odile Jacob, Paris 1991.
- Face aux fins de vie et à la mort. Ethique et pratiques professionnelles au cœur du débat. Ouvrage collectif sous la direction d'Emmanuel Hirsch. Editions Vuibert, Paris 2004.
 - Voir également www.espace-ethique.org/fr/livres.php pour d'autres titres concernant les sujets abordés dans ce compte rendu.

Au nom du Conseil d'Administration j'exprime nos remerciements les plus vifs à la rédaction de la «Semaine Médicale Luxembourgeoise» qui nous a permis à publier les excellents résumés de notre collègue et ami André Heisbourg, en attendant que les textes intégraux nous parviennent.

L'évaluation par le ministère de la Santé de ce cycle de formation a montré une participation moyenne de 89 personnes dont 85% de médecins. Il y avait unanimité sur la pertinence thématique et l'organisation. La majorité des participants souhaitent aussi un approfondissement du sujet.

La Société des Sciences Médicales reste disponible pour collaborer à l'avenir avec le ministère de la Santé et tous les autres protagonistes de la formation continue en accord avec les principes qui ont été élaborés au groupe de travail réuni sur son initiative.

Henri Metz

Un quart de siècle de Toxicologie au Luxembourg Contributions du Laboratoire National de Santé

25 years of Toxicology in Luxembourg, Contributions by the National Health Laboratory

Robert Wennig* Laboratoire National de Santé - Toxicologie Université du Luxembourg - Campus Limpertsberg

Résumé

Un aperçu historique sur l'institution et une rétrospective des travaux les plus intéressants du département de toxicologie ainsi qu'un aperçu succinct sur la méthodologie utilisée en toxicologie analytique clinique et médico-légale sera exposé. Les principales activités du département de toxicologie consistent en des examens toxicologiques effectués soit sur des prélèvements biologiques soit sur des matières impliquées dans des cas d'intoxications, à la demande ou en collaboration avec des autorités sanitaires et gouvernementales. Les travaux du département concernant la recherche scientifique en toxicologie et de développement et validation de la méthodologie analytique seront rapportés.

Mots-clés: Toxicologie médico-légale, présentation de cas, toxicologie clinique, stratégie analytique, épidémiologie.

Abstract

A historical overview of the Institution and a retrospective of the most interesting works undertaken in the toxicology department as well as the methodology used in analytical clinical and forensic toxicology will be outlined. The main activities of the department are toxicological investigations of biological specimens of intoxicated patients as well as material involved in intoxication cases asked by sanitary and governmental authorities. Scientific research activities in the department as well as development and validation of analytical methodology will be reported.

Key Words: Forensic toxicology, case reports, clinical toxicology, analytical strategy, epidemiology.

Prof Dr Wennig, Laboratoire National de Santé, Toxicologie CRP-Santé Université du Luxembourg. Campus Limbertsberg 162a, av de la Faïencerie, L-1511 Luxembourg Tel.: 352-466644-474 / Fax: 352-221331, E-mail: wennig@cu.lu

I - Introduction

Depuis une trentaine d'années un intérêt croissant s'est fait sentir dans notre société concernant les effets pharmaco-toxicologiques bénéfiques ou indésirables, des médicaments, des drogues, des additifs aux aliments, des résidus de pesticides et de métaux dans les denrées alimentaires, des produits cosmétiques, des aliments pour bétail, des produits chimiques usuels présents dans la maison ou dans l'environnement, ainsi que les produits chimiques industriels. Par ailleurs, la crainte d'une attaque terroriste chimique préoccupe beaucoup les gens.

Suite à cette prise de conscience, les laboratoires de toxicologie se sont développés d'une manière considérable que ce soit en toxicologie expérimentale, analytique, clinique, médico-légale et / ou environnementale. L'homme peut subir des expositions à des xénobiotiques de différentes manières: soit par ingestion volontaire ou accidentelle soit une exposition par inhalation ou par voie cutanée à son insu ou en milieu professionnel dans le cadre de la médecine du travail.

Bien que fort redouté par la population générale, les intoxications criminelles sont plutôt rares. Néanmoins, dans un but de prévention et d'élucidation des affaires criminelles, il peut être important de s'intéresser plus en détail aux caractéristiques d'un poison idéal, aux atouts d'un poison ainsi qu'au profil de la personne commettant un empoisonnement (1).

Un poison «idéal» devrait être inodore, insipide et incolore et bien hydrosoluble. Le délai entre l'administration et l'apparition des premiers symptômes d'intoxication devrait être suffisamment long pour pouvoir se procurer un alibi adéquat. Le poison devrait être de préférence «indétectable», exotique et très toxique, facile à se procurer sans laisser de traces, stable chimiquement. Un avantage serait une substance mimétique d'une maladie.

Les atouts d'un poison par rapport à un acte de crime de sang sont les suivants:

- Arme invisible et non soupçonnée au lieu de crime
- · Aucun signe d'intoxication immédiatement visible
- Victime sans protection
- Exécution sans bruit (contrairement à une arme à feu)
- Victime ciblée (pas de dommages collatéraux, sauf en cas d'utilisation de gaz)
- Non confrontation à une personne plus forte du point de vue psychologique ou physique
- Exploitation abusive d'un handicap de la victime (anosmie,...)
- Possibilité de recommencer, si la tentative n'a pas réussie,
- Sans risque de désarmement et de contre-attaque
- Homicide ressemblant à un suicide
- Moins de blocage psychologique pour âmes sensibles

• Non présence au moment du meurtre: l'empoisonneur dresse le piège dans lequel la victime va tomber plus tard.

Le profile d'un empoisonneur type est le suivant:

- · QI au dessus de la moyenne
- N'ayant pas atteint son but («Underachiever»)
- Personnalité inadéquate
- Non athlétique
- Lâche
- · Propre et ordonné
- Méticuleux
- Solitaire
- · Organisateur soucieux
- Personnage évitant la confrontation

Il est intéressant à noter que l'accessibilité du poison est primordiale; c'est pour cette raison que les professions de santé sont surreprésentées dans les cas d'empoisonnements publiés. Par ailleurs, il faut contredire un mythe populaire que ce serait surtout les dames qui auraient recours à l'empoisonnement. En fait, d'après les cas publiés c'est plutôt le contraire: le genre féminin est représenté par 39 % et le genre masculin par 46 % et 15 % sans indication de genre (1).

II - Historique du département de toxicologie du Laboratoire National de Santé

Le département de toxicologie fait partie depuis 1978 du Laboratoire National de Santé (LNS). Pour mieux comprendre la suite, il faut commencer par un bref aperçu historique sur la création du LNS et notamment du département de toxicologie.

A la fin du 19c siècle, le besoin de créer un laboratoire de médecine à Luxembourg s'est fait sentir depuis plusieurs années suite au développement des sciences naturelles (2-4). Avant 1886 un laboratoire inofficiel du Collège Médical existait dans la rue du Nord en face du Palais de Justice. Suite à un incendie, ce laboratoire a été transféré en 1886 vers la rue Clairefontaine. Ce laboratoire était dirigé par le Dr Auguste Praum à partir de 1897. Dans l'exposé des motifs de l'avant projet de loi déposé en 1897 portant création du Laboratoire Pratique de Bactériologie on avait déjà prévu un service de travaux de médecine légale incluant entre autres des autopsies et des examens de cheveux, de taches et d'empreintes. Il est intéressant de noter que la médecine légale prévue dans cette loi n'a jusqu'à présent jamais été implémenté au LNS par une réglementation adéquate. Depuis sa création, le laboratoire n'a jamais porté officiellement le nom de «Laboratoire de l'Etat», alors que ce nom lui est couramment attribué.

1897	Statut inofficiel	
1900	Projet de loi portant création du Laboratoire Pratique de Bactériologie	
1903	Début de la construction au Verlorenkost	
1907	Construction terminée	
1954	Début de la construction d'un deuxième bâtiment dans la rue du Laboratoire	
1960	Mise en service de ce nouvel immeuble	
1965	Réorganisation et changement de la dénomination en Institut d'Hygiène et de Santé Publique	
1978	Création inofficielle du département de toxicologie	
1980	Réorganisation et changement de la dénomination en Labora- toire National de Santé LNS	
	Création officielle du département de toxicologie	
1988	Création du Centre de Recherche Public-Santé auprès du LNS et du CHL	
1992	Construction d'un premier laboratoire préfabriqué suivi de la construction de plusieurs autres immeubles du même type	
1995	Transfert du département de toxicologie vers le Centre Universitaire	

Evolution des ressources humaines

En 1907, le personnel du laboratoire comportait 1 directeur médecin ainsi qu'un appariteur et en cas de besoin et à titre temporaire 1 médecin, 1 vétérinaire et 1 chimiste, donc au total 5 personnes. En 2003, les effectifs du laboratoire de Santé s'élevaient à 176,5 employés. En ce qui concerne le département de toxicologie, en 1978 4 personnes y étaient employées, alors qu'en 2003 12 personnes y étaient affectées dont 4 employées par le CRP-Santé.

III Activités du département de toxicologie au sein du LNS

Avant de décrire les activités du département, il est intéressant de commencer par un descriptif succinct des échantillons soumis pour expertise toxicologique ainsi qu'un aperçu de la stratégie analytique mise en oeuvre.

1 - Echantillons examinés

Le département de toxicologie effectue des examens toxicologiques sur les prélèvements biologiques à la demande ou en collaboration avec des autorités sanitaires et gouvernementales comme par exemple la division de la pharmacie et des médicaments, la division de l'inspection sanitaire, les centres de traitement de

toxicomanies, les hôpitaux de Luxembourg, les centres de recherche publique, les magistrats, la police, l'armée, les prisons et les maisons d'éducation. Les échantillons cités ci-dessous sont soumis pour analyse ou expertise au département de toxicologie:

- Sang, urines, contenu gastrique, matières vomies, liquide de lavage gastrique;
- Matrices alternatives: telles que cheveux, salive, sueur;
- · Organes prélevés lors d'autopsies médicales ou médico-légales;
- Champignons sauvages;
- Paraphernaux trouvés sur les scènes de l'intoxication, de l'accident ou du crime;
- · Résidus de drogues dans seringues ou cuillers, poudres, comprimés;
- Drogues illégales saisies;
- · Toxiques incriminés lors d'une intoxication aigue;
- Appâts toxiques pour animaux domestiques ou sauvages en toxicologie vétérinaire.

A partir de 1978, le nombre des échantillons n'a cessé de croître (tableau 1)

Tableau 1: Evolution du nombre total d'échantillons de 1978 à 2003

Année	Nombre d'échantillons
1978	1387
1983	2563
1989	4850
1994	4813
2000	11008
2003	14326

2 - Stratégie analytique

Afin de garantir une performance optimale, la stratégie analytique en toxicologie clinique ou médico-légale (5-7) du département de Toxicologie se déroule dans la mesure du possible en 3 phases:

- 1 Phase pré-analytique
 - Anamnèse, Enquête policière
- 2 Phase analytique
 - Utilisation de méthodes non séparatives
 - Immuno-analyses
 - Tests colorés

- Utilisation de méthodes séparatives après purification et extraction par solvant organique
 - Chromatographie liquide à haute performance couplée à une barrette de diodes (HPLC-DAD ou MS)
 - Chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS)

3 - Phase post-analytique

- Vérification de la plausibilité des résultats
- Interprétation des résultats
- Communications, discussions des résultats avec les demandeurs des prestations

3 - Activités du département de toxicologie

Le département de toxicologie présente 4 faisceaux d'activités:

3.1. Unité de toxicologie clinique

Le département de toxicologie clinique regroupe les analyses toxicologiques concernant les intoxications aiguës et l'abus de substances (drogues et médicaments) pour tout le pays. La division de toxicologie effectue aussi bien des tests de présomption que des tests d'identification et de dosage.

À partir de janvier 1997 le département de toxicologie a pris en charge la surveillance biologique par le dosage des médicaments. Il s'agit en particulier de médicaments antiépileptiques tels que acide valproïque, carbamazépine, phénobarbital, lamotrigine, phénytoïne,... et de médicaments antidépresseurs tels que l'amitriptyline, fluoxétine, mirtazapine, ..., ainsi que d'autres familles de médicaments usuels (8).

Le département de toxicologie est responsable de la surveillance biologique de patients dans le cadre de programmes de substitution. Il effectue en routine, d'une part, l'analyse capillaire d'une sélection de stupéfiants et médicaments psychotropes dans les cheveux, d'autre part, l'analyse de deux marqueurs d'abus chronique d'alcool: le CDT dans le sérum et l'éthyl glucuronide dans les cheveux (9, 10).

L'activité de cette unité peut être résumée dans le tableau 2.

Tableau 2: Nombre de cas d'intoxications aiguës et d'abus de drogues illicites en 2003

Nombre de cas positifs*
à l'examen toxicologique systématique
(screening toxicologique)
• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •

	(sereoining toxicologique)			
Classes de substances	Intoxications aiguës	Abus de drogues illicites		
Alcool	28	49		
Amphétamines et congér	ières -	8		
Antidépresseurs	37	218		
Barbituriques	-	6		
Benzodiazépines	50	468		
Cannabinoïdes	-	374		
Cocaïne	7	84		
Méthadone	4	503		
Neuroleptiques	11	214		
Opiacés	3	337		
Autres	8	6		
Nombre total de cas	148	1718		

^{*:} cas positif signifie détection confirmée dans les prélèvements biologiques, et non nécessairement une intoxication aigue. Par ailleurs, dans la plupart des cas plusieurs substances étaient impliquées simultanément

Toutes ces activités ont permis de faire une contribution importante à la médecine basée sur des preuves et non pas des présomptions.

3.2. Unité de toxicologie médico-légale

Dans le cadre de la toxicologie médico-légale des examens de matières suspectes saisies (stupéfiants) et d'échantillons biologiques provenant d'usagers de la circulation routière, de consommateurs de drogues et de personnes décédées d'une manière suspecte nécessitant une autopsie sont effectués à la demande des autorités judiciaires.

Rétrospective de la toxicologie médico-légale au Luxembourg

Au cours des années un certain nombre d'investigations analytiques ont été effectuées dans le cadre de différentes affaires qui n'ont pas toujours donné lieu à des suites judiciaires.

A - Les affaires criminelles d'empoisonnements

Avant 1978, les expertises de toxicologie médico-légales ont été effectuées par des experts du Laboratoire de biochimie médicale resp. du laboratoire des denrées alimentaires du laboratoire de l'Etat ou par des experts privés (tableau 3).

Comme partout ailleurs les intoxications criminelles sont rares

Tableau 3: Affaires d'empoisonnements

Année	Poisons	Experts commis
1868	Phosphore blanc	Fonck, Bivort, Meyer, Schommer
1891	Arsenic	d'Huart
1937	Strychnine	Krombach, Molitor
1947	Cyanure Thallium	Krombach, Molitor
1955	Parathion (E605)	Krombach, Schwachtgen
1957	Méthanol	Nitschké
1960	2 Cas de Parathion	Krombach, Nitschké
Après 1978	Parathion Chlorure de Potassium Cyanure Strychnine	Schoetter, Buhmann, Wilske, Wennig,

B - Affaires de tentatives d'empoisonnement

- Cyanures dans jus d'orange
- Chlorate, nitrite dans du café
- Datura dans légumes
- ß-Bloquants dans du vin
- Parathion dans la soupe
- Soumission chimique (bromazépam, méthaqualone, diphènydramine...) dans du champagne or autres boissons («KO Tropfen»)
- Round-up (herbicide) dans du vin
- Paracétamol et codéine dans une nourriture pour animaux
- Pesticides dans appâts: strychnine, sels de thallium, parathion, phosphures,...
- Stéarate de plomb dans une huile présentée comme un remède contre le cancer du sein
- Ventes de Champignons magiques

C- Expertises dans des affaires judicaires médiatisés

Le département de toxicologie a été sollicité pour contribué à l'élucidation de certaines affaires judiciaires médiatisées au Luxembourg, même au delà de la toxicologie médico-légale. Pour mener à bien ces expertises, le département était obligé d'y consacrer plusieurs semaines voire des mois de travaux analytiques.

A titre d'exemple, ci-dessous une liste non exhaustive de ces affaires:

- 1976 Investigations analytiques à l'occasion de l'explosion au Pfaffenthal suite au carburant déversé accidentellement dans la canalisation à Cessange;
- 1978 Expertises toxicologiques suite à une contamination industrielle des prés de pâturage par la société CASA à Dommeldange entraînant des intoxications du bétail par métaux lourds tels que molybdène, vanadium...;
- 1985 Investigations de police scientifique dans l'affaire du «Bommeléer»;
- Investigations analytiques dans des affaires d'exercice illégal de médecine;
- 1985 Identification de 472 médicaments de médicine traditionnelle chinoise de composition inconnue, alléguant des propriétés aphrodisiaques, vendus par un employé de l'Etat;
- 1992 Examens toxicologiques de 168 échantillons divers prescrits par un médecin généraliste dans le cadre d'une secte pour «guérir» des patients atteints d'un cancer. Ces échantillons comprenaient des bières, des pierres colorées, des papiers colorés, des extraits d'animaux, des urines de patients ainsi des liquides et solides non étiquetés;
- 1998 Identification de 76 échantillons regroupant des flacons et bouteilles non étiquetés, des solutions contenant des sels minéraux, des préparations phytopharmaceutiques, des élixirs de propolis, des pilules de vitamines, des préparations homéopathiques et proposés à ses clients comme «remèdes» alternatifs par un mécanicien garagistes qui exerçait la profession de guérisseur;
- 1988 et 2002 Investigation sur le terrain et au département de toxicologie d'un «laboratoire» clandestin de fabrication de drogues;
- 2002 Investigations toxicologiques sur les personnes impliquées dans le Crash du Fokker 50 de Luxair.

D - Drogues au volant

Depuis 1955, le laboratoire de biochimie médicale et le laboratoire de denrées alimentaires se sont partagés la tâche pour la détermination de l'alcoolémie des conducteurs en infraction avec le code la route. Ces expertises ont été confiées au département de toxicologie en 1996 (11).

A partir de 1995, le département de toxicologie effectue les expertises de dépistage et dosages des drogues et médicaments au volant. Pendant 1995/96, ce département a participé à une étude épidémiologique multicentrique en Belgique («Belgian Toxicology and Traumatology Study» – BTTS sur plus de 2000 con-

ducteurs accidentés ou décédés [MY1] comprenant une évaluation toxicologique et estimation des dégâts corporels) (12).

E - Investigations toxicologiques suite à des autopsies médico-légales

Entre 1978 et 2003 le nombre d'autopsies a été multiplié par 20 (tableau 4) et près d'un millier d'autopsies ont été pratiqués au cours de ces dernières 25 années.

Comme indiqué dans le tableau 4, à partir de 1993 le nombre de victimes par «overdose» s'est stabilisé autour de 20. Le terme «overdose» n'est pas tout à fait correcte, car contrairement à la majorité des autres produits pharmacologiquement actifs les «doses mortelles» ne sont pas toujours plus élevées que les doses dites «thérapeutiques». Ainsi le terme «Drug related Death = DRD» correspond mieux à la réalité toxicologique.

Tableau 4: Progression du nombre des autopsies médico-légales

	_	_
Année N	Nombre total d'autopsies médico-légales	Cas DRD
1978	3	0
1982	26	2
1989	29	4
1992	38	13
1993	45	16
1994	49	29
1996	40	13
1997	42	10
1999	61	22
2000	75	25
2001	72	24
2002	68	14
2003	61	17
Total (1978-20	003) 947	273

DRD = Drug related Death

F - Identification et dosage de matières suspectes saisies par les forces de l'ordre

La progression du nombre des matières suspectes saisies par les forces de l'ordre ainsi que les résultats analytiques sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5: Matières suspectes saisies

Classes de substances	1978	1983	1989	2000	2003
Amphétamines	2	5	6	2	7
Cannabis	33	33	64	26	29
Cocaïne	1	4	27	12	26
Ecstasy	-	-	-	22	13
LSD	2	6	-	-	-
Psilocybine	-	-	-	3	1
Opioïdes	18	25	130	91	25
Nombre global	56	73	227	157	101
d'échantillons positifs	29.5%	65.1 %	53.3 %	53 %	22.5 %
Nombre total d'échantillons	190	112	426	297	455

3.3. Unité d'information

Le département de toxicologie a accumulé pendant les 25 années une importante documentation informatisée renfermant des informations sur la toxicité de drogues, médicaments, produits chimiques industriels, les matières végétales et fongiques, les méthodes analytiques, des données épidémiologiques et la prise en charge des patients intoxiqués. Cette collection est constamment mise à jour. Une consultation mycologique ouverte au grand public permet à celui-ci de faire expertiser les récoltes de champignons sauvages. Cette consultation a été instaurée depuis de longue date à titre de prévention d'intoxications par ingestion d'espèces non comestibles.

3.4 Unité de recherche

Depuis 25 ans, le département de toxicologie a développé un certain nombre d'axes de recherche. En 1995 cette activité a été renforcée par la mise en place de projets de recherche CRP-Santé dans les axes de recherche suivants:

- le développement de techniques d'analyses comme la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse tandem (LC-MS/MS) pour le dépistage et dosage de toxiques dans différents prélèvements biologiques humains, dans des matières suspectes saisies, ainsi que dans des échantillons trouvés sur les lieux d'un crime, entre autre les nouvelles drogues de synthèse;
- l'étude de la biodisponibilité de xénobiotiques dans les prélèvements biologiques classiques et alternatifs:
 - Etude de faisabilité pour la recherche de médicaments et drogues dans la salive, la sueur et les cheveux sur des consommateurs abusifs de drogues et sur des conducteurs sous l'influence de la drogue;

- Localisation et dosage de l'arsenic dans les cheveux de Napoléon en collaboration avec LAM du CRP - Gabriel Lippmann par imagerie Nano SIMS;
- Etude de l'adhérence au traitement de médicaments anti-rétroviraux commercialisés sous forme de génériques dans le sérum et la salive de patients demeurant au Ruanda;
- la biotransformation des xénobiotiques et polymorphismes génétiques de métabolisation (enzymes CYP450);
 - Le cas échéant une synthèse chimique des métabolites s'avère indispensable.
- la recherche de produits pharmacologiquement actifs dans certaines plantes médicinales et extraits végétaux;
- l'isolement et la caractérisation de la structure moléculaire de substances toxiques, dont la nature chimique exacte n'est pas encore élucidée, contenues dans des champignons;
- l'exploitation épidémiologique des résultats d'analyse concernant des cas d'intoxications aiguës à la fois en toxicologie clinique ou médico-légale, des cas d'abus chronique d'alcool et de drogues, des cas de conduite automobile sous influence et des cas de soumission chimique.

Le département est associé au CRP-Santé depuis 1995 et entretient des contacts étroits avec de nombreux laboratoires universitaires ayant des activités similaires ainsi qu'avec le CRP-Gabriel Lippmann et le programme ESTHER (Ruanda).

Les travaux de recherche ont conduit jusqu'à présent à la publication de plus de 150 articles dans des périodiques scientifiques internationaux, y compris quelques revues et chapitres de livres. Par ailleurs, plus de 300 conférences invitées, des communications orales et d'affiches lors de congrès.

4. Consultance et expertises internationales

Les activités internationales peuvent être subdivisées en diverses catégories en tant que:

- Membre de comités scientifiques des Communautés Européennes dans le domaine de l'évaluation du risque:
 - Comité scientifique de l'alimentation humaine à Bruxelles (1976 à 1997);
 - Comité scientifique de toxicologie et d'écotoxicologie et de l'environnement à Luxembourg et Bruxelles (1979 à 1997); Président de ce comité de 1992 à 1997;
 - Comité Scientifique de l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies à Lisbonne, depuis 2001

- Participants à des groupes de travail en:
 - Toxicologie clinique:
 - Prise en charge des patients intoxiqués en collaboration avec les centre anti-poisons européens (Bruxelles, Luxembourg);
 - Antidotes en cas d'attaques terroristes (EMEA, Londres);
 - Sécurité routière: Drogues au volant (Bruxelles).
- Laboratoire de référence pour les Nations Unies UNODC de Vienne, pour le dépistage et le dosage des drogues dans les liquides biologiques;
- Correspondant national de l'OMS-IPCS Genève concernant la sécurité chimique;
- Organisateur de séminaires de formation universitaire continue pour les toxicologues médico-légaux en tant que responsable de la «Gesellschaft für toxikologische und forensische Chemie»;
- Expertises judiciaires ou consultances dans de quelques affaires médiatisées:
 - suicide du ministre Barschel à Genève:
 - crash de l'airbus contre le Mont St. Odile près de Strasbourg;
 - incendie dans le Tunnel du Mont Blanc;
 - accident de la princesse Diana à Paris;
 - affaires Pirson et Simenon à Bruxelles.

IV - Références bibliographiques

- 1. J.H. Trestrail III, Criminal Poisoning, Humana Press, Totowa NJ, 2000
- 2. R. Schaus, Contribution à l'histoire du laboratoire bactériologique de l'Etat, Bull Soc. Sci. Med.Lux, 100, 69-101 (1963)
- 3. H. Kugener, Communication personnelle
- 4. J. Barthel, Communication personnelle
- 5. R. Wennig, Laboratory Diagnosis of Poisoning in «Human Toxicology» J.Descotes, editeur, Elsevier Paris, 25-236, 1996.
- 6. G. Asselborn, M. Yegles, R. Wennig, Suicide with Remifentanil and Midazolam: A Case Report, Acta. Clin. Belgica, 57, 54-57, (2002)
- 7. P. Kintz, Toxicologie et pharmacologie médicolégales, Elsevier Paris, 1998
- 8. P. Marquet, Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de la posologie des médicaments, Elsevier Paris, 2004

- 9. P. Kintz, Drug testing in hair, CRC Press, Boca Raton, 1996
- 10. M. Yegles, A. Labarthe, V. Auwärter; S. Hartwig, H. Vater, R. Wennig, F. Pragst. Comparison of ethyl glucuronide and fatty acid ethyl ester concentrations in hair of alcoholics, social drinkers and teetotallers. Forensic Sci Int, 145(2-3),167-173 (2004)
- 11. R. Wennig, Alcool, médicaments et drogues au volant, Bull Soc. Sci. Med. Lux, sous presse
- 12. R. Wennig, A.G. Verstraete, «First results of the Belgian Toxicology and Traumatology Study (BTTS)», Proceed. 35th -TIAFT-Meeting, Padova, 91-93, (1998)

Kieferorthopädie bei Hunden

Jean Schoos *

Zusammenfassung:

Die Kieferorthopädie befasst sich mit der korrekten physiologischen Verzahnung des Gebisses. Die verschiedenen Hunderassen zeigen rassebedingt verschiedene Formen der Verzahnung. Jede Fehlstellung, ob genetisch bedingt oder erworben, die Schrnerzen oder Behinderungen beim Kauakt erzeugt, muss behandelt werden. Bei Hunden, die zur Zucht vorgesehen sind, muss eine Behandlung einer genetisch bedingten Fehlverzahnung einen sofortigen Zuchtausschluss zur Folge haben. Der Autor beschreibt drei klinische Fälle von erworbenen Fehlstellungen, Zahnverlagerungen. Die Behandlungen wurden alle mit festsitzenden Dehnschrauben, Powerketten und Hooks durchgeführt.

Schlüsselworte: Kieferorthopädie, Hund, Dehnschraube, Powerkette, klinische Fälle.

Abstract:

Orthodontics is the branch of dentistry that is concerned with the diagnosis and treatment of malocclusion and related skeletal disorders. The different breeds of dogs show marked variations in occlusion based on the skeletal morphology of the breed. Any malocclusion that is considered genetic, or is suspected of being genetic, should be treated orthodontically, unless the malocclusion is causing, or may cause, an oral problem. If breeding pets have a genetic malocclusion, orthodontic corrective procedures are considered unethical and should only be performed if the pet is neutered, or if you are convinced that the owner does not plan on breeding or showing. Any malocclusion that is considered acquired can be corrected orthodontically. The author described three clinical cases of acquired malocclusion. These cases treat of caudally inclined teeth (retrusion), rostrally inclined teeth (protrusion) and lingually displaced teeth (oral). The treatments were done with expansion screws, elastic power chains, buttons, hooks and brackets.

Keywords: Orthodontics, dog, expansion screws, elastic power chain, clinical cases.

* Dr. med. vet., 13 Bijrkelterstrooss, L-6552 Berdorf

In der Humanmedizin ist die Kieferorthopädie nicht mehr wegzudenken und ein unverzichtbarer Faktor der Zahnmedizin geworden. Die medizinische Begründung und die physiologischen Vorteile einer korrekten Verzahnung sind heute unstrittig. In vielen Ländern der Welt werden Spezialisten über Jahre ausgebildet, um durch ihre Behandlung dem Patienten zu einer korrekten Abbeiß- und Kaufunktion, Sprache und einer ästhetisch ansprechenden Zahnreihe, dem "strahlenden Lächeln", zu verhelfen.

In der Tiermedizin war die Zahnheilkunde viele Jahre auf das Pferd beschränkt. Eine korrekte Verzahnung stand und steht bei diesem Tier für eine korrekte Futteraufnahme und Verwertung, eine unerlässliche Sache für ein Arbeitstier. Heute wendet sich die moderne Zahnheilkunde in der Tiermedizin eher den kleineren Haustieren zu. Der Hund rückte in diesem Zusammenhang deutlicher in den Mittelpunkt des Geschehens. Im Prinzip stellte man fest, dass alles, was beim Menschen möglich ist, in abgewandelter Form auch beim Hund zu erreichen ist. Die Kieferorthopädie stellt hier eine besondere Herausforderung dar, da die Behandlungen im Vergleich zum Menschen fünfmal schneller verlaufen müssen wegen der nur kurzen Wachstumsperiode, so dass eine Veränderung schon nach wenigen Wochen sichtbar ist. Das fehlende Verständnis des Tieres, die deshalb fehlende Sorgfalt im Umgang mit der Apparatur und die erforderlichen Narkosen stellen zusätzlich eine Belastung dar für Tier, Besitzer und Tierarzt.

Im Nachfolgenden werden drei Fälle aus der Praxis beschrieben, in denen erworbene Fehlstellungen korrigiert wurden. In der Tat muss man sich als Behandler die Frage stellen, inwiefern man eine angeborene, eventuell erbliche Zahnfehlstellung korrigieren sollte und es so einem potenziellen Zuchthund erlaubt, seine Zuchttauglichkeit zu erlangen. Anders ist die Sachlage bei erworbenen Fehlstellungen ausgelöst zum Beispiel durch einen verspäteten oder in der Reihenfolge falsch abgelaufenen Zahnwechsel. Hier ist ein Eingreifen durch den Behandler sicher erwünscht. Manche Fehlstellungen sind so gravierend, dass ein Hund ohne Korrektur sich selbst andauernd verletzen würde. Hierbei dominiert eindeutig der tierschützerische Gedanke vor allen anderen Überlegungen. Früher war die einzige Behandlungsmethode die Extraktion der betroffenen Zähne. Mit Hilfe der Kieferorthopädie ist es heute dem weitergebildeten Tierarzt möglich, diese radikale Maßnahme in den meisten Fällen zu umgehen.

Im Nachfolgenden einige grundsätzliche Informationen über das Gebiss des Hundes.

Die Zähne

Die Zähne eines Hundes weisen ihn als Fleischfresser aus. Er hat große, starke Reißzähne, mit denen er auch zähes Material durchbeißen kann. Deshalb ist sein letzter prämolarer Zahn im Oberkiefer nicht nur vergrößert, sondern hat auch eine Schneidefläche entwickelt und überschneidet damit den ersten Backenzahn

(Molar) des Unterkiefers (= Reißzähne). Mit diesen zangenartigen Zähnen kann der Hund und sein Vorfahre der Wolf Knochen von Beutetieren öffnen und so an das Knochenmark gelangen. Man nennt dieses Gebiss ein Scherengebiss, d. h. die Prämolaren und Molaren müssen scherenartig ineinander greifen, wobei sie sich überschneiden müssen.

Die langen, spitzen und leicht gekrümmten Eckzähne – auch Fangzähne genannt – sind nützliche und stechende Waffen, womit die Beute gefangen und gehalten wird. Das Gebiss hat, wenn es vollständig ist, 42 Zähne gemäß der Zahnformel. Auf-, Vor- und Rückbeißen ist fehlerhaft, ebenso größere Zwischenräume zwischen den Zähnen (lückenhafte Stellung). Fehlerhaft ist ebenso die gerade Zahnleiste der Schneidezähne. Die Kieferknochen müssen kräftig entwickelt sein, damit die Zähne tief in die Zahnleiste eingebettet sein können.

Die Zahnformel

Die Zahl eines jeden Zahntyps auf einer Seite des Oberkiefers:

3 Schneidezähne(3 1), 1 Fangzahn(1 C), 4 Prämolaren(4P), 2 Molaren(2M).

Die Zahl eines jeden Zahntyps auf einer Seite des Unterkiefers:

3 Schneidezähne(H), 1 Fangzahn(lC), 4 Prämolaren(4P), 3 Molaren(3M).

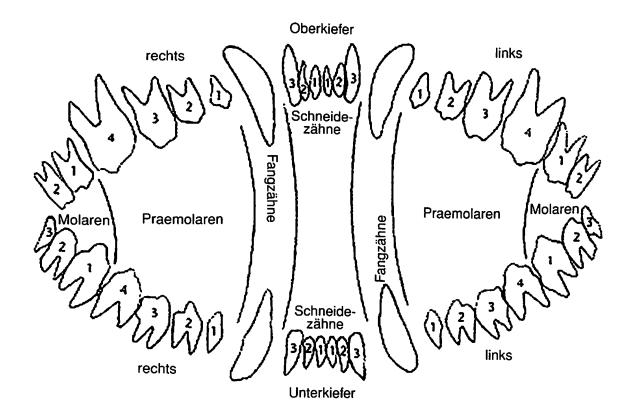
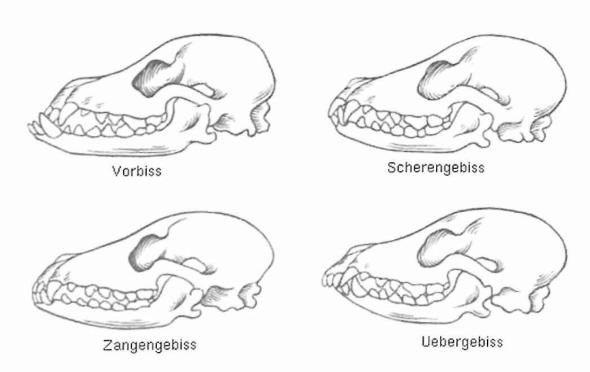




Bild: Gebiss eines deutschen Schäferhundes

Die nachfolgende Zeichnung zeigt die vier verschiedenen Gebissformen, die beim Hund vorkommen. Rundköpfige Rassen neigen zum Vorbiss, wobei der untere Kiefer länger ist als der Oberkiefer. Andere Hunde können entweder ein Zangengebiss haben, bei dem die Zahnreihen aufeinander beißen, ein Scherengebiss (obere Zähne beißen etwas über die unteren) oder Überbiss: Der Oberkiefer greift weit über die untere Zahnreihe.



Kieferorthopädie (Grundsätzliches):

Diese befasst sich mit der Diagnose und Behandlung von Zahn- und Kieferfehlstellungen und den dazu eingesetzten Apparaturen und Geräten.

Die Kieferorthopädie in der Veterinärmedizin ist ein wichtiges Instrument, um Erkrankungen vorzubeugen oder zu beheben. Häufig sind Fehlstellungen des Kiefers erworben. Hier gilt es, nach dem Zahnwechsel die nötigen Korrekturen im Alter von sechs bis neun Monaten vorzunehmen.

Generell hat man die Auswahl zwischen aktiven und passiven Apparaturen. Bei den aktiven Modellen wird der Zahn mit Gummis oder Schrauben in die gewünschte Richtung gelenkt. Dies macht eine regelmäßige Manipulation durch den Besitzer oder den Tierarzt nötig.

Eine passive Apparatur ist zum Beispiel die Aufbissplatte, bei der der Zahn durch Kaubewegung auf einer fest verankerten Platte mit einer schiefen Ebene abgelenkt wird.

Ein anderes Einsatzgebiet ist die operative Rekonstruktion des Kiefers nach einem schweren Unfall. Hier sollten möglichst bald nach dem Unfall Knochenschienungen mit Plattenosteosynthese und Zahnschienungen aus Spezialkunststoffen erfolgen. Mit dieser Technik können in der Regel auch mehrfach gebrochene Kiefer wieder in die natürliche Stellung gebracht und dort stabilisiert werden bis sie wieder zusammengewachsen sind.

Fall 1:

Weimaraner Jagdhund, weiblich, zu Behandlungsbeginn fünf Monate alt.

Intraoraler Befund: Im rechten Unterkiefer Mesialstand des unteren rechten Fangzahnes mit Ablenkung nach oral, was zu einem traumatischem Einbiss mit Reizung und Verletzung des Gaumens führt.

Anamnese: Ausgelöst wurde diese Fehlstellung durch ein zu spätes Entfernen des vestibulär stehenden persistierenden Milchfangzahnes, der nicht resorbiert worden war. Der traumatische Einbiss bewirkte ein immer schlechteres Essverhalten mit Abmagerung des Tieres.





Bild 2/3: Verletzung des rechten oberen Gaumens durch den unteren Fangzahn.

Therapie: Die Lösung, die sich hier anbot, war unter Vollnarkose eine Dehnschraube zwischen die beiden unteren Fangzähne einzusetzen, um so den fehlstehenden Zahn nach vestibulär zu bewegen.

Die dafür benutzten Instrumente waren eine Hyrax-Schraube der Firma 3M-Unitek, diverse kieferorthopädische Zangen zum Biegen und Schneiden und lichthärtender Kunststoff von 3M-Unitek mit dem Primer von Kent Dental.





Bild 4: Instrumente

Bild 5: Hyraxschraube

Nach dem Einpassen der Schraube wurde diese nach Säure-Ätztechnik mit einem lichthärtenden Kunststoff fixiert.





Bild 6/7: Dehnschraube in situ

Alle zwei Tage wurde nun die Schraube um eine Position bewegt, so dass eine Bewegung der Zähne von circa 0,6 mm pro Woche erfolgte. Logischerweise bewegt sich der andere Zahn, der normal gelagert ist auch. Durch den Gegendruck der Lefzen von labial ist diese Bewegung aber deutlich geringer, auch nahm der Zahn nach Behandlungsende spontan wieder seine ursprüngliche Position ein.

Nach genau 31 Tagen Behandlung stand der verlagerte Zahn in der gewünschten Position.





Bild 7/8 Position der Zähne am Ende der Behandlung

Unter Vollnarkose wurde die Dehnschraube entfernt, die Kunststoffreste weggeschliffen und die so behandelten Zähne poliert und versiegelt.

Fall 2:

Eine Sheltie Hündin, die zu Behandlungsbeginn sechs Monate alt ist.

Intraoraler Befund: Im Oberkiefer links Mesialstand des adulten Fangzahnes und Labialstand des unteren Fangzahnes (Nonokklusion, Vorbeibiss).

In der Anamnese stellte sich heraus, dass der Hund im Zahnwechsel den Milchfangzahn oben links nicht verloren hatte. Da der Haustierarzt in Urlaub war, wurde der Milchzahn erst nach dessen Rückkehr extrahiert. Zwischenzeitlich war aber der obere adulte Zahn an einer weit mesialen Position durchgebrochen, sodass dieser den unteren adulten Fangzahn bei dessen Durchbruch nach labial ablenkte. Zusätzlich behinderten sich beide Zähne im longitudinalen Wachstum durch Reibung.



Bild 9: Position der Fangzähne zu Behandlungsbeginn

Therapie: Zuerst musste nun der obere adulte Fangzahn distalisiert werden. Hierzu bekam der Hund unter Vollnarkose einen Powerfaden eingesetzt, der am oberen linken Reißzahn fixiert wurde.





Bild 10: Vorher

Bild 11: 20 Tage später

Nach knapp drei Wochen konnte der Powerfaden unter Vollnarkose entfernt werden. Nun musste der nach labial verlagerte untere adulte Fangzahn nach lingual bewegt werden. Hierzu wurde eine Dehnschraube mit gegenläufigem Gewinde (= Zugschraube) bei gleichzeitigem Entfernen des Powerfadens eingesetzt.



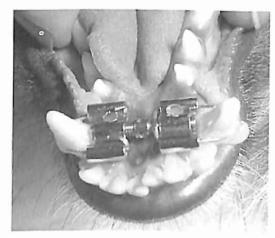


Bild 12/13 Zwischenbefund mit Zugschraube in situ

Diese Schraube wurde zweimal die Woche aktiviert. 23 Tage später befand sich der verlagerte Eckzahn in seiner richtigen physiologischen Stellung.



Bild 14: Zahnstellung zu Beginn der Behandlung



Bild 15: Zahnstellung zu Behandlungsende

Die Zugschraube konnte unter Vollnarkose entfernt werden, die Kunststoffreste wurden anschließend weggeschliffen und die so behandelten Zähne poliert und versiegelt.

Fall 3:

Eine Bearded Collie Hündin, die zu Behandlungsbeginn sechs Monate alt ist.

Intraoraler Befund: Im linken Unterkiefer stand der adulte Fangzahn distal und oral verlagert mit traumatischem Einbiss in den Gaumen und wurde somit durch den oberen Fangzahn gehindert, seine physiologische Position labial stehend einzunehmen.

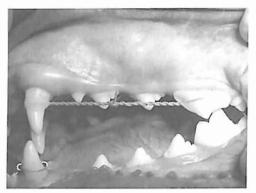
In der Anamnese stellte sich heraus, dass der Hund im Zahnwechsel den Milchfangzahn oben und unten links nicht früh genug verloren hatte und dieser Zahnwechsel lief dann noch in der Reihenfolge falsch ab. Da die Besitzer dies zu spät bemerkten, wurden die Milchzähne nicht rechtzeitig gezogen und der falsche Zahndurchbruch nahm seinen Lauf.

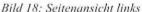




Bild 16/17: Einbiss des Unterkieferfangzahnes in den Gaumen mit Gefahr der Nasenbodenperforation

Therapie: In der Reihenfolge musste nun zuerst der obere adulte Fangzahn distalisiert werden. Hierzu bekam der Hund unter Vollnarkose einen verzwirbelten Powerfaden eingesetzt, der am oberen linken Fangzahn und am Reißzahn mit lichthärtendem Kunststoff fixiert wurde. Gleichzeitig wurde eine Dehnschraube zwischen die beiden unteren Fangzähne eingesetzt, um so anschließend den fehlgelagerten unteren Zahn nach vestibulär bewegen zu können.





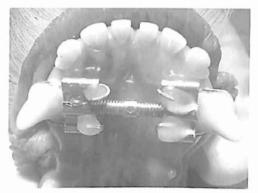


Bild 19: Aufsicht UK mit Dehnschraube in Situ

Leider hielt der Powerfaden den Reibversuchen und dem Spieltrieb der Hündin nicht stand. 20 Tage nach Behandlungsbeginn wurde der Powerfaden durch eine Powerkette ersetzt, die an zwei labial geklebten Hooks befestigt wurde. Diese Powerkette konnte zusätzlich mehrere Male durch ein Weiterziehen um jeweils eine Öse aktiviert werden. Kleinere Einzelschritte mit geringen Kräften haben eine schnellere Zahnbewegung zur Folge, sind aber nur möglich bei Hunden mit guter Kooperation. Eine Behandlung ohne zusätzliche Narkose war hier möglich und der Tierhalter konnte sich die zusätzlichen Praxistermine einrichten.



Bild 20: Distalisierung des Fangzahns mittels Powerkette und aufgeklebten Hooks

Nach einer Behandlungsdauer von insgesamt zwei Monaten konnte unter Vollnarkose die Dehnschraube entfernt, die Kunststoffreste weggeschliffen und die Zähne anschließend poliert und versiegelt werden.



Bild 21:Eine korrekte Verzahnung der Fangzähne am Behandlungsende

Diskussion:

Bei Hunden, bedingt durch die doch enormen Größen- und Gewichtsunterschiede (Zwergpinscher bis Irish Wolfhound / Dogge), müssen die Apparaturen der Zahnund Kiefergröße und den Kaukräften entsprechend individuell angepasst werden. Jeder Behandlungsschritt ist individualisiert auf den Patienten Hund. Wie beim Menschen ist auch beim Hund eine genaue Anamnese, Diagnose und Therapieplanung mit Kostenaufstellung für den Besitzer erforderlich. Verständnis seitens des Hundes fehlt, dafür müssen der Hundehalter / halterin sehr hilfreich tätig sein. Die Aufgabe des Tierarztes besteht dann noch in einer in der Reihenfolge korrekten und substanzschonenden Arbeitsweise unter Berücksichtigung der Kaukontakte beim Tier bei einer möglichst minimalen Narkosebelastung. Dies muss zudem bei dem raschen Wachstum des Tieres eine zügige Bewegung zur Folge haben mit einem schnellen Erreichen des Behandlungszieles und Beseitigung des Kauproblems.

Gleich der Humanmedizin steht am Ende der Behandlung aber die Forderung ein Gebiss zu erhalten mit korrekter Funktion:

 damit man (der Hund) in Zukunft jedem (anderen Hund) seine Zähne zeigen kann

und auch

morgen noch kraftvoll zubeißen kann!

Literatur:

Practioners Guide to Veterinary Dentistry, Shipp&Fahrenkrug, 1992, First Edition ISBN 0-9635578-0-7

Inauguralvorlesungen luxemburgischer Professoren an der Universität Trier 28. Juli 2004

Im Rahmen des Postgraduiertenstudiums für Psychobiologie hat die Universität Trier sechs neue interdisziplinäre Lehrstühle eingerichtet. Nach Abschluss der Berufungsverfahren durch das Wissenschaftsministerium des Landes Rheinland-Pfalz haben die neu berufenen Professoren am Donnerstag, den 28. Juli ihre Inauguralvorlesung in Anwesenheit zahlreicher Hochschullehrer, Vertretern der Ministerien für Gesundheit und Forschung, Studenten und Gästen aus Forschung und Lehre gehalten.

Auch zwei luxemburgische Wissenschaftler vollzogen damit die Annahme ihres Rufes an die Universität Trier: Prof. Dr. Fernand Anton, Professor an der Universität Luxemburg und Leiter der Abteilung Neurophysiologie beschäftigt sich in Forschung und Lehre mit neurophysiologischen und psychobiologischen Mechanismen der Verstärkung und Chronifizierung von Schmerzzuständen. Dabei kommt ein breites Spektrum von experimentellen Methoden zur Anwendung, die von der Zellbiologie bis zum Verhalten reichen.



Prof. Dr. Claude P. Muller und Prof. Dr. Fernand Anton

Prof. Dr. Claude P. Muller, Leiter des Instituts für Immunologie am Laboratoire National de Santé, übernimmt den Lehrstuhl für Immunologie. Seine Abteilung beschäftigt sich mit den komplexen Beziehungen zwischen Immunsystem und Neuroendokrinium sowie deren Beeinflussung durch psychische Faktoren wie Stress und Verhalten. Neben der Universität Trier ist das Institut für Immunologie akademisch auch mit der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg verbunden und Teil der Ecole Doctorale der Universität Nancy. Mittlerweile haben insgesamt 35 Doktoranden, davon 15 Biologen und Biochemiker bei Prof. Muller promoviert oder sind dabei dies zu tun. Drei seiner Doktoranden promovieren mit Unterstützung des Ministère de la Recherche in Psychoimmunologie an der Universität Trier.

Prof. Dr. Jobst Meyer bekleidet den Lehrstuhl für Verhaltensgenetik. Prof Meyer kommt von der Universität Würzburg, wo er sich mit der genetischen Disposition der Schizophrenie beschäftigt hat. In Trier wird er an der genetischen Beeinflussung von psychischen Reaktionen arbeiten.

Prof. Dr. Hartmut Schächinger wechselt von der Universität Basel auf den Lehrstuhl für klinische Physiologie an der Universität Trier um sich mit dem Autonomen Nervensystem, besonders mit Effekten von Stress zu beschäftigen.

Der gemeinsame Schwerpunkt der 6 Lehrstühle liegt in der Erforschung z.B. psychosomatischer Mechanismen, die zu körperlichen Krankheiten führen. Die Forschungsergebnisse sollen zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie stressbezogener Gesundheitsstörungen beitragen. Das Graduiertenkolleg bietet Naturwissenschaftlern, Medizinern und Psychologen die Möglichkeit, nach Abschluss ihres Studiums Erfahrung in der psychobiologischen Forschung insbesondere in den Bereichen Psychoendokrinologie, Psychoimmunologie, Psychophysiologie, Verhaltensgenetik, Klinische Physiologie und Neuropharmakologie zu sammeln. Das Graduiertenstudium wird nach 3 Jahren mit einer Promotion zum Doktor der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat. oder Ph.D.) abgeschlossen. Das Graduiertenkolleg wurde ursprünglich von Prof. Dr. Dirk Hellhammer, Universität Trier, als Zusammenarbeit zwischen dem Centre Universitaire de Luxembourg und der Universität Trier konzipiert.

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 consoeurs et confrères ont publiés à l'étranger, la rédaction demande à tous les concernés et intéressés de lui envoyer le résumé de leurs publications récentes.

Measles Virus Genotyping by Nucleotide-Specific Multiplex PCR

Jacques R. Kremer^{1,2}, Fred Fack¹, Christophe M. Olinger¹, Mick N. Mulders¹, Claude P. Muller^{1,2}

A simple genotyping method based on multiplex PCR has been developed to discriminate between all active measles virus (MV) clades and genotypes (A, B3.1, B3.2, C2, D2-D9, G2-G3, H1-H2). The sequencing reaction was replaced by 6 multiplex PCR reactions, one to identify the clade and five to identify the respective genotype. Primers were sensitive to clade- and genotype-specific nucleotides and generated fragments of type-specific sizes analysed by conventional agarose gel electrophoresis. On the basis of all published MV sequences positive and negative predictive values of 99,2 % and 98,6 % were calculated. Variability in the primer binding sites, which could potentially reduce sensitivity, was very limited among published sequences. As new genotypes will be described, additional specific primers can be included in the multiplex PCR with relative ease. Although sequencing remains the gold standard the present method should facilitate MV genotyping especially in developing countries, and will therefore contribute to enhanced MV control and elimination strategies as recommended by WHO.

Published in Journal of Clinical Microbiology 42, 3017-3022, 2004.

Department of Immunology and WHO Collaborative Centre for Measles, Laboratoire National de Santé, L-1011 Luxembourg¹, and Ecole doctorale BioSE, Université Henri Poincaré, Nancy¹, F-54505 Vandoeuvre-lès-Nancy Cedex²

Low Genetic Diversity despite Hyperendemicity of Hepatitis B Virus Genotype E throughout Western Africa

Mick N. Mulders,¹ Véronique Venard,² Mounjohou Njayou,³
A. Patrick Edorh,⁴ Akeeb O. Bola Oyefolu,⁵ M. O. Kehinde,⁵
Jean-Jacques Muyembe Tamfum,⁶ Yacouba K. Nébie,^{7,8} Ibrahim Maïga,⁹
Wim Ammerlaan,¹ Fred Fack,¹ Sunday A. Omilabu,⁵ Alain le Faou,²
Claude P. Muller¹,*

Sub-Saharan Africa suffers from an excessively high endemicity of hepatitis B virus (HBV), but little is known about the prevalent genotypes. In this study, we investigated the preS1/preS2/S genes of 127 viruses collected from 12 locations in Mali, Burkina Faso, Togo, Benin, Nigeria, Cameroon, and Democratic Republic of Congo. Except for those obtained from the Cameroon HIV cohort (18/22 genotype A), 96 of 105 sequences belonged to genotype E and viral DNA was very similar (1.67% diversity) throughout this vast HBV/E crescent spanning 6.000 km across Africa. The low diversity suggests that HBV/E may have a short evolutionary history. Considering a typical mutation rate of DNA viruses it would take only 200 years for the strain diversity of HBV/E viruses to develop from a single introductory event. The relatively recent introduction of HBV/E into humans would also explain its conspicuous absence in the New World, despite the forced immigration of slaves from West Africa, until the early nineteenth century. Infection during infancy is mostly associated with chronic carrier status and this combination can account for the explosive spread of virtually identical viruses within a community, but whether other routes of long-range transmissions must be considered, becomes an important question.

Published in Journal of Infectious Disease 190, 400-408, 2004.

- Institute of Immunology, National Public Health Laboratory, Luxembourg;
- Unité Mixte de Recherche 7565 UHP-CNRS, Laboratoire de Bactériologie-Virologie, Faculté de Médecine, Vandœuvre-lès-Nancy, France;
- Laboratoire de Microbiologie Microbienne, Centre de Biotechnologie-Nkolbisson, Yaoundé,
- Département de Biochimie et Biologie Cellulaire, Université d'Abomey-Calavi, Bénin;
- Department of Medical Microbiology and Parasitology and Department of Medicine, College of Medicine of the University of Lagos, Nigeria;
- National Institute of Biomedical Research, Kinshasa, Democratic Republic of Congo;
- Biomedical Research Center and Organization for Coordination and Cooperation Against Endemic Disease - Centre Muraz, Bobo-Dioulasso, and
- * District Health Center of Dandé, Burkina Faso;
- 9 Laboratoire de Biologie Médicale, Hôpital du Point G, Bamako, Mali

Improvement of the in vitro antiviral activity of ribavirin against Measles virus after complexation with cyclodextrins

Nicolas Grancher^a, Véronique Venard^a, Francine Kedzierewicz^a, Wim Ammerlaan^b, Alain Marsura^a, Chantal Finance^a, Claude Pierre Muller^b, Alain Le Faoua,*

Despite vaccination, measles remains a burden in developing countries. Thus a chemical treatment might be useful. Native cyclodextrins (CDs) were evaluated for their ability to improve the antiviral activity of the broad-spectrum agent ribavirin (RBV) against Measles virus (MeV). Two reference strains of MeV: Edmonston and CAM/RB, grown on Vero cells were tested. Complexation with \mathcal{L} -CD have shown a 3-fold decreased of the IC₅₀ of RBV with the both strains.

Published in Antivirus Research 62, 135-137, 2004.

Groupe d'Etude des Vecteurs Supramoléculaires du Médicament, Unité Mixte de Recherche Université-CNRS 7565, Structure et Réactivité des Systèmes Moléculaires Complexes, Université Henri Poincaré, Nancy 1, France,

Department of Immunology and WHO Collaborative Center for Measles, Laboratoire National de Santé, Luxembourg, Luxembourg

In vivo antiviral activity of ribavirin complexed with cyclodextrins: development of a mouse en cephalitis model to measles virus

Grancher N.¹, Venard V.¹, Kedzierewicz F.¹, Ammerlaan W.², Finance C.¹, Muller C.P.², Le Faou A.¹

Ribavirin (RBV) is licensed as aerosol for the treatment of human respiratory syncytial virus and as an oral drug against hepatitis C in combination with 2-interferon. Intravenous RBV is the only available/licensed treatment of hemorrhagic fevers. However, the therapeutic use of RBV is limited by its toxicity, consisting mainly of anemia and teratogenicity. Complexation of RBV with 2- or 2-cyclodextrin (CD) has permitted in vitro a 5-fold and a 2-fold decrease in the 50% inhibitory concentration, respectively with measles virus CAM/RB strain. We are currently developing an animal model to evaluate the benefit of such a complexation in vivo, by using weanling inbred CBA/ca mice (3 to 5 weeks-old), as

² Département d'Immunobiologie, Laboratoire National de Santé, Luxembourg, Luxembourg

Groupe d'Etude des Vecteurs Supramoléculaires du Médicament, Unité Mixte de Recherche UHP-CNRS 7565, Structure et Réactivité des Systèmes Moléculaires Complexes, Université Henri Poincaré, Nancy 1, France

CAM/RB strain induces a fatal encephalitis when inoculated intracranially with 30 µL of CAM/RB suspension. The measles virus burden in brain is determined by real-time quantitative RT-PCR as a function of time. In untreated mice challenged with 1000 PFU, the highest viral titer has been evaluated to be about 5 log. 7 days after challenge. The measles virus has been detected by immunochemistry from brain of infected mice. Colocalization with neurons and glial cells is underway. The LD50 of the complexes of RBV with &-CD at 1:10 ratio is 17 times more toxic than RBV alone, and 1:5 and 1:2 ratio have to be tested. The benefit of complexation of RBV with the native cyclodextrins, previously observed in vitro, will be then investigated. Besides cotton rat, few animal models are available for testing the activity of ribayirin (RBV) against measles virus (MV). The CBA/ca mice serve this purpose as CAM/RB strain induces fatal encephalitis when inoculated intracranially. We are currently developing such a model using weanling inbred CBA/ca mice (3 to 5 weeks old) inoculated intracranially with 30 μL of CAM/RB suspension. Virus replication was detected immunohistochemistrally in neurons from infected mice. The measles virus burden in brain was determined by real-time quantitative RT-PCR. The replication will be evaluated after an immunodepressant treatment. 40 µg/g of RBV solution are administrated intraperitoneally once daily, the treatment beginning one day before the inoculation of the virus. Preliminary results with a challenge of about 200 times the LD50 show a limited but significant reduction in viral titers in brain and a slight delay in lethality. The model will be adaptated using a far smaller challenge (10 times the LD50) to confirm the therapeutic effect. The benefit of complexation of RBV with the native cyclodextrins, previously observed in vitro, will be then investigated.

Nécrologie

André Beissel

né le 19 septembre 1919 et décédé le 22 avril 2004



Le 19 septembre 2004 André Beissel aurait fêté ses 85 ans. Comme Hippocrate symbolise au niveau mondial le personnage médical avec toutes les implications déontologiques contenues dans son serment, André Beissel a toujours été pour nous l'incarnation du médecin idéal pour le Grand-Duché. Lorsqu'après 12 ans d'études médicales, je me suis installé début 1964 comme neurologue au Luxembourg, mon choix est immédiatement tombé sur lui pour me conseiller dans mon démarrage. Il m'a reçu à bras ouverts et m'a tout de suite traité en égal pour me prodiguer des conseils utiles et pratiques, tout en attirant de façon spirituelle

et humoristique mon attention sur les us et coutumes du corps médical luxembourgeois. Nous sommes devenus très vite amis et contrairement à d'autres internistes, qui étaient d'avis que la neurologie fut partie intégrante de la médecine interne, il faisait appel à moi lorsqu'il soupçonna une étiologie neurologique. André était en effet un fin clinicien qui pensa très tôt qu'une bonne médecine était le fruit d'un travail multidisciplinaire.

Fils d'un directeur de l'Arbed, André est né le 19 septembre 1919 à Esch-sur-Alzette et il aurait certainement pu faire une carrière facile dans cette industrie qui dominait alors le Luxembourg. Après des débuts pittoresques à l'Athénée où il redoubla la VII^e parce que, comme il le racontait avec une certaine fierté, ses ambitions d'alors consistaient principalement dans la lecture de l'œuvre intégrale de Karl May!!

Mais il a très vite repris le droit chemin pour réussir le cours supérieur en 1939. Pendant les années difficiles de la guerre il faisait ses études médicales après un bref passage à Innsbruck à Tubingen puis à Munich ensemble avec sa future épouse Louise Wagner dont j'ai retracé la remarquable carrière d'ophtalmologue dans un bulletin antérieur. André se spécialisa en médecine interne à Nancy. Alors que son épouse s'installa à Luxembourg en 1949, il va se perfectionner encore pendant deux ans à Paris où il travaillait dans des services aussi prestigieux que ceux de Jean Hamburger et de Jean Bernard.

En 1951, il s'installa définitivement à Luxembourg et devint très vite un des médecins les plus populaires de la clinique Ste Elisabeth. Il commençait toujours sa journée très tôt le matin et montrait une disponibilité et une gentillesse de cœur spontanée à tous ses malades pauvres ou riches. Promu médecin de la Cour il n'a jamais eu la grosse tête et sa modestie n'avait d'égal que son engagement et son efficacité. Il fut le médecin préféré de la Grande-Duchesse Charlotte pour laquelle il était «un homme absolument adorable».

Pendant de longues années nous avons siégé ensemble au Collège médical dont il est devenu le vice-président. Là aussi il savait mettre les gens à l'aise et les concilier. Chaque fois que nous nous emportions, l'intervention charismatique d'André réussit à calmer les esprits et à nous faire partager sa sérénité. Il fut en effet «l'homme sage» du Collège médical qui inspirait le respect et la confiance. Que ces quelques lignes écrites le jour de son anniversaire témoignent de l'admiration que je vouais à cet homme que j'avais le privilège de compter parmi mes amis

Henri Metz

Nécrologie

Emil Gretsch

né le 22 août 1908 et décédé le 17 juillet 2004

Le docteur Gretsch nous a quittés

Sachant que les mots ne peuvent en rien atténuer ni la tristesse ni la douleur auxquelles doit faire face une famille au moment du grand deuil causé par le décès de leur être le plus cher, je voudrais cependant exprimer à Madame Fanny Gretsch et à Nina Gretsch le sentiment de très grande tristesse ressentie par une large partie de la population luxembourgeoise et le corps médical en particulier.

Notre pays vient de perdre l'un de ses grands hommes, dont le savoir, l'humanité, le bon sens, la générosité, la discrétion, l'honnêteté intellec-



tuelle, l'esprit et la gentillesse légendaire pourront à jamais servir d'exemple aux générations futures et notamment aux générations de médecins.

Il paraît difficile de vouloir résumer même succinctement les activités de cet homme hors pair, qui, à côté de sa vie professionnelle bien comblée, a su compter pendant de longues années parmi l'élite sportive de notre pays avec participation et hautes performances aux jeux olympiques d'escrime de Londres, Helsinki et Melbourne. Membre du comité olympique, membre fondateur et président de la Société de médecine sportive, membre fondateur et président du Panathlon Club Luxembourg, membre du WWF, détenteur du Prix Fair Play etc., il s'est toujours engagé pour des causes nobles souvent difficiles, sachant mettre à profit ses larges connaissances et son esprit de conciliation. Faut-il par ailleurs rappeler que les naissances de notre Grand-Duc actuel et de ses soeurs et frères princiers ont eu lieu en sa présence et sous sa responsabilité en tant que médecin de la Cour et que ses relations privilégiées avec la famille grand-ducale ont perduré jusqu'aux derniers jours de sa vie.

Le docteur Gretsch nous a quittés en grand homme, courageux et lucide, comme il l'a toujours été. Tout le pays, mais en particulier Echternach et ses habitants n'oublieront jamais leur éternellement jeune, dynamique et emblématique «Bub», qui a tant fait pour la région. Personnellement j'ai perdu un ami très chaleureux, inoubliable et absolument irremplaçable.

Georges Arnold

		Second Second
		ĺ
•		
	Community of the Commun	
	TER CANADA	
	774. c () () () () () () () () () (
	in in the second se	
	A Landau Carlo	
	######################################	
		,
		,

Calendrier des conférences et présentations

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

2004

12.05.04	Turtle Key Arts an its work with arts and drama projects aimed at young people with a range of disabilities including Autism and Asperger syndrome par la Princesse Charlotte de Luxembourg (au C.H.L.).
25.05.04	Mechanisms by which cytokines act on the central nervous system par le Prof. Adrian J.Dunn, Louisiana State University Health Sciences Center (Université de Luxembourg).
26.06.04	The impact of Neuroscience on Psychiatry: Rethinking Schizophrenia par le Prof. Joseph T. Coyle, Harvard University Medical School (Université de Luxembourg).
22.09.04	Actualités en Gynécologie 1. La contraception hormonale par voie non-orale 2. La controverse autour des substitutions hormonales par le Prof. Ulysse Gaspard, Hôpital Universitaire Sart-Tilman à Liège, en collaboration avec Janssen-Cilag.
17.10.04	Les Nouveaux Outils de Communication: Nouvelles Drogues? Programme: Paroles de bienvenue par Monsieur le Professeur Pierre Seck, président de la Section des Sciences

- Présentation de la séance par Monsieur le Professeur Jean-Marie Keller, président de l'Académie des Sciences de Lorraine
- Introduction du thème de la multiconférence (Dr Pierre Boyer)
- Qu'est-ce qu'une drogue?
 (Dr Colette Keller-Didier) ~
- Profil-type d'un drogué (Dr Alphonse d'Houtaud)
- Inventaire des nouvelles drogues liées aux NTIC (Dr Pierre Boyer)
- Comment se développe un état de dépendance? (Dr Alphonse d'Houtaud)
- Le téléphone portable (Professeur Claude Perrin)
- Les SMS et la dérive de la langue (Dr Jean-Marie Keller)
- Le langage et les techniques modernes de transmission (Dr Jacques Delivre)
- Une conséquence: la perte progressive de l'écrit et de l'art de rédiger (Dr A. d'Houtaud)
- · La micro-informatique (Dr Pierre Boyer)
- Les jeux vidéos et la télévision (Dr Colette Keller-Didier)
- La vente des téléphones portables: une technique de dealer (Dr Pierre Boyer)
- Pourquoi se drogue-t-on avec ces nouveaux outils de communication?
 (Prof. Claude Perrin)
 Conclusion (Dr Pierre Boyer)
- Questions du public et Vin d'honneur offert par la Ville de Luxembourg.

La multiconférence a été précédée de la signature d'une convention de partenariat entre la Section des Sciences de l'Institut Grand-Ducal et l'Académie Lorraine des Sciences.

Vers une intensification de la coopération transfrontalière entre Académies des Sciences

Alors que la coopération transfrontalière dans la région SAAR-LOR-LUX-PALATINAT-OUEST-WALLONIE, dite encore «Grande Région», existe dans bien des domaines et notamment dans le domaine universitaire grâce e.a. aux accords de coopération et d'équivalence mis au point de 1970 à 1997 par le Centre Universitaire de Luxembourg avec les universités voisines dont les universités de Nancy, la coopération entre académies des sciences reste encore à être intensifiée et officialisée.

Une première démarche dans ce sens a été faite le dimanche 17 octobre 2004 dans le cadre d'une multiconférence portant sur «Les Nouveaux Outils de Communication: Nouvelles Drogues», multiconférence offerte par l'Académie Lorraine des Sciences et organisée par la Section des Sciences de l'Institut Grand-Ducal en coopération notamment avec la Société des Sciences Médicales. Ainsi a été signée sous le haut patronage de l'Ambassade de France à Luxembourg, du Ministère de la Culture, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche et de la Ville de Luxembourg, une convention de partenariat entre la Section des Sciences et l'Académie Lorraine des Sciences. Cette convention prévoit e.a. des conférences organisées alternativement à Luxembourg et à Nancy par les deux institutions signataires. Alors que l'Académie Lorraine des Sciences par quelque six de ses membres, tous professeurs, médecins ou pharmaciens à Nancy, a donné la conférence du 17 octobre dans l'amphithéâtre du Centre Hospitalier de Luxembourg, le professeur Pierre SECK, président de la Section des Sciences de l'Institut Grand-Ducal, fera à son tour une conférence le 18 novembre 2004 à Nancy. Cette conférence intitulée «Gabriel Lippmann, un lauréat lumineux et presque luxembourgeois du Prix Nobel», inaugurera le cycle de conférences 2004/2005 de l'Académie Lorraine des Sciences, conférences traitant pratiquement toutes d'un aspect de la lumière, du fait que la ville de Nancy fêtera en 2005 le 250ième anniversaire de la place Stanislas, place nommée d'après STANISLAS LESZCYNSKI, roi de Pologne et roi de la Lorraine en ce 18ième siècle, le siècle des «Lumières». Il est à noter que l'Académie Lorraine des Sciences regroupe toutes les sciences, dont les sciences médicales et pharmaceutiques. De ce contexte, il y a lieu de réfléchir si la Société des Sciences Médicales, en fait section des sciences médicales de l'Institut Grand-Ducal, ne devrait pas elle-aussi faire une convention de partenariat avec l'Académie Lorraine des Sciences.

Le professeur Pierre Seck, aussi membre de la Société des Sciences Médicales, a été promulguë membre d'honneur de l'Académie Lorraine des Sciences à l'issue de la manifestation du 17 octobre.

(pour le programme des conférences de l'Académie Lorraine des Sciences voir sous http://www.als.uhp-nancy.fr

pour le programme de «Nancy 2005 /le temps des Lumières» voir sous http://www.nancy2005.com)