

BULLETIN de la



SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

Fondé en 1864

1/09

BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales
du Grand-Duché de Luxembourg

1

2009

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

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@hotmail.com

Compte en banque:
Dexia LU14 0024 1014 1150 0000
CCPL LU 1111 0004 4860 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 2009 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg.

Impression: saint-paul luxembourg

Sommaire

- **A case of acute haemolysis with 2 different multi target thyrosine kinase inhhbitors in a patient with renal cancer**
Guy Berchem, Sigrid Dewilde, Philippe Mahassen 7
- **A Cross-cultural Examination of the Relationship between Negative Mood States, Body Image and Eating Disorders**
Anna Brytek-Matera, Lony Schiltz 11
- **Le Syndrome des anticorps antiphospholipides**
V. Chakoutio, F. Ries 27
- **L'analyse de la fidélité inter-juge d'expertises psychiatriques d'assurance invalidité suggère l'intérêt de l'utilisation de guidelines**
Cr. Damsa, E. Adam, C. Lazignac, A. Mihai, D. Stamatoiu. 45
- **The Athlete's foot: the grey zone behind the ankle**
N. van Giffen et al. 57
- **Etats de stress post traumatiques en médecine de premier recours: guides diagnostiques et thérapeutiques à partir d'une étude originale**
N. Miller, C. Lazignac, F. Jecker, M. Zürcher, Cr. Damsa 67
- **C-reactive protein to initiate or withhold antibiotics in acute respiratory tract infections in adults, in primary care: review.**
S. Rausch et al. 79
- **Les publications des médecins à l'étranger** 89
- **Note nécrologique** 101
- **Directions for preparing manuscripts** 103
- **Calendrier des conférences et présentations** 107

A case of acute haemolysis with 2 different multi target thyrrosine kinase inffibitors in a patient with renal cancer

Guy Berchem, Sigrid Dewilde, Philippe Mahassen
Centre Hospitalier de Luxembourg

Guy Berchem, Service d'Héματο-Cancérologie, Centre Hospitalier de Luxembourg, 4, rue Barblé, L-1210 Luxembourg ; tel : +35244112084, fax : +352441215 ; Email : berchem.guy@chl.lu

Haemolysis with 2 multi target TKis in a patient with renal cancer

Keywords: Cancer, Renal cell carcinoma, haemolysis, sunitinib, sorafenib
Abstract.

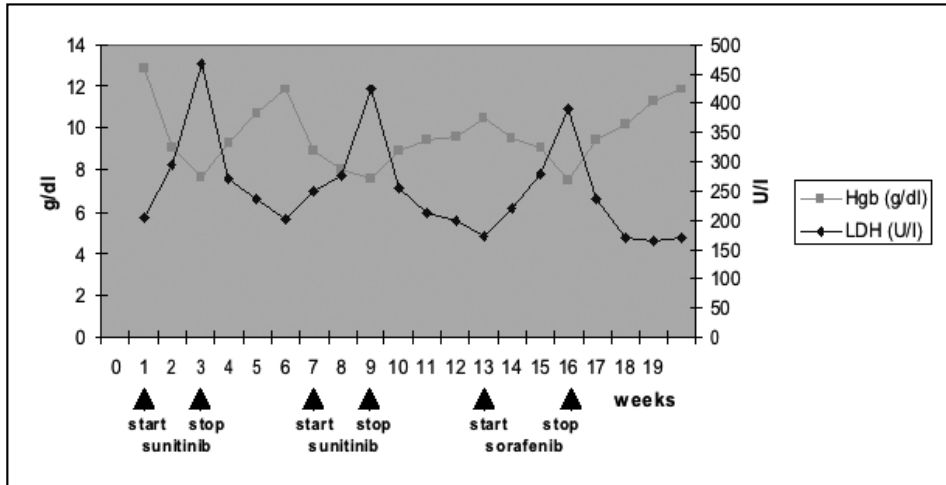
We report the case of a 78-year-old man diagnosed with metastatic renal cell carcinoma developping acute haemolysis under Sunitinib as well as under Sorafenib. This side effect induced a definitive withdrawal from the drugs. As these drugs are used more widely, rare side effects are bound to appear.

Case report.

Multitarget thyrrosin kinase inhibitors (TKI) represent a major advance in the management of renal cell carcinoma (1, 2). We report the case of a 78-year-old man diagnosed with renal cell carcinoma (clear cell subtype) stage pT3 N0 M0 G2 with an R0 resection, 20 years ago. Eight years after surgical resection multiple pulmonary metastases (+/- 1 cm) appeared and remained stable for 10 years until progression. Thoracoscopy showed pathological evidence of metastatic renal cell carcinoma. At the same time, localized prostate adenocarcinoma was diagnosed, leuprolide treatment was initiated and the PSA level went down to normal. The patient had a past history of mild hypertension treated by Atenolol 50 mg and thyroid dysfunction treated by Euthyrox 100 µg.

When the patient was referred to our clinic he had lost 6 kg, (58 kg) and neither his systemic review nor his physical examination were remarkable. We decided to treat the patient with Sunitinib 50 mg, 4 weeks out of 6. At day 0 his blood chemistry and haematological examination were normal. [Bili tot 2,4 mg/dl (42.75 µmol/l); bili. conj. 1,4 (23.94 µmol/l); LDH 205 UI/l; Hb 129, g/l]. Within one week first signs of haemolytic anaemia appeared and within 14 days a florid haemolytic anaemia was seen. (Fig. 1). Conjugated bilirubin never exceeded 1.4

Fig 1.



Hemoglobin and Lactate deshydrogenase levels over time, during Sunitinib and Sorafenib treatments.

mg/dl (23.94 $\mu\text{mol/l}$). Coombs tests remained negative. LDH was elevated (>450 U/l) and haptoglobin low [$<0.07 \text{ g/l}$ ($<0.7 \mu\text{mol/l}$)].

Sunitinib was stopped after 18 days and blood chemistry returned to normal. (Fig. 1). Three weeks later, sunitinib was reintroduced at a dose of 37.5 mg per day and an haemolytic anaemia reoccurred. After 21 days sunitinib was stopped again and the patient recovered completely. One month later sorafenib was started at a dose of 400 mg, twice a day and haemolytic anaemia reoccurred rapidly. This drug was also stopped three weeks later. The patient recovered for the third time. In the meantime a CT-scan showed clear progressive disease. The patient was then treated with bevacizumab and Interferon- α and an objective response was noted after one month of this treatment, haemolytic anaemia did not reoccur. The patient finally died four months later of disease progression without ever having relapsing haemolysis.

Our hypothesis of drug mediated haemolytic anaemia, despite multiple negative direct and indirect coombs tests was strengthened by the fact that no other cause of haemolysis was confirmed (methaemoglobinaemia, glucose 6 phosphate dihydrogenase deficiency, cryoglobulinaemia, antinuclear antibodies).

Discussion.

Although the haemolytic mechanism is not clear, auto-immune haemolytic anaemia remains most probable despite the negative coomb's tests and the careful eli-

mination of all non-immune haemolytic mechanisms. To our knowledge no other case of well-documented auto-immune haemolytic anaemia to sunitinib and/or sorafenib is published, this side-effect has thus to be considered as these drugs will be used more and more often.

References:

1. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24.
2. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-34.

A Cross-cultural Examination of the Relationship between Negative Mood States, Body Image and Eating Disorders

Anna Brytek-Matera¹, Lony Schiltz²

¹ Department of Psychology, University of Silesia, Poland,

² Laboratory of Clinical Psychology, Health Psychology and Art Therapies, Fondation François-Elisabeth, Luxembourg

Abstract:

The present study investigated the relationship between depression and anxiety symptoms, body image and disordered eating behaviours in Polish and French populations. In addition, our study was also designed to explore durability and intensity of depression and anxiety symptoms in both anorexic groups.

Participants were 95 adolescent girls suffering from anorexia nervosa and 95 healthy women. All participants completed the Hospital Anxiety and Depression Scale and Eating Disorder Inventory.

An analysis of variance (ANOVA) indicated that the depression score of Polish anorexic patients was significantly higher than those of French adolescents. Compared with the control group without eating disorders, both anorexic group experienced significantly higher anxiety and depression symptoms. Anxiety and depression levels were found to have increased with the Polish women's age and Body Mass Index. They were independent of the illness duration for both in Polish and French patients suffering from anorexia nervosa. The results of Pearson's correlations show that, in the Polish group, the higher anxiety is, the higher maturity fears and interoceptive awareness are. Furthermore, in the French group, the higher depression is, the higher bulimia, ineffectiveness, interpersonal distrust, interoceptive awareness and maturity fears are.

The results are discussed in terms of the important role of mood and anxiety symptoms in eating disorders.

Key words: depression, anxiety, body image, anorexia nervosa, cross-cultural study

Introduction

About 5% of the teenager and young adult female population are estimated to suffer from eating disorders [1]. Approximately 0.5% of adolescents are diagnosed with anorexia nervosa (AN) and between 1.0 % and 3% with bulimia nervosa

(BN) (APA, 1994, 2000). It appears that binge eating disorders (BED) may oscillate between 1.0% and 3% [2].

The disagreement between Western society's obsession with body shape and thinness ideals and the reality of increasing body weight in the current society causes pervasive dissatisfaction with body shape and weight, resulting in the development of eating disorders as well as disturbances of body image. Internalization of cultural messages about dieting and female beauty (thin-ideal internalization) is causing women to be obsessed over their weight and to be dissatisfied with their bodies (evaluation of negative appearance).

The discrepancies between self-perception of one's body (the actual self) and internalized ideas about it are associated with body dissatisfaction and eating disorders [in 3]³. The greater the discrepancy between perceived shape and internalized ideas, the greater the negative subjective evaluation of one's physical appearance.

Body dissatisfaction is the most immediate or proximal predictor of eating disorders' symptomatology, while body image disturbances are believed to be an important risk factor to the development of anorexia nervosa [5]. Patients with anorexia inaccurately estimate their body size. They overestimate their body size and are more dissatisfied with their body size than participants without eating concerns [6].

The association between body dissatisfaction and depressive symptoms is linked to anorexia nervosa [7], even if the nature of the direction of causality is complex and unclear.

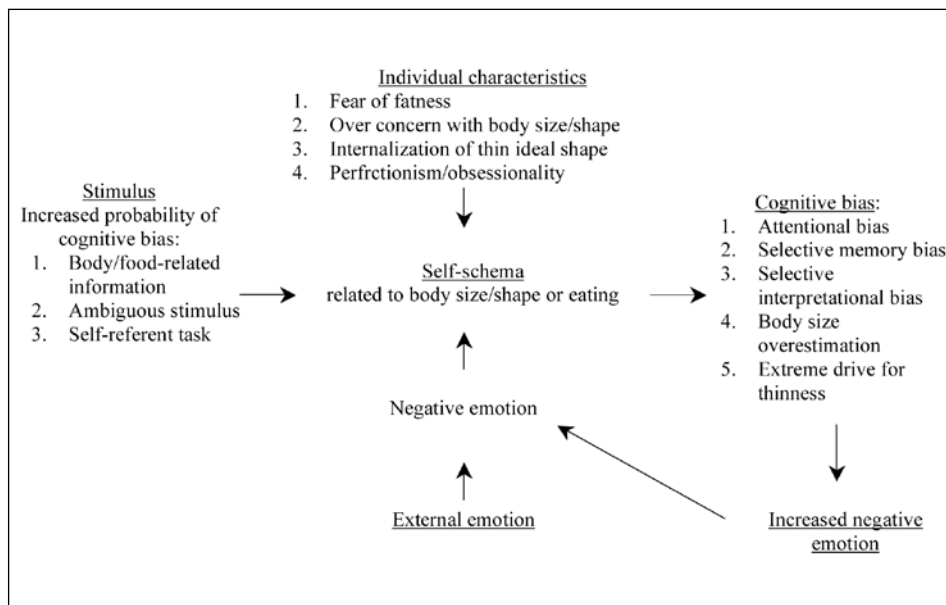
In a cognitive information-processing model for body image⁴ in relation to eating disorders that is described by Williamson et al. [8], authors emphasize that negative body image is likely to induce negative mood states (such as anxiety and depression) and that the presence of a negative mood can activate the body self-schema, leading to cognitive bias and resulting in the exacerbation of body image disturbances. As illustrated in Figure 1, this feedback loop can result in constant distress about body-related information.

Depression is characterised by mood worsening (dejection), loss of interest and joy of life and decrease in life energy [10], whereas, anxiety is defined as a mood state characterized by marked negative affect and somatic symptoms of tension in which a person apprehensively anticipates future danger or misfortune [11].

³ Strauman and Higgins [4] have researched self discrepancies as predictors of chronic emotional distress. They found that people characterized by an actual-ideal discrepancy reported considerable depressive symptoms, but fewer anxiety/paranoid symptoms.

⁴ Paul Schilder was the first researcher to look at body experience within a psychological and sociological framework. He argues [9] that body image is not just a cognitive construct, but also a reflection of attitudes and interactions with others. He defined body image as "*the picture of our own body which we form in our mind, that is to say, the way in which the body appears to ourselves* [9, p.11]. The elements of body image identified by Schilder are: body size estimation (perception), evaluation of body attractiveness (thoughts), and emotions associated with body shape and size (feelings).

Figure 1: Cognitive model for body image in relation to eating disorders by Williamson et al.(2002)



A number of researchers [12-14] have demonstrated that women with established eating pathology (anorexia and bulimia nervosa) tend to have higher levels of depression and anxiety. And in both cases etio pathogenic mechanisms may vary: biological (e.g. depression in affective bi-polar disorder, recurring depression) psychological (depression resulting from anorexia) or multifactor. In people with eating disorders excessive concentration on their own appearance (very frequently dissatisfaction with their shape), a desire to be slim or limiting meals often lead to obsessive and compulsive symptoms and affective disorders in the form of depression or dysphoria.

Women suffering from eating disorders are at risk for long-term psychological and social problems (including depression, anxiety, substance abuse and suicide). Gucciardi et al. [15] announced that in 2000, the prevalence of depression among women who were hospitalized with a diagnosis of anorexia (11.54 %) or bulimia (15.36 %) was more than twice the rate of depression (5.7 %) among the general population of Canadian women. The highest incidence of depression was found in women aged 25 to 39 years for both anorexia and bulimia nervosa.

An increasing number of studies highlighted the co-morbidity between anorexia nervosa and emotional disorders [16, 17], even if the specific nature of the relationship between eating disorders and depression or anxiety is still unknown. The sequence of occurrence of the discussed disorders in relation to ano-

rexia nervosa and bulimia is questionable: do depression and anxiety disorders precede anorexia nervosa or are they secondary to it? This question is debatable.

Research shows [18] that anxiety disorders tend to precede eating disorders and that specific anxiety disorders (e.g. panic disorder, obsessive-compulsive disorder, separation anxiety disorder) seem to be more likely to occur with anorexia nervosa. Fornari et al. [19] have suggested that anxiety could contribute to the onset and maintenance of an eating disorder. Katz [20] points out that, in some cases, affective disorders could represent one of the many risk factors for the development of an eating disorder (ED), and in others, the malnutrition that accompanies eating disorders could result in a state comparable to that of major depression. This author concludes that, when both diagnostic criteria are present, both should be considered. Godart et al. [21] think that the function of eating disorders is to reduce anxiety disorders. Fox and Leung [22] suggested that anorexia nervosa might not serve to reduce anxiety associated with the current stressor or anxiety-provoking situation, but that it might serve to reduce anxiety associated with other concepts important to the individual. Anxiety can be associated with psychosocial tensions like the drive for thinness and for attractiveness, and thus weight-loss behaviour gains functional value by reducing this more general anxiety.

Other researchers claim that depression and anxiety disorders develop secondarily in relation to eating disorders. According to Diehl et al. [23] depression, social phobia and obligatory excessive physical exercise predict anorexic symptomatology. Also, Braun et al. [24] claim that anorexia and bulimia occur before depression and anxiety disorders.

Depression and anxiety disorders coexist (in different forms) with anorexia nervosa in 50%-75% of people [25].

Objective

The main purpose of this research was to examine the relationship between anorexia nervosa and depression or anxiety symptoms in Polish and French populations. In addition, our study aims at exploring other cognitive and behavioural aspects of eating disorders in both anorexic groups.

Method

Participants

The experimental group consisted of 95 adolescent girls suffering from anorexia nervosa⁵ and the control group consisted of 95 healthy girls. The mean age of the women who suffered from anorexia nervosa in French⁶ ($n = 35$) and Polish ($n = 60$) populations was 17.7 years ($SD = 1.3$ years) and 21.7 years ($SD = 2.4$ years),

respectively. The average Body Mass Index (BMI) was 16.5 kg/m² (range 12.6 to 22.0, SD = 2.3) in French anorexic patients and 16.8 kg/m² (range 15.4 to 18.6, SD = 0.8) in Polish anorexic patients. The mean duration of illness in French and Polish populations with anorexia nervosa was, respectively, 2.1 years (SD = 1.4) and 2.8 years (SD = 0.9).

A control group was composed consisting of 57 French “normal” and 60 Polish “normal” female university students, who had never suffered from any eating disorder. The average age of participants who took part in the current study was 19.6 years (SD = 1.0) for the French students and 20.5 years (SD = 1.8) for the Polish students. The mean Body Mass Index was 21.6 kg/m² (SD = 3.0) and 20.6 kg/m² (SD = 2.4), respectively.

An ANOVA showed expected differences across the four groups in age ($F = 36.2$, $p < .001$) and BMI ($F = 60.86$, $p < .001$). As expected, the anorexic patients had a significantly lower weight (Body Mass Index) ($p < .001$) than the control group. In addition, an ANOVA showed differences across the two groups suffering from anorexia nervosa ($F = 5.24$, $p < .01$). The Polish patients had been suffering longer from the illness than the French anorexic patients ($p < .01$.)

Psychometric scales

The dimensional representation of mood was evaluated using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) by Zigmond and Snaith [26]. In our study, we also applied the Eating Disorder Inventory by Garner et al. [27].

⁵ All patients met the criteria for anorexia nervosa from the *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th edition, text rev.) (DSM-IV-TR; American Psychiatric Association [APA], 2000) based on standardized testing and structural clinical interviews.

Diagnostic criteria for anorexia nervosa are:

1. Refusal to maintain body weight at or above a minimally normal weight for age and height (e.g., weight loss leading to maintenance of body weight less than 85% of that expected; or failure to make expected weight gain during period of growth, leading to body weight less than 85% of that expected).
2. Intense fear of gaining weight or becoming fat, even though underweight.
3. Disturbance in the way in which one's body weight or shape is experienced, undue influence of body weight or shape on self-evaluation, or denial of the seriousness of the current low body weight.
4. In post menarcheal females, amenorrhea (i.e., the absence of at least three consecutive menstrual cycles). A woman is considered to have amenorrhea if her periods occur only following hormone (e.g., estrogen, administration).

⁶ This part of the research was supervised by Professor Elisabeth Spitz, Laboratoire de Psychologie des Universités Lorraines - 2LP- EA 4165, Equipe de Psychologie de la Santé, Université Paul Verlaine – Metz.

The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

The HADS is a brief self-assessment questionnaire constructed in order to evaluate the levels (states) of anxiety and depression among medical outpatients. Questions related to anxiety are marked by an “A” (HADS-A) while those related to depression are marked by a “D” (HADS-D). The two subscales are independent from each other. They are valid measures of severity of the emotional disorder. The HADS consists in 14 items (7 for each subscale). Each item has to be answered by the patient on a four point (0-3) response category; thus the possible scores range from 0 to 21 for anxiety and 0 to 21 for depression. An analysis of scores, in relationship with severity of symptoms, showed that a score of 0 to 7 for either subscale could be regarded as being in the normal range, a score of 8 to 10 being just suggestive of the presence of the respective morbid state and a score of 11 or higher indicating probable presence (“caseness”) of the psychopathology. Subsequent expertise allowed a division of each mood state into four ranges: normal, mild, moderate and severe. The items do not include physical indicators of psychological distress such as headache or weight loss, which could result in false positive responses.

Eating Disorder Inventory (EDI)

In order to assess psychological and behavioural traits common in anorexia and bulimia nervosa, the Eating Disorder Inventory by Garner et al. (1983) was also used. The EDI is a 64-item self-report measure, validated on both clinical and non clinical populations [27]. This measure is an internationally widely used questionnaire with good reliability. Internal consistency coefficients ranging from .83 to .93 and test-retest reliability coefficients ranging from .85 to .95 have been reported for the eight scales. Respondents are asked to indicate whether each item applies to them on a 6-point scale ranging from “always” to “never”.

The EDI contains eight scales. The Drive for Thinness scale has 7 items, gathering information about restrictive tendencies, preoccupation with weight, and the individual’s entrenchment in an extreme pursuit of thinness. The Bulimia scale has 7 items and measures cognitive and behavioral aspects of binge-eating. This scale indicates the tendency towards episodes of uncontrollable overeating and may be followed by the impulse to engage in self-induced vomiting. The Body Dissatisfaction scale has 9 items, assessing dissatisfaction with overall shape and size, evaluating different parts of body: e.g. hips, buttocks. The Ineffectiveness scale has 10 items and includes statements about inadequacy, worthlessness and lack of control over life. The Perfectionism scale includes 6 items that convey the need for superiority of personal achievements. The Interpersonal Distrust scale has 7 items and measures feelings of distrust and alienation concerning close relationship. The Interoceptive Awareness scale has 10 items and relates to one’s ability (or lack of confidence) to recognize, identify and respond to emotions and sensations of hunger or satiety. Maturity Fears scale has 8 items and indicates concerns about

growing older (one's wish to retreat to the security of the preadolescent years) and the desire to remain in the security of childhood.

Higher scores indicate greater levels of eating pathology.

Results

Data collected in research were processed by statistical procedures included in the SPSS software version 12.0 (2004). To check the significance of differences between the examined groups, the ANOVA analysis of variance was used. The next stage of research consisted in establishing Pearson's r-correlation coefficients between symptoms of depression and anxiety, and cognitive behavioural aspects of eating disorders. A significance level (p) of .05 (two-tailed) was assumed.

The results revealed significant differences between the anorexic and control groups in average values of anxiety and depression symptoms. For Polish women with anorexia nervosa, the level of depression is significantly higher in comparison with the French patients ($p < .01$). The Polish patients reported significantly more symptoms of anxiety ($p < .001$) and depression ($p < .001$) than the control group without an eating disorder. French anorexic patients also experienced significantly more anxiety ($p < .01$) and depression ($p < .01$) symptoms than French healthy students (table 1).

Table 1: Comparisons on the HADS for patients with anorexia and control groups

HADS	PpAN (n = 60)		FpAN (n = 35)		PCG (n = 60)		FCG (n = 57)		F value	PpAN v FpAN	PpAN v PCG	FpAN v FCG
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD		p	p	p
	Anxiety	13.0	5.3	12.6	3.8	9.6	4.1	10.2		4.4	7.10	.70
Depression	9.7	6.5	7.0	3.7	4.0	3.2	4.0	3.0	18.85	.01	.001	.01

Note: PpAN = Polish anorexic patients; FpAN = French anorexic patients; PCG = Polish control group; FCG = French control group; PpAN v FpAN = Polish anorexic patients versus French anorexic patients; PpAN v PCG = Polish anorexic patients versus Polish control group; FpAN v FCG = French anorexic patients versus French control group.

The ANOVA analysis of variance showed statistically significant differences between cognitive behavioural aspects of eating disorders in the examined groups. Mean scores for particular groups are presented in table 2.

Table 2: Comparisons on EDI Scale for patients with anorexia and control groups

Eating Disorder Inventory	Polish anorexic patients		French anorexic patients		Polish control group		French control group		PpANv FpAN	PpAN v PCG	FpAN v FCG
	M	SD	M	M	M	SD	M	SD	p	p	p
Drive for thinness	12.98	4.08	12.02	5.28	2.75	3.81	4.35	4.21	.583	.001	.001
Bulimia	1.15	1.43	1.17	1.87	1.40	2.18	1.46	1.07	.860	.428	.987
Body dissatisfaction	17.56	7.02	7.74	4.34	7.35	6.67	3.97	3.27	.001	.001	.002
Ineffectiveness	10.97	5.43	8.97	5.95	2.78	3.58	2.98	3.64	.105	.001	.001
Perfectionism	7.95	4.23	7.74	4.34	5.46	4.30	4.87	4.49	.882	.002	.005
Interpersonal distrust	2.83	3.95	3.31	4.45	2.61	3.38	0.53	1.04	.523	.549	.001
Interoceptive awareness	9.78	6.44	10.05	5.68	2.10	2.94	4.50	5.05	.763	.001	.001
Maturity fears	4.06	3.53	2.92	3.85	3.73	2.33	2.69	3.76	.829	.497	.091

The scores on the subscale Body Dissatisfaction was significantly higher for the Polish anorexic group than the French patients ($p < .001$). Compared with the healthy students, both groups with anorexia nervosa showed a significantly higher drive for thinness, body dissatisfaction, ineffectiveness, perfectionism and interoceptive awareness. In addition, the French anorexic patients reported significantly higher scores of interpersonal distrust than the control group ($p < .001$).

We have found several correlations between body dissatisfaction and cognitive and behavioral determinants of eating disorders (table 3). Body dissatisfaction is linked to bulimia only in the two Polish groups, it is linked to ineffectiveness in women suffering from anorexia, but not in healthy controls, and it is linked to interpersonal distrust in the two clinical groups as well as in Polish controls.

Table 3: Correlations between body dissatisfaction and cognitive and behavioral determinants of eating disorders in clinical groups and control groups

Cognitive and behavioral determinants of eating disorders	PpAN	FpAN	PCG	FCG
	Body dissatisfaction			
Drive for thinness	.71 **	.47 **	.61 **	.52 **
Bulimia	.36 **	.00	.52 **	.15
Ineffectiveness	.57 **	.43 **	.25	.14
Perfectionism	.08	.16	.22	.17
Interpersonal distrust	.57 **	.67**	.33 **	.03
Interoceptive awareness	.55 **	.31	.46	.18
Maturity fears	.32 *	.18	-.09	.12

* $p < .05$, two-tailed Pearson's correlation ** $p < .01$, two-tailed Pearson's correlation

To evaluate the durability of anxiety and depression disorders in anorexia nervosa, the interrelation between the average results of these subscales was checked along with age, Body Mass Index and the duration of illness. Table 4 shows the statistically significant Pearson's correlation.

Table 4: Correlations between the HADS subscales and scores of age, BMI and duration of illness for the clinical groups

HADS	PpAN	FpAN	PpAN	FpAN	PpAN	FpAN
	Age		Body Mass Index		Duration of illness	
Anxiety	.61 **	.17	.25 *	-.22	.13	-.03
Depression	.62 **	.07	.31	-.17	.05	-.03

* $p < .05$, two-tailed Pearson's correlation. ** $p < .01$, two-tailed Pearson's correlation.

In the clinical Polish group, anxiety and depression were significantly associated with age and Body Mass Index, but not with duration of illness. However, none of these associations approached significance among the French anorexics.

To explore depression intensity and anxiety symptoms in both anorexic groups, the interrelation between the mood disorders was checked along with the different behavioural and psychological traits common in eating disorders. In the Polish group, the higher anxiety is, the higher interoceptive awareness ($r = .450$; $p < .01$) and maturity fears ($r = .406$; $p < .05$) are. Furthermore, in the French group, the higher depression is, the higher ineffectiveness ($r = .573$; $p < .01$), maturity fears ($r = .476$; $p < .01$), interpersonal distrust ($r = .424$; $p < .05$), interoceptive awareness ($r = .423$; $p < .05$) and bulimia ($r = .410$; $p < .05$) are.

Discussion

The study asked the question whether or not there are differences within anxiety and depression symptoms between groups of anorexic patients of different nationalities and whether or not there are differences within scores of anxiety and depression disorders between groups with anorexia nervosa and healthy groups. We found significant differences across two diagnostic groups of patients with anorexia nervosa and people without any eating disorder. Polish anorexic patients scored significantly more on the depression scale than the French anorexic patients. Confirming our expectations, we found that, compared to the controls, both groups of adolescent girls who suffered from anorexia nervosa reported significantly more symptoms of anxiety and depression.

Other studies have also demonstrated a link between anorexia nervosa and emotional disorders. Grubb et al. [28] compared anorexic patients with healthy women, finding that the clinical group had significantly higher depression and anxiety symptoms. Holtkamp et al. [29] found that higher levels of depression, anxiety, and obsession were present in a sample of adults who had recovered from anorexia

nervosa for three years compared to a matched healthy control group. These studies suggest that emotional disorders are factors supporting eating disorders.

Polish patients with anorexia nervosa presented a higher level of depression than the French group. The mood symptoms in the group of the French patients may be explained by family factors, i.e. disadvantageous family situations. In the research conducted by the author [30], the female patients achieved low scores in the area of family life. Disorders related to the bonds with the nearest relatives (blurring borders inside the family, stiff patterns of functioning, weak autonomy of family members) prevent women from expressing their feelings and emotional states because they are afraid that revealing them may cause lack of understanding (including neglect) in family members. It may be claimed that symptoms of depression in French patients were higher due to the lack of emotional communication in the family.

Differences in the level of depression of the examined patients with anorexia nervosa may result from different styles of upbringing in Poland and in France. Factors related to the later period of separation from parents as well as those which are determined by the dependent style of upbringing in Polish families may cause higher emotional instability (characterised by escalation of negative feelings), a sense of submission as well as the lack of responsibility for one's behaviour and activities. French patients are brought up in conditions facilitating the separation from the family. Apart from social and cultural factors, an important role may be played by disorder duration (in the Polish group 2.8 years while in the French group 2.1 years).

In comparison with the two control groups, both groups of patients with anorexia nervosa were characterised by a significantly higher drive for thinness, body dissatisfaction, inability to control one's own life (ineffectiveness), perfectionism, distrust in interpersonal relations and awareness of one's own body, which is consistent with previous research [12, 31].

Body image problems are related to eating disorders. An extreme concern with shape and weight, sometimes referred to as a fear of fatness or drive for thinness, appears to be central to anorexia nervosa [32]. Body image dissatisfaction is a central component of the desire to be thinner. Sands [33] underlines that drive for thinness was associated with a number of problems in the self-schema of eating disordered individuals, including poor body image, low self-concept and self-beliefs, and social phobia.

Brytek-Matera [34] could show that, in the clinical sample of female adolescents suffering from anorexia, the drive for thinness was dependent on the cognitive and behavioral determinants (such as body dissatisfaction, interoceptive awareness, bulimic behaviour, interpersonal distrust, maturity fears, perfectionism), anxiety and depression symptoms, as well as general and familial self-esteem.

Internalization of unattainable cultural and societal norms for thinness has a big impact on women's body satisfaction [35] It appears most directly related to body image disturbance [36].

The data of Polish individuals with eating disorders displayed development of anxiety symptoms along with interoceptive awareness and maturity fear. In addition, in French patients, symptoms of depression were dependent on bulimia, distrust in interpersonal relations, ineffectiveness, interoceptive awareness and maturity fears. The relation between bulimic behaviour and depression symptoms is a frequent topic for research. Results of the research conducted by Katzman and Wochlik [37] prove that depression positively correlates with bulimic behaviour and the drive for thinness. Distrust in interpersonal relations (defensive attitude towards other people) also significantly influences experiencing unpleasant emotions. Due to the fact that people with eating disorders are characterised by heavy social dependency (need for social approval, attracting people's attention), staying always in close relationships with other people may indicate a tendency towards mood disorders. Since girls with anorexia nervosa display high sensitivity to social criticism, any disapproval, negative judgement or other people's opinion cause reactions of fear or depression [38]. On the other hand, keeping their distance in social situations may result from a perception of the surroundings as hostile, aggressive or egocentric. A negative vision of other people may be the effect of using destructive, defence mechanisms of projection by people with a negative image of themselves [39]. Distorting social reality, these mechanisms may intensify interpersonal conflicts and thus emotional and social isolation. An inability to control one's own life as well as a lack of awareness of stimuli coming from one's own body may cause long-lasting depression. In patients with anorexia nervosa and bulimia, cognitive processes are significantly disordered. According to Laessle et al. [40], they influence the development and continuity of depression. Bruch [41] claims that girls with eating disorders have an unrealistic picture of their body and are not able to recognise correctly physical sensations (esp. those related to hunger and satiety), they also have a sense of ineffectiveness of their own activity. Lask and Bryant-Waugh [42] suggest that patients with anorexia nervosa perceive their psychic activity only as secondary to other people's demands or that they feel subordinate to the requirements of the situation, which leads to the loss of awareness of their own needs and thoughts and the inability to recognize signals coming from their own body. In Polish and French patients with symptoms of anorexia, anxiety and depression were related to a fear of maturity. While explaining the pathogenesis of anorexia nervosa, authors often emphasise an unconscious refusal to be an adult and having a woman's body. Supporters of psychoanalysis attribute to anorexia a symbolic meaning indicating deeply hidden conflicts. Girls deny their own sexuality and, as a result, attempt to deprive themselves of outer female features. This leads to an assumption that the cause for the disorder may lie in a fear or reluctance to become an adult woman or, at least, uncertainty related to one's own possibilities of being a woman and living

up to sexual and procreational consequences of this role [43]. People with eating disorders are characterized by a negative attitude to sex and, as a result by problems with their perception and integration of their own sexuality (giving up sex in anorexia nervosa and having numerous sexual experiences in bulimia).

In this study we also examined the durability of anxiety and depression symptoms in anorexia nervosa. The symptoms of anxiety and depression were positively related to Polish patients' age and Body Mass Index. Anorexic adolescent girls who concentrated on their shape and ipso facto on their body image had more symptoms of anxiety and depression.

Our research suggests that symptoms of anxiety and depression play an important role in eating disorders and may be a possible factor in the development and maintenance of anorexia nervosa. Similarly, negative emotions (such as depression and anxiety) and markedly low self-esteem [44] are prominent accompanying features of eating disorders, and seem to be virtually invariant maintaining factors. Improving body satisfaction might be a central aim of psychotherapy with people suffering from a lack of self-esteem, eventually preventing their evolution towards eating disorders.

References

1. Kreipe RE., Mou, SM. Eating disorders in adolescents and young adults. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2000; 27: 101-124.
2. Thomson JK, Kinder B. Eating disorder. In M Hersen, S Turner (eds.), *Handbook of adult psychopathology* (4th ed.). New York: Plenum Press; 2003, 555-582.
3. Espina A, M. Asunción Ortego M, Ochoa de Alda I, Aleman A, Juaniz M. Body shape and eating disorders in a sample of students in the basque country: a pilot study. *Psychology in Spain* 2002; 6(1): 3-11.
4. Strauman TJ, Higgins ET. Self-discrepancies as predictors of vulnerability to different syndromes of chronic emotional distress. *J Pers* 1988; 56: 685-707.
5. Garner DM. Body image and anorexia nervosa. In TF Cash, T Pruzinsky (eds.), *Body image: a handbook of theory, research, and clinical practice*. New York: Guilford Press; 2002, 295-303.
6. Holder MD, Keates J. Size of drawings influences body size estimates by women with and without eating concerns. *Body Image* 2006; 3(1), 77-86.
7. Stice E, Hayward C, Cameron RP, Killen JD, Taylor CB. Body image and eating disturbances predict onset of depression among female adolescents: a longitudinal study. *J Abnormal Psychol* 2000;109: 438-444.

8. Williamson DA, Stewart TM, White MA, York-Crowe E. (2002). An information-processing perspective on body image. In TF Cash, T Pruzinsky (eds.), *Body image: a handbook of theory, research, and clinical practice*. New York: Guilford Press; 2002, 47-54.
9. Schilder P. *The image and appearance of the human body*. New York: International Universities Press; 1950.
10. World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnosis Guidelines*. Geneva: WHO; 1992.
11. Durand VM, Barlow DH. *Abnormal Psychology: an introduction*. Brooks/Cole: Pacific Grove; 1997.
12. Iniewicz G. Depresja u dziewcząt chorych na anoreksję psychiczną. *Psychotherapia* 2004; 1: 5-11.
13. Brytek A. Contribution des modèles sur l'autorégulation du comportement dans la compréhension des troubles alimentaires. Perspectives interculturelles. Unpublished doctoral thesis. Metz: Université Paul Verlaine – Metz; 2005.
14. Meehan KG, Loeb KL, Roberto CA, Attia E. Mood change during weight restoration in patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2006; 39: 587-589.
15. Gucciardi E, Celasun N, Ahmad F, Stewart DE (2004). Eating disorders. *BMC Women's Health* 2004; 4 (suppl. 1): S21, from <http://www.biomedcentral.com/1472-6874/4/S1/S21>
16. Fairburn CG, Harrison PJ. Eating disorders. *Lancet* 2003; 361: 407-416.
17. Kaye WH, Bulik CM, Thornton L, Barbarich N, Masters K. Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2215-2221.
18. Bulik CM, Sullivan PF, Fear JL, Joyce PR. Eating disorders and antecedent anxiety disorders: a controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96: 101-107.
19. Fornari V, Kaplan M, Sandberg DE, Matthews M, Skolnick N, Katz J. Depressive and anxiety disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord* 1992; 12: 21-29.
20. Katz JL. Eating disorders and affective disorder: relatives or merely chance acquaintances? *Compr Psychiatry* 1987; 28: 220-228.
21. Godart NT, Perdereau P, Jeammet P, Flament MF. Comorbidité et chronologie d'apparition des troubles anxieux dans les troubles du comportement alimentaire. *Annal Médico-Psychol* 2003; 161: 498-503.

22. Fox AP, Leung N. The role of existential anxiety in anorexia nervosa. Somerset and Wessex Eating Disorders Association; 2004 from <http://www.swedauk.org/disorders/eanx.htm>
23. Diehl SN, Jonhson CE, Rogers RL, Petrie TA. Social physique anxiety and disordered eating: what's the connection? *Addict Behav* 1998; 23: 1-6.
24. Braun DL, Sunday SR, Halmi KA. Psychiatric comorbidity in patients with eating disorders. *Psychol Med* 1994; 24: 859-867.
25. Halmi KA. Eating disorder. In BJ Sadock, VA Sadock (eds.), Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (7th edition, vol. 2). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000, 1663-1677.
26. Zigmond A, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 6: 361-370.
27. Garner DM, Olmsted MP, Polivy J. The Eating Disorder Inventory: a measure of cognitive-behavioral dimensions of anorexia nervosa and bulimia. In PL Darby, PE Garfinkel, DM Garner, DV Coscina (eds.), *Anorexia nervosa: recent developments in research*. New York: Alan R. Liss; 1983, 173-184.
28. Grubb HJ, Sellers MI, Waligroski K. Factors related to depression and eating disorders: self-esteem, body image, and attractiveness. *Psychol Rep* 1993; 72: 1003-1010.
29. Holtkamp K, Müller B, Heussen N, Remschmidt H, Herpertz- Dahlmann B. Depression, anxiety, and obsessiveness in long-term recovered patients with adolescent onset anorexia nervosa. *Eur Child Adolesc Psychiatr* 2005; 14: 106-110.
30. Brytek-Matera A. Détermination des facteurs prédictifs de l'anorexie mentale et de la boulimie nerveuse: une étude interculturelle. *Bull Soc Sci Med* 2008; 1: 91-109.
31. Espelage DE, Quittner AL, Sherman R, Thompson R. Assessment of problematic situations and coping strategies in women with eating disorders: initial validation of a Situation-Specific Problem Inventory. *J Psychopathol Behav Assess* 2002; 22: 271-297.
32. Anderson DA, Lundgren JD, Shapiro JR, Paulosky CA. Assessment of Eating Disorders. *Behav Modif* 2004; 28(6): 763-782.
33. Sands R. Reconceptualization of body image and drive for thinness. *Int J Eat Disord* 2000; 28: 397-307.
34. Brytek-Matera A. (2008). „Otyłe” ja pacjentek z anoreksją – dążenie do posiadania szczuplej sylwetki [„Obese” self in patients with anorexia nervosa – drive for thinness]. Abstracts book of 33th Congress of Polish Psychological Association: “Live worthily ...”, 213-214.

35. Thompson JK, Heinberg LJ, Altabe M, Tantleff-Dunn S. *Exacting beauty: theory, assessment, and treatment of body image disturbance*. Washington, DC: American Psychological Association; 1999.
36. Thompson JK, Stice E. Thin-ideal internalization: mounting evidence for a new risk factor for body image disturbance and eating pathology. *Curr Dir Psychol Sci* 2001; 10: 181-183.
37. Katzman MS, Wolchik SA. Bulimia and binge eating in college women: A comparison of personality and behavioral characteristics. *J Consult Clin Psychol* 1984; 52: 423-428.
38. Mikołajczyk E, Samochowiec J, Smiarowska M, Syrek Sz. Analiza wymiarów temperamentu i charakteru u dorosłych kobiet z zaburzeniami odżywiania się. *Psychiatr Pol* 2004; 6: 1043-1054.
39. Pawłowska B, Chuchra M, Masiak M. Obraz siebie a obraz innych ludzi w percepcji pacjentek chorych na jadłowstręt psychiczny. *Psychiatr Pol* 2004; 6: 1019-1030.
40. Laessle RG, Wittchen HU, Fichter MM, Pirke KM. The significance of subgroups of bulimia and anorexia nervosa: lifetime frequency of psychiatric disorders. *Int J Eat Disord* 1989; 8: 476-482.
41. Bruch H. Perceptual and conceptual disturbances in anorexia nervosa. *Psychosom Med* 1962; 24:187-194.
42. Lask B, Bryant-Waugh R. Early-onset anorexia nervosa and related eating disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 1992; 33: 281-300.
43. Popielarska A, Muffczyńska-Kotowska M. Jadłowstręt psychiczny - anorexia nervosa. In A Popielarska, M Popielarska (eds.), *Psychiatria wieku rozwojowego*. Warszawa: PZWL; 2000, 105-112.
44. Schiltz L, Brytek-Matera A (in press). Stratégies d'ajustement et mécanismes de défense dans les troubles du comportement alimentaires. Résultats d'une étude exploratoire à méthodologie quantitative et qualitative intégrée. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 57(1).

Le Syndrome des anticorps antiphospholipides

V. Chakoutio *, F. Ries **

* Service de Cardiologie, Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL),
4, rue E. Barblé L-1210 Luxembourg

** Service d'Héмато-Cancérologie, Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL),
4, rue E. Barblé L-1210 Luxembourg, ries.fernand@chl.lu

Le Syndrome des anticorps antiphospholipides (SAP) correspond à une manifestation auto-immune (2) définie par deux composantes majeures :

- La présence dans le plasma d'au moins un anticorps connu comme étant un anticorps antiphospholipide (APL).
- La survenue d'au moins une manifestation clinique sur une liste de manifestations potentielles, dont les plus fréquentes sont les thromboses artérielles ou veineuses, les fausses-couches à répétition ou une thrombocytopénie.

Comme le montre notre cas clinique, il est important de ne pas perdre de vue cette pathologie, qui n'est pas si rare et dont les implications thérapeutiques ne sont pas anodines.

Résumé

Un Syndrome des Anticorps anti Phospholipides (SAP) a été diagnostiqué chez une jeune patiente hospitalisée pour embolie pulmonaire massive bilatérale, à partir d'un thrombus intra-auriculaire droit.

Le (SAP) est une maladie auto-immune définie par la présence dans le plasma d'au moins un anticorps (Ac) connu comme étant un anticorps anti phospholipide (APL), et la survenue d'au moins une manifestation clinique dont les plus fréquentes sont les thromboses artérielles et veineuses, les fausses-couches à répétition ou une thrombocytopénie.

La prévalence du SAP est de 2% dans une série de patients de médecine interne. L'âge moyen au diagnostic de SAP est de 42ans.

La pathogenèse du SAP associé à des manifestations cliniques semble résulter d'une variété d'effets des APL sur les voies de la coagulation ; mais le mécanisme par lequel les APL agissent sur ces voies n'est pas complètement compris.

Le SAP peut être primaire ou secondaire à une maladie sous-jacente.

La thrombose est la manifestation clinique la plus fréquente du SAP. Elle peut atteindre plusieurs organes en même temps, donnant une défaillance multi organique : c'est le SAP catastrophique.

Le traitement est le même, que le SAP soit primaire ou secondaire. Il est surtout symptomatique, et consiste à prévenir l'apparition ou la récurrence des thromboses à court et à long terme par l'utilisation d'aspirine et/ou d'un anticoagulant. Un traitement à visée immunologique est possible, mais son efficacité à long terme n'est pas prouvée.

La mortalité varie en fonction de l'étiologie et des manifestations cliniques. Elle est de 50% en cas de SAP catastrophique et ce, malgré le traitement.

Mots-clés : SAP, SAP catastrophique, thrombose, anticoagulation, anticorps anti phospholipides, anticorps anticardiolipine, anticorps antibeta 2glycoprotéine 1, anticoagulant lupique.

Abstract:

An Antiphospholipid syndrome (APS) was diagnosed in a patient who had massive pulmonary embolisation from a right atrial thrombus.

The (APS) is an autoimmune disease defined by the presence in the serum of at least one type of autoantibody known as antiphospholipid antibody (aPL) and the occurrence of at least one clinical feature from a list of potential disease manifestations, the most common of which are venous or arterial thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia.

The prevalence of APS in a series of patients from internal medicine is 2 percent. The mean age at diagnosis is 42 years.

The pathogenesis of APS associated with clinical manifestations seems to result from a variety of effects of aPL on coagulation pathways, but the exact mechanism of action of aPL on these pathways is not completely understood.

The APS can be primary or secondary to a disease.

Thrombosis is the most frequent clinical manifestation of APS. It involves many organs, resulting in multiorgan failure: this is the catastrophic APS.

The treatment is the same whether the APS is primary or secondary. It is mainly symptomatic and consists in the prevention of thrombosis at short and long term by using aspirin and/or anticoagulants. Immunomodulating treatment can be offered but its efficiency at long term is unproven.

The mortality varies according to the etiology and the clinical manifestations. The mortality rate is 50 percent in catastrophic APS, despite treatment.

Key words: antiphospholipid syndrome (APS), catastrophic APS, thrombosis, anticoagulation, antiphospholipid antibody, anticardiolipin antibody, antibeta2glycoprotein-1 antibody, lupus anticoagulant.

Cas Clinique

Il s'agit d'une patiente âgée de 18 ans qui s'est présentée au service des urgences d'un hôpital voisin en raison d'une oppression thoracique et d'une dyspnée progressivement croissantes. Ces symptômes sont apparus 8 jours auparavant et ce, 6 semaines après son retour d'un voyage au Portugal réalisé en voiture et 8 semaines après le début d'un traitement contraceptif oral.

Cette patiente a comme antécédents des infections urinaires à répétition, ainsi qu'une résection de polypes nasaux ; elle ne fume pas et ne consomme pas d'alcool. Sa mère et sa sœur ont fait chacune une fausse-couche.

L'examen clinique à l'admission objective une tension artérielle à 100/60 mmHg, une fréquence cardiaque à 140 battements par minute, une fréquence respiratoire à 35 par minute, ainsi qu'une saturation artérielle en oxygène à 94% à l'air ambiant. La patiente est apyrétique.

L'auscultation cardiaque n'objective pas de souffle, ni de frottement, ni de galop. A l'auscultation pulmonaire, il y a une hypoventilation basale gauche tandis que le murmure vésiculaire est bien audible au champ pulmonaire droit. Il n'y a pas d'œdème, ni de rougeur, ni de chaleur aux deux membres inférieurs. L'examen neurologique est normal.

Le bilan biologique met en évidence une hyperleucocytose à 18460/mm³ avec prédominance de neutrophiles, une thrombopénie à 55000 /mm³, un syndrome inflammatoire modéré avec une CRP à 63 mg/l (N<5).

Il y a un APTT allongé à 73sec (N <45 sec), une augmentation des D-dimères à 4583ng/ml (N : 68-494) et des LDH à 815 UI/l (N<215).La fonction rénale, l'ionogramme et l'enzymologie hépatique sont normales.

La gazométrie artérielle à l'air ambiant montre une hypocapnie à 29mmHg et une hypoxémie relative à 75mmHg.

L'électrocardiogramme met en évidence une tachycardie sinusale à 140 battements par minute.

L'échographie cardiaque avec doppler par voie transthoracique objective une bonne fonction ventriculaire gauche, une absence de dilatation des cavités droites, une insuffisance tricuspидienne modérée et une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) à 45 mmHg.

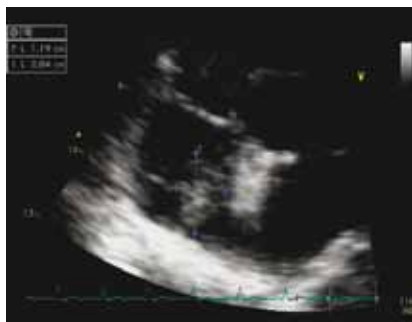
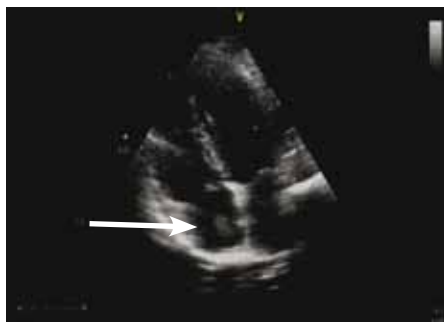
La radiographie thoracique met en évidence une opacité basithoracique gauche.

Un angioscanner thoracique est réalisé et montre la présence d'embolies pulmonaires centrales massives bilatérales, intéressant l'artère lobaire inférieure gauche, avec deux foyers d'infarctissement. A droite, embole massif au niveau de l'artère lobaire inférieure et de l'artère lobaire moyenne, d'allure subocclusive, sans image d'infarctissement en périphérie.

Face à ce tableau, la patiente est admise dans le service des soins intensifs de cet hôpital. Entretemps, un écho-doppler veineux des membres inférieurs montre l'absence de thrombose veineuse profonde à ce niveau.

Au jour 0 (jour de l'admission), une héparinothérapie par Tinzaparine sodique à dose thérapeutique est instaurée, associée à un alitement strict.

Sous ce traitement, la patiente devient moins symptomatique et garde de bons paramètres vitaux, raison pour laquelle elle est transférée dans le service de soins normaux au jour 6, et une anticoagulation par acénocoumarol est débutée. Au jour 7, la patiente se plaint d'une vive douleur thoracique gauche, liée à la respiration. Un scanner thoraco-abdominal est réalisé et met en évidence des images d'embolie inchangées par rapport au premier scanner thoracique et la présence d'un élément endoluminal au niveau de l'oreillette droite. Il n'y a pas de masse pelvienne, ni de thrombose ilio-cave, Une échographie cardiaque par voie transthoracique suivie d'une échographie cardiaque par voie transoesophagienne confirment la présence d'une masse d'allure thrombotique de 12 x 20mm, nichée sur le toit de l'oreillette droite, à l'abouchement de la veine cave supérieure (Images ci-dessous) ; cette masse est anfractueuse et flottante. Il n'y a pas de masse visible dans la veine cave supérieure qui reste perméable ; il n'y a pas de dilatation des cavités droites. Malgré une courbure septale aplatie, la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) est à 27mmHg. Il n'y a pas de foramen ovale perméable.



Au jour 9, la patiente est transférée dans le service de réanimation chirurgicale cardio-vasculaire de notre hôpital en vue d'une éventuelle sanction chirurgicale.

Vu la stabilité de l'état clinique, le traitement médical et la surveillance intensive sont poursuivis jusqu'au jour 11 où la patiente présente des douleurs thoraciques liées à la respiration, associées à une dyspnée, un état fébrile (38°6), et une hypoxémie malgré l'oxygénothérapie.

Une échographie cardiaque de contrôle par voie transthoracique montre une élévation de la PAPs de 12mmHg par rapport au contrôle antérieur, sans autre changement. La patiente est alors traitée par thrombolyse à l'actilyse, avec comme résultat une disparition des symptômes douloureux, une diminution de la PAPs et une diminution de la taille de la masse intra-auriculaire droite.

Au jour 13, la patiente étant stable sur le plan clinique, hémodynamique et échographique, est transférée dans le service de réanimation cardiaque. Elle est mobilisée progressivement sans incident. Vu sa nette amélioration clinique, l'absence d'HTAP et malgré la persistance de la masse intra-auriculaire droite la patiente est autorisée à retourner à son domicile sous traitement anticoagulant oral au jour 30.

Une IRM cardiaque réalisée au jour 35 est en faveur d'un thrombus auriculaire droit simple, sans contingent fibrovasculaire, avec un aspect normal des parois atriales sous-jacentes.

4mois et demi après sa sortie de l'hôpital, la patiente est revue à la consultation de cardiologie ; elle est en pleine forme .Le contrôle d'échographie cardiaque transthoracique permet de constater la disparition complète du thrombus intra-auriculaire droit avec une pression artérielle pulmonaire normale et des cavités droites de morphologie et de cinétique normales.

Le bilan de thrombophilie, qui avait été réalisé en cours d'hospitalisation a montré la présence d'anticorps anti phospholipides de type anticorps anti-beta 2 glycoprotéine 1 à un titre significatif, ainsi qu'un anticoagulant lupique .Cela a été confirmé par des contrôles réalisés 2 mois et 7 mois plus tard en consultation d'hématologie, confortant ainsi le diagnostic de Syndrome des anticorps anti phospholipides chez cette jeune patiente.

Commentaires

Par rapport à l'âge moyen au diagnostic, le SAP s'est déclaré assez tôt chez notre patiente, avec des manifestations cliniques qui étaient sévères mais non catastrophiques. Tout porte à penser que nous avons à faire à un SAP primaire, qui s'est révélé par deux facteurs précipitants (immobilisation prolongée et contraceptif oral).

Au niveau de la crase réalisée à l'admission, l'allongement spontané de l'APTT, chez cette patiente sans antécédent de trouble de la coagulation devait faire suspecter la présence d'un anticoagulant circulant acquis.

Vu la présentation clinique sévère, nous avons décidé de garder la patiente sous anti coagulation au long cours.

Discussion

Ce cas clinique est intéressant, car il y a plusieurs aspects à relever :

- La mise en évidence d'un SAP chez une jeune patiente suite à une embolie pulmonaire bilatérale massive à partir d'un thrombus dans l'oreillette droite.

Cela nous conduit à nous poser au moins trois questions : Devant quel tableau clinique penser au SAP ? quelle est la prise en charge du SAP ? Quelle est la prise en charge d'un caillot intra-auriculaire droit ?

Ici, nous parlerons uniquement de la démarche diagnostique ainsi que de la prise en charge du SAP.

QU'EST CE QUE LE SAP ? QUAND FAUT-IL Y PENSER ? COMMENT LE DIAGNOSTIQUE T-ON ? QUELLE EST SA PRISE EN CHARGE ?

Introduction

Le SAP est aussi appelé Syndrome de HUGUES, car c'est en 1983 que le docteur Graham HUGUES a établi le lien entre les anticorps anti phospholipides (APL) et la survenue de thromboses artérielles et veineuses (2).

Les principaux APL bien caractérisés sont : l'anticoagulant lupique (AL), les anticorps anticardiolipines (ACL) et les anticorps anti beta 2 glycoprotéine 1 (AB2GP1).

Les APL sont des auto-anticorps dirigés contre les protéines plasmatiques liées aux phospholipides membranaires des cellules endothéliales et des plaquettes ou aux phospholipides intervenant dans la cascade de la coagulation (6), et particulièrement contre deux protéines plasmatiques qui sont la beta 2 glycoprotéine 1 et la prothrombine.

La documentation d'anticorps du type APL chez le sujet sain est décrite dans 2% de la population ; elle est de 7% pour une population de patients de médecine interne (20).

L'âge moyen au diagnostic de SAP est de 42 ans (1).

Le SAP peut être primaire ou secondaire à une maladie sous jacente, principalement le lupus érythémateux disséminé (LED) dans 30 à 40 % des cas. 50% des SAP sont primaires (2).

Physiopathologie

La pathogenèse du SAP associé à des manifestations cliniques semble résulter d'une variété d'effets des APL sur les voies de la coagulation, incluant des actions pro coagulantes de ces anticorps sur la protéine C, l'annexine 5, les plaquettes et des effets sur la fibrinolyse(1,10). Le mécanisme par lequel les APL causent des thromboses n'est pas complètement compris (2).

De plus, les APL augmentent le tonus vasculaire et, de ce fait, augmentent la susceptibilité à l'athérosclérose, aux fausses-couches et aux dommages neurologiques.

L'explication la plus communément acceptée sur le développement des APL est qu'ils surviennent chez des individus susceptibles, suite à une exposition à des agents infectieux. Cependant, au sein des pathologies auto-immunes, les conditions créant une telle susceptibilité restent largement mal définies.

Une autre idée courante concernant la pathogenèse du SAP est qu'une fois qu'un APL est présent, un deuxième facteur est requis(1) pour le développement complet du syndrome clinique. Ce deuxième facteur peut être : le tabac, l'immobilisation prolongée, la grossesse, le post-partum, un traumatisme du lit vasculaire, une infection, les facteurs pro coagulants non immunologiques, les contraceptifs oraux, un traitement de substitution hormonal, un cancer, le syndrome néphrotique, l'hypertension artérielle (HTA), l'hyperlipidémie.

Les Anticorps antiB2GP1 joueraient un important rôle dans les événements thrombotiques associés au SAP. En effet, les patients souffrant de la syphilis et d'autres infections qui entraînent souvent la production d'APL ne forment pas des Ac anti B2GP1, et ne présentent pas plus de thromboses.

Une caractéristique histologique du SAP est la présence d'une thrombose vasculaire et péri vasculaire minimale (4). Cette caractéristique histologique n'est pas spécifique du SAP car elle est aussi présente dans d'autres maladies telles que le syndrome hémolytique –urémique (SHU), le purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT), la sclérodermie et l'HTA maligne.

Manifestations cliniques

Le SAP primaire ou secondaire ont les mêmes manifestations cliniques et biologiques. Toutefois, la présence d'APL chez les patients ayant un LED est un facteur de risque indépendant de décès prématuré.

La thrombose est la manifestation clinique la plus fréquente du SAP.

Les thromboses veineuses (55%), dont la moitié sont associées à une embolie pulmonaire (1,13) sont plus fréquentes que les thromboses artérielles dans le SAP.

Le site le plus fréquent de thrombose veineuse profonde (TVP) est le mollet.

Le site le plus fréquent des thromboses artérielles concerne les vaisseaux cérébraux (50% des cas).

A un certain degré, le type de thrombose dépendrait du type d'APL présent ; les thromboses veineuses surviendraient plus souvent chez les patients ayant un AL, tandis que les thromboses artérielles surviendraient plutôt chez les patients ayant un ACL.

Le tableau 1 résume les principales manifestations cliniques du SAP (4, 20).

Tableau1 : Manifestations cliniques du syndrome des anticorps anti-phospholipides

Thromboses artérielles et/ou veineuses

Hématologiques

Cytopénie : thrombocytopénie, anémie hémolytique auto-immune, leucopénie

Saignement : dysfonction plaquettaire, déficit en prothrombine

Micro angiopathie thrombotique

Neurologiques

Ischémie aiguë (accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, encéphalopathie), amnésie totale ou transitoire, lésions de la substance blanche

Obstétricales

Fausse couches spontanées à répétition, prématurité, pré-éclampsie

Cardiaques

Endocardite thrombotique non bactérienne, épaissement valvulaire, thrombus intra cardiaque, épanchement péricardique, sténose prématurée de greffon veineux de pontage

Pulmonaires

Embolie pulmonaire, HTAP, hémorragie alvéolaire

Cutanées

Livedo réticulaire, gangrène digitale, fissures hémorragiques, thrombose veineuse superficielle, nécrose et infarctus, ulcérations

Autres manifestations

Thromboses rénales

Ischémie gastro-intestinale, nécrose et perforation de l'œsophage, ulcère duodénal atypique

Amaurose fugace, occlusion artérielle ou veineuse rétinienne, neuropathie optique antérieure

Insuffisance surrénalienne

Ostéonécrose de la tête fémorale

SAP catastrophique

Evènements thrombotiques récurrents

Les évènements thrombotiques récurrents sont fréquents dans le SAP. 3 études rétrospectives ont montré une récurrence de thrombose de 50 à 70% chez les patients ayant un SAP durant un suivi de 5 et 6 ans respectivement, et cela indépendamment de la stratégie anti thrombotique (5).

Un évènement thrombotique veineux sera suivi par une récurrence au niveau du lit veineux ; de même, les atteintes artérielles auront tendance à récidiver au niveau artériel.

Les facteurs déterminant la prédilection pour le réseau artériel ou veineux ne sont pas vraiment connus.

La présence d'ACL est un facteur de risque de récurrence. Dans une analyse multi variée, seul un taux d'ACL > 40unités GPL (IgG anticardiolipin antibody) était un prédicteur indépendant d'évènements thromboemboliques récurrents.

Prospectivement, Schulman et Co ont montré une récurrence de 29 % en cas d'ACL et 14% sans ACL, après 6 mois d'anti coagulation (19).

Le risque de récurrence est plus élevé dans les premiers mois après l'arrêt des anticoagulants.

Le SAP catastrophique a été décrit pour la première fois en 1992 par ASHERSON (6). Il s'agit de la survenue de thromboses multiples atteignant au moins trois organes sur une période de jours ou semaines (6), chez un patient ayant une sérologie APL positive. Ce syndrome touche environ 8% des patients SAP et ce, au moment du diagnostic du SAP. Il existe en général un facteur déclenchant : infection, nécrose d'un organe, chirurgie, néoplasie, arrêt de l'anticoagulant, contraceptif oral, complication obstétricale. Il résulte d'un « orage thrombotique » responsable d'une défaillance multi organique. En effet, il y a thrombose des petits vaisseaux des reins, des poumons, du cerveau, du cœur et de la peau , pouvant entraîner insuffisance rénale aiguë, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, embolie pulmonaire , livedo réticulaire, purpura, nécrose cutanée, infarctus cérébraux, encéphalopathie, infarctus myocardique et occlusion veineuse cérébrale. Il est caractérisé par une élévation des produits de dégradation du fibrinogène (PDF) et des D-dimères, une diminution du fibrinogène .Il y a des similitudes avec le PTT. La thrombopénie peut être sévère ; 33% des patients présentent une hémolyse et 20% ont une coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) .Le pronostic est mauvais, avec un taux de mortalité de 50% malgré le traitement (7,8).

Diagnostic

Approche diagnostique

Histoire médicale

Nature et fréquence des évènements thromboemboliques.

Devenir des grossesses chez les patientes.

Utilisation des médicaments connus pour induire un APL (phénothiazines, procainamide, quinine, quinidine, pénicilline, alpha interféron.)(20).

Y a-t-il une maladie associée ? Surtout le LED.

Examen clinique

Pas de signe pathognomonique.

Signe d'ischémie ou infarctus de la peau, d'un viscère ou du système nerveux.

Livedo réticulaire ; gangrène, TVP, ischémie digitale, déficits d'origine neurologique.

Données de laboratoire

Les APL peuvent être mis en évidence par une variété de tests dont la sensibilité et la spécificité sont variables.

Le test standard pour détecter la présence des ACL est le test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Les ACL sont retrouvés chez 80% à 90% des patients atteints de SAP, et ils peuvent être de type IgG, Ig M et IgA. Les IgG sont plus fréquemment positives et les plus sensibles et spécifiques. Seuil <15 unitéGPL : négatif ; 15-30 : faiblement positif ; 30-80 : positif ; >80 : fortement positif.

La détection de l'AL se fait par des tests de coagulation et pas par ELISA, car tous les anticorps dans le SAP n'ont pas une activité anticoagulante. 2 principaux tests sont utilisés pour détecter la présence d'AL : le temps de dilution du venin de vipère Russel (dRVVT) et le Temps de Thromboplastine Partielle dilué activé (APTT). On peut aussi utiliser le Temps de Céphaline activé (TCA) et le temps de Prothrombine (TP). La présence d'une activité anticoagulante lupique se manifeste par la prolongation in vitro de ces tests de coagulation. La déficience des facteurs de coagulation, qui conduit à la prolongation des tests de coagulation est réversible quand le plasma du patient est dilué 1 :1 avec un plasma normal (sans plaquettes) ; cette procédure est appelée l'étude de dilution. Par contre, les anomalies des tests de coagulation ne sont pas réversibles en présence d'un AL.

Seuls 50% des patients ayant un AL ont une prolongation de l'APTT à la base. Chez les patients déjà sous anticoagulant, l'activité AL peut quand même être détectée si l'INR (international normalized ratio) est inférieure à 3,5 ; les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) n'interfèrent pas avec la détection de l'AL si l'activité antiXa est endéans les valeurs thérapeutiques ; l'AL ne peut être détecté chez les patients sous héparine non fractionnée (HNF) (10).

En général les ACL sont plus fréquents que le l'AL (2) dans le SAP (5 fois plus).

L'anticorps antiB2GP1 appelé aussi apolipoprotéine H est un inhibiteur naturel de la coagulation et de l'agrégation plaquettaire. Cela explique que les APL mélangés

à un plasma manquant de B2GP1 n'entraînent pas de prolongation de l'APTT. Les Ac anti B2GP1 peuvent être les seuls APL détectés chez 11% des patients ayant un SAP ; mais les tests de détection utilisés sont peu standardisés, et ainsi les cliniciens se basent souvent sur la recherche des ACL et de l'AL pour détecter un SAP. La B2GP1 est un cofacteur des phospholipides et est nécessaire pour la liaison des anticorps aux phospholipides (11).

Si le SAP est suspecté malgré l'absence d'APL détectés par les deux premiers tests, des tests additionnels à la recherche d'anticorps antiB2GP1, prothrombine, phosphatidylinositol et autres antigènes peuvent être réalisés ; mais ces tests ne sont pas encore standardisés (sensibilité et spécificité non connues) et leur utilité clinique n'est pas encore bien définie.

Un test biologique faussement positif pour la syphilis doit orienter vers une suspicion de SAP (20), mais ne représente pas le test de dépistage approprié pour le SAP à cause de sa faible sensibilité et spécificité.

En cas de SAP, le temps de saignement peut être anormal. De nombreux patients ayant un AL ont un temps de saignement allongé malgré un taux de plaquettes normal ; malgré que cela évoque une coagulation défectueuse, les patients ayant un AL ont une augmentation paradoxale de la fréquence d'évènements thrombotiques artériels et veineux.

Une conférence internationale de consensus a proposé et révisé les critères de classification pour définir un SAP. Cela se réfère aux critères de Sapporo (11,12) :

- Clinique : un ou plusieurs épisodes de thrombose artérielle, veineuse ou des petits vaisseaux et/ou une morbidité lors d'une grossesse.
- Laboratoire : la présence d'APL à deux ou plusieurs occasions et à au moins 6 à 12 semaines d'intervalle (1,5, 11) ainsi qu'à moins de 5 ans des manifestations cliniques initiales. Un ou plusieurs de ces tests de laboratoire doivent être positifs : IgG ou IgM ACL ; IgG ou IgM anti B2GP1 ; test à la recherche d'AL (dRRVT et dAPTT, ou autres).

Certains experts pensent que le diagnostic ne peut être évoqué avec certitude en présence d'un seul épisode de thrombose veineuse chez quelqu'un ayant d'autres facteurs de risque thrombotiques, et chez lequel la présence d'un APL serait un incidentalome. En effet, la prévalence d'AL est de 2 à 10% chez le sujet sain et celle d'ACL est de 5 à 19%. Malgré cela, un test positif à répétition chez des sujets sains est peu fréquent.

Il existe des

-- faux positifs : ACL transitoire chez 10% des sujets sains, et persistant seulement chez 1,5% au 2^{ième} test ; d'où l'importance de la clinique et la persistance des APL sont nécessaires au diagnostic.

-- faux négatifs : alors que la clinique est positive ; il faut dans ce cas faire d'autres tests, avec recherche d'anticorps dirigés contre phosphatidylsérine, phosphatidylinositol et prothrombine

La signification clinique du type d'APL est incertaine ; un AL positif entraîne plus de thromboses qu'un ACL positif ; mais, isolément, aucun ne peut induire un SAP sauf s'ils sont dirigés contre B2GP1. Le risque de SAP augmente avec le titre d'APL et avec le nombre d'APL spécifiques présents.

Traitement du SAP

Le traitement est le même sans tenir compte du fait que le SAP est primaire ou secondaire ; les études n'ont pas montré de différence entre la fréquence des thromboses suivant l'origine du SAP(15).

Le traitement optimal des patients souffrant de SAP et ayant un événement thrombotique artériel demeure controversé ; de plus, l'INR cible n'est pas défini (15).

Les objectifs du traitement sont :

- immunologique : on vise l'élimination des anticorps circulants ; c'est difficile à long terme ; il s'agit d'un traitement par corticoïdes, immunosuppresseurs, échanges plasmatiques ou immunoglobulines en intraveineux.
- symptomatique : il s'agit de prévenir les thromboses à court et à long terme par l'utilisation d'aspirine et/ou d'un anticoagulant.

Les traitements habituels sont :

– Héparine

Pour les événements thrombotiques aigus ; en général on utilise les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) à la place de l'héparine non fractionnée (HNF). Elle est donnée simultanément à la warfarine, avec un chevauchement d'au moins 4 à 5 jours, jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone thérapeutique pendant 2 jours consécutifs. L'héparine est aussi utilisée chez les patientes enceintes souffrant d'un SAP car la warfarine est contre-indiquée en début de grossesse.

HBPM : permet un traitement ambulatoire ; l'hospitalisation est nécessaire si TVP massive, embolie pulmonaire symptomatique, haut risque de saignement avec le traitement anticoagulant, co-morbidités ou autres facteurs nécessitant une prise en charge intra hospitalière.

HNF : préférée à l'HBPM dans certaines circonstances ; utile en cas d'hémorragie car son action est vite antagonisée par la protamine.

– Warfarine

A débuter dès que le patient est stable ; c'est le standard pour un traitement chronique.

– *Antiagrégants plaquettaires*

Aspirine : pe u ou pas de bénéfice chez les patients souffrant de SAP et ayant déjà présenté une thromboembolie ; bénéfique en prophylaxie chez ceux qui n'ont pas encore eu de thromboembolie.

Clopidogrel : si allergie à l'aspirine ou en cas de contre-indication à l'aspirine.

– *Hydroxychloroquine*

Utilisée en routine dans le LED pour prévenir les évènements chez les patients ayant un APL.

– *Immunosuppresseurs*

N'ont en général pas d'effet sur le SAP, mais peuvent aider à contrôler par exemple le LED.

Approche en fonction de la présentation clinique

– *Prophylaxie*

Il faut y réfléchir chez le patient présentant un APL avec une histoire de thromboembolie incertaine, ainsi que chez le patient ayant LED et APL.

Chez le sujet asymptomatique avec APL, non enceinte et non allergique à l'aspirine :

- aspirine 81mg/j, en l'absence de contre-indication.
- aspirine associée à hydroxychloroquine ($\leq 6,5\text{mg/kg/j}$) si LED.
- les femmes doivent éviter les contraceptifs oraux, surtout les produits contenant un taux élevé d'œstrogènes.

– *Prévention secondaire*

La récurrence de thromboembolie avec ou sans traitement par warfarine est de 11% par an. La récurrence des évènements cliniques potentiels et les effets potentiellement dévastateurs de ces évènements sont un argument pour une anti coagulation à vie chez certains patients (1,18).

Thromboembolie veineuse

Héparine suivie de warfarine.

Intensité de l'anticoagulation : L'INR doit être entre 2 et 3(5,17) ; cela a été déterminé par deux études cliniques, qui n'ont pas démontré de bénéfice d'une anti coagulation intensive (INR cible >3), plus d'effets secondaires du type saignements majeurs et mineurs (17). Cela concerne uniquement les thromboembolies veineuses (15).

Durée d'utilisation de la warfarine : Il n'y a pas de consensus après le premier évènement chez les patients ayant un SAP. Les sociétés savantes recommandent 6 à 12 mois après un premier épisode thromboembolique veineux, et traitement illimité en cas de récurrence.

Une prise en charge individuelle doit se baser sur la sévérité de l'évènement thrombotique, le rôle additionnel des facteurs de risque prothrombotiques et les complications hémorragiques potentielles. Dans les cas graves, on préconise la warfarine à vie, sinon donner l'aspirine si la warfarine doit être stoppée.

Echec du traitement : Lorsqu'il y a récurrence de thrombose durant un traitement par warfarine, malgré un INR cible atteint. Dans ce cas, il faut augmenter l'INR cible (3,1 à 4) ou ajouter de petites doses d'aspirine (ou des immunosuppresseurs ?). Le choix dépend du patient (capable de maintenir un INR cible élevé ? risque de saignement ?). En général, on préfère rajouter un peu d'aspirine vu le risque élevé de saignement lié à l'augmentation de l'INR cible. On peut ajouter des immunomodulateurs (stéroïdes, cyclophosphamide, rituximab) (5), en plus du traitement anti thrombotique ; mais l'efficacité et la durée de ces traitements sont inconnues (1). Une autre option, de derniers recours, serait la transplantation par cellules souches hématopoïétiques après chimiothérapie intensive (5).

Manifestations au niveau du système nerveux central

AVC : antiagrégant plaquettaire si AVC ischémique cryptogénique ou AIT chez le patient ayant un APL, selon les recommandations ; mais la warfarine est préférable.

warfarine si AVC ischémique ou AIT chez les patients ayant les critères de SAP.

Lésions de la substance blanche : Aspirine si patient APL asymptomatique avec résonance magnétique nucléaire (RMN) positive. Warfarine si, sous aspirine, le patient développe des troubles cognitifs avec progression des lésions à la RMN.

Manifestations cardiaques

L'aspirine et la warfarine, sans faire régresser les lésions (endocardite thrombotique non bactérienne), préviennent les évènements cliniques (embolisation systémique).

L'aspirine à 80 mg/j est donnée si épaissement valvulaire sans signe clinique d'embolisation systémique.

L'héparine suivie de warfarine est donnée si il y a des végétations à l'échocardiographie, une évidence clinique d'embolisation ou un infarctus myocardique.

Manifestations hématologiques

Thrombocytopénie : résulte de la liaison des APL aux phospholipides plaquettaires ; si modérée, ne rien faire. Il est préférable de traiter comme pour un purpura

thrombocytopénique idiopathique (glucocorticoïdes, rituximab, immunoglobulines en intraveineux). S'il y a aussi des événements thromboemboliques, donner héparine et warfarine.

TTP/SHU : échanges plasmatiques.

SAP catastrophique

Il y a trois axes dans la prise en charge : traiter le facteur précipitant, prévenir et contrôler les événements thrombotiques et supprimer la production excessive de cytokines. En général on combine une anti coagulation par héparine (avec relai par warfarine) aux glucocorticoïdes(hautes doses de méthylprednisolone 1g/j intraveineux pendant 3 jours puis prednisone 1à 2mg/kg/j) et aux échanges plasmatiques(si signes de micro angiopathie, à réaliser 3 à 5 fois) avec ou sans immunoglobulines en intraveineux (400mg/kg/j pendant 5 jours)(6,20) .Avec cette approche, la survie est de 50 à 80%.Les décès surviennent suite aux thromboses myocardiques avec ou sans insuffisance respiratoire. Il faut garder la warfarine à vie et traiter le facteur déclenchant. La plasmaphérèse permet d'éliminer les anticorps APL pathologiques ainsi que les cytokines, le TNF (tumor necrosis factor) et le complément. Si le SAP catastrophique est associé à une poussée de LED, le cyclophosphamide peut être utilisé.

Prise en charge péri opératoire

Stopper la warfarine quelques jours avant la chirurgie ; donner 5000UI (Unité International) d'HNF ou 30 à 40mg d'enoxaparine en sous-cutané, 1à 2 heures en préopératoire. Reprendre la warfarine le soir de la chirurgie s'il n'y a pas de complication hémorragique, et continuer l'héparine prophylactique jusqu'à ce que l'INR cible soit atteint.

Problèmes et Complications du traitement

Monitoring de l'INR

L'INR fluctue beaucoup chez les patients ayant un SAP. Cela peut être influencé par 5 facteurs : le lieu et le moment où on dose l'INR dans la journée (d'où doser à la même heure et dans le même laboratoire); les interactions médicamenteuses ; les anticorps antiprothrombine, qui allongent le TP même avant le début de la warfarine ; la présence d'AL peut affecter le TP et augmenter l'INR ; la variation des agents utilisés pour doser l'INR, d'où, utiliser ceux qui ne font pas trop varier l'INR (15).

Saignement durant le traitement

C'est surtout les hémorragies retro péritonéales, cérébrales et coliques, si INR cible >3.

Traitements en investigation

Transplantation de cellules souches autologues ; Rituximab.

Principaux problèmes à résoudre et pour lesquels il n'y a pas de consensus

Prophylaxie anti thrombotique chez les patients avec un APL sans problème thrombotique prouvé.

Traitement optimal des thromboses cérébrovasculaires artérielles (5).

Thromboses récurrentes malgré le traitement par warfarine.

Traitement des femmes porteuses d'APL et ayant des fausses-couches à répétition. (16)

Evolution

Fréquence des récurrences : 10% à 4 ans. L'incidence des récurrences est plus fréquente chez ceux qui ont un taux élevé d'anticorps de type IgG.

La mortalité varie en fonction de l'étiologie du SAP, ainsi que de sa présentation clinique.

Références

- (1) J.H.Hanly. Antiphospholipid syndrome: an overview. CMAJ; 168 (13). June 24, 2003.
- (2) Carle Cancer Center; University of Illinois-Urbana/Champaign. Antiphospholipid Antibody Syndrome. Hematology Resource Page; www.med.uiuc.edu.
- (3) Bonnie L Bermans; Peter H Schur. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. www.uptodate.com; August 2007.
- (4) Bonnie L Bermans; Doruk Erkan; Peter H Schur. Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome. www.uptodate.com; February 2008.
- (5) T.L. Ortel. Thrombosis and the Antiphospholipid syndrome. Hematology, 2005 (1): 462-468; January 1, 2005.
- (6) Szczepiorkowski et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. Journal of Apheresis; Oct 2002.
- (7) Asherson RA, Cervera R, Piette Jc, Font K, Lie JT, Burcoglu A, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Clinical and laboratory features of 50 patients. Medicine (Baltimore); 77:195-207, 1998.
- (8) Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. A review of the clinical features, possible pathogenesis and treatment. Lupus; 7:S55-62, 1998.

- (9) Bonnie L Bermans; Doruk Erkan; Peter H Schur. Diagnosis of the antiphospholipid syndrome. www.uptodate.com, August 2007.
- (10) Wisloff F Jacobsen EM, Liestol S. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome, *Thromb Res*; 108:263-271; 2003.
- (11) Aly Abbara .Syndrome des anticorps antiphospholipides : critères du diagnostic. www.aly-abbara.com, Nov 2005.
- (12) Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman .Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *S. Arthritis rheum*; 43:440-3, 2000.
- (13) Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, font J, Cervera R, Lopez-Soto A, et al Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: an European multicenter study of 114 patients. *Am J Med*; 96:3-9, 1994.
- (14) Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, Yu H, Branch DW. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol*; 87:489-93, 1996.
- (15) Bonnie L ;Bermans; Peter H Schur; Andre A Kaplan. Treatment of the antiphospholipid syndrome. www.uptodate.com , April 2007.
- (16) W Lim, M.A Crowther, and J.W. Eikelboom. Management of Antiphospholipid Antibody Syndrome: a systematic review. *JAMA*, 295 (9):1050-1057; March 1, 2006.
- (17) Crowther MA, Wisloff. Evidence based treatment of the antiphospholipid syndrome II. Optimal anticoagulant therapy for thrombosis. *F. Thromb Res*; 115:3-8, 2005.
- (18) Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of the thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J med*; 332:993-7, 1995.
- (19) Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S, et al. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med.*; 104:332-338, 1998.
- (20) Rogers G.M .Acquired Coagulation Disorders. Antiphospholipid-Protein Antibodies: Lupus Anticoagulants and Anticardiolipin Antibodies. pp1699-1700; in Windrobe's clinical Hematology 11ième ED. 2004, Lippincott Williams and Wilkins Eds.

L'analyse de la fidélité inter-juge d'expertises psychiatriques d'assurance invalidité suggère l'intérêt de l'utilisation de guidelines

Cristian Damsa^{1,2} MD, Eric Adam³ MSc, Coralie Lazignac⁴ MD,
Adriana Mihai⁵ MD, Daniela Stamatoiu² MD.

¹ Privat Docent Faculty of Medicine University Geneva, 17 route de la Chapelle, 1212 Grand Lancy, Geneva, Switzerland.

² Adjunct Assistant Professor Department of Psychiatry, University of Colorado Health Sciences Center, 4455 East 12th Avenue, Denver, Colorado 80220, US.

³ Service d'urgences psychiatriques, Centre Hospitalier Régional « La Citadelle ». Boulevard du Douzième de Ligne, 1. 4000 Liège, Belgique.

⁴ Cantonal University Hospital Geneva, 24, rue Micheli-du-Crest, 1211 Geneva, Switzerland.

⁵ Department of Psychiatry, University of Medicine and Pharmacy, Tg. Mures, Romania.

Remerciements : Au Dr Bertrand Baleyrier pour sa participation à la réalisation de ce travail (propriétaire des données qui ont été rendues anonymes afin d'être analysées par les experts internationaux).

Auteur correspondant:

Cristian Damsa, MD

Privat docent, Faculty of Medicine, University of Geneva,
17 Route de la Chapelle, 1212 Grand Lancy, Geneva, Switzerland.
E-mail: c.damsa@bluewin.ch

Adjunct Assistant Professor, University of Colorado Health Sciences Center,
Department of Psychiatry,
4455 East 12th Avenue,
Denver, Colorado 80220, US.

Résumé

Objectifs

Ce travail s'est proposé de mesurer la fidélité inter-juge d'expertises médicales en matière d'assurance invalidité, grâce à une collaboration internationale.

Méthode

Nous avons analysé treize dossiers médicaux de rentiers de l'assurance invalidité suisse. Ces dossiers avaient bénéficié d'une première analyse ayant débouché sur une décision de rente, et d'une deuxième évaluation sur dossier, par un centre d'expertise spécialisé en Suisse. Après avoir mesuré leur propre fiabilité inter-juge, des experts internationaux indépendants (France, Belgique, Etats-Unis, Roumanie et Suisse), ont fait une analyse des deux systèmes d'évaluation.

Résultats

La fidélité inter-juge entre les premiers évaluateurs et le centre d'expertise a été considérée satisfaisante par rapport aux diagnostics et aux invalidités retenues dans neuf dossiers sur treize, avec un meilleur consensus chez les patients hommes ($\chi^2=4,95$; $p=0,026$). Les divergences semblent en relation avec l'absence d'évaluation médicale systématique et avec l'absence d'utilisation de guides asséurologiques et cliniques clairs par les premiers évaluateurs. Dans ce contexte, une revue de la littérature a permis aux auteurs de retenir des principes généraux issus des lignes directrices de consensus d'experts dans le domaine de l'expertise psychiatrique. L'application de ces principes aurait pu, selon les signataires de l'article, améliorer la fidélité inter-juge des treize évaluations.

Discussion

En dépit de ses limites méthodologiques, notamment liées au nombre réduit d'expertises analysés, ce travail souligne l'intérêt de l'utilisation de certaines lignes directrices pour la réalisation d'expertises psychiatriques.

Conclusion

L'utilisation de lignes directrices pourrait améliorer la qualité des expertises psychiatriques et assurer une meilleure fidélité inter-juge entre experts.

Mots clés: assurance invalidité, psychiatrie, fidélité inter-juge, guidelines, consensus

Abstract

Objectives

The aim of this work is to measure the inter-judge concordance in thirteen psychiatric expertises for invalidity insurance.

Method

We analyzed thirteen interdisciplinary (somatic and psychiatric) expertise files, blinded for the patient identity. The patients had a first opinion of a "classic" psy-

chiatric expertise and then a second opinion of other experts, from a center specialized for interdisciplinary expertises in Switzerland. The inter-experts' judgments were compared according to the complexity of every file, due to the intervention of four foreign independent experts with regard to the expertise process (France, Belgium, United States, Switzerland, Romania).

Results

A satisfactory inter-judge concordance in terms of diagnoses and to incapacities was observed in nine files out of thirteen, with a better consensus for the male patients ($\chi^2 = 4.95$; $p=0.026$). Divergent opinions seem to be in relation with the lack of explicit expertise guidelines used by the first psychiatric experts. We highlight some general principles issued from guidelines of the Swiss Insurance Psychiatric Society for medical expertise of psychiatric disorders. In our opinion these principles would have been able to improve the inter-judge concordance in the thirteen analyzed expertises.

Discussion

In spite of his methodological limits, especially the reduced number of analyzed expertises, this work underlines the interest to use of certain guidelines for the realization of psychiatric expertises in terms of invalidity insurance.

Conclusion

The use of guidelines could improve the inter-judge concordance for the realization of psychiatric expertises about invalidity insurance.

Keywords: invalidity insurance, psychiatry, inter-judge concordance, guidelines, consensus

Objectifs

La démarche assécurologique soulève de nombreuses questions méthodologiques diagnostiques, nosologiques, pronostiques et éthiques [1, 2], car les avis médicaux fondant la décision d'une indemnité doivent être neutres, impartiaux et égalitaires entre assurés. Ce travail s'est proposé de mesurer la fidélité inter-juge entre des « experts classiques » et les experts d'un centre d'expertise pour treize dossiers médicaux, où a été retenue une décision de rente invalidité. L'analyse de la fidélité inter-juge a été réalisée grâce à une collaboration internationale (France, Belgique, Etats-Unis, Roumanie et Suisse), impliquant des experts indépendants des deux évaluations initiales. Dans un deuxième temps, nous avons identifié les facteurs favorisant une meilleure fidélité inter-juge, en comparant les avis de plusieurs évaluateurs autour de chaque dossier.

L'origine de ce travail s'inscrit dans les tentatives de situer la place de la médecine basée sur des preuves (données factuelles), par rapport à la démarche asséurologique mise en place dans des pays francophones, où il existe une faible diffusion de lignes directrices ou guidelines existants. Les gestionnaires et les médecins d'assurance (médecins conseils ou experts) semblent encore nécessiter l'acquisition de pratiques reconnues par la littérature, anglo-saxonne ou germanique. Dans ce contexte, une formation en asséurologie, la diffusion de la littérature spécialisée et des recommandations des experts devraient améliorer la fiabilité des décisions d'octroi de prestations d'assurances.

Méthode

Nous avons analysé treize dossiers médicaux, sélectionnés au hasard, ayant donné lieu à une décision de rente en Suisse. Une première analyse des dossiers médicaux avait été faite par le service de médecins-conseils des instances suisses travaillant selon la Loi fédérale sur l'Assurance invalidité, au sein des Offices Assurance Invalidité (OAI). Une seconde analyse a été demandée par l'OAI à un centre spécialisé pour la réalisation d'expertises interdisciplinaires en Suisse, la clinique Corela à Genève.

Plusieurs experts internationaux, signataires de l'article, ont analysé quantitativement et qualitativement la méthodologie employée et les résultats retenus par les médecins conseils des OAI et par les experts du centre spécialisé d'expertises médicales susmentionné. Les données de chaque dossier ont été rendues anonymes avant qu'elles ne parviennent aux experts internationaux par le directeur du centre spécialisé d'expertises médicales.

Résultats

Les experts internationaux ont défini des critères objectifs (méthodologie, diagnostics, degrés d'invalidité, conclusions) spécifiques pour chaque dossier permettant d'apprécier la fidélité inter-juge existant entre les médecins conseils et les experts du centre suisse d'expertises. Le Tableau I résume les avis des médecins conseils et des experts du centre suisse d'expertises pour chaque dossier. Une fidélité inter-juge satisfaisante par rapport aux diagnostics et aux invalidités retenues a été constatée dans neuf dossiers sur treize (soit 69,2%), avec un meilleur consensus pour les patients hommes ($\chi^2=4,95$; $p=0,026$).

Une meilleure fidélité inter-juge a été constatée lorsque les experts ont utilisé une démarche d'évaluation systématique, surtout en ce qui concerne l'examen psychiatrique. Dans l'ensemble, les experts internationaux partagent l'avis des experts du centre spécialisé d'expertise, à l'exception d'un seul dossier controversé, où ils privilégient l'avis des médecins de l'OAI.

La concordance entre les experts internationaux et ceux du centre d'expertise suisse est en lien avec une lecture médicale systématique des dossiers et avec l'emploi systématique de critères diagnostiques, tel qu'habituellement recommandé (SCID pour DSM IV ou critères diagnostiques ICD-10, évaluation par MINI, critères CAGE pour une dépendance éthylique, système AMDP, etc.). De même, les experts internationaux, comme ceux du centre d'expertise, soulignent l'importance de préciser la gravité des épisodes dépressifs et anxieux grâce à l'utilisation d'échelles de Hamilton dépression et anxiété [3], tout en vérifiant la pertinence des traitements prescrits et la compliance des patients (réalisation de tests sanguins et urinaires).

Le fait que la majorité des patients ne bénéficiaient pas d'un suivi psychiatrique régulier stimule les experts internationaux à conseiller une prise en charge optimale avant de retenir une invalidité définitive, qui pourrait même être délétère pour l'évolution de certaines pathologies psychiatriques (troubles dépressifs, troubles de la personnalité, troubles anxieux).

La recherche des marqueurs biologiques liés à un abus de substances (alcool, drogues, médicaments) a fait également défaut lors de la première évaluation psychiatrique, ce qui est questionnant, tenant compte de la fréquence élevée de ces comorbidités dans les affections chroniques.

Considérant que les divergences semblaient en relation avec l'absence d'utilisation de lignes directrices claires, les experts internationaux ont réalisé une revue de la littérature francophone et anglophone (Medline 1977-2008) à ce sujet. L'analyse de la revue de la littérature dégage essentiellement l'existence de guidelines relatifs à l'art du diagnostic psychiatrique et aux soins proposés, plutôt que des lignes directrices en matière d'incapacité de travail [4, 5].

Les experts ont alors tenté de mettre à jour les références communes permettant de rendre compte de la bonne fidélité inter-juge existant entre les experts internationaux avec ceux du centre médical, malgré l'existence de législations différentes, spécifiques à chaque pays (Etats-Unis, Suisse, France, Belgique, Roumanie). Après discussion, un consensus a été trouvé, parmi les experts internationaux, de considérer les lignes directrices élaborées par la Société suisse de psychiatrie d'assurance, comme étant le plus petit dénominateur commun entre les différents points de vue des experts internationaux et potentiellement favorisant une meilleure fidélité inter-juge. De plus, en analysant les dossiers sans consensus (Tableau I), nous considérons qu'une application plus soignée de ces lignes directrices aurait permis aux premiers experts d'avoir une meilleure fidélité inter-juge que les experts de la clinique CORELA. Dans ce sens, nous considérons utile de rappeler une synthèse de ces lignes directrices [6].

Synthèse des lignes directrices de la Société suisse de psychiatrie d'assurance pour l'expertise médicale des troubles psychiques

La Société suisse de psychiatrie d'assurance est une société affiliée à la Société suisse de psychiatrie et psychothérapie, dont les membres ordinaires sont des spécialistes en psychiatrie et psychothérapie d'adultes ou d'enfants, disposant d'une expérience de plusieurs années dans le domaine des expertises médicales demandées par les assurances. Après des premières ébauches de critères de qualité pour les expertises psychiatriques formulées en 1997, des efforts de consensus constants ont permis d'être fructifiés par la publication en 2003 des lignes directrices pour la réalisation des expertises médicales des troubles psychiques [6].

1. Principes de l'expertise:

1.1 Troubles psychiques

Les troubles psychiques comportent des aspects biologiques, intrapsychiques et socioculturels. Il appartient à l'expert de prendre en compte et de décrire tous ces différents aspects qui sont spécifiques et singuliers pour chaque patient.

1.2. Exigences juridiques

Pour qu'un rapport médical ait valeur probante, il faut que les points litigieux importants aient fait l'objet d'une étude fouillée et motivée par l'expert et que le rapport d'expertise se fonde sur des examens complets, tenant compte des plaintes des assurés et des données exhaustives du dossier médical.

1.3. L'expertise psychiatrique dans le contexte du droit des assurances

Le médecin doit prendre le rôle d'un expert dont la fonction est d'aider l'administration ou la justice dans un processus de prise de décision, ce qui exige une certaine familiarité avec le monde juridique qui est normatif, contrairement au savoir médical empirique.

1.4 But de l'expertise psychiatrique

L'expertise psychiatrique a pour but de déterminer un éventuel dommage à la santé d'un point de vue psychiatrique et dans une perspective médicale globale. Selon les circonstances particulières du mandat et la nature des questions posées, il s'agira d'apprécier les répercussions sur la capacité de travail de la personne examinée, d'émettre des propositions pour la suite du traitement et d'éventuelles mesures de réadaptation, d'évaluer un dommage permanent sous l'angle du droit à une rente ou à une indemnité pour atteinte à l'intégrité ou encore de donner au juriste les éléments nécessaires pour une prise de décision en matière de causalité.

1.5. Objectivité et neutralité de l'expert

L'expert doit occuper une position impartiale et neutre entre l'assurance et l'expertisé. Le résultat de l'examen sera donc dans tous les cas marqué par des in-

fluences de la part de l'examineur. La réflexion critique apportée par l'expert à ses propres manières de penser, de ressentir et de se comporter constitue un critère de qualité primordial d'une expertise psychiatrique.

1.6 Exigences posées à l'expert

L'expert doit disposer d'une formation complète de spécialiste en psychiatrie et psychothérapie, avec des bonnes connaissances dans le droit des assurances, mais aussi en étant attentif aux aspects sociaux culturels des assurés rencontrés. Les processus d'intervision/supervision sont essentiels.

2. Le processus de l'expertise

2.1 Réalisation de l'expertise

Après avoir réuni les informations pertinentes à partir de l'étude du dossier, des renseignements donnés par la personne examinée, voir par des tiers, l'expert objective le tableau clinique et le comportement du sujet afin d'élaborer une représentation globale cohérente. Des examens complémentaires peuvent approfondir cette réflexion.

2.2 Expertise psychiatrique et processus interpersonnel

L'expert doit prendre en compte l'interaction émotionnelle entre l'expertisé et lui-même, les facteurs motivationnels à l'œuvre chez l'expertisé, de même que les questions liées aux mécanismes de défense, au transfert et au contre-transfert, dans l'esprit du principe médical « primum non nocere ».

2.3. Les différents niveaux d'appréciation de la qualité d'une expertise

L'expert doit être attentif à la qualité de la récolte et de la description des informations, afin de pouvoir ensuite intégrer le tout dans un tableau global cohérent. La discussion doit être convaincante et les réponses aux questions posées claires et précises.

2.4. Facteurs externes

L'expert doit considérer les facteurs externes susceptibles d'influencer la qualité d'une expertise, tels la qualité de la documentation à disposition, les circonstances et motifs de la demande d'expertise, la qualité des questions posées et de la collaboration triangulaire assurance / avocat de la personne examinée / expert, du niveau d'information, de motivation et de coopération de l'expertisé et de la qualité de la collaboration des proches de la personne examinée, de ses médecins traitants, de son employeur, etc.

3. Partie pratique

3.1. Organisation et équipement du cabinet, respectivement de l'institution.

Les locaux doivent permettre le déroulement de l'examen dans un cadre calme et agréable.

3.2. Etude des dossiers

Une bonne connaissance du dossier est essentielle, afin de faire le point des avis déjà exprimés, qui seront commentés dans la discussion.

3.3. Informations à la personne examinée

L'expertisé doit être clairement informé dès le départ que l'examen a lieu dans le cadre d'une expertise médicale et que l'expert est dès lors délié du secret professionnel. L'expertisé devrait si possible être informé de manière appropriée du résultat de l'expertise.

3.4. Examen

L'expertisé doit être examiné personnellement par l'expert (anamnèse, étude de la sémiologie, observation du comportement, évolution de la relation interpersonnelle).

L'ampleur des investigations sera fonction des particularités du cas et de la nature des questions posées.

3.5. Relation avec l'évaluation somatique

L'appréciation des aspects somatiques du tableau précède généralement dans le temps l'évaluation psychiatrique. Il est particulièrement important de disposer d'un bilan somatique de qualité surtout en cas de troubles psychosomatiques, ou même pour confirmer certains diagnostics psychiatriques qui nécessitent d'exclure une étiologie somatique. L'examen somatique et l'examen psychiatrique devraient être pratiqués de façon séparée par les spécialistes respectifs.

3.6. Informations apportées par des tiers

Il peut être important de savoir comment la personne examinée est perçue dans son environnement familial et professionnel, mais ces informations doivent être récoltées avec l'autorisation de l'expertisé.

3.7. Examens complémentaires

Des tests psychologiques ou des examens de laboratoires peuvent représenter un complément de l'investigation, alors que l'examen clinique et sa mise en parallèle

avec l'anamnèse gardent un caractère déterminant. Une documentation standardisée de la sémiologie psychiatrique selon des échelles particulières comme par exemple le système AMDP (Association for Methodology and Documentation in Psychiatry) est également à considérer au plus comme un complément de l'examen clinique.

3.8. Rédaction du rapport d'expertise

Le rapport d'expertise, rédigé dans un langage clair et compréhensible, doit être clairement structuré (introduction, anamnèse et renseignements tirés du dossier, indications subjectives de l'expertisé, observation et autres résultats d'examens, discussion et réponse aux questions).

3.9. Discussion

La discussion repose sur l'intégration des renseignements issus du dossier, de l'anamnèse, des indications subjectives, de l'observation clinique et du résultat des examens complémentaires. La démarche intellectuelle de l'expert devrait en l'occurrence être présentée de manière compréhensible et les désaccords avec des évaluations antérieures devraient être commentés et fondés.

3.10. Diagnostic

Bien que le diagnostic des troubles psychiques doit suivre les classifications internationales reconnues ICD-10 ou DSM-IV, le diagnostic sera complété si possible par des réflexions d'ordre étiologique, la description de la psychodynamique, l'évaluation de l'influence de facteurs d'ordre social sur l'évolution, ainsi que par l'appréciation du degré de gravité du tableau.

3.11. Incapacité de travail

L'incapacité de travail ne découle pas uniquement du diagnostic, mais elle s'apprécie également sur la base du type et de l'importance des limitations fonctionnelles causées par les troubles.

La capacité de travail sera indiquée en pourcent ou en heures par jour, sans oublier de préciser la nature des limitations additionnelles que peuvent constituer la nécessité de faire des pauses, un rendement réduit, une flexibilité diminuée. L'expert doit motiver ses conclusions.

3.12. Réponse aux questions

L'expert doit répondre aux questions posées, uniquement dans la mesure où cela est possible sur la base de ses connaissances médicales.

3.13. Réadaptation professionnelle

Le succès des mesures de réadaptation professionnelle ne dépend pas que de leur caractère approprié mais aussi, des compétences et de l'engagement qui pourront

être investis de la part de l'assureur, sans oublier la motivation de l'expertisé et le soutien qu'il recevra de la part de son entourage.

3.14. Examen de personnes de langue étrangère

Quand le niveau de compréhension linguistique entre l'expert et la personne examinée n'est pas suffisant, il faut avoir recours à un interprète qualifié.

3.15. Expertises interdisciplinaires

Il s'agit d'un véritable dialogue entre différents experts spécialisés dans différentes disciplines, afin de dégager une vue d'ensemble satisfaisante.

3.16. Catamnèse

Toute activité scientifique demande d'étendre ses connaissances et de perfectionner sa pratique en fonction des résultats de son travail. Il est souhaitable que les experts reçoivent des feedbacks de la part des instances qui les ont mandatés.

Les experts internationaux soulignent que ces guidelines tiennent compte des recommandations de l'Institution américaine élaborant les «Clinical Practice Guidelines», à savoir l'Agency for Health-Care Policy and Research.

Discussion

Malgré des limites méthodologiques, notamment liées au nombre réduit d'expertises analysées, ce travail souligne l'intérêt de l'utilisation de certaines lignes directrices pour la réalisation d'expertises psychiatriques, afin d'améliorer la fidélité inter-juge des experts. Le choix de présentation des lignes directrices de la Société suisse de psychiatrie d'assurance comme étant susceptibles de constituer un plus petit dénominateur entre les experts internationaux, apparaît subjectivement lié aux signataires de l'article. Toutefois, ceci ouvre la question de l'intérêt du développement de certains principes internationaux qui pourrait améliorer la fidélité inter-juge des experts, malgré des législations spécifiques à chaque pays. Ces principes pourront cibler l'examen psychiatrique et la démarche diagnostique de l'expert, facteurs qui sont indifférents de la législation des assurances.

Des futures études analysant la fidélité inter-juge d'un plus grand nombre d'expertises, pourront éventuellement confirmer la tendance observée ici d'une meilleure fidélité inter-juge constatée pour les assurés hommes.

Conclusion

L'utilisation des lignes directrices consensuelles pourrait améliorer la fidélité inter-juge des experts psychiatres mandatés pour évaluer l'invalidité.

Bibliographie

1. Dawes SE, Palmer BW, Jeste DV. Adjudicative competence. *Curr Opin Psychiatry* 2008; 21:490-494.
2. Hashman K. Post-graduate training in forensic psychiatry. *Med Law*, 1994; 13:369-372.
3. Damsa C, Lazignac C, Chauvet I, Cicotti A, Adam E. De la clinique vers la « médecine basée sur des preuves » dans un service d'urgences psychiatriques. *Annales Médico – Psychologiques*, 2005; 163:745-752
4. Evidence-based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*, 1992; 268:2420-5.
5. Rosatti P. L'expertise médicale. Chêne-Bourg/ Genève: Médecine & Hygiène; 2002.
6. Lignes directrices de la Société suisse de psychiatrie d'assurance pour l'expertise médicale des troubles psychiques. *Schweizerische Ärztezeitung / Bulletin des médecins suisses / Bollettino dei medici svizzeri*. 2004; 85(36):1905-1909.

Table 1. La fidélité inter-juge d'évaluations médicales asséurologiques

Age (ans)	Sexe	Profession	Incap. de travail	Durée incap.	Plaintes	Comorbidité Diagnostique initial	Avis « experts classiques »	Avis experts du centre d'expertise spécialisé	Diagnostic consensus	
50	F E M M E S	vendeuse	1 00%	18 mois	Fatigue, polyalgies, dyspnée d'effort	Adénome surrénalien gauche avec Cushing et hypertension artérielle	Episode dépressif	Absence de suivi psychiatrique Suivi endocrinologique incertain	Adénome surrénalien Trouble de l'adaptation Trouble somatoforme Nécessité d'un suivi psychiatrique et endocrinologique	
39			30%	43 mois	Tristesse, fatigue	CONSENSUS Maladie de Basedow et Episode dépressif sévère Nécessité d'un suivi psychiatrique et endocrinologique				
40			1 00%	9 ans	Obésité Lombalgies Tristesse	Lombalgies Episode dépressif	Obésité Lombalgie Episode dépressif	Episode dépressif non invalidant, mais nécessitant un suivi psychiatrique	Nécessité d'un suivi psychiatrique	
37			1 00%	10 ans	Tristesse Instabilité affective	Episode dépressif	Episode dépressif sévère avec trouble de personnalité borderline Incapacité de travail confirmée			
45			60%	6 ans	Tristesse Instabilité affective	Episode dépressif	Episode dépressif et trouble psychotique	Trouble de l'adaptation et trouble de personnalité borderline	Demande d'une autre expertise psychiatrique	
38			1 00%	5 ans	Tristesse Douleurs diffuses	CONSENSUS Pancréatite chronique éthylique Episode dépressif Nécessité d'un suivi psychiatrique et d'une abstinence éthylique				
48			1 00%	8 ans	Douleurs diffuses Tristesse	CONSENSUS Fibromyalgie non invalidante Episode dépressif Nécessité d'un suivi psychiatrique et d'une nouvelle expertise psychiatrique				

Contin. Table 1. La fidélité inter-juge d'évaluations médicales asséurologiques

Age (ans)	Sexe	Profession	Incap. de travail	Durée incap.	Plaintes	Comorbidités Diagnostic initial	Avis expert1	Avis expert2	Diagnostic consensus
58	HOMMES	ébéniste	50%	7 ans	Dorsalgies Tristesse Douleurs poignets	CONSENSUS Dorsalgies et Canal carpien Episode dépressif Nécessité d'un suivi psychiatrique et d'une nouvelle expertise interdisciplinaire			
62		vendeur	100%	2 ans	Rachialgies	CONSENSUS Dorsalgies sans diagnostic psychiatrique			
59		Resp. admin.	50%	6 ans	Rachialgies	CONSENSUS Dorsalgies sans diagnostic psychiatrique			
55		chef dépôt	100%	7,5 ans	Tristesse Dyspnée Troubles de concentration	CONSENSUS Pontage coronarien Episode dépressif Embolies cérébrales Nécessité d'un suivi multidisciplinaire et d'une nouvelle expertise interdisciplinaire			
56		Magasinier	100%	11 ans	Dorsalgies Tristesse	CONSENSUS Dorsalgies chroniques dégénératives sans diagnostic psychiatrique Reprise du travail possible			
49			100%	15 ans	Fatigue	CONSENSUS Insuffisance Rénale (Glomérulonéphrite chronique en attente de greffe) impliquant une incapacité de travail Intérêt d'un accompagnement psychologique			

The Athlete's foot: the grey zone behind the ankle

Nicolien van Giffen, MD^{a*}, Romain Seil, MD, PhD (Chef du département)^a,
Diederich Pape, MD, PhD^a, Christian Nührenbörger, MD^a

* Corresponding author: ^a vangiffen.nicolien@chl.lux Centre de l'Appareil
Locomoteur de Médecine du Sport et de Prévention Centre Hospitalier de
Luxembourg – Clinique d'Eich, 76, rue d'Eich, L-1460 Luxembourg

Abstract

Posterior ankle and heel pain is common among athletes. The most common injury in this region is that of the Achilles tendon. However, besides the Achilles tendon, pain can originate from a retrocalcaneal bursitis, posterior impingement syndrome, os trigonum syndrome, or flexor hallucis longus tenosynovitis. These pathologies often caused by overuse, but can also occur after trauma. With careful examination, and the help of MRI imaging, the distinction can be made among these pathologies and the more common Achilles tendon problems. Like most overuse injuries, the majority of cases of retrocalcaneal bursitis, posterior impingement, flexor hallucis longus tenosynovitis respond to conservative treatment. However, when this fails, open or arthroscopic surgery can be proposed. Arthroscopy is less aggressive than open surgery, with the added advantage of less patient morbidity, less post-operative pain, and early functional rehabilitation. It is becoming the surgery of choice, especially among athletes.

Keywords: Hindfoot arthroscopy, Posterior Impingement Syndrome, Os trigonum, Retrocalcaneal bursitis.

Introduction

Hindfoot or posterior ankle pain is a common problem among athletes. The Achilles tendon, which is located most superficially, is the most common cause of pain in this region. However, a variety of bony structures and soft tissue pathologies can cause posterior ankle pain. These include retrocalcaneal bursitis, posterior impingement syndrome, os trigonum syndrome, flexor hallucis longus syndrome, as well as post-traumatic calcifications, loose bodies and bony avulsions. Careful clinical examination can differentiate these pathologies from the more common Achilles tendon problems. MRI imaging is the optimal imaging modality to diagnose these pathologies. Like most overuse injuries, the majority of cases of retrocalcaneal bursitis, posterior impingement, flexor hallucis longus

tenosynovitis respond to conservative treatment. However, when conservative treatment fails, operative treatment can be proposed. Both open and arthroscopic procedures have been described. Hindfoot arthroscopy, or rather endoscopy, offers advantages over open surgical techniques in treating these pathologies and is becoming the surgical treatment of choice.

Anatomical Considerations

The retrocalcaneal bursa horseshoe-shaped structure located superior and posterior to os calcis and anterior to the Achilles tendon^{1,2}. It provides a smooth gliding surface for the Achilles tendon in plantar- and dorsiflexion. A bony prominence of the posterosuperior lateral aspect of the calcaneus has been termed “Haglund’s deformity”^{1,3}.

Processus posterior tali, or the posterior aspect of the talus, consists of a medial and lateral tubercle (fig. 1). The posterolateral tubercle is larger than the posteromedial tubercle. The medial tubercle is an attachment point for posterior fibers of the deep and superficial deltoid ligament, the medial talocalcaneal ligament, and part of the fibrous tunnel overlying the flexor hallucis longus tendon⁴. The lateral tubercle is the insertion of the posterior talofibular ligament and part of the fibuloastragalocalcaneal ligament⁴.

Between the age of 8 to 10 years in girls and 11 to 12 years in boys, secondary centers of ossification at the level of the lateral and medial tubercles appear. Within a year after they appear, these ossicles usually fuse with the talar body. When the lateral ossicle remains separate from the talar body, it is known as an os trigonum^{5,6,7}. The os trigonum is linked to the talar body through a synchondrosis. It is present in 1.7-7% of normal feet⁶. When this ossicle does fuse but the posterolateral talar process is large and more prominent, it is known as a fused os trigonum, a Stieda process or a trigonal process⁶.

The flexor hallucis longus (FHL) tendon glides in a groove between the medial and lateral tubercle and is held in place by a bifurcate ligament that spans between the two tubercles. Thus creating a fibro-osseous tunnel in which FHL tendon runs. The FHL tendon further continues in a distal and medial direction under the sustentaculum tali to eventually insert on the distal phalanx of the hallux⁸.

Retrocalcaneal Bursitis

Retrocalcaneal bursitis is a distinct entity, first described by Haglund in 1928. It is manifested by deep pain, anterior and superior to the insertion of the Achilles tendon on os calcaneum. Originally Haglund described this pathology in association with a prominent posterosupero lateral aspect of the calcaneus¹. Although a prominence is often associated with a retrocalcaneal bursitis, it is well known that a retrocalcaneal bursitis can occur without the presence of a calcaneal deformity¹.

Retrocalcaneal bursitis is especially found in athletes with repetitive dorsiflexion movements. This leads to impingement of the bursa between the calcaneus and the anterior part of the Achilles tendon. The dorsiflexion of the ankle is especially increased when running uphill. It is not surprising that long-distance runners who do interval training up and down hills can develop a retrocalcaneal bursitis in the absence of a calcaneal prominence ^{1,2}.

Patients typically have inflammatory symptoms; pain and stiffness in the morning, dull achy soreness in rest that increases with activity. Swelling and tenderness are located just anterior to the Achilles tendon insertion. These patients will have a positive squeeze test. Pain is elicited by applying pressure medially and laterally at the level just anterior to the Achilles tendon.

Posterior Impingement Syndrome

Posterior ankle impingement syndrome (PAIS) is a pain syndrome ⁴. It is typically caused by movements of repetitive plantar flexion with subsequent compression of soft and/or bony tissue between the tibia and calcaneum ⁸. This leads to irritation and chronic inflammation of these structures.

PAIS can be caused by overuse or trauma ⁴. When caused by overuse, it is found mainly athletes who regularly undergo forced plantar flexion, such as ballet dancers, jumping athletes, runners, and football players ⁸. During the en pointe and demi-point position in ballet dancers, the ankle is put into a forced plantar flexion position causing compression of the posterior aspect of the ankle. Running that involves forced plantar flexion, such as running down hill, can cause repetitive stress on the posterior part of the ankle ⁴. Football players are especially susceptible because plantar flexion not only occurs during push off when sprinting or cutting, but also during kicking motion ⁸.

PAIS may be associated by the presence of an os trigonum or a prominent talar process. Pain is caused by compression of the os trigonum or Stieda's process between the dorsal rim of the tibia and the calcaneum, much like a nut in a nutcracker. This can cause secondary irritation of soft tissues. Pain can also be caused by abnormal movements between os trigonum and the talus.

In an acute setting, an extreme forced plantar flexion of the foot can cause not only impingement of soft tissue structures, but also fracture of posterior talar process or os trigonum, bony avulsions of the tibial rim or ligament rupture.

Patients complain of dorsolateral ankle pain, which worsens with dorsiflexion or plantar flexion. During examination pain is elicited by palpation of the posterior talar process, which can be felt posterolaterally between the Achilles and peroneal tendons ⁴. Pain can also be elicited by the plantar flexion test. The examiner performs repetitive passive forced plantar flexion movements ⁴. A rotatory movement should be applied in maximum plantar flexion in order to cause a grinding of the

posterior talar process / or trigonum against the tibia⁴. A positive plantar flexion test is followed by a diagnostic infiltration. Hereby, local anesthetic is injected into the posterior soft tissue. If the pain disappears on forced plantar flexion, the diagnosis is confirmed^{4,5}.

Flexor Hallucis Longus Syndrome

Tendinitis of the flexor hallucis longus (FHL) at the level of the ankle is common among dancers and is known as “dancer’s tendinitis”⁹. It is considered as overuse pathology. As the FHL tendon passes through the fibro-osseous tunnel posterior to the talus, it can easily be strained. When this happens, the tendon becomes inflamed and begins to bind, which causes irritation and swelling of the tendon, which in turn causes further binding⁵. This is similar to what occurs with a de Quervain’s tenosynovitis at the extensor retinaculum of the wrist. If a nodule or a partial tear is present, triggering can occur⁵.

Although FHL syndrome occurs typically in dancers, other sports such as running, climbing, and activities that require sudden changes in direction can cause tenosynovitis of the FHL. FHL syndrome can be associated with an os trigonum, a congenital long muscle belly, or post-traumatic scar tissue. It is also often associated with posterior impingement syndrome.

Pain occurs when rising onto the toes and is typically located posteromedially. By asking the patient to flex the toes repetitively with the ankle in 10-20° plantar flexion, the FHL tendon can be palpated behind the medial malleolus⁴. Provocation of pain is found when flexing the great toe against resistance. Thomasen’s sign is also indicative for a FHL tendinitis. The test involves pain with passive dorsiflexion of the hallux, which is aggravated with dorsiflexion of the ankle¹⁰.

Imaging Techniques

Conventional radiography remains the initial screening procedure of choice. Minimum AP and lateral views should be taken. The presence of a Haglund deformity, os trigonum, Stieda’s process can be identified. However, it should be noted that these findings are commonly seen in asymptomatic individuals. With the exception of obliteration of Karger’s triangle seen in retrocalcaneal bursitis, soft tissue resolution of conventional radiographs are poor.

The two imaging techniques that best demonstrate soft tissue abnormalities are ultrasound and MRI. Ultrasound is less expensive, readily available and allows dynamic examination. However it is examiner dependent, so that reliability seems to correlate to the experience of the examiner. Ultrasound may be used for the diagnosis of a retrocalcaneal bursitis and FHL tendinitis. However, posterior impingement syndrome is more difficult to diagnose with ultrasound.

Magnetic resonance imaging (MRI) is an optimal imaging modality in these pathologies. MRI can define bone marrow oedema, fracture lines, disruption of the synchondrosis indicating active impingement⁸ (fig. 3). MRI can also demonstrate the integrity of posterior capsular ligaments, capsular irritation and oedema, joint effusion, FHL tenosynovitis (fig. 4), partial tears of the FHL tendons, FHL musculotendinous junction abnormalities, and inflammation of the retrocalcaneal bursa^{8,11} (fig. 2). These changes are best seen axial and sagittal T2-weighted sequences. The need for MR arthrography or gadolinium enhanced images are not routinely necessary for these pathologies⁸.

Conservative Treatment

Like most overuse injuries, the majority of cases of retrocalcaneal bursitis, posterior impingement, flexor hallucis longus tenosynovitis respond to conservative treatment. In combination with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) and physical therapy, rest, and modification of activities should be part of the initial treatment.

Avoid those activities that hurt. A cross-training program, such as stationary bicycling, aqua jogging, and water training will allow the athlete to keep fit until symptoms subside. Once the symptoms improve, machines that replicate skating, cross-country skiing, or stair-climbing can be incorporated into the training program before returning to running activities. Once running can be resumed, it should be done on soft and flat undersurface.

Physical therapy plays an important role in the treatment. It should consist of ice massage in the acute cases and contrast treatment in subacute and chronic cases. In severe cases ultrasound or deep transverse friction can be useful. These are combined with stretching and strengthening exercises of the lower legs¹.

If there are biomechanical and foot alignment problems, orthoses that place the hindfoot in neutral position are recommended.

If symptoms remain, despite activity modifications, NSAID's and physical therapy, a corticosteroid and local anesthetic injection can be considered for retrocalcaneal bursitis, posterior impingement syndrome, or os trigonum syndrome. In the case of a retrocalcaneal bursitis, the steroids are injected into the bursa located just anterior to the Achilles tendon. Care should be taken not to inject any steroid into the Achilles tendon. In the case of PAIS or os trigonum syndrome, the steroid is injected posterolaterally into the posterior joint capsule between the prominent talar process and the posterior tibial edge⁴. A corticosteroid injection for FHL tenosynovitis, however should be avoided because of the risk of tendon rupture. When the decision is made to administer a corticosteroid injection for high level athletes, the rule of anti-doping (TUE) need to be applied.

Surgical Treatment

Although conservative treatment in these overuse injuries is usually successful, a number of patients continue to be symptomatic. For these patients, a surgical solution may be considered. Traditionally operative treatment for these injuries meant an open procedure. In the case of retrocalcaneal bursitis, an exostectomy of the posterosuperior part of the calcaneus or a calcaneal wedge osteotomy have been performed ². For posterior impingement syndrome, with or without os trigonum, treatment consists of release or resection of the injured soft tissue and bony abnormalities ¹². For a FHL tenosynovitis, release of the tendon in its fibro-osseous tunnel is performed. For all these procedures, the approach is either posterolaterally or posteromedially.

The disadvantage of open procedures include skin breakdown, tenderness around the scar, hypertrophic scar formation, sural nerve damage, altered sensation of the heel, the need for post-operative immobilization for 4-6 weeks and subsequent longer rehabilitation ².

An alternative to these open procedures is the hindfoot endoscopy. As described by van Dijk et al., the procedure is performed in prone position using a 2-portal, posterolateral and posteromedial technique ^{2,13}. Although technically more demanding, arthroscopy offers the advantage of being less aggressive than open surgery, with the added advantage of less patient morbidity, less post-operative pain, and early functional rehabilitation.

Conclusion

Posterior ankle pain is a common problem among athletes. Injuries to various structures anterior to the Achilles tendon can be caused by overuse or trauma. Retrocalcaneal bursitis can cause pain just anterior to the Achilles tendon, which is aggravated by forced dorsiflexion of the ankle. Posterolateral pain during plantar flexion movements is often associated with a posterior impingement syndrome. If the pain is located more posteromedially, and when it is aggravated by standing on the toes, flexor hallucis longus tenosynovitis can be the cause.

If conservative treatment fails, these clinical entities are often treated by open procedures. However, in the last several years, more often, these pathologies can be approached arthroscopically. Arthroscopy is less aggressive than open procedures, it has less patient morbidity, and allows early functional rehabilitation.

References

1. Schepsis AA, Jones H, Haas AL. Achilles tendon disorders in athletes. *Am J Sports Med* 2002; 30: 287-305.
2. van Dijk CN, van Dyk GE, Scholten PE, Kort NP. Endoscopic Calcaneoplasty. *Am J Sports Med* 2001; 29: 185-189.
3. Stella EJ, Caminear DS, McLarney EA. Haglund's syndrome. *J Foot Ankle Surg* 1998; 37: 110-114.
4. van Dijk CN. Hindfoot endoscopy for posterior ankle pain. *Foot and ankle arthroscopy* 3rd ed. Eds. Guhl JF, Boynton MD, Parisien JS, Springer – Verlag New York Inc. 2004: 219-234.
5. Hamilton WG, Patel MM, Sibel RA. Impingement syndromes of the foot and ankle. *Baxter's the foot and ankle in sport*, 2nd ed. Eds. Porter DA, Schon LC. Mosby inc. 2008: 29-44.
6. Jerosch J, Fadel M. Endoscopic resection of a symptomatic os trigonum. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2006; 14: 1188-1193.
7. Mouhsine E, Crevoisier X, Leyvraz PF, Akiki A, Dutoit M, Garofalo R. Post-traumatic overload or acute syndrome of the os trigonum: a possible cause of posterior ankle impingement. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2004; 12: 250-253.
8. Robinson P. Impingement syndromes of the ankle. *Eur Radiol* 2007; 17: 3056-3065.
9. Hamilton WG. Stenosing tenosynovitis of the flexor hallucis longus tendon and posterior impingement upon the os trigonum in ballet dancers. *Foot Ankle* 1982; 3: 74-80.
10. Schon LC, Haddad SL, Campbell JT. Examination and differential diagnosis of the foot and ankle for arthroscopic – endoscopic surgery. *Foot and ankle arthroscopy*: eds. Guhl JF, Boynton MD, Parisien JS 2004: 39-61.
11. Peace KAL, Hillier JC, Hulme A, Healy JC. MRI features of posterior ankle impingement syndrome in ballet dancers: a review of 25 cases. *Clinical Radiology* 2004; 59: 1025-1033.
12. Tey M, Monllau JC, Centenera JM, Pelfort X. Benefits of arthroscopic tuberculo-plasty in posterior ankle syndrome. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007; 15: 1235-1239.
13. van Dijk CN, Scholten PE, Krips R. A 2-portal endoscopic approach for diagnosis and treatment of posterior ankle pathology. *Arthroscopy* 2000; 16: 871-876.

Figures

Fig. 1

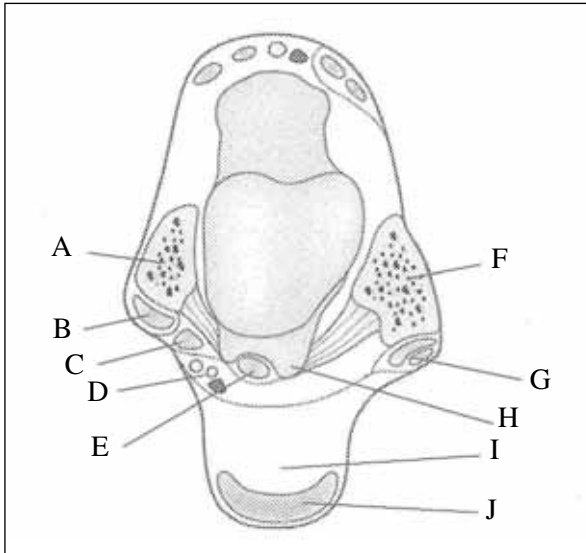


Fig. 1 Axial view of the ankle: A- medial malleolus, B- tibialis posterior tendon, C- Flexor digitorum communis tendon, D- neurovascular bundle, E- flexor hallucis longus tendon, F- fibula, G- peroneal tendons, H- lateral tubercle of processus posterior tali, I- retrocalcaneal bursa, J- Achilles tendon (taken from Baxter's the foot and ankle in sport, 2nd ed. 5)

Fig. 2



Fig. 2 A 40-year old recreational athlete with clinical signs of a retrocalcaneal bursitis associated with a Haglund deformity. Sagittal T2- fat suppressed MRI image demonstrating high signal in the retrocalcaneal space (slim arrow). Note the bone marrow oedema of the superolateral part of the calcaneum (fat arrow).

Fig. 3a

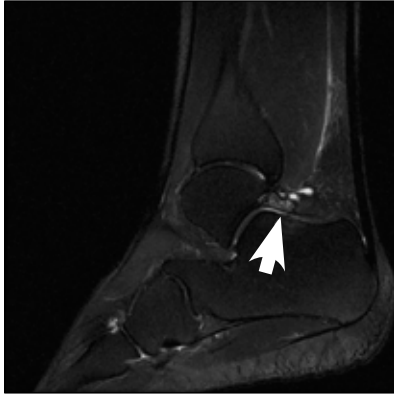


Fig. 3b

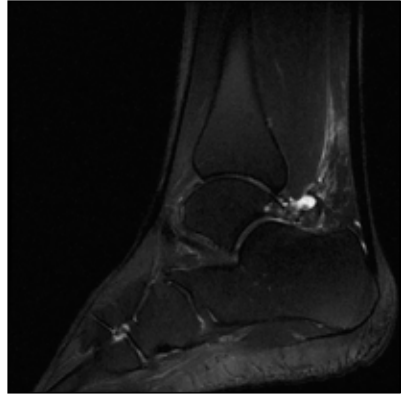


Fig. 3 Sagittal T2 images: posterior impingement syndrome with presence of symptomatic os trigonum. (a) showing marrow oedema within os trigonum, associated with (b) high signal of the thickened and inflamed soft tissue with posterior joint effusion

Fig. 4

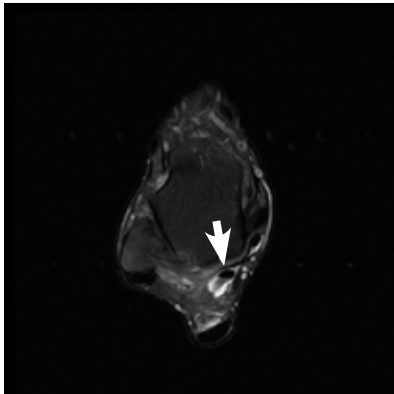


Fig. 4 Flexor hallucis longus pathology in PAIS. Transverse T2-weighted MRI images, note an increased amount of fluid around the FHL tendon.

Etats de stress post traumatiques en médecine de premier recours: guides diagnostiques et thérapeutiques à partir d'une étude originale

Nick Miller¹ MD, Coralie Lazignac² MD, Fabien Jecker¹ MSC, Marili Zürcher MD, Cristian Damsa³ MD.

¹ Espace Psychothérapeutique Hogan, 86 Grand Rue, Montreux.

² Hôpitaux Universitaires de Genève, 24, rue Micheli-du-Crest, 1211 Genève.

³ 17 Route de la Chapelle, 1212 Grand Lancy.

Remerciements : Au Dr Gérald Brassine, président de l'Institut Milton-Erickson de Belgique, qui a développé La Psychothérapie du Trauma et Réintégration.

Auteur correspondant :

Cristian Damsa
Privat docent, Faculté de Médecine Genève,
17 Route de la Chapelle
1212 Grand Lancy
E-mail: c.damsa@bluewin.ch

Adjunct Assistant Professor, University of Colorado Health Sciences Center,
Department of Psychiatry, Clinical Investigation Program,
4455 East 12th Avenue, Denver, Colorado 80220, US.

Résumé

Les patients souffrant d'un état de stress post-traumatique (ESPT) consultent fréquemment en médecine de premier recours pour des plaintes peu spécifiques. Le but de ce travail est de dégager des guides cliniques utiles pour la démarche diagnostique et thérapeutique en médecine de premier recours, en partant d'une revue de la littérature et d'une étude originale préliminaire. Nous avons étudié le devenir de 20 patients souffrant d'ESPT dans une étude observationnelle préconisant une nouvelle forme de psychothérapie brève, la Psychothérapie du Trauma et Réintégration. L'amélioration de la symptomatologie d'ESPT a été constatée comme étant supérieure à la moyenne des études publiées à ce sujet, ce qui pourrait être en relation avec une démarche diagnostique précoce réalisée par les médecins de premier recours.

Mots clés : PTSD, ESPT, médecine premier recours, diagnostic, psychothérapie, PTR

Abstract

Posttraumatic stress disorder (PTSD) is a prevalent and disabling condition. The patients suffering from PTSD often consult primary care clinician for non-specific symptoms. The aim of this work is to find out useful clinical guidelines for diagnosis and therapy in primary care, starting from a literature review (1981-2009) and a preliminary observational study. 20 patients with PTSD had a specific trauma-focused psychotherapy, called “Trauma and Reintegration Psychotherapy (TRP)”. This is a psychodynamic eclectic treatment combining Ericksonian Hypnosis and EMDR techniques. The results show a more important decrease of PTSD symptoms in patient’s benefiting of the TRP, than the average of the usual clinical studies. This could be linked to an early diagnosis made by the primary care general practitioners.

Key Word: PTSD, primary care medicine, diagnosis, trauma-focused psychotherapy.

1. Définition des états de stress post traumatiques

1.1 Survol Historique

Le neurologue allemand Herman Oppenheim¹ fut le premier en 1888 à utiliser le terme de « névrose traumatique » pour décrire la symptomatologie présentée par des accidentés de la construction des chemins de fer. Néanmoins, il a fallu attendre les années 1960-1970, avec les besoins des vétérans de la guerre du Vietnam et l’essor des mouvements pacifistes et féministes aux Etats-Unis, pour le développement d’une démarche diagnostique et thérapeutique scientifique de l’ESPT. C’est dans ce contexte, que l’ESPT a été défini statistiquement pour la première fois en 1980 dans le DSM III (*Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders*) et seulement en 1992 dans la 10ème édition de l’ICD (*International Classification Diseases*).

1.2 Critères diagnostiques DSM IV

L’ESPT se définit par un ensemble de symptômes survenant chez un individu soumis à une situation dans laquelle son intégrité physique, psychologique, ou celle de son entourage ont été menacés, voir effectivement atteintes. La réaction immédiate à l’événement potentiellement dangereux se manifeste par une peur intense, un sentiment d’impuissance ou d’horreur (Tableau 1).^{2,3} Après la survenue de l’évènement traumatique on distingue la période immédiate de la période post-immédiate. L’ESPT se distingue de l’état de stress aigu (ESA) par la temporalité d’apparition des signes cliniques (Tableau 1).^{2,3}

Les patients souffrant d’ESPT ont trois types de symptômes: reviviscence, évitement et hypervigilance associée à une hyper-réactivité neurovégétative (Tableau

2). Les critères diagnostiques de l'ESPT du DSMIV, les plus utilisés dans la littérature, se différencient de ceux de l'ESA, pour lequel une symptomatologie dissociative est présente (Tableau 3).²

2. Epidémiologie

Les études épidémiologiques, essentiellement anglo-saxonnes, s'accordent sur des grandes variations de la prévalence de l'ESPT selon le degré d'exposition aux traumatismes de la population étudiée.⁴ Ainsi, la fréquence de l'ESPT est d'environ 3,5% (5,2% femmes et 1,8% hommes)⁵ avec une prévalence vie entière de 6,8% (9,7% femmes et 3,6% hommes)⁶ dans les populations nord-américaines. La prévalence européenne de l'ESPT semble inférieure, car l'étude ESMed réalisée dans six pays européens retrouve une prévalence annuelle de 1,1%,⁷ avec un sex-ratio de 2 femmes pour 1 homme et un risque de développer un ESPT à la suite d'un événement traumatique d'environ 14 %.⁸

En Suisse, une étude réalisée en 2006 sur un échantillon représentatif de la population générale retrouve une prévalence vie entière du taux d'exposition à un événement traumatique de 28%.⁹ Toutefois, sur l'ensemble de l'échantillon, aucun individu ne remplissait l'ensemble des critères pour un ESPT alors que 1,3% des sujets (0,26 % hommes et 2,21 % femmes) remplissaient les critères d'un ESPT incomplet.

3. L'évaluation en médecine de premier recours

Le clinicien de premier recours devra systématiquement investiguer l'existence d'un ESPT face au développement de symptômes aspécifiques tels des douleurs diffuses, des troubles du sommeil, un changement inhabituel de comportement avec irritabilité, colère, repli social, ou lors d'un émoussement affectif. La présence d'un état dépressif, d'un état anxieux, d'un problème d'abus/dépendance d'alcool, de médicaments ou de substances illicites, doit également faire rechercher une comorbidité d'ESPT.

La première étape pour orienter vers le diagnostic d'ESPT requiert la recherche minutieuse de l'exposition du patient à un événement traumatique, puis l'investigation des symptômes d'EPST (Tableau 2). A cette investigation clinique spécifique s'ajoutera le recueil des antécédents psychiatriques et médicaux, une évaluation du risque auto et hétéroagressif, un examen psychiatrique et somatique complet à la recherche de comorbidités physiques ou psychiques et du vécu d'expériences traumatiques antérieures (âge de survenue, type de traumatisme, vécu du patient).¹⁰ Parallèlement, une évaluation des ressources de l'individu : matérielles, professionnelles, sociales et familiales devra être réalisée.

L'évaluation clinique peut être couplée à la passation d'échelles validées comme la *PTSD Checklist*,¹¹ l'«*impact of Event Scale*»,¹² disponible sur le site internet

www.mardihorowitz.com, ou l'échelle de « Trauma de Davidson ». ¹³ Ces échelles permettent d'évaluer, même en médecine de premier recours le nombre, la fréquence et la sévérité des symptômes psycho-traumatiques, ainsi que les répercussions émotionnelles et le handicap qui en résultent. Les questionnaires cliniques validés comme la « Clinician-Administered-PTSD-Scale, CAPS » ¹⁴ et le « Structured Interview for PTSD » ¹⁵ sont utilisés essentiellement dans le cadre de recherches cliniques. ^{10,16}

4. Quand faut-il adresser le patient vers un psychologue ou un psychiatre ?

Le clinicien de premier recours peut décider d'orienter vers une prise en charge psychiatrique spécialisée à n'importe quel stade de l'ESPT. Cette décision dépend à la fois de l'aptitude du praticien pour la prise en charge des patients, des préférences du patient et de la disponibilité des services spécialisés. Néanmoins dans certaines situations, les consensus d'experts, ^{10,17} soulignent la nécessité du recours à un avis spécialisé :

- Persistance des symptômes malgré un traitement médicamenteux adapté et bien suivi
- Idées suicidaires
- Effets secondaires médicamenteux
- Présence d'autres comorbidités psychiatriques qui ne s'améliorent pas
- Abus ou dépendances de substances (alcool, médicaments, substances illicites)
- Présence d'une situation de stress, ou l'existence d'un support social limité

5. Comorbidités/Evolution

Les patients souffrant d'ESPT présentent un trouble psychiatrique associé dans près de 80% des cas. ^{4,8} Les comorbidités psychiatriques concernent en particulier les troubles de l'humeur, les autres troubles anxieux et les conduites addictives. De même, le risque suicidaire est accru, ce qui nécessite une prise en charge spécifique. ¹⁸ L'évolution des ESPT est négativement corrélée à la présence de plusieurs facteurs de risques, qui devront être pris en compte lors de la prise en charge : ¹⁹

- sévérité du traumatisme
- antécédents psychiatriques et/ou maladie psychiatrique actuelle
- antécédents d'évènements traumatiques
- intensité de la détresse et dépression suite au traumatisme
- dissociation péri-traumatique

- facteur de personnalité, faible estime de soi
- manque de support social et familial

L'évolution des ESPT est variable en fonction des traumatismes et des populations étudiées. Néanmoins on retrouve une évolution favorable à un an pour 30 à 50 % des patients, avec un phénomène de chronicisation des troubles pour environ un tiers des patients.⁴ La durée de l'ESPT est significativement plus longue chez les femmes, les victimes directes de traumatismes, notamment de guerre,⁴ ou dans un contexte de troubles dissociatifs surajoutés.²⁰

6. Traitement

6.1. Prise en considération des complications/comorbidités

Avant de débiter un traitement spécifique pour l'ESPT, il est nécessaire d'évaluer et de prendre en compte les complications ou les comorbidités les plus fréquentes : risque auto ou hétéro-agressif, dépression sévère, abus/dépendances de substances, trouble de personnalité, symptômes dissociatifs.¹⁷

6.2 Traitement préventif

Suite à l'exposition à un évènement traumatique une prise en charge précoce est indiquée à titre préventif (Tableau 4). Toutefois, cette prise en charge n'est pas le débriefing psychologique, qui reste controversé.^{21,22} Certains auteurs, suggèrent l'utilité d'une thérapie cognitive-comportementale centrée sur le trauma chez des patients souffrant d'un ESA pour diminuer le risque d'évolution vers un ESPT.^{10,23}

6.3 Traitement de l'ESPT

La stratégie thérapeutique, combinant la psychothérapie avec une prise en charge médicamenteuse des comorbidités, dépend de la sévérité des symptômes et de leur durée (Tableau 5).

Les traitements psychothérapeutiques les plus recommandés sont les thérapies cognitivo-comportementales centrées sur le trauma, le traitement de désensibilisation par les mouvements oculaires (*eye movement desensitization reprocessing* : EMDR), les traitements psychodynamiques, et dans une moindre mesure l'hypnose.^{10,22,24}

Le traitement pharmacologique propose avant tout la prise en charge des comorbidités anxieuses (anxiolytiques, propranolol), dépressives (antidépresseurs), voir des symptômes psychotiques associés (antipsychotiques). Les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont des traitements considérés comme de premier choix, même en absence d'un trouble dépressif majeur.^{10,22,24}

7. La Psychothérapie du Trauma et Réintégration, une expérience originale Suisse

La Psychothérapie du Trauma et Réintégration (PTR) est une technique psychothérapeutique développée par Gérald Brassine, président de l'Institut Milton-Erickson de Belgique.²⁵ Le cadre théorique sous-tend un combiné dynamique de concepts ericksoniens, d'hypnose clinique conversationnelle et profonde, d'imagerie mentale, avec l'utilisation des tapotements semblables à ceux utilisés en EMDR. Dans ce modèle, on utilise les concepts éricksoniens favorisant une catharsis symptomatique. Les phénomènes hypnotiques spontanés (amnésies, dissociations, anesthésies, hyperesthésies), apparus lors des incidents traumatiques et devenus constitutifs de la symptomatologie, sont paradoxalement développés – et encouragés – pour travailler sur ces résistances inadaptées. Le travail psychothérapeutique se fait sur un mode conversationnel actif qui reste proche des besoins et des demandes immédiates des patients, mais aussi celles de leurs médecins de premier recours.

La technique PTR consiste en un travail de juxtaposition - transformation des plaques sensibles des diverses mémoires visuelles, corporelles et cognitives, accompagné d'une réintégration qui, à l'aide des états modifiés de conscience, stimulent les ressources créatrices d'auto guérison du patient. Cette thérapie, qui s'inscrit dans la lignée des thérapies brèves est destinée à soigner les troubles psycho-corporels consécutifs à des traumatismes psychiques, ce qui est particulièrement utile dans une médecine de premier recours.

En appliquant ce modèle théorique, nous avons étudié le devenir de 20 patients souffrant d'ESPT dans une étude observationnelle de 8 semaines. Les patients ont bénéficié d'une prise en charge médicamenteuse uniquement pour des comorbidités dépressives et psychotiques éventuelles. L'amélioration de la symptomatologie d'ESPT constatée (rémission significative auprès de 90% des patients, en fonction de l'évolution du CAPS au cours du traitement) est supérieure à la moyenne des études publiées à ce sujet (50% des patients).⁴ Ceci pourrait être en relation avec une démarche diagnostique précoce réalisée par les médecins de premier recours qui ont adressé une bonne partie des patients inclus dans cette étude. La principale limitation de cette étude préliminaire est l'absence de données du devenir des patients au-delà de 8 semaines, de même que l'absence d'un groupe contrôle. D'autres études randomisées devront confirmer ces résultats prometteurs de la PTR. Mentionnons que cette étude, approuvée par la commission d'éthique de Lausanne et réalisée dans le cadre du Centre Psychothérapeutique de l'Espace Hogan de Montreux, n'a bénéficié d'aucun financement.

8. Conclusion

Une bonne connaissance par les médecins de premier recours des signes évocateurs, des critères diagnostiques, des comorbidités et des principes de prise

en charge des états de stress post traumatique peut améliorer significativement la prise en charge de ces patients. La mise en place d'expériences originales de prise en charge psychothérapeutiques des ESPT, tel que la PTR peut améliorer le dialogue avec les médecins de premier recours, qui sont sensibilisés par rapport à la nécessité d'une prise en charge spécifique de leurs patients.

Implications pratiques :

1. Face à une symptomatologie aspécifique, la recherche d'un vécu traumatique et des critères diagnostiques d'Etat de stress post-traumatique fait partie de la démarche diagnostique en médecine de premier recours.
2. Suite à un vécu traumatique, les comorbidités psychiatriques (rencontrées dans 80%) sont à investiguer systématiquement avant d'envisager l'orientation et la démarche thérapeutique des patients souffrant d'états de stress post-traumatique.
3. Le dialogue médecins de premier recours-psychiatres apparait comme un facteur positif pour le devenir des patients souffrant d'un état de stress post-traumatique.

9. Références

- 1 Oppenheim H (1888). Die traumatischen Neurosen. Hirschwal, Berlin.,2^e ed.,1892, 1 vol.
- 2 American Psychiatric Association. DSM-IV-R Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (4^e édition). Paris: Masson, 1996.
- 3 Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement. Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic. CIM-10. Genève : OMS, Paris : Masson, 1993.
- 4 Jolly A, Epidémiologie des PTSD, Journal International de Victimologie, 2003, 2(1).
- 5 Kessler RC, Chiu WT, Demler O, et al. Prevalence, severity, and comorbidity of twelve-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). Arch Gen Psychiatry, 2005;62(6), 617-627.
- 6 Kessler RC, Berglund PA, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). Arch Gen Psychiatry, 2005;62(6), 593-602.
- 7 Darves-Bornoz JM, Alonso J, de Girolamo G, et al. (ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators). Main traumatic events in Europe: PTSD in the European study of the epidemiology of mental disorders survey. J Trauma Stress. 2008 Oct;21(5):455-62.

- 8 Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, et al. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995 Dec;52(12):1048-60.
- 9 Hepp U, Gamma A, Milos G, et al. Prevalence of exposure to potentially traumatic events and PTSD. The Zurich Cohort Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006 Apr;256(3):151-8.
- 10 American Psychiatric Association. Practice guidelines for the Treatment of Patients With Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder. Arlington (VA) American Psychiatric Association; Nov. 57 p, 2004.
- 11 Weathers FW, Litz BT, Huska J, et al. PTSD Checklist (PCL) for DSM-IV. Boston, National Center for PTSD, Behavioral Science Division, 1994.
- 12 Horowitz M, Wilner N, Alvarez W: Impact of Event Scale: a measure of subjective stress. *Psychosom Med* 1979; 41:209–218.
- 13 Davidson JR, Book SW, Colket JT, et al. Assessment of a new self-rating scale for post-traumatic stress disorder. *Psychol Med* 1997; 27:153–160.
- 14 Weathers FW, Keane TM, Davidson JR. Clinician-Administered PTSD Scale: a review of the first ten years of research. *Depress Anxiety* 2001; 13:132–156.
- 15 Davidson JR, Malik MA, Travers J. Structured Interview for PTSD (SIP): psychometric validation for DSM-IV criteria. *Depress Anxiety* 1997; 5:127–129
- 16 Damsa C, Bandelier C, Maris S, et al. Recurrence of post-traumatic stress disorder and antiretrovirals. *Scand J Infect Dis*. 2005;37(4):313-6.
- 17 National Collaborating Centre for Mental Health. Clinical Guideline 26. Post-Traumatic Stress Disorder: The Management of PTSD in Adults and Children in Primary and Secondary Care. National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2005.
- 18 Cogle JR, Keough ME, Riccardi CJ, et al. Anxiety disorders and suicidality in the National Comorbidity Survey-Replication. *Psychiatr Res*. 2009 Jan 13.
- 19 Bisson JI. Post-traumatic stress disorder. *Occup Med (Lond)*. 2007 Sep;57(6):399-403.
- 20 Damsa C, Lazignac C, Pirrotta R, et al. Dissociative disorders: clinical, neurobiological and therapeutical approaches. *Rev Med Suisse*. 2006 Feb 8;2(52):400-5.
- 21 Bisson JI, Brayne M, Ochberg FM, et al. Early psychosocial intervention following traumatic events. *Am J Psychiatry*. 2007 Jul; 164(7):1016-9.
- 22 Forbes D, Creamer M, Phelps A, Bryant R, et al. Australian guidelines for the treatment of adults with acute stress disorder and post-traumatic stress disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007 Aug; 41(8): 637-48.

- 23 Kornør H, Winje D, Ekeberg Ø, et al. Early trauma-focused cognitive-behavioural therapy to prevent chronic post-traumatic stress disorder and related symptoms: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2008 Sep 19;8:81.
- 24 Bisson J, Andrew M. Psychological treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD003388.
- 25 Brassine Gérald. Prévenir, détecter et gérer les abus sexuels subis par les enfants. Faut-il parler de ça aux enfants ?. 3^e édition Dangles Editions. Toulouse, France 2008

Tableau 1. Evènement stressant et temporalité des symptômes

	DSM IV	CIM-10
Définition de « l'évènement stressant particulier »	<p>Evènement traumatique au cours duquel:</p> <p>1. la personne a été exposée, témoin ou confrontée à un ou des événements qui ont impliqué la mort ou une menace de mort, ou de blessures graves, ou une menace à son intégrité physique ou à celle d'autrui</p> <p>ET</p> <p>2. la réaction de la personne impliquait une peur intense, de la détresse ou de l'horreur</p>	<p>Situation ou évènement stressant (de courte ou de longue durée) exceptionnellement menaçant ou catastrophique qui provoquerait des symptômes évidents de détresse chez la plupart des individus (catastrophe naturelle d'origine humaine, guerre, accident grave, mort violente en présence du sujet, torture, terrorisme, viol et autres crimes).</p>
Temporalité de survenue des symptômes	<p>Etat de stress aigu [308.3]</p> <p>Les symptômes surviennent dans les quatre semaines après l'évènement traumatique et disparaissent dans cette période de quatre semaines</p>	<p>Réaction aiguë à un facteur de stress [F 43.0]</p> <p>Les symptômes apparaissent dans les minutes qui suivent la survenue du stimulus ou de l'évènement stressant, et disparaissent en deux à trois jours</p>
	<p>Etat de stress post-traumatique [309.81]</p> <p>Si les symptômes persistent plus d'un mois et remplissent les critères d'un état de stress post-traumatique</p>	<p>Etat de stress post traumatique [F 43.1]</p> <p>La période séparant la survenue du traumatisme et celle du trouble peut varier de quelques semaines à quelques mois (généralement moins de 6 mois).</p>

Tableau 2. Les symptômes de l'ESPT :

1. Reviviscence	2. Evitement et émoussement affectif	3. Hypervigilance/ hyper-réactivité neurovégétative
<p>La reviviscence intrusive répétée de la réaction de désarroi initiale engendrée par une situation traumatique est pathognomonique de l'ESPT.</p> <p>La reviviscence diurne (flash-back) et/ou nocturne (cauchemars) est soit spontanée, soit réactionnelle à des stimuli rappelant la situation traumatique.</p>	<p>Anesthésie psychique, Emoussement émotionnel,</p> <p>Détachement par rapport aux autres, insensibilité à l'environnement,</p> <p>Repli,</p> <p>Anhédonie,</p> <p>Evitement des activités ou des situations pouvant réveiller le souvenir du traumatisme ce qui peut se compliquer d'une amnésie partielle ou totale de l'événement.</p>	<p>Etat de « qui-vive »,</p> <p>Réactions de sursaut,</p> <p>Troubles du sommeil,</p> <p>Anxiété, avec une impression constante de danger ou de désastre imminent</p> <p>Irritabilité avec des crises de colères ou des comportements violents.</p>

Tableau 3. Critères diagnostiques DSM IV

	Etat de stress aigu [308.3]	Etat de stress post-traumatique [309.81]
<p>Critères diagnostiques DSM-IV ESA/ESPT</p>	<p>A. La victime a été exposée à un événement traumatisant au cours duquel deux des éléments suivants sont présents :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La personne a vécu, été témoin ou a été confrontée avec un ou des événements impliquant, pour elle-même ou d'autres, un risque de mort, de lésion grave ou une menace vitale immédiats 2. La réaction implique une peur intense, une sensation d'abandon ou d'horreur. <p>B. Soit au cours de l'événement soit après, la victime présente trois (ou plus) des symptômes dissociatifs suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Une sensation subjective d'engourdissement, de détachement, une absence d'émotion 2. Une perte de conscience de l'environnement (état de stupeur) 3. Une perte de contact avec la réalité 4. Un trouble du comportement, de la personnalité 5. Une amnésie dissociative impliquant l'incapacité de se remémorer certains aspects de l'événement <p>C. L'événement traumatisant est revécu de façon persistante d'au moins une des façons suivantes: images récurrentes, pensées, rêves, illusions, flashbacks, sentiment de revivre le traumatisme ou détresse au contact d'éléments rappelant l'événement</p> <p>D. Comportement d'évitement des stimuli rappelant le traumatisme (pensées, sensations, conversations, activités, lieux, personnes...)</p> <p>E. Anxiété marquée et/ou augmentant (difficultés à trouver le sommeil, irritabilité, difficultés de concentration ou au contraire « hypervigilance », réactions motrices exagérées)</p> <p>F. Les perturbations entraînent détresse et perturbation sociale secondaires. Lesquelles au bout du compte participent à empêcher la victime à rechercher ou demander de l'aide</p> <p>G. Les perturbations durent au minimum 2 jours et au maximum 4 semaines. Elles apparaissent dans le mois suivant l'événement.</p>	<p>A. La personne a été exposée à un événement traumatique au cours duquel les deux critères suivants étaient présents :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. la personne a été exposée, témoin ou confrontée à un ou des événements qui ont impliqués la mort ou menace de mort, ou de blessures graves ou une menace à son intégrité physique ou à celle d'autrui. 2. la réaction de la personne impliquait une peur intense, de la détresse ou de l'horreur. <p>B. L'événement traumatique est revécu de façon persistante, d'une ou plusieurs des façons suivantes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. souvenirs répétitifs et envahissants de l'événement incluant des images, pensées, perceptions; 2. rêves répétitifs et pénibles de l'événement; 3. impression ou agissement soudain comme si l'événement traumatique se reproduisait; 4. intense détresse psychologique lors de l'exposition à des stimuli internes ou externes ressemblant à un aspect du traumatisme ou symbolisant celui-ci; 5. réactivité physiologique lors de l'exposition à des stimuli internes ou externes ressemblant à un aspect du traumatisme ou le symbolisant. <p>C. Évitement persistant des stimuli associés au traumatisme et éroussement de la réactivité générale (non présent avant le trauma) qui s'expriment par trois ou plus des symptômes suivants:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. efforts pour éviter les pensées, sentiments ou conversations associés au traumatisme; 2. efforts pour éviter les activités, endroits ou gens qui éveillent des souvenirs du traumatisme; 3. incapacité de se rappeler d'un aspect important du traumatisme; 4. réduction nette de l'intérêt ou de la participation pour des activités de valeur significative; 5. sentiment de détachement ou de devenir étranger par rapport aux autres; 6. restriction des affects (ex.: Incapacité de ressentir des sentiments amoureux); 7. sentiment que l'avenir est 'bouché', que sa vie ne pourra plus se dérouler normalement. <p>D. La personne présente deux ou plusieurs symptômes persistants traduisant une hyperactivité neurovégétative (ne préexistant pas au traumatisme):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. difficultés à s'endormir ou sommeil interrompu; 2. irritabilité ou accès de colère; 3. difficultés de concentration; 4. hypervigilance; 5. réaction de sursaut exagérée. <p>E. Les symptômes B, C et D sont présents durant au moins 1 mois.</p> <p>F. Le problème entraîne une détresse cliniquement significative ou un dysfonctionnement au niveau social, professionnel ou dans un autre domaine de fonctionnement important.</p>

Tableau 4. Intervention précoce et prévention

Que faire suite à l'exposition à un stress extrême ou trauma :

- Aider le patient à comprendre la normalité de sa détresse et de ses symptômes peu après le vécu d'un stress extrême (traumatisme)
- Psychoéducation concernant le stress aigu et l'état de stress post-traumatique
- Encourager le patient à parler avec sa famille et ses amis de la situation de stress extrême et des sentiments ressentis lors de cette expérience
- Eduquer la famille et l'entourage ressource du patient concernant l'importance d'être tolérant avec les réactions émotionnelles du patient
- Fournir un support émotionnel
- Travailler la culpabilité irrationnelle
- Envisager une médication à court terme pour l'insomnie

Tableau 5. Stratégie de traitement de l'ESPT

Sévérité / Durée	ESPT aigu < 3 mois	ESPT chronique > 3 mois
Modéré	Psychothérapie en premier lieu	Psychothérapie en premier lieu ou Psychothérapie et pharmacothérapie combinées
Sévère	Psychothérapie en premier lieu ou Psychothérapie et pharmacothérapie combinées	Psychothérapie en premier lieu ou Psychothérapie et pharmacothérapie combinées

C-reactive protein to initiate or withhold antibiotics in acute respiratory tract infections in adults, in primary care: review.

Siggy Rausch, MD^{1,2}; Maryse Flammang, MD^{1,2}; Nico Haas, MD^{1,2}; Romain Stein, MD^{1,2}; Patrick Tabouring, MD^{1,2}; Serge Delvigne, MD²; Danièle Holper, MD²; Caroline Jentges, MD²; Marion Pieger, MD²; Charlotte Lieunard³; Catalina Iliescu, MD, PhD³

¹ FSMG-UniLu (Formation Spécifique de Médecine Générale – Université de Luxembourg)

² SSLMG (Société Scientifique Luxembourgeoise de Médecine Générale)

³ CIEC (Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique) au Centre de Recherche Public de la Santé

Address reprint requests to Dr Siggy Rausch, 1, rue de Fraises, L-7321 Steinsel, Luxembourg

Abstract:

Background: There is a discrepancy between the incidence of viral pathogens and the frequency of prescribing antibiotics for acute respiratory tract infections (ARTIs). Typically, primary care physicians have few possibilities to order sophisticated laboratory tests to help distinguish viral pathogens from bacterial pathogens. C-Reactive Protein (CRP) measurement could help the primary care physician to discriminate more easily between these two conditions, and should contribute to reducing unnecessary prescribing of antibiotics during the first patient consultation.

Methods: A literature review was performed in order to see what is known and tested about CRP measurement in ARTIs in adult patients in the primary care setting, to assist GPs in their decision whether or not to prescribe antibiotics.

Results: Out of 54 entered articles reviewed from 109 abstracts, we could identify 8 articles which correspond to our selection criteria. Overall the methodological quality of the studies is heterogeneous. Specificity and sensibility of CRP measurement in ARTIs in adults vary widely from as low as 10% to as high as 99%.

Discussion and Conclusion: Current literature is insufficient and too heterogeneous to allow conclusions about the value of CRP measurement to support the decision of prescribing antibiotics for ARTIs in adults, in primary care. Most studies tested CRP in view of an aetiological diagnosis of ARTIs, whereas common practice in primary care is oriented pragmatically towards risk management and

watchful waiting when ‘dangerous’ symptoms are absent. We found sufficient evidence that CRP would be a useful biomarker in this perspective, but thorough and rigorous studies are needed to test this hypothesis.

Background

Acute respiratory tract infections (ARTIs) are the most common reason for the prescription of antibiotics in primary care (1, 2). Studies show that acute respiratory tract infections in primary care are mainly of viral origin (3). As much as 75% of all prescriptions of antibiotics are for ARTI (4, 5, 6). Up to 40% of acute illness in primary care resolves without any definitive diagnosis. Therefore, strategies to safely reduce prescribing of antibiotics are important, in view of the growing problem of antibiotic resistance (4) and the side effects of antibiotics. To resolve the problem of antibiotic resistance, new antibiotics, which are actually difficult to find (3), are urgently needed, as well as all our efforts, both public and professional, to limit antibiotic use. Primary care physicians do not have many immediate tests at their disposal to differentiate safely between trivial (viral or bacterial) and potentially dangerous (usually bacterial) origins of ARTI. CRP (7, 8) is a biomarker which has been shown to have promising results in several studies (9), but not in others (10).

Primary care is characterised by two specific approaches to acute illness like ARTI.

Physicians, trying to minimise risks, usually have a typical risk management attitude, and without having the possibility of a safe diagnosis, opt more easily for the prescription of antibiotics instead of taking unnecessary risks. On the other hand, a watchful waiting attitude could pragmatically replace an unnecessary search for precise aetiology, as up to 40% of acute problems in primary care resolve without definitive diagnosis.

Another important determinant of the prescription of antibiotics is the expectations of patients, who often demand antibiotics to be prescribed to them, in the erroneous belief that it is more ‘secure’ to take antibiotics in case of ARTI.

In ARTIs, the clinical benefit of a diagnostic biomarker (i.e. C-reactive protein) can be measured by clinical outcomes of intervention studies, assuming that if the patient recovered without antibiotics, the putative pathogen was either viral or in any case not a relevant or dangerous bacterium (10).

Huge efforts are made by public health authorities to diminish prescribing antibiotics to patients. The first-ever European Antibiotic Awareness Day (ESAD) took place across Europe in 2008 (26). ESAD will be an annually recurring event that intends to raise awareness of the risks associated with inappropriate use of antibiotics and how to take antibiotics responsibly. They are thwarted by the tendency of GPs to prescribe antibiotics rather than taking risks in the acute care

setting where blood tests or radiographs are not easily available or feasible. A rapid biomarker, easy to administer in GP offices and helpful in the distinction between viral and bacterial infection, would be a major advance in reducing the prescription of antibiotics.

Search strategy for the literature review:

Prior to our ongoing trial of the value of CRP measurement coupled with a structured clinical approach to ARTIs (11), we conducted a literature review of CRP measurement as an aid to initiate or withhold antibiotics in ARTIs (12, 13, 14, 15, 16).

Our literature review is based on a Pubmed and Medline search. The strategy included the major medical subject headings (MeSH terms) or the text words: 'C-Reactive Protein', 'Respiratory Tract Infections' and 'Anti-Bacterial Agents'. Only articles dealing with studies or reviews from a primary care research setting were included and we restricted our search to English, French or German articles. We supplemented our search by reference checking and checking for the 'related articles' section in Pubmed or Medline. We chose a total of 109 abstracts and reviewed 54 articles in detail.

We read and re-read the articles and evaluated them using a predetermined evaluation form (Table 1), which included ten quality parameters. For each quality parameter fulfilled, we accorded one point, with a maximum of ten points. Only articles on studies that were accorded at least six points were selected for our review.

Results and discussion:

A rapid biomarker, easy to administer in GP offices and helpful in the distinction between viral and bacterial infection (17), would be a major advance in reducing the prescription of antibiotics.

This literature review is intended to contribute our efforts to define ways of further reducing antibiotic use in private practice. In acute respiratory tract infections, using a rapid test (C-reactive protein) (18), in addition to clinical examination of the patient, could contribute to more appropriate and selective antibiotic use.

The clinical usefulness of a diagnostic biomarker should be determined in randomised, controlled trials (RCTs), in which antibiotic treatment is guided by the use of this specific biomarker. Medical outcome is the primary measure of efficiency in this approach.

The main characteristics of the suitable studies, fulfilling our quality parameters and chosen out of the initial 109 studies, are presented in Table 2.

Our literature search found only a few serious studies about CRP measurement in ARTIs. Furthermore, these studies focused more on specific diagnosis of respiratory tract infections. In primary care, specific diagnosis is seldom made; treatment is pragmatically oriented toward a distinction between ‘viral type infection’ and ‘probable bacterial infection or superinfection’. A ‘discrimination aid’ in this situation would be a major advance.

A biomarker like CRP has the potential to help distinguish between these two types of frequently encountered clinical situations. The existing literature supports this view, but cannot clarify the definitive value of CRP in this setting.

CRP has the advantage of being easy to use at the bedside. It should not be used to make a specific diagnosis of a given respiratory tract infection, but it is useful to support diagnosis in favour of ‘probable viral type infection’. It should be remembered that this could in fact mean a viral pathogen or a bacterial pathogen of low virulence, which does not need prescription of antibiotics.

Conclusion and perspectives:

The literature review strengthens our idea that rapid CRP testing is a valuable support for the GP’s primary care of ARTIs.

Our team is currently engaged in a large national study clarifying the role of CRP measurement in the setting of ARTIs in primary care.

Table 2: Quality assessment of the articles selected for the review

Authors/Journal	Number of Patients	Method	Results / Conclusion
Diederichsen et al, 2000 (10)	812	Randomised controlled trial	The use of CRP-testing to guide antibiotic prescription cannot be recommended. The CRP-guided approach performed less well than the antibiotic-only group. However, no firm guideline for antibiotic prescription following the CRP measurement result was given, so the approach is difficult to implement in current practice.
Honkanen et al, 2002 (19)	4386	Prospective study	The aim of this study was to find out how often GPs use diagnostic tests in ARTIs. The conclusion is that diagnostic tests are underused according to existing guidelines, and that especially CRP was only used in 8% of cases of acute bronchitis. The study was about all respiratory tract infections, both upper and lower. The conclusion is that guidelines should be better validated and more practically oriented towards everyday practice.
André et al, 2004 (20)	6778	Prospective study	The aim of this study was to find out whether CRP influences the prescription of antibiotics. The conclusion is that CRP was frequently misinterpreted, and was not consistently used by GPs as a help in prescribing antibiotics. This study included upper and lower respiratory tract infections.

Briel et al, 2006 (21)	1108	Cluster randomised controlled trial	This Swiss study is about the prevalence of diagnostic tests used to distinguish between viral and bacterial ARTIs (CRP, leukocyte count, chest X-ray, strep-tests) The study tried to find out if there is an association between baseline characteristics of patients and frequency of test ordering, between test results and diagnosis of ARTI and antibiotic treatment. Upper and lower respiratory infections were both included. Tests were ordered in half of the patients, more easily in patients who were older, higher educated or with greater discomfort. Positive tests were strongly associated with the prescription of antibiotics.
Dahler-Eriksen et al, 1999 (22)	1853	Randomised crossover trial	This study showed that 3 minute CRP-testing by GPs, near the bedside, contributed to a reduction in the use of laboratory-ordered tests. Also, follow-up phone calls were reduced in number. Patients with a CRP>50 mg/l had their antibiotic treatment started earlier. No reduction of antibiotic use was seen, but the conclusion is that education and clinical guidelines could probably contribute to a more appropriate use of antibiotics. This study included all types of infections.
Lingard et al, 2008 (23)	506	Prospective cohort study	The systematic CRP measurements were used to find out how often an initially low value could be interpreted as indicative of viral infection. This was the case in 73.1% of patients with ARTIs. A rise of CRP above 30 units was considered consistent with bacterial superinfection, and occurred in 8.1% of patients. The conclusion is that the results should help to reduce the prescription of antibiotics in primary care.
Van der Meer et al, 2005 (24)	review of 12 studies	Comparing articles	This study was intended to show how well CRP measurement can discriminate between bacterial and viral infections of the lower respiratory tract. 12 studies were reviewed which showed sensitivities between 8 and 99% for bacterial infections and specificities between 27 and 97%. None of the studies met all of the validity criteria; they were epidemiologically and statistically heterogeneous. The conclusion in 2005 was that the methodological and diagnostic qualities of the examined studies were poor, and that a great need exists for thorough, rigorous studies, consistent with current guidelines, to clarify the role of CRP in numerous clinical situations.
Lagerström et al, 2006 (25)	82	Prospective study	This study evaluated CRP, ESR and the WBC in a series of 82 outpatients with radiologically confirmed community-acquired pneumonia (CAP). This was a study of the use of CRP to make a diagnosis of pneumonia. The median value of CRP was 65 mg/l but 41% of patients had values <50 mg/l and 21% had values <20 mg/l. The authors conclude that the wide range of the CRP level is not suitable to predict CAP or the aetiological agent of respiratory tract infections. The study did not examine whether all patients with low CRP levels and radiologically suspected CP also need antibiotic treatment.

Table 1: Scale of the review of the literature

	Yes	No
Aim of the Trial		
1. Judgement criteria clearly stated		
2. Study design?		
3. Inclusion and non-inclusion criteria clearly stated		
4. Number of subjects included and non-included in the study		
5. Number of patients excluded followed or lost to follow-up and corresponding reasons		
Statistical Methods		
6. Number of patients calculated before the start of the study		
7. Randomisation method and blind review stated		
8. Statistical tests approved? Bias and confusing factors?		
Results		
9. How are the results explained?		
10. Is the test of significant quality?		
Synthesis / Total Points		

Acknowledgements:

Supported by a grant from the Direction de la Santé, Ministry of Health, Luxembourg.

We thank Dr Danielle Hansen-Koenig, Directeur de la Santé, Ministry of Health, Luxembourg, for her support and encouragements.

We are in debt to Dr Jean-Claude Schmit, Directeur du Centre de Recherche Public de la Santé Santé, Luxembourg, for his advice and support.

We thank Dr Monique Aubart, Présidente de la SSLMG, for her helpful suggestions.

We thank Anik ten Have for her assisting in correction.

Bibliography:

1. Arnold SR, Straus SE, **Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care**, Cochrane Database Syst Rev. 2005 Oct 19; (4):CD003539.
2. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Hickner JM, Hoffman JR, Sande MA, **Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults: background**, Ann Emerg Med. 2001 Jun;37(6):698-702.
3. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, **Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross national database study**, Lancet 2005; 365 (9459): 579-87.
4. Arias CA and Murray BE, **Antibiotic-Resistant Bugs in the 21st Century - A clinical Super-Challenge**, Perspective NEJM 360; 5; January 29, 2009; 439-443.
5. Evans AT, Husain S, Durairaj L, **Azithromycin for acute bronchitis: a randomized double-blind, controlled trial**, Lancet 2002; 359(9318): 1648-54.
6. Goossens H, Ferech M, Coenen S, Stephens P, **Comparison of outpatient systemic antibacterial use in 2004 in the United States and 27 European countries**, Clinical Infectious Diseases, 2007; 44 (8) 1091-5.
7. Ong S, Nakase J, Moran GJ, Karras DJ, Kuehnert MJ, and Talan DA, **Antibiotic Use for Emergency Department Patients With Upper Respiratory Infections: Prescribing Practices, Patient Expectations, and Patient Satisfaction**, Ann Emerg Med., 2007; 50, 213-220.
8. Snow V, Mottur-Pilson C, and Gonzales R, **Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults**, Ann Intern Med. 2001 Mar 20;134(6):487-9.

9. Hopstaken RM, Muris JW, Knottnerus JA, Kester AD, Rinkens PE and Dinant GJ, **Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection**, British Journal of General Practice, 2003; 53, 358-364.
10. Diederichsen HZ, Skamling M, Diederichsen A, Grinsted P, Antonsen S, Petersen PH, Munck AP and Kragstrup J, **Randomised controlled trial of CRP rapid test as a guide to treatment of respiratory infections in general practice**, Scand J Prim Health Care, 2000; 18, 39-43.
11. Snow V, Mottur-Pilson C, and Gonzales R, **Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute bronchitis in adults**, Ann Intern Med. 2001 Mar 20;134(6):518-20.
12. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM, Hoffman JR, Sande MA, **Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods**, Ann Emerg Med. 2001 Jun;37(6):690-7.
13. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM, Hoffman JR, Sande MA, **Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background**, Ann Emerg Med. 2001 Jun;37(6):720-7.
14. Graffelman AW, Knuistingh Neven A, le Cessie S, Kroes AC, Springer MP and van den Broek PJ, A diagnostic rule for the aetiology of lower respiratory tract infections as guidance for antimicrobial treatment, British Journal of General Practice, 2003; 54, 20-24.
15. Melbye H, Hvidsten D, Holm A, Nordbø SA, and Brox J, The course of C-reactive protein response in untreated upper respiratory tract infection, Br J Gen Pract. 2004 Sep; 54(506): 653-8.
16. Putfo A, Ruuskanen O, Meurman O, Ekblad H, Korvenranta H, Mertsola J, Peltola H, Sarkkinen H, Viljanen MK, and Halonen P, C Reactive protein in the evaluation of febrile illness, Archives of Disease in Childhood, 1986; 61, 24-29.
17. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, and Foxlee R, Delayed antibiotics for symptoms and complications of respiratory infections, Cochrane Database Syst Rev. 2004 Oct 18;(4):CD004417.
18. Evrard B, Roszyk L, Fattal S, Dastugue B, Sapin V, Evaluation de l'Actim CRP® : test rapide de dosage semi-quantitatif de la CRP sur sang total, Ann Biol Clin, 2005 ; 63 (5), 525-529.
19. Honkanen PO, Rautakorpi UM, Huovinen P, Klaukka T, Palva E, Roine R, Sarkkinen H, Varonen H, and Mäkelä M, Diagnostic tools in respiratory tract

- infections: use and comparison with Finnish guidelines, *Scand J Infect Dis.* 2002;34(11):827-30.
20. André M, Schwan A, Odenholt I, The use of CRP tests in patients with respiratory tract infections in primary care in Sweden can be questioned, *Scand J Infect Dis.* 2004; 36(3):192-7.
21. Briel M, Young J, Tschudi P, Hersberger KE, Hugenschmidt C, Langewitz W, Bucher HC, Prevalence and influence of diagnostic tests for acute respiratory tract infections in primary care, *Swiss Med Wkly.* 2006 Apr 15;136(15-16):248-53.
22. Dahler-Eriksen BS, Lauritzen T, Lassen JF, Lund ED, and Brandslund I, Near-Patient Test for C-Reactive Protein in General Practice: Assessment of Clinical, Organizational, and Economic Outcomes, *Clinical Chemistry*, 1999; 45(4), 478–485.
23. Lingard H., Zehetmayer S. and Maier M, Bacterial superinfection in upper respiratory tract infections estimated by increases in CRP values: a diagnostic follow-up in primary care, *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 2008; 26, 211-215.
24. Van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ, and Assendelft WJ, Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review, *BMJ*, 2005; 331 (7507).
25. Lagerström F., Engfeldt P. and Holmberg H, C-reactive protein in diagnosis of community-acquired pneumonia in adult patients in primary care, *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2006; 38, 964-969.
26. <http://antibiotic.ecdc.europa.eu/>

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

Current use of benzodiazepines in anxiety disorders

Cloos JM, Ferreira V
ZithaKlinik, rue Ste Zithe, Luxembourg.
cloos.jm@internet.lu

PURPOSE OF REVIEW: The aim of this study is to provide a review of articles published between July 2007 and August 2008 on the current use and rationale of benzodiazepines in anxiety disorders.

RECENT FINDINGS: Recent review articles confirm selective serotonin reuptake inhibitors as first-choice drugs for treating anxiety disorders, alongside newer agents such as pregabalin or serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, and combined with cognitive-behavioural therapy. Benzodiazepines are still widely used by clinicians for these disorders, as shown by recent surveys, even though their anxiolytic effectiveness is questioned. Newer agents are in development and may in the future resolve the therapeutic dilemma.

SUMMARY: Despite current guidelines, benzodiazepines are still considered by many clinicians to remain good treatment options, in both the acute and the chronic phase of the treatment of anxiety disorders, partially because of their rapid onset of action and their efficacy with a favourable side effect profile, and also because of the sometimes only incomplete therapeutic response and the emergence of side effects of alternative medications. Having experienced good initial symptom relief with benzodiazepine treatment, patients may also be reluctant to taper it down. Clinicians should, however, bear in mind the frequent physiological dependence associated with these substances, and suggest both pharmacological and psychological treatment alternatives before opting for a long-term benzodiazepine treatment, which may remain necessary in certain clinical conditions.

Published in Curr Opin Psychiatry. 2009 Jan; 22(1): 90-5.

Minimally invasive esophagectomy for Cancer

Georges Decker^{a,b}, *Willy Coosemans*^a, *Paul De Leyn*^a, *Herbert Decaluwé*^a,
Philippe Nafteux^a, *Dirk Van Raemdonck*^a, *Tony Lerut*^a

a Department of Thoracic Surgery, University Hospital Gatusberg, Leuven, Belgium

b Clinique Sainte Thérèse, Luxembourg

Since 1992, various combinations of thoracoscopy (VATS), laparoscopy or hand-assisted thoracoscopic surgery (HATS) have been used for 'minimally invasive' cancer esophagectomy (MIE). Despite widespread current use, indications and potential benefits of the many technical approaches remain controversial. A systematic literature search was conducted until June 2007. Out of 128 publications, 46 original series (1932 patients) met the inclusion criteria and were analyzed for surgical and oncological outcome. No prospective controlled study has compared any MIE technique to another or to open surgery. Most publications are retrospective series of highly selected patients, mostly excluding high-risk patients and locally advanced (T3) tumors. Altogether, the overall conversion rate was 5.9%, mortality 2.9% and morbidity 46%, many papers reporting only major complications. Overall, rates for pulmonary complications were 22%, leakage 8.8% and vocal cord palsy 7.1%. Fifteen tracheo-bronchial injuries or fistulas (1% of all VATS cases) were reported. Laparoscopy and VATS were combined in 11 series (609 patients, 4.7% conversions, 2.4% mortality). VATS combined with (mini)-laparotomy was reported in 14 papers (743 patients, 6.3% conversions, 2.4% mortality). Laparoscopy combined with right thoracotomy was reported in four papers (147 patients, 5.4% conversions, 2% mortality). Laparoscopic transhiatal resections were reported in 17 papers (433 patients, 7% conversions, 4.6% mortality). Overall morbidity rates for these four approaches were 43%, 47.6%, 51.6% and 46%, respectively. Data on oncological outcome are scarce. Lymph node retrieval (median of all series: 14 nodes, range 5–62) was mostly inferior to open surgery standards and follow-up too short to draw definitive conclusions regarding long-term survival. Based on the available literature, the morbidity and mortality of MIE is substantial and not inferior to radical open esophagectomy in experienced centers. Many different operative techniques for MIE have been reported without obvious superiority for any of them. The term 'minimally invasive' is not supported by hitherto reported results. Selection bias and huge variability in extent of resection and lymphadenectomy impair comparisons of different MIE techniques. Oncological outcome of MIE remains largely unknown by lack of good quality data and selection bias. MIE remains an investigational and still evolving treatment for invasive cancer.

Published in European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 35(2009) 13-21.

Hepatitis B Virus genotype E variability in Africa

JM Hübschen, IE Andernach, CP Muller.

Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé,
20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg, Luxembourg

Background. In sub-Saharan Africa, genotype E is the predominant genotype throughout a vast region spanning from Senegal to Namibia and extending to the Central African Republic in the East. Despite its wide geographic distribution and the high prevalence throughout this genotype E crescent, this genotype has a very low genetic diversity.

Objectives. Here we review our current understanding of genotype E reanalysing all currently available sequences of the S gene and the complete genome.

Results. Phylogenetic analysis of the complete genome sequences confirmed a previously suggested South-West/Central African cluster and several lineages of West African sequences. The overall mean genetic distance was 1.71%, with the more Southern countries of the genotype E crescent exhibiting lower distances than the Northern countries. **Conclusions.** Genotype E seems to have a longer natural history in the Northern part of the genotype E crescent than in the Southern countries. As genotype E is essentially absent from the Americas despite the Afro-American slave trade until at least the beginning of the 19th century, genotype E strains may have been introduced into the general African population only within the past 200 years. How the virus may have spread throughout the genotype E crescent warrants further investigation.

Published in *J Clin Virol* 43, 376-389, 2008.

Avian metapneumovirus subtype A in China and subtypes A and B in Nigeria

AA Owoade¹, MF Ducatez^{2,3}, JM Hübschen², A Sausy², H Chen^{3,4}, Y Guan^{3,4}, CP Muller².

¹ Department of Veterinary Medicine, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria,

² Institute of Immunology, National Public Health Laboratory, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg,

³ Joint Influenza Research Centre (Shantou University Medical College and the University of Hong Kong), Shantou University Medical College, Shantou, China,

⁴ State Key Laboratory of Infectious Diseases, Department of Microbiology, University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China

In order to detect and characterize avian metapneumovirus (aMPV), chicken organs and swabs were obtained from Southwestern Nigerian commercial farms in

2005-2006, and swabs were collected in Southeastern Chinese life birds markets (Guangdong and Hunan provinces) in 2003-2005. 15 and 39% of the samples were positive for aMPV genome by PCR in Nigeria and in China respectively. The sequence of a fragment of the attachment protein gene (G gene) of the virus showed that aMPV subtypes A and B circulated in Southwestern Nigeria while subtype A circulated in Southeastern China. At least 7 Chinese chickens were mixed infected with 2 to 7 distinct subtype A strains. This seems to be the first report of aMPV mixed infections, suggesting an important role of life birds markets in virus spread and multiple infections. Further studies are necessary to better characterize the strains at a molecular level, to assess economic losses due to the virus and the cost-benefit of countermeasures.

Published in Avian Diseases 52, 502-506, 2008.

Replacement of sublineages of Avian Influenza (H5N1) by reassortments, Sub-Saharan Africa

AA Owoade¹, NA Gerloff², MF Ducatez³, JO Taiwo¹, JR Kremer², CP Muller².

¹ Department of Veterinary Medicine, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria,

² Institute of Immunology, National Public Health Laboratory, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg,

³ St. Jude Children's Research Hospital

Eight new full length sequences from highly pathogenic avian influenza viruses (H5N1) from four different states in the southwest of Nigeria were analysed. All gene sequences were more closely related to the first strains found in Nigeria in 2006 than to any strain found outside of the country. Six viruses had evolved by at least three reassortment events (AC HA/NS, AC NS) from previously identified sublineages A (EMA 2) and C (EMA 1). Our results suggest that highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses initially imported into Nigeria in 2006 have been gradually replaced by various reassortments. Interestingly, in all reassortants NS genes were derived from sublineage C with two characteristic amino acids (compared to sublineage A). If the high prevalence of reassortants was typical for West-Africa in 2007 the absence of such reassortments anywhere else suggests that reintroductions of H5N1 from Africa into Eurasia must be rare.

Published in EID 14, 1731-1735, 2008.

Possible new Hepatitis virus genotype, Southeast Asia

CM Olinger¹, P Jutavijittum², JM Hübschen¹, A Yousukh², B Samountry³, T Thammavong⁴, K Toriyama⁵, CP Muller¹.

- ¹ Institute of Immunology, National Public Health Laboratory, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg,
- ² Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand,
- ³ National University of Lao, Vientiane, Laos,
- ⁴ Lao Red Cross, Vientiane,
- ⁵ Nagasaki University, Nagasaki, Japan

Molecular epidemiology performed on 453 hepatitis B virus (HBV) strains from Lao PDR revealed nineteen related strains that did not cluster with any known HBV genotype. The complete genome sequences of 15 of the 19 strains showed an average genetic distance of 7.89% (4.5% on the S gene) to the most similar genotype C (subtype C3). These strains seem to be the result of multiple recombinations involving genotypes G, C (C3) and A (A3) that seemed to have occurred some 500 years ago. Compatible with a more recent introduction into Southeast Asia, 6 strains of this new genotype showed recombinations which probably occurred within the last 200 years with subtypes B4 and C2, indigenous in Lao PDR. Formally, the definition of a new genotype I with two subgroups (I1 and I2), with a distinct natural history outside of Southeast Asia and recent recombinations with indigenous genotypes is warranted.

Published in EID 14, 1777-1780, 2008.

Simultaneous Detection of Different Respiratory Virus by a Multiplex Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction Combined with Flow-Through Reverse Dot Blotting Assay

*PQ Li¹, ZF Yang^{2,3}, JX Chen³, CP Muller⁴, J Zhang⁵, DF Wang³,
R Zhang⁶, YS He⁵.*

- ¹ Department of Cell Biology and Genetics, School of Basic Science, Guangzhou Medical College, Guangzhou, Guangdong 510182, China,
- ² Faculty of Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology, Macau 999078, China,
- ³ State Key Laboratory for Respiratory Diseases, Clinical Virology Division, Guangzhou Institute of Respiratory Diseases, Guangzhou, Guangdong 510120, China,
- ⁴ Institute of Immunology, National Public Health Laboratory, Luxembourg L-1011, Belgium,
- ⁵ Daan Gene Diagnostic Center, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China
- ⁶ Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510407, China

Cell culture and immunofluorescence assays have been traditionally used for the laboratory diagnosis of respiratory viral infections, but these assays have a low sensitivity and are time consuming. We developed a multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction combined with flow-through reverse dot blotting

(mRT-PCR-FT-RDB) assay for the simultaneous detection of influenza virus type A including H5 subtype and H9 subtype, influenza virus type B, parainfluenza virus type 1 and 3, respiratory syncytial virus, human rhinovirus and human coxsackievirus. In comparison to viral culture and immunofluorescence assay as the gold standard method, the mRT-PCR-FT-RDB assay gave a sensitivity and a specificity of 100% and 98%. The high sensitivity, specificity, the rapid result turnaround time and the reduced expense of the mRT-PCR-FT-RDB assay compared to viral culture and immunofluorescence assay, suggests that this assay would be a significant improvement over traditional ones for the detection of respiratory viruses in a clinical laboratory.

Published in Diagn Microbiol Infect Dis 62, 44-51, 2008.

Sub-acute administration of benzo[*a*]pyrene (B[*a*]P) reduces anxiety-related behaviour in adult mice and modulates regional expression of N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptors genes in relevant brain regions

N Grova¹, H Schroeder², S Farinelle¹, E Prodhomme¹, A Valley², CP Muller¹.

¹ Institute of Immunology, National Public Health Laboratory, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg,

² Neurosciences Comportementales, URAFPA, INRA UC340, Nancy Université, BP 239, 54506 Vandoeuvre les Nancy Cedex, France

In an earlier study we observed that impaired learning and spatial memory in mice exposed to lower concentration of B[*a*]P (Grova et al. 2007) was partially offset by behavioral disinhibition at higher B[*a*]P concentrations. Here, this disinhibition was further investigated in mice subchronically treated with B[*a*]P. Mice treated with 20-200 mg/kg B[*a*]P showed a disproportionate accumulation of B[*a*]P and its metabolites in the blood and even more in the brain. These mice were less anxious than controls in both the hole board test and in the elevated plus maze. This observation was associated with an overexpression of NR1 and a concomitant decrease of NR2A and NR2B subunits in the hippocampus and a significant increase of the NR1/NR2A ratio in the temporal cortex, two brain regions which are strongly implicated in the regulations of anxiety-related behavior. Thus, B[*a*]P reduces anxiety-related behavior, which can compensate learning and memory deficits probably by modulating NMDA receptor gene expression in relevant brain regions.

Published in Chemosphere 73, 5295-5302, 2008.

Characterization of Hepatitis B virus strains from the Central African Republic: Preliminary results

*C Bekondi^{1,4}, CM Olinger², N Boua³, A Talarmin¹, V Venard⁴,
CP Muller², A Le Faoul.*

- ¹ Laboratoire des hépatites virales, institut Pasteur de Bangui, rue Pasteur, B.P. 923, Bangui, République centrafricaine,
- ² GVESM-SRSMC-UMR 7565 CNRS-UHP, laboratoire de virologie, hôpital de Brabois Adultes, CHU de Nancy, route de Neufchâteau, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy cedex, France,
- ³ Institute of Immunology, National Public Health Laboratory, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg,
- ⁴ Service de gastroentérologie, hôpital de l' Amitié, Bangui, République centrafricaine

OBJECTIVES: Genotyping of Hepatitis B virus (HBV) strains from patients in Central African Republic and comparison with results obtained in other African countries. **PATIENTS AND METHODS:** Sera were collected from patients admitted with symptoms of acute or chronic hepatitis to the "Hôpital de l' Amitié de Bangui", Central African Republic (CAR). The complete sequence of preS2/S gene has been defined for determining genotypes. **RESULTS:** Hundred and ninety-six sera were collected from 112 men and 84 women. Ninety-two percent of patients had contact with HBV (anti-HBc positive) and the HBsAg prevalence was about 62%. HBV DNA was detected in 66% of HBsAg positive sera. No HBV-DNA was evidenced among patients with negative HBsAg. Ninety-three percent of the HBV strains belonged to genotype E; one (3.4%) belonged to genotype A1, and one (3.4%) belonged to genotype D. **CONCLUSIONS:** The high prevalence of HBV infection in the studied population is due to their recruitment. The genotype E is predominant in CAR and the intragroup variability of HBV genotype E reached only 1.8%. Genotypes A and D were less common in CAR their presence may be explained by importation.

Published in Pathol Biol 56, 310-313, 2008.

Glucocorticoid sensitivity in fibromyalgia patients: decreased expression of corticosteroid receptors and glucocorticoid-induced leucine zipper

JA Macedo^{1,2}, J Hesse³, JD Turner^{1,2}, J Meyer⁴, DH Hellhammer³, CP Muller¹.

- ¹ Institute of Immunology, National Public Health Laboratory, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg,
- ² Department of Immunology, Graduate School of Psychobiology, University of Trier, 54290 Trier, Germany,
- ³ Department of Clinical and Theoretical Psychobiology, University of Trier, 54290 Trier, Germany,
- ⁴ Department of Neurobehavioural Genetics, University of Trier, 54290 Trier, Germany

In fibromyalgia (FM) patients, differences in glucocorticoid receptors (GR) affinity and disturbances associated with loss of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis resiliency have been observed. Based on these studies, glucocorticoid (GC) sensitivity and functional consequences for the HPA axis of FM patients were evaluated. Salivary and blood samples were collected from 27 FM patients and 29 healthy controls. Total plasma cortisol and salivary free cortisol were quantified by ELISA and time-resolved fluorescence immunoassay. GR sensitivity to dexamethasone was evaluated through IL-6 inhibition in stimulated whole blood. The corticosteroid receptors, GR-alpha and mineralocorticoid receptor, as well as the glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ) and the 51-kDa FK506 Binding Protein mRNA expression were assessed in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) by real-time RT-PCR. Furthermore, the corticosteroid receptors were analysed for polymorphism. We observed a tendency to lower basal cortisol levels and a lower expression of corticosteroid receptors and GILZ in FM patients when compared to healthy controls. The MR I180V polymorphism, recently associated with a mild loss of receptor function, was found more often in FM patients than in controls. The reduced GR and MR expression and possibly the reduced MR function may be associated with an impaired function of the HPA axis in these patients which, compounded by lower anti-inflammatory mediators, may sustain some of symptoms that contribute to the clinical picture of the syndrome.

Published in Psychoneuroendocrinology. 33, 799-809, 2008.

Genetic Variability and mRNA Editing Frequencies of the Phosphoprotein Genes of Wild-Type Measles Viruses

B Bankamp¹, EN Lopareva¹, JR Kremer², Y Tian¹, MS Clemens¹, R Patel¹, AL Fowlkes¹, JR Kessler², CP Muller², WJ Bellini¹, PA Rota¹.

¹ Centers for Disease Control and Prevention, Measles, Mumps, Rubella and Herpesvirus Laboratory Branch, 1600 Clifton Road, Atlanta, GA 30333, USA,

² Institute of Immunology, WHO Collaborative Centre for Measles, WHO Regional Reference Laboratory for Measles and Rubella, Laboratoire National de Santé, 20A rue Auguste Lumière, L-1011 Luxembourg, Luxembourg

The sequences of the nucleoprotein (N) and hemagglutinin (H) genes are routinely used for molecular epidemiologic studies of measles virus (MV). However, the amount of genetic diversity contained in other genes of MV has not been thoroughly evaluated. In this report, the nucleotide sequences of the phosphoprotein (P) genes from 34 wild-type strains representing 15 genotypes of MV were analyzed and found to be almost as variable as the H genes but less variable than the N genes. Deduced amino acid sequences of the three proteins encoded by the P gene, P, V and C, demonstrated considerably higher variability than

the H proteins. Phylogenetic analysis showed the same tree topography for the P gene sequences as previously seen for the N and H genes. RNA editing of P gene transcripts affects the relative ratios of P and V proteins, which may have consequences for pathogenicity. Wild-type isolates produced more transcripts with more than one G insertion; however, there was no significant difference in the use of P and V open reading frames, suggesting that the relative amounts of P and V proteins in infected cells would be similar for both vaccine and wild-type strains.

Published in Virus Research 2, 298-306, 2008.

Development of a Multiplex Real-Time Polymerase Chain Reaction for Influenza Virus Type A including H5 and H9 Subtypes

PQ Li¹, J Zhang¹, CP Muller², JX Chen³, ZF Yang³, R Zhang⁴, J Li¹, YS He⁵.

¹ Department of Anatomy and DaAn Gene Diagnostic Center, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong, China,

² Institute of Immunology, National Public Health Laboratory, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg,

³ Virus Laboratory, Guangzhou Institute of Respiratory Disease, Guangzhou, Guangdong, China,

⁴ Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, China,

⁵ DaAn Gene Diagnostic Center, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong, China

Background: Avian influenza viruses are endemic in wild birds and if transmitted to poultry can cause serious economic losses.

Methods: The aim of this study was to develop a multiplex real-time RT-PCR for rapid detection of influenza A virus including H5 and H9 subtypes. The selected primers and various labeled TaqMan reporter probes corresponding to Matrix, H5 and H9 were used in a multiplex real-time RT-PCR to simultaneously detect triple fluorescent signals.

Results: The results showed that the multiplex real-time RT-PCR assay can be applied to detect RNA of influenza A virus including H5 and H9 subtypes and demonstrated the sensitivity of the assay amounted to approximately 10 copies per reaction.

Conclusion: In conclusion, the highlights of this particular method lie in its rapidity, specificity and sensitivity thus rendering it feasible and effective for large-scale screening at times of avian influenza virus outbreaks.

Published in Diagn Microbiol Infect Dis 61, 192-7, 2008.

Molecular epidemiology of chicken anemia virus (CAV) in southeastern Chinese live birds markets

MF Ducatez^{1,2}, H Chen^{2,3}, Y Guan^{2,3}, CP Muller¹.

¹ Institute of Immunology, National Public Health Laboratory, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg,

² Joint Influenza Research Centre (Shantou University Medical College and the University of Hong Kong), Shantou University Medical College, Shantou, 515031, China,

³ State Key Laboratory of Infectious Diseases, Department of Microbiology, University of Hong Kong, Hong Kong, China

Between December 2003 and December 2005, chicken anemia virus (CAV) was detected by PCR in cloacal swab samples from chickens and silky chickens in live birds markets in Guangdong, and Hunan provinces in Southeastern China. 107 birds were tested and the prevalence detected by PCR was 87%: essentially all flocks and farms were CAV infected, suggesting that young chicks may be protected by maternally derived antibodies. Fecal dropping contaminating cages which return from live birds markets are likely to facilitate spill-back of virus to commercial and backyard poultry. Phylogenetic analysis does not support clear genotyping clusters. CAV VP1 gene is under strong purifying selection worldwide and even more in China. Further investigations are necessary to evaluate the economic losses due to CAV as well as the cost-benefit of vaccination.

Published in Avian Diseases 52, 68-73, 2008.

Multiple genotypes and subtypes of hepatitis B and C viruses in Belarus: similarities with Russia and western European influences

CM Olinger¹, NV Lazouskaya², VF Eremin², CP Muller¹.

¹ Institute of Immunology, National Public Health Laboratory, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg,

² Institute for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

The Republic of Belarus reports a seroprevalence of 4.8% for the hepatitis B and 1.26% for the hepatitis C virus (HBV, HCV) but little is known about the molecular characteristics of the circulating viruses. Here, we analysed 69 HBsAg positive and 113 anti-HCV positive donors attending a national reference hospital in Minsk. Among the HCV patients 70% were co-infected with HIV. Phylogenetic analysis of 12 complete genomes and 31 partial HBV sequences as well as 78 core/E1 HCV sequences revealed multiple genotypes and subtypes circulating in Belarus for both viruses. 11.6% of HBV strains were of genotype A2 and 88.6% of genotype D. The genotype D strains segregated into the 4 recently described subtypes with D2 being the most prevalent (58.1%) followed by D3 (16.28%), D1

(11.6%) and D4 (2.3%) but with intersubtypic distances lower than the minimal 4% distance proposed to define subtypes. The 78 HCV strains belonged to subtypes 1b (53.8%), 3a (38.5%), 1a (5.1%), 4a (1.3%) and 4d (1.3%). Among HCV/HIV coinfecting donors, subtype 1b was less prevalent (45.1 vs 70.4%) while subtype 3a was more prevalent (29.6 vs 43.1%). The relative prevalence of genotypes of both HBV and HCV in Belarus correspond to Russian levels although with a clear European influence, reflecting the socio-political context of the country.

Published in Clin Microbiol Infect. 14, 575-81, 2008.

Faible niveau de connaissances des donneurs de sang au Burkina Faso; une entrave potentielle à la sécurité transfusionnelle. Lack of knowledge of blood donors in Burkina Faso (West Africa); Potential obstacle to transfusion security

KY Nébié¹, CM Olinger², E Kafando³, H Dahourou¹, S Diallo¹, Y Kientega¹,
Y Domo¹, K Kienou¹, S Ouattara¹, I Sawadogo¹, L Ky1, CP Muller²

¹ Centre national de transfusion sanguine (CNTS), 01 B.P. 5372, 5025 Ouagadougou 01, Burkina Faso,

² Institute of Immunology, National Public Health Laboratory, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg,

³ Université de Ouagadougou, UFR SDS, 03 B.P 7021, 5025 Ouagadougou 03, Burkina Faso

Introduction. – Parmi les mesures préconisées pour réduire le risque infectieux transfusionnel, figure la sélection clinique prédon, au cours de laquelle on recherche de tares et comportements à risques pouvant présager la présence de maladies transmissibles par le sang chez le donneur. L'efficacité de cette mesure est bien établie dans les pays industrialisés où le niveau d'éducation des populations favorise certainement une plus grande réceptivité. Qu'en est-il des pays en développement ?

Objectif. – L'étude évalue les connaissances aptitudes et comportements des donneurs de sang en matière de transfusion sanguine au Burkina Faso.

Méthodologie. – Cinq cent quarante-quatre donneurs ont été inclus entre juin et septembre dans une enquête et soumis, en plus du questionnaire prédon standard, à des questions supplémentaires pour préciser leurs comportements sexuels, leurs attitudes et connaissances des maladies transmissibles.

Résultats. – L'âge des donneurs allait de 16 à 57 ans (moyen : 28 _ 7,9). Les donneurs étaient à 71,2 % de sexe masculin, 52 % des familiaux, 55 % des nouveaux donneurs et 30,8 % étaient analphabètes ou de niveau primaire. Parmi eux, 14,4 % disent avoir donné le sang pour un dépistage tandis que 30,7% pensent qu'ils donneront immédiatement leur sang pour vérifier une contamination éventuelle

en cas d'exposition à un risque VIH et 51,2 % affirment connaître leur statut VIH sans, cependant, de différence avec les autres sur le résultats tests VIH, AgHBs VHC et HTLV.

Conclusion. – Il y a un besoin d'information et d'éducation des donneurs et de formation du personnel qui n'arrive pas à créer l'indispensable confiance garante de véracité des réponses des donneurs.

Published in Transfusion Clinique et Biologique 14, 446-452, 2008.

A multiplex TaqMan assay for the detection of measles and rubella virus

JM Hübschen, JR Kremer, S De Landtsheer, CP Muller.

Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé,
20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg, Luxembourg

Measles and rubella virus cause fever/rash diseases that are difficult to differentiate clinically. Both viruses can be detected in the same clinical specimens and are propagated on the same cell cultures. Here we describe a single-tube multiplex TaqMan assay for the simultaneous and rapid detection of the full spectrum of known genetic variants. The performance of the assay is similar to a conventional nested PCR and generates cDNA with random primers which can be directly used for virus genotyping.

Published in J Virol Meth 149, 246-250, 2008.

Note nécrologique

Je viens de recevoir de ma collègue et amie Kerstin Westermark, professeur au Karolinska University Hospital de Stockholm, la nécrologie de l'éminent neurologue Israel Herbert Scheinberg de Harvard, qui ensemble avec le Britannique John Walshe, s'est fait une réputation mondiale sur la pathologie de la maladie de Wilson sur laquelle nous allons revenir dans un prochain numéro de notre bulletin.

Henri Metz

Israel Herbert Scheinberg, a specialist in rare hereditary diseases, who helped develop a diagnostic test and treatment for Wilson disease, a potentially fatal buildup of copper in the body, died April 4, 2009 in Elizabethtown, N.Y. He was 89. Dr. Scheinberg devoted most of his career to studying, treating and raising awareness of Wilson disease, which affects about one in 40,000 people. It is a toxic accumulation of dietary copper in the liver, brain and other organs, leading to progressive neurological and behavioral problems and, if untreated, death. It is named after Dr. Samuel Wilson, who first described it in 1912.

Often, evidence of Wilson disease does not appear until adolescence or young adulthood. The symptoms, which include erratic or antisocial behavior, slurred speech and tremors, can be misinterpreted as schizophrenia or Parkinson's disease. Because the disease is so rare, and because its symptoms resemble those of other diseases, it was misdiagnosed more often than not.

With Dr. David Gitlin at Harvard Medical School, Dr. Scheinberg developed a simple, inexpensive blood test in the early 1950S to detect abnormally low levels of ceruloplasmin, a protein that carries copper from the body.

This red flag, when confirmed by tests for copper in the liver, made it possible to identify patients with Wilson disease in its early stages.

A modified version of the blood test is still used, in combination with a urine test and an eye examination to detect the distinctive golden-brown ring that forms around the corneas of those who have Wilson disease.

Israel Herbert Scheinberg was born in Manhattan and attended DeWitt Clinton High School in the Bronx. He graduated from Harvard in 1940 with a degree in

chemistry and from Harvard Medical School in 1943, then interned at Peter Bent Brigham Hospital in Boston and served two years with the Army Medical Corps. He returned to Harvard as a junior fellow.

In 1957 he married Denise Mangravite, who survives him, along with his son, David, of Northville, Mich.; his daughters, Anne, of the Hague, and Cynthia, of Berkeley, Calif.; and four grandchildren.

Dr. Scheinberg became a professor of medicine at Albert Einstein College of Medicine on its founding in 1955 and from 1973 to 1992 led its division of genetic medicine. After developing the blood test for Wilson disease, he worked with Dr. Irmin Sternlieb and Dr. John M. Walshe of Cambridge University in England to treat the disease by using the oral drug D-penicillamine (or, later, trientine hydrochloride) to help the body excrete excess copper through the urine.

This approach is still used. After being purged of excess copper, patients keep the disease in check by taking low doses of the copper-leaching drugs, along with zinc to block absorption of copper, and by avoiding foods rich in copper, like organ meats, shellfish, nuts and chocolate.

In his later years, Dr. Scheinberg turned his attention to another genetic disorder, Menkes disease, which can be seen as a negative counterpart to Wilson disease, since those who have it cannot retain the small amounts of copper necessary for health.

By William Grimes, published in The New York Times on April 10, 2009.

Directions for preparing manuscripts

The «Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand Duché de Luxembourg, (Bull. Soc. Sci. Med.) » is published 2 or 3 times a year and accepts articles in French, German or English. All articles must be preceded by an English abstract. The authors are invited to submit one original manuscript and a duplicate, typed in double-space with one set of original figures. Every manuscript has to be accompanied by an electronic version (preferentially Microsoft Word) of the text on CD-ROM or directly submitted via E-mail (berchem.guy@chl.lu). Five to ten key words should be added to the bottom of the abstract page. The electronic submission of figures and photographs (scanned at a resolution of 300 dpi), separated from the text in Jpg- or Tif-format is necessary.

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

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

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

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

References must be numbered consecutively as they are cited. The style of references is that of Index Medicus.

List all authors when there are six or fewer; when there are seven or more, list the first three, then «et al.» The following is a sample reference:

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

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

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

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

Calendrier des conférences et présentations

organisées par ou sous les auspices
de la Société des Sciences Médicales
2008–2009

- 25.5.8 *Multiconférence « Toxicologie et Cancer » CHL, Luxembourg*
* Analyse clinique, toxicologique et thérapeutique de la tentation de Saint Antoine par le Prof. Bertrand Rhin, Nancy,
* Notre environnement et le risque de cancer : est-ce si grave, docteur ? par le Prof. Denis Zmirou, Nancy,
* Toxicologie et cancer par le Dr Elisabeth Luporsi, Nancy,
* An apple a day keeps the doctor away: lesactivités anti-cancéreuses des substances chémopréventives par le Dr Marc Diederich, Luxembourg.
- 13.6.8 CHL, Luxembourg : Vasculitis : pearls and myths par le Dr Alexandra S. Costa Lins Villa-Forte, Cleveland, Ohio, USA.
- 11.11.8 Abbaye de Neumünster : « Eduquer ses enfants ». L'urgence d'aujourd'hui par le Dr Aldo Naouri, Paris
*« Les Chercheurs Luxembourgeois à l'Etranger »
Université de Luxembourg*
- 27.10.8 Repairing damaged brains using neural stem cells par le Prof. Michel Modo, London
- 17.11.8 Mast cells, mTOR and Cancer par le Dr Charles Betz, Bâle/Suisse
- 1.12.8 Mécanismes et perception de la dyspnée chez l'Homme : du symptôme au cortex par le Dr Claudine Pfeiffer, Paris.
- 8.1.9 Abbaye de Neumünster : Transmettre de génération en génération par le Prof. Catherine Chalier, Paris X Nanterre.
- 29.1.9 Abbaye de Neumünster : « Pourquoi le monde arabe n'est pas libre » Politique de l'écriture et terrorisme religieux par le psychanalyste et écrivain Moustapha Safouan, Paris.
- 6.2.9 Conférence Grand Public à la salle de conférence de la Banque de Luxembourg : Le vieillissement ne sera-t-il bientôt qu'un mauvais souvenir ? par le Prof Jean-Marie Robine, Montpellier.

- 7.2.9 *Symposium : Aging et Anti-aging à l'auditoire du CHL, Luxembourg*
 * Longévité extrême « the oldest old » par le Prof. J.-M. Robine, Montpellier
 Sexualité et personnes âgées par le Dr F.Godenir, UCL, Louvain,
 * « Old Age means Loss of Teeth » - Truth or Fiction par le Prof. Raetzke, Francfort,
 * Anti-aging : Business or reality ? par H. Diekwisch,
 * Faut-il dépister le cancer de la prostate: si oui, quand ? comment ? par le Prof. Ph. Mangin, Nancy,
 * Cancer de la prostate: recommandations pour le Luxembourg par le Dr C. Bock, Luxembourg,
 * La mort de l'hormonothérapie substitutive: pour ou contre? par le Prof. S. Rozenberg et le Dr C.Antoine, ULB/Bruxelles.
- 16.2.9 CHL, Luxembourg: Cost-effectiveness of the single embryo transfer in Fertilisation In-Vitro (FIV) : a population-based health economic evaluation par le Dr Christopher Jones, USA.
- 19.2.9 Abbaye de Neumünster: Yiddishkeit et psychanalyse par le psychanalyste Max Kohn, Paris
Cycle de conférences publiques: Le cerveau: dysfonctionnements et dégénérescences du 2 mars au 30 mars 2009 au CHL, Luxembourg
- 2.3.9 Cerveau et mémoire: comment ça marche quand ça marche par le Prof. Christophe Cassel, Strasbourg,
- 9.3.9 Maladie d'Alzheimer: quoi de nouveau? Par le Dr François Sellal, Colmar et le Prof. Marc Berthel, Strasbourg,
- 16.3.9 Zur Pathogenese der Parkinson-Krankheit: ein Dominospiel? par le Prof. Nico Diederich, Luxembourg,
- 23.3.9 Maladie de Huntington: une maladie neurodégénérative à transmission dominante par le Dr Yvon Trottier, INSERM/France,
- 30.03.09 Ataxie de Friedreich: une maladie neurogénéralisée à transmission récessive par le Dr Hélène Puccio, INSERM/France,
- 30.03.09 Abbaye de Neumünster: La voix seule. De la grammaire à la musique par le Prof. Daniel Heller-Roazen, Princeton, USA.
- 6.5.9 *Assemblée Générale de la Société des Sciences Médicales: Domus Medica, Luxembourg*
 Communications:
 * Differential expression of glucocorticoid receptor transcripts in major depressive disorder is not epigenetically programmed par le Dr S. Alt et al.,

- * Anticorps anti-Rituximab chez un patient atteint de maladie de Castleman par le Dr L.Plawny et al.,
- * Infection à *Campylobacter jejuni* et Neuropathie par le Dr R.Humbel,
- * Application du codage optimal aux valeurs delta : Une stratégie pertinente pour l'exploration du processus thérapeutique le Dr L.Schiltz et al.,
- * Direct@GP: optimizing diabetes care regarding cardio-vascular targets at general practice level in Luxembourg (présentation en français) par le Dr R.Stein.

9.5.9 7th International Luxembourg Symposium in Epileptology. New Drugs, special patient populations, SUDEP, MRI : Hôtel Parc Belair, Luxembourg

- * Introduction par le Priv.-Doz. Dr Stefan Beyenburg, Luxembourg
- * The need for novel antiepileptic drugs par le Prof. Bernhard Steinhoff, Kehl-Kork, Germany
- * Treating epilepsy in children with developmental delay and learning disabilities par le Prof. Berten Ceulemans, Antwerp, Belgium
- * Getting more out of MRI par le Prof. Hans-Jürgen Huppertz, Zürich, Switzerland
- * SUDEP par le Prof. Kenou van Rijckevorsel, Brussels, Belgium

