


BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales
du Grand-Duché de Luxembourg

 <p>PRINTING OSSA 46, rue Gabriel Lippmann L-6947 NIEDERANVEN Tél. 45 47 03-1 · Fax 45 47 04</p>	<p>BON A TIRER</p> <p>Le client se reconnaît exclusivement responsable de toute faute d'orthographe figurant sur l'épreuve dont il déclare avoir vérifié le texte, la disposition et la teneur.</p> <p>2^e épreuve du 19.12.2023</p> <p>Date _____ Signature _____</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1

2023

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

Conseil d'Administration de la Société des Sciences Médicales :

Président : Prof. Guy Berchem
Vice-président : Prof. Robert Wennig
Secrétaire général : Dr Pascal Burg
Trésorier : Dr Laurent Meyers
Membres : Prof. Mario Dicato, Dr Marc Keipes,
Prof. Dirk Droste, Dr Carine Federspiel,
Dr Paul Hentgen, Prof. Charles Pull,
Dr Marc Rosch, Dr Serge Losch,
Dr Tom Conzemius
Présidents honoraires : Prof. Mario Dicato et Prof. Henri Metz

Bulletin de la Société des Sciences Médicales :

Administration : Dr Pascal Burg, Secrétaire général
Rédaction : Dr Guy Berchem
4, rue Barblé, L-1210 Luxembourg
E-mail : berchem.guy@chl.lu

Copyright 2023 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

Impression : Printing OSSA

Sommaire

- Les principaux syndromes d'intoxications
dus aux champignons sauvages
Robert Wennig 9
- Report on a new medical humanitarian mission in Samar (Ph) :
opportunities and threats in 2022
Jean-Claude Leners 25
- Are evolutionary concepts applicable to human brain diseases?
*Nico J Diederich, Martin Brüne, Katrin Amunts,
Christopher G Goetz* 43
- La cavité buccale et la femme enceinte
Kirsch Mélanie, Salhi Leila, Van Wymersch Didier 53
- Néandertal et COVID- 19, qui l'eût cru...
Mario Dicato 67
- Save the date:
Congress: Evolutionary Roots of Human Brain diseases 71

Les principaux syndromes d'intoxications dues aux champignons sauvages

Éléments de mycotoxicologie

*“Humans are like mushrooms, it is difficult to differentiate between the good
and the bad Ones”*

Eric Arthur Blair (1903-1950) alias George Orwell

Robert Wennig

Laboratoire National de Santé - Toxicologie & Université du Luxembourg

ABSTRACT

Intoxications with higher wild mushrooms (macromycetes) are not very frequent in most parts of the world, except Japan and life-threatening mushroom poisoning is quite rare in Luxembourg.

Some 15 fungal poisoning syndromes (toxidromes) with some therapeutic options are presented in this article to provide the reader with basic knowledge on the most relevant groups of fungi.

Usually a distinction is made between a short period of latency: Early Onset Toxicity < 6 h where normally a harmless evolution can be expected, including neurotoxic syndromes; immuno-haemolytic syndrome; cardio-vascular or alcohol incompatibility-syndrome and gastro-intestinal syndrome and a long period of latency of 6 to 24 h or longer where a life-threatening evolution may be possible, including hepatotoxic or Amatoxin or Phalloides-syndrome, neurotoxic or Gyromitra-syndrome, delayed nephrotoxic or Orellanus syndrome and rhabdomyolytic syndrome.

About 30 % of all gastro-intestinal syndromes are not due to toxic mushrooms, but due to the consumption of microbially deteriorated, crude or not sufficiently cooked mushrooms, too frequent, or too copious mushroom dishes.

As with the exception of amatoxins assays only a few toxin detection methods are available, diagnosis should be based mainly on clinical criteria (period of latency), anamnesis of mushrooms ingested by an experienced mycologist and by confirmation of a selection of clinical chemistry parameters.

Introduction

Bien que l'intoxication par les champignons ne soit pas très courante dans la plupart des régions du monde, sauf au Japon, une connaissance minimale des syndromes ou toxidromes liés à la mycotoxicologie est d'une importance primordiale pour les cliniciens et autres professionnels de santé.

Dans cet article on ne tiendra compte que des syndromes les plus fréquents parmi les quelques 15 différents syndromes ou toxidromes décrits à l'heure actuelle.

Quelques connaissances de base sont essentielles pour le diagnostic d'une intoxication fongique et peuvent sauver des vies. Une classification toxidromique basée sur le moment de présentation des symptômes (période de latence) et la toxicité pour les différents organes (et les toxines, si elles sont identifiées) sera décrite ci-dessous.

Petit rappel sur la vie des champignons

Un champignon est constitué de 2 parties :

1. Un ensemble ramifié presque totalement souterrain ou lignicole appelé mycélium (« blanc de champignon », une sorte d'internet vivant) par les mycologues, formé de filaments (hyphes) dans lesquels circule le cytoplasme.
2. Une partie aérienne visible, communément appelée « champignon » qui est en fait l'organe de fructification et porteur des spores (carpophore ou sporophore) ou cellules fertiles formées par le mycélium, capables d'assurer sa reproduction, localisées dans l'hyménium, une mince couche développée à la surface de l'hyménophore (lames, aiguilles, tubes, etc).

Il convient de rappeler que la fructification a lieu seulement si les conditions atmosphériques sont favorables. Ceci explique l'imprévisibilité de la poussée fongique d'une année à l'autre.

Bien qu'il soit courant d'utiliser des noms locaux pour les champignons, dits noms vernaculaires, qui d'une région à une autre, peuvent poser des difficultés de compréhension. C'est pour cela que dans cet article les noms universels latins vont être utilisés.

La plupart de ces intoxications sont dues à une mauvaise identification causée par la confusion d'espèces toxiques similaires à ceux des espèces comestibles.

Suivant les régions et les périodes de l'année, parmi les quelques milliers d'espèces de champignons supérieurs connues, environ 20 espèces sont des espèces comestibles excellentes, parmi une bonne centaine de comestibles. On connaît environ 150 espèces toxiques, dont 10 mortelles. Les autres espèces sont sans valeur culinaire.

Comme il y a très peu de moyens de diagnostic au laboratoire de biologie disponibles (à l'exception la détection des amatoxines par quelques centres spécialisés), le diagnostic doit se faire principalement sur des critères cliniques : temps latence,

anamnèse méticuleuse des champignons consommés et leur préparation en cuisine, ainsi qu'une identification des champignons par un expert mycologique compétent.

Les débutants devraient se limiter à la cueillette d'espèces bien connues, facilement reconnaissables et dans un bon état de conservation. Par ailleurs ils devraient au moins connaître les amanites mortelles et doivent se fier à l'expertise d'un mycologue chevronné et ne pas faire confiance à des mythes folkloriques.

Par mesure de précaution il peut être utile de faire une photo de sa récolte.

Si la période de latence entre l'ingestion et l'apparition des premiers symptômes est inférieure à 6 heures on peut s'attendre à une évolution plutôt favorable. Par contre si la période de latence est supérieure à 6 heures on doit s'attendre à une évolution qui peut mettre le pronostic vital en danger.

Aspects cliniques de l'empoisonnement par des champignons (1,2,3)

Il faut garder à l'esprit qu'il y a : souvent un intervalle long entre l'ingestion et les premiers signes d'intoxication ;

Souvent une co-ingestion de plusieurs espèces de champignons dans un plat ;

Sensibilité individuelle aux constituants fongiques ;

Interaction possible avec l'éthanol ;

Une courte période de latence n'exclut pas automatiquement une intoxication par amatoxines.

Une diarrhée et des vomissements après la consommation de champignons sont suspects jusqu'à ce qu'une intoxication par amatoxines ait été exclue ;

Les personnes ayant ingéré le même repas, même sans symptômes d'intoxication, devraient également être hospitalisées.

Diagnostic d'intoxication par champignons

Le diagnostic repose sur :

1. L'identification des champignons ingérés (mais les patients ne se souviennent pas toujours de ce qu'ils ont mangé) par un expert compétent ;

La présentation d'échantillons pré-ingérés non préparés identiques aux spécimens ingérés reste le moyen le plus fiable de diagnostiquer l'empoisonnement par champignons.

2. Intervalle de temps entre l'ingestion de repas avec des champignons et le délai d'apparition des premiers symptômes d'intoxication, ainsi qu'à la classification des systèmes d'organes cibles peut faire la distinction entre une quinzaine de syndromes ou toxidromes :

Toxicité précoce

< 6 h

Syndromes fonctionnels généralement d'évolution favorable

Toxicité tardive ou retardée > 6 h

Syndromes lésionnels engageant souvent le pronostic vital

Généralement, une longue période de latence est un signe de danger mortel et le pronostic vital est réduit nécessitant une admission immédiate à l'hôpital.

Mais cette affirmation n'est PAS valable si plusieurs repas successifs ou mélanges de champignons ont été ingérés comme un champignon avec une latence courte peut en masquer un avec une latence longue.

3. Si plus aucun échantillon pré-ingéré n'est plus disponible, une analyse urinaire peut être utile dans quelques cas.

Remarque concernant la détermination des spores par un mycologue.

Les spores peuvent être identifiées dans les restes provenant du nettoyage des champignons, éventuellement trouvés dans la poubelle, dans les vomissements ou le contenu intestinal.

CAVE Les champignons comestibles et toxiques du même genre ont des spores identiques.

4. Si ces aides au diagnostic ci-dessus ne sont pas disponibles, le diagnostic doit être entièrement basé sur les toxidromes connus et les antécédents alimentaires récents.

Mais quoi qu'il en soit, le diagnostic peut sembler une tâche difficile pour les médecins urgentistes.

Facteurs de risque d'une évolution défavorable

Patients d'âges extrêmes (bébés ou plus de 80 ans),

Personnes immunodéprimées, femmes enceintes,

Patients avec alcoolisme chronique, malnutrition, diabète sucré,

Insuffisance cardiaque, insuffisance rénale,

Épilepsie (intoxications à risque neurologique),

Traités par médicaments ralentissant le transit intestinal (opioïdes, neuroleptiques,...), ou médicaments induisant des troubles ioniques pouvant conduire à une accumulation et une intoxication (digitaliques, sels de lithium, antiarythmiques, ...)

Degrés de gravité de l'intoxication par champignons

Degré de gravité 1 : Récupération naturelle à la maison

Degré de gravité 2 : Traitement médicamenteux et rétablissement à domicile

Degré de gravité 3 : Traitement hospitalier avec faible taux de mortalité (1 à 3 %)

Degré de gravité 4 : Traitement hospitalier avec taux de mortalité élevé (10 à 15 %) avec survivants présentant parfois des séquelles : Hémodialyse, transplantations, etc.

Quelques toxidromes vont être détaillés, tous sont résumés dans les **Tables 1 à 4**

Quelques exemples de syndromes « classiques » à incubation rapide < 6h

Toxidrome gastro-intestinal

Ce toxidrome peut être responsable de 60% de toutes les intoxications par champignons

Toxines

Dans la plupart des cas, les toxines responsables n'ont pas encore été identifiées.

Degrés de gravité

On peut distinguer deux degrés de gravité :

A. Toxidrome gastro-intestinal léger ou indigestion – environ 30 % des cas - Degré de gravité 1

Exemples d'espèces responsables de ce type d'intoxications :

Agaricus xanthodermus, Armillaria mellea, Lepista nebularis, Ramaria spp, Suillus spp, Hebeloma spp,...

Cette indigestion peut être le résultat de champignons non cuits ou mal cuits, d'un nombre trop abondant d'échantillons, intervalles de consommation trop fréquents ou trop courts, de champignons contenant de la chitine, des antibiotiques, du tréhalose, du mannitol ou des hémolysines, des individus sensibles, des réactions idiosyncrasiques ou idiopathiques

Patients avec alcoolisme chronique, malnutrition...

B. Toxidrome gastro-intestinal irritant grave ou syndrome résinoïdien - Degré de gravité 2 ou 3

Exemples d'espèces responsables de ce type d'intoxications :

Tricholoma pardinum, Entoloma sinuatum, Cortinarius spp, Boletus satanas, Russula emetica, Lactarius torminosus, Omphalotus olearius...

Les symptômes apparaissent de 15 min à 4h après l'ingestion, parfois plus tardivement.

Symptômes

Nausées, vomissements, douleurs épigastriques, gastro-entérite, diarrhée pendant 1 à 7 jours, anxiété, choc.

Traitement

Traitement symptomatique, y compris la restauration de l'équilibre hydrique, l'administration d'antiémétiques, de sédatifs, et d'un antispasmodique.

IMPORTANT

Si la détresse gastro-intestinale commence 6 à 24 h après l'ingestion de champignons, il y a peut-être la possibilité d'une confusion avec le toxidrome amatoxique (cf plus loin)

Toxidrome coprinien ou cardiovasculaire ou d'incompatibilité à l'alcool - Degré de gravité 1

Exemples d'espèces responsables de l'intoxication :

Coprinus atramentarius, et autres *coprinus* spp
sauf le coprin chevelu (*Coprinus comatus*)

Toxines

La coprine, un acide aminé non-protéinogène a été identifiée. Il se transforme *in vivo* en 1-aminocyclopropanol, un inhibiteur de l'acétaldéhyde déshydrogénase.

Toxicité principale

La toxicité ne se manifeste qu'en cas de consommation concomitante d'éthanol due à une intoxication par acétaldéhyde.

Symptômes

Signes cardiovasculaires connus sous le nom d'effet de type antabuse ou réaction de type disulfirame : Rougeurs de la peau, tachycardie, dyspnée, migraine, confusion mentale, syncope posturale et collapsus circulatoire

L'état d'ébriété et la gueule de bois induits par la coprine peut durer jusqu'à 72h.

Toxicité accessoire

Toxicité gastro-intestinale peu commune

Traitement

Traitement symptomatique

Toxidrome psilocybien ou narcotinique ou hallucinogène - Degré de gravité 3

Exemples d'espèces responsables de ce type d'intoxications :

Psilocybe cubensis (et quelques 100 autres espèces du genre *Psilocybe*), de même que d'autres genres contenant de la psilocybine : *Inocybe spp*, *Mycena spp*, *Panaeolus spp*,...

Toxines

La psilocybine des champignons est une prodrogue de la psilocine (= 4 Hydroxy N,N- diméthyltryptamine) formée *in vivo* par déphosphorylation.

C'est un agoniste mixte des récepteurs sérotoninergiques 5HT_{1A}, 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}. Ces champignons sont utilisés comme enthéogènes depuis la préhistoire et aujourd'hui comme drogue récréative pour leurs effets psychédéliques similaires à ceux du LSD.

Dans les années 1960, la psilocybine a été utilisée par Sandoz sous le nom d'INDOCYBIN® lors d'essais cliniques en psychiatrie.

Symptômes

Troubles des fonctions cognitives, crises de paniques, cauchemars, hallucinations, psychose, stimulation érotique, amnésie après un sommeil, hypo-/hypertension, brady-/tachycardie, hyperkinésie, ataxie.

Toxidrome cholinergique ou sudorien ou muscarinique - Degré de gravité 3

Exemples d'espèces responsables de l'intoxication :

Inocybe eburnescens, *Clitocybe dealbata*, *Mycena spp*, ...

Toxine

Muscarine = un composé d'ammonium quaternaire structurellement similaire à l'acétylcholine pouvant stimuler les récepteurs cholinergiques muscariniques périphériques.

Symptômes

Les effets muscariniques sur le SNP comprennent : bradycardie, hypotension, rhinorrhée, bronchospasme, bronchorrhée, toux, hypersalivation, nausées et vomissements, douleurs abdominales, diarrhée et incontinence urinaire, vision floue, miosis, lacrymation, hyperhidrose.

Les effets sur le SNC comprennent : somnolence, confusion, ataxie, dysarthrie, convulsions, dépression respiratoire, insomnie, tremblements et coma.

Peut être fatal pour les insuffisants cardiaques.

Traitement

Traitement symptomatique, Atropine (soigneusement dosée) dans des cas sévères. Le taux de mortalité est faible.

Toxidrome anticholinergique ou panthérinien ou glutaminergique - Degré de gravité 3

Exemples d'espèces responsables de l'intoxication : *Amanita pantherina*, *Amanita muscaria*.

En gardant à l'esprit que la toxicité de *A. pantherina* >> *A. muscaria*.



Amanita pantherina



Amanita muscaria

Toxines

Acide iboténique, muscimol, muscazone;
Quelques anticholinergiques non identifiés et traces de muscarine.

Toxicité principale est une toxicité du SNC

Acide iboténique = un agoniste des récepteurs glutamate-NMDA.

Le séchage ou le métabolisme génère du muscimol, un agoniste des récepteurs GABA.

Toxicité accessoire est une toxicité gastro-intestinale.

Symptômes

La symptomatologie est opposée au toxidrome cholinergique.

Hallucinations, délire, comportement maniaque, ivresse, vertiges, spasmes, muqueuses et peau sèches, mydriase, rétention urinaire, vasoconstriction, hypertension, tachycardie, aphrodisie, amnésie, somnolence, convulsions, coma (en cas de forte dose ou accident traumatique : saut d'une fenêtre).

Utilisation récréative

Dose récréative habituelle de 15 mg de muscimol équivalant à 1 à 10 g de champignons.

Par ingestion orale pour une durée d'action de 15 min à 10 h

Toxicité tardive ou retardée > 6 h syndromes lésionnels

Traitement

Soins symptomatiques, un anticonvulsivant, sédation, **pas d'atropine !**
N.B. Le taux de mortalité est faible, mais pas nul

Exemple d'un syndrome à incubation longue > 6h

Toxidrome phalloïdien ou amatoxique - Degré de gravité 4

Exemples d'espèces responsables d'intoxications :

Amanita phalloides, *Galerina marginate*, *Lepiota brunneo-incarnata* ,...

Toxines

Plusieurs toxines ont été identifiées jusqu'à présent :

Amatoxines = 10 octapeptides bicycliques thermostables résistant aux peptidases digestives de même que d'autres peptides thermo-labiles et acido-labiles.

Parmi eux, l' **α -amanitine**, un inhibiteur puissant & spécifique de l'ARN-polymérase de type II bloquant la transcription de l'ADN nucléaire pour la synthèse *de novo*

Des ARN_m provoquant le blocage de la biosynthèse de l'ensemble des protéines impliquées dans le métabolisme cellulaire induisant ainsi une cytolysse des hépatocytes



Amanita Phalloides

Symptômes

Étape I

Phase gastro-intestinale - 6 à 24 h post ingestion.

Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée abondante, hématurie.

Étape II

Phase hépatique - 12 à 48 h post ingestion.

Hépatite cytolytique avec une augmentation des enzymes hépatiques.

Récupération apparente.

Étape III

Insuffisance rénale et hépatique aiguë et progressive - 24 à 72 h post ingestion.

Gastro-entérite sévère, insuffisance pancréatique, coagulopathie, cardiomyopathie, encéphalopathie, convulsions, coma et décès.

N.B. Dose létale : 50 à 100 g de champignons (enfants de 5 à 10 g de champignons)

Analyse biomédicale

L' α -amanitine pourrait être quantifiée dans le plasma, mais elle a une courte demi-vie d'où l'on préfère son dépistage urinaire.

Les tests laboratoires pour le dysfonctionnement hépatique ne semblent positifs que bien après l'organe a été endommagé.

Par contre le dépistage urinaire de l' α -amanitine (pas disponible en routine) car l' α -amanitine est détectable dans les urines bien avant les symptômes engageant le pronostic vital.

Par conséquent, ce dépistage urinaire est essentiel car un traitement rapide et agressif peut réduire considérablement le taux de mortalité.

Traitement (4)

Traitement symptomatique, décontamination gastrique,

Traitement médicamenteux (Acétylcystéine et/ou silibinine)

En fin de compte, une transplantation hépatique peut être nécessaire, si l'état clinique s'aggrave.

Intolérance aux champignons

Exemples de spécimens provoquant une intolérance:

Auricularia auricula-judae induisant le « syndrome de Szechwan »

Lentinula edodes (Shiitake) induisant des dermatoses flagellées

Certaines personnes sont sensibles aux champignons connus pour être Comestibles.

L'intolérance peut s'expliquer par différents mécanismes physiopathologiques :

- Libération d'histamine déclenchée par le système immunitaire (allergie/hypersensibilité) à certains ingrédients pharmacologiquement actifs;
- Libération d'histamine non-allergique;
- Déficiences enzymatiques, par exemple le déficit en tréhalase; ou idiosyncrasie

Symptômes

Dyspnée, éruption cutanée (purpura), saignements, inflammation, troubles digestifs

Tous les toxidromes sont résumés dans les tableaux 1 à 4

Classification toxidromique des intoxications par champignons avec les degrés de sévérité

Tableau 1

Toxidrome	Début précoce < 6 h	Champignons	Toxines
Toxidrome cholinergique Degré sévérité 3	Neurotoxicité cholinergique périphérique Activité sécrétoire excessive / Altération de l'état mental	<i>Clitocybe spp</i> <i>Inocybe spp</i> <i>Mycena spp</i>	Muscarine
Toxidrome anticholinergique Degré sévérité 3	Toxicité du SNC Altération de l'état mental, Peau sèche, chaude, rouge	<i>Amanita pantherina</i> <i>Amanita muscaria</i>	Acide iboténique ⇒ Muscimol Anticholinergiques non identifiés
Toxidrome psilocybien Degré sévérité 3	Toxicité du SNC Hallucinations	<i>Psilocybe spp</i> <i>Conocybe cyanopus</i> <i>Gymnopilus spectabilis</i> <i>Panaeolina foenisecii</i>	Psilocybine & Psilocine
Toxidrome ergotique Degré sévérité 3	Vasoconstriction et toxicité du SNC Gangrène & Convulsions	<i>Claviceps purpurea</i>	Alcaloïdes de l'ergot

Tableau 2

Toxidrome	Début précoce < 6 h	Champignons	Toxines
Toxidrome paxillien Degré sévérité 3	Réaction immuno-hémolytique	<i>Paxillus involutus</i> <i>Boletus luridus</i> <i>Clitocybe claviceps</i>	Involutine ? Antigène inconnu
Toxidrome pneumonique Degré sévérité 4	Broncho-alvéolite allergique aiguë	<i>Lycoperdon spp</i>	Toxines non identifiées présentes dans les spores de <i>Lycoperdon</i>
Toxidrome coprinien Degré sévérité 1	Flush du tronc supérieur- effet antabuse Si consommé avec de l'alcool	<i>Coprinus spp</i>	Coprine
Toxidrome gastro-intestinal irritant Degré sévérité 1-3	Irritation des muqueuses Nausées, vomissements, diarrhée	<i>Lactarius torminosus</i> <i>Entoloma sinuatum</i> <i>Boletus satanas</i> <i>Tricholome pardinum</i> <i>Omphalatus olearius</i>	Toxines pour la plupart non identifiées, peu identifiées

Tableau 3

Toxidrome	Toxicité tardive > 6 h	Champignons	Toxines
Toxidrome phalloïdien Degré sévérité 4	Hépatotoxicité	<i>Amanita phalloides</i> <i>Galerina spp</i> <i>Lepiota spp</i>	Amatoxines
Toxidrome proximien * Degré sévérité 4	Néphrotoxicité aiguë précoce	<i>Amanita proxima</i> <i>Amanita smithiana</i>	Norleucine allénique
Toxidrome gyromitrien Degré sévérité 4	Neurotoxicité (convulsions) Hépatotoxicité L'apparition peut être plus précoce Confusion mentale dans les 36 à 48h	<i>Gyromitra spp</i>	Gyromitrine Inhibitrice de la production de la vitamine B 6

* Toxidrome récemment décrit (2)

Tableau 4

Toxidrome	Toxicité d'apparition retardée > 6 h (≥ 24 h)	Champignons	Toxines
Toxidrome acromélgien* Degré sévérité 4	Érythromélgie Épisodes de peau rouge, d'enflure et de sensations douloureuses de brûlure dans les extrémités	<i>Clitocybe acromelalga</i> <i>Clitocybe amoenolens</i> <i>Clitocybe gibba</i>	β - Cyanoalanine Acides acroméliques A-E
Toxidrome orellanien Degré sévérité 4	Néphrotoxicité retardée 2 à 20 jours	<i>Cortinarius spp</i>	Orellanine
Toxidrome de rhabdomyolyse* Degré sévérité 4	Myotoxicité retardée Faiblesse et douleur musculaires squelettiques après repas répétés	<i>Tricholoma equestre</i> <i>Russula subnigricans</i>	Toxines non identifiées
Toxidrome neurotoxique retardé* Degré sévérité 4	Encéphalopathie convulsive	<i>Hapalopilus rutilans</i> <i>Pleurocybella porrigens</i>	Acide polyporique Pleurocybel-laziridine
Toxidrome cérébelleux Degré sévérité 3	Troubles digestifs, troubles neurologiques	<i>Morchella spp</i> mal cuites ou en trop grande quantité	Hémolysines thermolabiles

* Toxidrome récemment décrit (2)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Diaz JH. Evolving global epidemiology, syndromic classification, general management, and prevention of unknown mushroom poisonings. *Crit Care Med* 33: 419-426 (2005)
2. Saviuc P, Danel V. New syndromes in mushroom poisoning.
3. *Toxicol Rev.* 25:199-209(2006)
4. Rioux P. Champignons toxiques. Eds. Delachaux et Niestlé, Paris 2022
5. Wennig R, Eyer F, Schaper A, Zilker T, Andresen-Streichert H. Vergiftungen durch Pilze/ Mushroom Poisoning. *Dtsch Arztebl Int.* 2020 Oct 16;117(42):701-708. doi: 10.3238/arztebl.2020.0701.

OUVRAGES POPULAIRES D'IDENTIFICATION

Champignons de France et d'Europe occidentale. M. Bon, Ed. Flammarion, Paris, 2004

Guide des Champignons de France et d'Europe - 1752 espèces.

R. Courtecuisse, B. Duhem, Editions Delachaux & Niestlé, Lausanne, 2011

Le Guide des Champignons - France et Europe - 3000 espèces

G. Eyssartier & P.Roux, Editions Belin, Paris 2011

Le Guide des champignons - 208 espèces

A.Barone & P.Revil, Editions Albin Michel Paris 2021

Report on a new medical humanitarian mission in Samar (Ph) : opportunities and threats in 2022

Jean-Claude Leners

General medicine and geriatrics (House Omega and Long term care facilities)

KEYWORDS

Chronic and acute diseases; limited resources; very isolated areas

ABSTRACT

Since more than 30 years and nearly every 2d year my medical mission is done in different Asian countries. This latest new mission of 6 weeks was run in Samar (Philippines). The people were treated for either acute infections or for chronic diseases (hypertension, diabetes, stroke, epilepsy, cancer often in advanced stages). The limited resources cannot cure all different diseases, but the medical consultation allows people to stay with medications in their remote villages and very urgent clinical situations can still be transferred to a hospital.

INTRODUCTION

The German Doctors' (1) association in Bonn is an internationally active NGO who sends volunteer doctors to projects in many countries for usually 6 weeks. The organization ensures long-term improvement of the patients' health through preventative measures like accompanying nutrition programs or teaching hygiene. This assistance is available to everyone, regardless of social standing or ethnic affiliation, religion, nationality, political conviction or other differentiating characteristics. (cf website GD) Most projects are for the moment in: India, Bangladesh Sierra Leone, Kenya and the Philippines. For this country, I was working in the past in several projects: Mindanao or Mindoro and this year a new project was launched in the island of Samar (mainly in Eastern Samar).

The new Samar project: (2) "Life in poverty and seclusion"



Thick rain forest, craggy, raw mountain landscape, innumerable rivers, and scattered settlements – this describes Samar, the fourth largest Philippine island, which is thinly populated and largely undisturbed. Especially the northern and eastern provinces are among the poorest regions in the country, which is already poor. These regions are repeatedly plagued by typhoons, which destroy not only houses, but also entire harvests.

If someone here gets sick, the way to a doctor is so difficult and expensive that most inhabitants try to get well by themselves. This results in a high rate of mother-child mortality, and many children suffer from life-threatening pneumonias. Tuberculosis, severe diarrhoea, and skin diseases are widespread. In accordance with the NGO's role models on the islands of Luzon and Mindoro, they also established a Rolling Clinic on Samar to provide basic medical care to the often severely impoverished inhabitants of this isolated region. The Rolling Clinic team reaches a total of 60 villages with about 135,000 inhabitants in often adventurous tours in a cross-country vehicle, boat, or on foot. The Rolling Clinic began its first tour on Samar in February 2021. This was the inhabitants' very first encounter with a doctor, even among older individuals! No wonder, when you consider that doctors and hospitals are hardly reachable and usually too expensive.

According to the motto, "Sustainable Aid", the NGO also trains health workers in Samar. These are usually women from the local villages who learn to treat simple illnesses and to recognize whether a patient needs further medical care by a doctor.

After their training, up to twenty families can be cared for by these health workers. This training puts medical care into the hands of the local population. A local partner is associated to the work: This organization called Sentro ha Pagpauswag ha Panginabuhi Inc. (3) (SPPI), has been registered in the Philippines since 2007. This charitable organization aims to support rural communities in Samar.

How is the team organised:

Mostly 2 doctors from abroad are working either together or in separated areas for the 6 weeks. The team is completed by local health-workers (mainly nurses), which are responsible for: dressing, delivery of medications, general measurements: temperature, height and weight and most important for the doctors : the translation into English, either from Tagalog (one of the official languages in the Philippines) or from Waray (4) which is mostly spoken in Samar island. The team is completed by a driver, who is sometimes also responsible for the registration of the patients.

The Rolling Clinic drives to 60 villages (called Barangay) in six communities (called municipality) in a rotation system so that each village is visited by the doctors every second month. The locations of the Rolling Clinics are chosen so that they are close to where all inhabitants in the project region can easily reach them. Local health workers trained by the German Doctors provide support during Rolling Clinic consultations, which gives them practical experience. The headquarters (also the doctor's house) with a pharmacy is established in the Dolores community.

As there are still in some areas clashes between the so-called New People's Army (NPA was established on March 23, 1969, following the splinter of the Communist Party of the Philippines) (5) and the Army forces; so even in time being : rebels and regular soldiers in our neighbourhood were killed in these encounters. As the security is important for all of us, sometimes the scheduled tours have to be changed, when the insecurity is too high.

To reach our daily new barangay for consultation, we are using often 3 different ways of "public transport" : first our car, even able to run on the so-called "abortion road" (which qualifies the bad road conditions, always due to heavy rain in the monsoon period), than a boat trip and finally a 30 minutes walking tour.





Standard basic equipment in our bags:

The doctors use as anywhere stethoscope, otoscope, sphygmomanometer, the malnourishment measuring tape (or “Hunger-Massband see below) (6) and maybe from time to time: pulse oximeter or a portable ultrasound for pregnant women.



The list of medications is limited and even sometimes we may run out of some drugs (marked in the table below with X), during our tours which may last between from 5 to 10 day in continuity. After a 10 days’ tour, the team has 2 or 3 days off to visit their families.



The official list of medication consists of: List (this list has suffered from the “rainy season”!)

**APOTHEKER OHNE GRENZEN
DEUTSCHLAND e. V.**



Medicines - Dosages

Generic name of Drugs	Dosage (mg)	4 – 8 kg	8 – 15 kg	15 - 35 kg	>35 kg	per body mass mg/kg/d	Doses per day	Duration days
Acetyl Salicylic Acid Tab	80	avoid	avoid	1	1		1	
Amlodipine Tab	5	avoid	avoid	½ -1	1-2		1	
Amisriptylin	25	avoid	avoid	25	50		1-2	
Amoxicillin caps	250	avoid	avoid	1 - 2	2-4		3	5-10
Amoxicillin caps	500	avoid	avoid	½- 1	1 - 2		3	5-10
Amoxicillin Susp	250/5ml	2,5-5 ml	5-10 ml	na	na		3	7-10
Amoxi Clav	500/125 mg	avoid	avoid	avoid	1		3	7
Azithromycin Susp	200 mg/5 ml	1-2 ml	2-5 ml	avoid	avoid		1	3
Azithromycin tab	500 mg	avoid	avoid	avoid	1		1	3
Beclomethason MDI	100 mcg/dose	Rarely	1-2	1-2	2-4		2	
Betamethason cream	0,1%	avoid	avoid				1-2	7
Biperiden Tab	2	avoid	avoid	½ -1	1-2			PRN
Carbamazepin Tab	200	avoid	avoid	1-2	1-2	10 - 20	2-3	
Carbidopa/levodopa Tab	25/250	avoid	avoid	1/2	1		3	
Cefalexin Susp	250mg/5ml	1,25- 2,5 ml	2,5-5 ml	5-10 ml	n.a.	25 – 50 (-100)	3	7-10
Clindamycin	300	avoid	avoid	1/2	1		3	
Chloramphenicol Tab	250	avoid	avoid	1	2	25 -100	4	14
Chlorpromazin Tab	100	avoid	avoid	1 - 3	1 - 6		1	
Ciprofloxacin Tab	500	avoid	avoid	½	1		2	5-7
Clotrimazole cream	1%						2-3	3-4 weeks
Cloxacillin caps	500	avoid	1/2	1	1	50 - 100	3-4	7
Cotrimoxazole Tab	960	avoid	avoid	1/2	1	40+8	2	5-7
Cotrimoxazole susp	240mg/5ml	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	avoid		2	5-7
Cotrimoxazole susp	480 mg/5 ml	1,25 ml	2,5 ml	5 ml	10 ml		2	5-7
Dexamethason eye dr.	0,1%	1	1	1	1		2	3-5
Diphenhydramin susp	12,5 mg/5 ml	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	avoid		1-3	
Diphenhydramine Tab	50	avoid	1/4	1/2	1		1-3	
Doxycyclin Tab	100	avoid	avoid	1	2		1	7

Enalapril	5 mg					0,1-0,5 mg		Children with severe heart failure
	Dosage	4-8 kg	8-15 kg	15-35 kg	>35	per body mass mg/kg/d	Doses per day	Duration days
Ferrous sulf susp	220 mg /5 ml	2,5-5 ml	5-8,5 ml	avoid	avoid		1	
Ferrous sulf/Folic acid Tab	200/0.25	avoid	1	1	1		1	
Fluconazole caps	150	avoid	avoid	1	1		1	Might be reduced after 2 weeks
Folic acid Tab	5	avoid	1	1	1		1	
Furosemid Tab	40	avoid	1/4	1/2	1-2	1 - 4	1-2	
Gentamycin eye drops	0,3%	1	1	1	1		4-6	5 days, 2 days longer than symptoms
Glibenclamid	5	avoid	avoid	1	1		1-2	
Haloperidol Tab	5	avoid	avoid	½ - 2	½ - 3		1	
Hydrochlorothiazid Tab	25	avoid	avoid	1/2	1		1	
Hydrocortisone ointment	1%						1-2	7
Hyoscine-N-Butylbromide	10	avoid	avoid	1	1		1-3	
Ibuprofen Tab	400	avoid	avoid	1	1 - 2	10 - 15	1-3	
Isosorbiddinitrate subl.Tab	5	avoid	avoid	PRN	PRN		1-3	
Levothyroxine Tab	50 mcg	avoid						1
Losartan	50	avoid	avoid	1-2	1-2		1	
Mebendazole	500	avoid	1	1	1		SD	2 years and above
Metformin Tab	500	avoid	avoid	1-2	1-2		1-2	
Methimazole Tab	5 mg	avoid	avoid	1-3	1-3		1	
Methyldopa Tab	250	avoid	avoid	1-2	1-2		1-2	
Metoclopramide Tab	10 mg	avoid	avoid	1/2	1	0,3-0,4	2-3	
Metoprolol	50mg	Avoid	avoid	1-2	1-2		1-2	
Metronidazole Tab	500	avoid	1/4	1/2	1		3	5-7
Nitrofurantoin	100	avoid	avoid	1/2	1		3	5
Nystatin oral susp	100000 IU/ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml		4	1-2 weeks
Omeprazole Tab	20	avoid	avoid	1-2	1-2		1	
ORS			as prescribed					s. Blue Book
Paracetamol Tab	500	avoid	avoid	1/2	1	60	186	
Paracetamol Susp	250mg/5ml	2,5 ml	5 ml	na	na	60	2-3	
Penicillin V Tab	250	1/2	½ - 1	1 - 2	2	20 - 60	3-4	7-10
Prednison Tab	5	as prescribed					1	
Propranolol Tab	40	1/4	1/4	1/2	1		2-3	
Salbutamol MDI	0,1mg/dose	avoid	avoid	1-2	1 - 2			< 10
Salbutamol susp	2 mg/5 ml	1 ml	1,5-2,5 ml	avoid	avoid		3	
Salbutamol Tab	4	avoid	avoid	1/2	½ - 1	0.1 - 0.3	3	
Tramadol Tab	50	na	na	1	1-2		3	
Vitamin A caps	100.000 UI		on demand				SD	6 month and above
Zinc sulphate syrup	6,8mg/5ml	7,5ml	15ml				OD	10

The X means : drug unavailable for the moment

The consultation:

The consultation “ room “ even now in the monsoon rain period is mostly an open space court with a roof, where most of local assemblies are held and so for one day it is our consultation space.



After the registration, the patient (mostly like: first come, first served, except of course for emergencies) arrives on our desk for a typical consultation: a) “translated” anamnesis, b) medical examination (if needed: a simple curtain must be sufficient to have some “intimacy” for a further examination) and the whole is documented in the patient’s file like the acronym SOAP : Subjective, Objective complains or findings, A sessment and finally P : procedures and prescriptions.



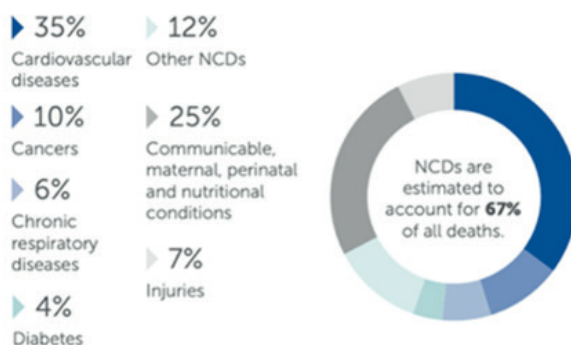
Some threats which have to be taken in to account in our mission:

- no actual possibility to do a simple blood testing for p.ex. complete blood count or CRP dosage
- no options to make the sputum test on site for suspicion of pulmonary tuberculosis and often patients have no money to go to the nearest health centre for this examination or for a chest Rx
- no “showing up” of the patients in our “consultation room”, even so the previous doctor convinced the patient to come back again after 1 or 2 months.
- no regular examination for pregnant women, for lack of information or lack of nurses, so sometimes they are only seen at the 8th or 9th months of pregnancy, without any previous treatment, even if needed
- no possibility for insuline injections even not for younger patients with DM 1 (Diabetes Mellitus type 1), because of the impossibility to keep the drug at low temperature
- the regular use of antibiotics has to be evaluated or even to be stopped by the physician, mainly for p.ex. otitis media chronica
- no options at all for our NGO to start a complete assessment for a patient with a tumor: either we can refer the patient to a hospital (but we cannot be sure that the patient will go there or that the hospital can admit and treat the patient) or we start a palliative approach by treating simply the symptoms

Besides this, some positive opportunities are given:

- elderly people often suffering from endemic hypertension or diabetes consult regularly, so for this population the follow-up with medications is quite well, as we offer the drugs for a maximum of 1 or 2 months (7) (Fig.1 in: Philippine and Philippine-American Health Statistics, 1994-2018)

Figure 1: Proportional Mortality Rates



Source: World Health Organization, Non-Communicable Disease Country Profiles: The Philippines

- ° children are very often seen in our daily work and so malnutrition can be easily detected and preventive actions on food are organised ; it is worth to notify that Infant mortality in these regions is nine times higher than in Germany.
- ° a high number of communities is willing to support us on the day of consultation: as most barangays have their own loudspeaker system spread over the streets in order to inform the population of our arrival
- ° for benign diseases, like simple “cough and cold” or constipation, the local herbals or fruits are sufficient and easy to use: p.ex. lagundi liquid or papayas
- ° a rather high proportion of young patients is not only suffering from hypertension, but even from their complication: stroke with hemiplegia or even aphasia; and you can be sure that no physiotherapy is available anywhere



Some specific medical problems:

As the NGO is not able to give medications for chronic cancer patients, except for pain, it is sometimes hart to prescribe just morphine or butyl hyoscine for ENT cancer with hypersalivation.

We see often cancers or other chronic diseases, which might have been taken in charge at an earlier stage, but as the population is not aware of an possible early detection, so we see patients in far advanced stages of rather rare or commone cancers.



Even for malnutrition in young children, beside the food advice, we are able to detect some co-morbidities which can be treated like p.ex. pneumonia, cardiopathy, worms, wounds etc.



In other situations, our diagnostic tools are limited and for neurological problems like p.ex. a young girl of 19 years suffering since weeks of hemi-lateral headache and diplopia, we can suspect a Tolosa Hunt syndrome, but further investigations like scan etc are out of our budget, so we have to give steroids without any better option.



A very sad and tabu-affected group of patients are the one suffering either from a psychiatric diagnosis or a mental retardation: most of these patients are hidden in their families and we can only reach them by home visits, when we get information from our local health workers: psychiatric symptoms are still seen as a sign of evil with no cure and only a few people are aware that at least medical treatments can be an option to give a better life to this population.



Main diagnoses encountered in our missions.

Every patient is “categorized” into a main primary diagnosis and a 2rd or 3rd one, if needed.

See list below: 2 tables for primary diagnosis (8)

Patient statistics

Date:

Place:

Dr:

	< 5 y	< 5 y	5 - 18 y	5 - 18 y	adult	adult
	female ♀	male ♂	female ♀	male ♂	female ♀	male ♂
1 abdominal disease						
2 amoebiasis						
3 anaemia						
4 asthma/COPD						
5 cardio-vascular disease						
6 cataract						
7 congenital disease						
8 dengue fever						
9 dental problems						
10 depression/psychosom. disorder						
11 diabetes mellitus						
12 diarrhoea						
13 ENT diseases						
14 eye disease (non cataract)						
15 fever of unknown origin						
16 gynaecolog. disease						
17 headache/ dizziness						
18 hepatobiliary disease						
19 HIV related illnesses						
20 hypertension						
21 hypertension + diabetes						
22 malaria						
23 malnutrition MUAC < 11.5						
24 malnutrition MUAC < 12.5						
25 malnutrition with complications						
26 malnutrition: kwashiorkor						
27 measles						
28 meningitis						
29 muskuloskeletal disease						
30 neurol. disease, non seizure disorder						
31 no clear diagnosis yet						

Patient statistics

Date:

Place:

Ur:

	<5 y	<5 y	5 - 18 y	5 - 18 y	adult	adult
	female ♀	male ♂	female ♀	male ♂	female ♀	male ♂
32 normal findings/check up						
33 osteomyelitis						
34 others						
35 parasitism, worms						
36 pregnancy related disease						
37 pregnancy/ antenatal care						
38 psychiatric disease						
39 respiratory tract infection, lower (bronchitis)						
40 respiratory tract infection, lower (pneumonia)						
41 respiratory tract infection, upper						
42 rheumatoid/autoimmune disease						
43 rickets						
44 scabies						
45 schistosomiasis						
46 seizure disorder						
47 sexually transmitted infections						
48 sickle cell disease						
49 skin disease infectious						
50 skin disease non infectious						
51 stroke						
52 thyroid disease						
53 thyroid disease: hyperthyroidism						
54 tropical diseases						
55 tuberculosis						
56 tumors/new growth/neoplasm						
57 typhoid fever						
58 urinary tract infect./kidney disease						
59 wounds/injuries/burns/fractures						

At the end of each month a list is established in order to have a clear overview on the main diagnosis. See below examples (9) out of our daily consultations in various areas:

59	M	BONIFACIO	ABDOMINAL DISEASE
62	M	BONIFACIO	HYPERTENSION
43	M	BONIFACIO	SUSPECTED HPN/MSD
29	F	BONIFACIO	UTI/PNEUMONIA/ASTHMA
2	F	BONIFACIO	ENT DISEASE
2	M	BONIFACIO	UPPER-RESP. TRAC INFECTION
3	F	BONIFACIO	URTI/UNDERWEIGHT
52	F	BONIFACIO	PTB UNDER TREATMENT
27	F	BONIFACIO	URINARY TRACT_INF./KIDNEY DISEASE
40	M	BONIFACIO	MUSCULOSKELETAL DISORDER
35	M	BONIFACIO	HEADACHE/DIZZINESS
30	M	BONIFACIO	MUSCULOSKELETAL DISORDER
38	F	BONIFACIO	ABDOMINAL DISEASE
80	F	BONIFACIO	HYPERTENSION
71	F	BONIFACIO	HPN/COPD
6	F	BONIFACIO	ABDOMINAL DISEASE
67	F	BONIFACIO	MUSCULOSKELETAL DISORDER
75	F	BONIFACIO	HPN/CARDIOVASCULAR DISEASE
34	F	BONIFACIO	MUSCULOSKELETAL DISORDER
0	F	BONIFACIO	WOUND/INJURY/BURN/FRACTURE
1	F	BONIFACIO	INFECTIOUS-SKIN DISEASE
49	F	BONIFACIO	MUSCULOSKELETAL DISORDER
38	M	BONIFACIO	MUSCULOSKELETAL DISORDER
54	F	BONIFACIO	NON CATARACT-EYE DISEASE
61	F	BONIFACIO	CONTROLLED HPN
59	F	BONIFACIO	NON INFECTIOUS-SKIN DISEASE
35	F	BONIFACIO	NON CATARACT-EYE DISEASE
24	F	BONIFACIO	ABDOMINAL DISEASE
65	F	BONIFACIO	CONTROLLED HPN/BRONCHITIS
77	M	BONIFACIO	ANEMIA/ABDOMINAL DISEASE/INFECTIOUS SKIN DISEASE
68	F	BONIFACIO	HYPERTENSION
42	F	BONIFACIO	MUSCULOSKELETAL DISORDER
47	F	MALIDONG	MUSCULOSKELETAL DISORDER
45	F	MALIDONG	MUSCULOSKELETAL DISORDER
48	F	MALIDONG	HYPERTENSION
75	F	MALIDONG	HYPERTENSION
72	M	MALIDONG	HPN/COPD
3	M	MALIDONG	NON INFECTIOUS-SKIN DISEASE
43	F	MALIDONG	ANEMIA/ABDOMINAL DISEASE
52	M	MALIDONG	UPPER-RESP. TRAC INFECTION
64	M	MALIDONG	HPN/HERNIA
58	F	MALIDONG	HYPERTENSION
62	M	MALIDONG	NON INFECTIOUS-SKIN DISEASE/MSD
50	F	MALIDONG	CONTROLLED HPN
78	F	MALIDONG	SUSPECTED HPN/MSD
57	F	MALIDONG	MUSCULOSKELETAL DISORDER
59	F	MALIDONG	THYROID DISEASE/HYPERTHYROIDISM
61	M	MALIDONG	AMOEBIASIS
82	F	MALIDONG	CONTROLLED HPN/MSD
80	F	MALIDONG	SUSPECTED HPN

And also:

11	M	CAN MARIA	BRONCHITIS-RESP. TRAC INFECTION
71	F	CAN MARIA	HYPERTENSION
10	F	CAN MARIA	UPPER RES TRAC INFECTION
52	F	CAN MARIA	HEADACHE/DIZZINESS
2	F	CAN MARIA	BRONCHITIS-RESP. TRAC INFECTION
33	F	CAN MARIA	HEADACHE/DIZZINESS
9	F	CAN MARIA	BRONCHITIS-RESP. TRAC INFECTION
53	F	CAN MARIA	URINARY TRACT_INF./KIDNEY DISEASE
26	F	CAN MARIA	MUSCULOSKELETAL DISORDER
24	F	CAN MARIA	SKIN DISEASE NON INFECTIOUS/SEIZURE
33	F	CAN MARIA	ASTHMA/COPD
73	F	BAGACAY	CONTROLLED HYPERTENSION
71	M	BAGACAY	HPN CONTROLLED/COPD
45	M	BAGACAY	DM CONTROLLED/ CARDIOVASCULAR DISEASE
70	F	BAGACAY	HPN CONTROLLED/MSD
72	F	BAGACAY	CONTROLLED HYPERTENSION
67	M	BAGACAY	ASTHMA/COPD
36	M	BAGACAY	MUSCULOSKELETAL DISORDER
3	M	BAGACAY	INFECTIOUS SKIN DISEASE
63	F	BAGACAY	HEADACHE/DIZZINESS
54	F	BAGACAY	HPN CONTROLLED/MSD
62	M	BAGACAY	HPN CONTROLLED/NON-CATARACT EYE DISEASE
65	M	BAGACAY	MUSCULOSKELETAL DISORDER
41	F	BAGACAY	NON INFECTIOUS SKIN DISEASE
40	F	BAGACAY	UPPER RES TRAC INFECTION
39	M	BAGACAY	CONTROLLED HYPERTENSION
59	M	BAGACAY	NORMAL FINDINGS/CHECK-UP
29	F	BAGACAY	UNDERWEIGHT
36	M	BAGACAY	DIABETES MELLITUS
60	F	BAGACAY	HPN CONTROLLED/ DM
57	M	BAGACAY	HPN CONTROLLED/DM
58	F	BAGACAY	MUSCULOSKELETAL DISORDER
71	M	BAGACAY	CONTROLLED HYPERTENSION
52	F	BAGACAY	EYE DISEASE NON CATARACT
67	M	BAGACAY	ABDOMINAL DISEASE
1	M	BAGACAY	BRONCHITIS-RESP. TRAC INFECTION
3	M	BAGACAY	INFECTIOUS SKIN DISEASE
43	F	BAGACAY	INFECTIOUS SKIN DISEASE
46	M	BAGACAY	TUMORS/NEW GROWTH/NEOPLASM
1	M	BAGACAY	BRONCHITIS-RESP. TRAC INFECTION
30	F	BAGACAY	TUMORS/NEW GROWTH/NEOPLASM

As the findings in primary diagnosis differ for children compared to adults, here the main diagnosis:

AGE 0-14	(Multiple Items)
----------	------------------

Count of SEX	TOTAL F/M		(blank)
	F	M	
DIAGNOSIS			
ABDOMINAL DISEASE	6	5	
ASTHMA/COPD	2	1	
ASTHMA/INFECTIOUS SKIN DISEASE		1	
BRONCHITIS-RESP. TRAC INFECTION	15	20	
CARDIOVASCULAR DISEASE		1	
CATARACT	1		
DENTAL PROBLEM	3	4	
DIARRHEA	1	3	
ENT DISEASE	4	5	
HEART FAILURE/BRONCHITIS	1		
INFECTIOUS SKIN DISEASE	15	15	
MALNUTRITION W/ COMPLICATIONS	2	1	
MUSCULOSKELETAL DISORDER		1	
NEUROLOGICAL DISEASE (NON SEIZURE)		1	
NO CLEAR DIAGNOSIS YET		2	
NON INFECTIOUS SKIN DESEASE	4	2	
NORMAL FINDINGS/CHECK-UP	3	1	
PNEUMONIA-RESP. TRAC INFECTION	1	3	
SEIZURE DISORDER		1	
SKIN INFECTIOUS DISEASE/BRONCHITIS		1	
SKIN INFECTIOUS DISEASE/ENT DISEASE	1		
SUSPECTED BRONCHITIS/PNEUMONIA	1		
SUSPECTED HEPATITIS B	1		
SUSPECTED PTB	1		
SUSPECTED WORMS/UNDER WEIGHT	1		
UNDERWEIGHT W/O COMPLICATION	1		
UPPER-RESP. TRAC INFECTION	40	40	
URTI/INFECTIOUS SKIN DISEASE	1		
URTI/NON-INFECTIOUS SKIN DISEASE	1		
URTI/UNDER WEIGHT	1		
URTI/UNDERWEIGHT	1		
WOUND/INJURY/BURN/FRACTURE	1		
Grand Total	109	108	

The total of all consultations is listed in a “top ten medical first diagnosis” as related below:

TOP 10 DISEASE			
HYPERTENSION	144	54	198
UPPER-RESP TRAC INFECTION	71	53	124
MUSCULOSKELETAL DISORDER	104	52	156
ABDOMINAL DISEASE	71	35	106
BRONCHITIS RESPIRATORY TRAC INFECTION	38	28	66
INFECTIOUS SKIN DISEASE	25	20	45
HEADACHE/DIZZINESS	25	6	31
DIABETES MELLITUS	17	7	24
ENT DISEASE	9	9	18
ASTHMA/COPD	11	7	18
	F	M	T

Conclusions:

In 6 weeks’ time, either now or in previous missions (10), you cannot cure all patients that you encounter, but an empathic consultation with a clear and precise medical examination (with ears, eyes and hands) can still in 2022 diagnose a lot of treatable diseases, even if in every day you may be frustrated because of the few possibilities for further examinations and with a limited amount of medications.

To treat a child with antibiotics for his pneumonia, to control and change medications (if needed) of the chronic patients (hypertension and diabetes), to refer and to admit to a hospital for pre-eclampsia a young women of 30 years and to give psychotropic medications for a 35 years young man for his psychosis can be the utmost possible care in a very isolated village.

REFERENCES:

1. www.german-doctors.de/en
2. www.pinterest.com/pin/607141593512953130/
3. <http://sppidevelopment.weebly.com/about-us.html>
4. https://en.wikipedia.org/wiki/Waray_language
5. <https://thediplomat.com/tag/new-peoples-army/>
6. www.aktion-deutschland-hilft.de/de/mediathek/infografiken/das-hunger-mass-band/
7. <https://med.stanford.edu/care.html>
8. Documents/aertze%20%203te%20welt/17_12_2021-Projektinfo%20Samar.pdf
9. Digital collection assembled by the nurses-team in Dolores/ Samar
10. Bull. de la Soc. des Sciences Méd. du GD LUX 1/20 p. 77 in <https://ssm.lu/bulletin>

Personal view:
**Are evolutionary concepts applicable
to human brain diseases?**

**Nico J Diederich¹, Martin Brüne²,
Katrin Amunts³, Christopher G Goetz⁴**

ABSTRACT:

Medical research primarily focuses on the direct or proximate causes of diseases. However, this method often falls short in human brain diseases where causes are related to developments at much larger time scale, i.e., during evolution. Exploring evolutionarily ultimate causes may open new research avenues and illuminate a better understanding of these diseases. In this perspective the present essay presents selected evolutionary concepts and probes their applicability to human brain diseases. The pleiotropic antagonism of certain gene mutations explains how in early life these mutations have advantageous effects for reproduction and fitness but may cause neurodegenerative diseases with old age. Innate behavioural patterns such as “sickness behaviour” or “fight and flight” manoeuvres occur in situations that are no more directly linked to survival. The concepts of “mismatch” and “maladaptation” explain how there is incompatibility between modern life conditions and certain genetic mutations or persisting ancient behaviours, and why “diseases of modern civilization” are rarely seen in indigenous populations such as hunters-gatherers. Finally, human evolution is outpaced by cultural evolution, with the conventions and the constraints of societal rules potentially posing increased risk to certain diseases, especially in the psychiatric domain.

KEYWORDS:

Human evolution; telencephalization; pleiotropic antagonism; maladaptation; sickness behaviour

1 Department of Neurology, Centre Hospitalier de Luxembourg (Luxembourg) and Department of Neurology, University of Cologne (Germany)

2 LWL University Hospital Bochum, Dept. of Psychiatry, Psychotherapy and Preventive Medicine, Division of Social Neuroscience and Evolutionary Medicine, Ruhr University Bochum (Germany)

3 Cecile and Oskar Vogt Institute for Brain Research, Heinrich-Heine University Düsseldorf and Institute of Neurosciences and Medicine (INM-1), Research Centre Jülich (Germany)

4 Department of Neurological Sciences, Rush University Medical Center, Chicago (USA).

Why this question?

Modelling human diseases in animals, ideally mammals, has enlightened the medical community and has helped to unravel basic mechanisms in cancer or cardiovascular diseases. However, modelling of neurologic and psychiatric diseases has been more challenging. Despite many efforts to develop biologically precise models, these models have been incomplete and often unsatisfactory as they cannot reproduce essential features of the human disease and behaviour. Therefore, the question arises to which extent these diseases of the brain are specifically or even exclusively attributable to the humankind.

Brain diseases may disclose evolutionarily old and conserved, now maladaptive behaviours or mechanisms. As salient examples to be discussed later, this can be said for the sickness behaviour seen in depressive syndromes or for the re-emergence of an “fight and flight behaviour” in REM sleep behaviour disorder. Mechanistically, it is remarkable that the evolution processes operating by natural selection simply take over old tools for new tasks (exaptation) as seen for networks in the basal ganglia.

We therefore propose here to abandon for once our reliance on disease mechanisms limited to proximate causes and to open the perspective to ultimate causes of diseases. In the following short essay, we will introduce essential concepts of evolutionary sciences and apply them to neurological and psychiatric diseases. We will propose different exploratory levels (Figure 1), starting from the genetic basis and reaching out over several steps to the societal level. This introduction to the evolutionary vocabulary will not be exhaustive at all but it should tackle interest for evolutionary concepts as applicable to human brain diseases.

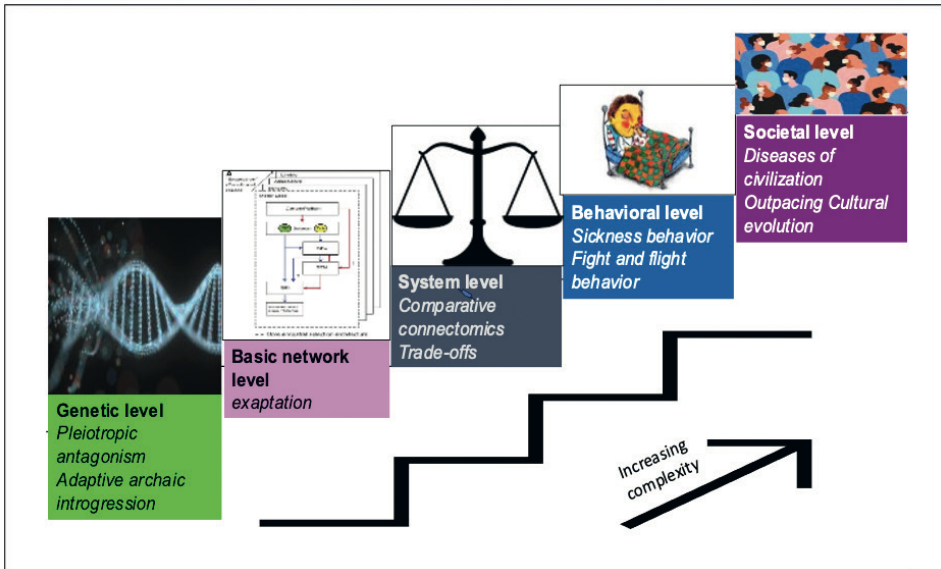


Figure 1: Different levels of exploring evolutionary impact on human brain diseases.

Human brain evolution in a nutshell

When comparing humans to other primates, numerous differences can be mentioned, among them in particular encephalization, facial and dental reduction, bipedalism, and high complexity of societal and cultural life. For example, in comparison to chimpanzee brains, the human brain is three times larger and neocortical areas have greatly expanded. However, surprisingly the brain size of *Homo sapiens* is smaller than the brain size of *Homo neanderthalensis*. Interestingly, the brain of *Homo sapiens* has decreased in size by around ten percent (roughly the size of a tennis ball) since the last glacial period, some 10,000 years ago [1]. Brain development with a high degree of covariation between different brain areas shares a high amount of similarity in these two human species [2]. So, to understand differences, other factors beyond macroscopic differences must be considered. The number of neurons may also not be an essential player, in contrast to the volume of neurons (smaller neuron density /volume) and to network characteristics (more “small world” connections in humans). Natural selection mechanisms, plasticity-led evolution, biocultural feedback, and exaptation are discussed as other factors explaining human cerebral performances- and limitations [3]. The number of glia cells is highest in the human brain and the interplay of the neurons with the various types of glial cells as well as vascular cells is essential. While human genes are to the largest part congruent with the genes of primates, some subtle differences may have huge impact on the expansion of the human cerebral cortex, among them the human specific ARHGAP11B gene as well as the NOTCH 2 NLA genes; both genes are heavily associated to the expansion of neural progenitor cells, respectively neuronal differentiation [4]. These mechanisms are not yet fully understood but could be expressed in this catchphrase: “*Evolution (of human brain) is the evolution of the development*” [5].

Brief declining of evolutionary concepts

Genetic level

From an evolutionary perspective, adaptive processes of the genome target highest reproductive efficiency. By natural selection spontaneous gene mutations that best fulfill this goal are retained. There is no evolutionary interest in the post-reproductive period. Of course, such a statement oversimplifies many aspects including a forward and backward interaction between genes and actual environmental conditions (Extended Evolutionary Synthesis) [6], and it also does not consider the fact that the cortical organization partially escapes strict genetic control [7] and remains more sensitive to environmental factors. However, this concept allows us to emphasize two key evolutionary concepts, the concept of *pleiotropic antagonism* of genes in the pre-reproductive versus post-reproductive period and the concept of *genetic maladaptation* to the life in the modern world. Both concepts may help to understand the persistence of genetic variants causing serious neurological or psychiatric conditions.

Some genes are indeed beneficial in early human life but develop detrimental effects later in life. The APOE4 variant is such a genetic prototype. It enhances the innate immune system in early life, but in advanced stages of life it is one of the most frequent and best characterized risk factors for Alzheimer dementia. The mutations of the LRRK2 gene may be protective against certain deleterious infectious diseases such as leprosy because these diseases have devastating impact on reproductivity [8]. LRRK2 gene mutations are also a well-recognized risk factor for Parkinson's disease. There are numerous neurological diseases with increased triplet repeats, among them Huntington's disease (HD). Here the impact on neuronal network organization and fundamental metabolic changes is particularly intriguing. At the embryonic stage of HD mutation carriers, there is already alteration of the neurodevelopment with cerebral network changes [9]. During childhood, HD mutation carriers may develop better school performances, at least up to a certain triplet number [10], and their reproductivity is high. Once a tipping point is surpassed, first psychiatric and then neurological symptoms build up and are finally lethal. Such considerations may explain the temporary usefulness of certain genetic variants at the societal level; but they do not explain the complex reasons for erratic and repetitive popping up of new gene variants in individual patients and without any impact on reproductivity.

The concept of *maladaptation* allows us to understand that gene variants perfectly adapted to a life in a hunter-gatherer community may no more be adapted to the life in modern civilization. Thus, the variants of the DRD4 gene enhance "novelty seeking". We can speculate that in earlier epochs of *Homo sapiens* this meant larger openness to potential sexual partners and larger reaching out to new hunting fields. However, in modern civilization there is increased need to be "focused", even on the earliest life periods. Missing this attentiveness may give a diagnosis of attention deficit disorder.

Homo neanderthalensis, *Homo denisovanensis*, *Homo floresiensis* and ghost species (without any firm identification and assignment in the human pedigree so far) have preceded *Homo sapiens* by several hundred thousand years. Some of the above-mentioned human species have co-existed with *Homo sapiens* for long periods of time and interbreeding has occurred. Therefore, *Homo sapiens* still possesses fragments of the genome of the Neanderthals and the Denisovans. There are estimations of 2 % of genes derived from the Neanderthals in the European and African population, respectively derived from the Denisovans in the Asian population. Is the genetic material introduced by this *adaptive archaic introgression* detrimental or beneficial to modern humankind? According to present knowledge both answers are partially correct; the impact turns again around influences on the potential to properly fight against infections and to properly guide inflammatory processes. The role of adaptive introgression of Neanderthal genes against severe COVID-19 infection has recently been most debated. On one side the risk of becoming severely ill with COVID-19 infection is inherited from Neanderthals [11].

Perplexingly, another haplotype also derived from Neanderthalic genome provzdes a relative protection against severe COVID-19 infection [12].

Basic network level

Beside the need for reproductivity we share as humans many other essential life principles with other primates, other vertebrates, as well as non-vertebrates. They include the need for perception of the environment by different ways (visual, auditory, tactile, etc.), nourishment, digestion and excretion and locomotion. This latter system has been best studied by numerous laboratories [13, 14]. Basic principles of locomotion have been identified, strikingly unchanged from lampreys to humans [14], (Figure 2). Evolution seems to retain “old tools”, once their efficiency has been proven although new modules may be added, as seen in other mammals and especially in humans due to longer life, more complex emotional interactions; sudden environmental requests; rapidly changing environmental conditions. The concept of *exaptation* discusses this “copy and paste” method. While assuring evolutionarily proven robustness, it misses refined adaptation to complex and long life and may succumb, as seen for the basal ganglia in Parkinson’s disease [15].

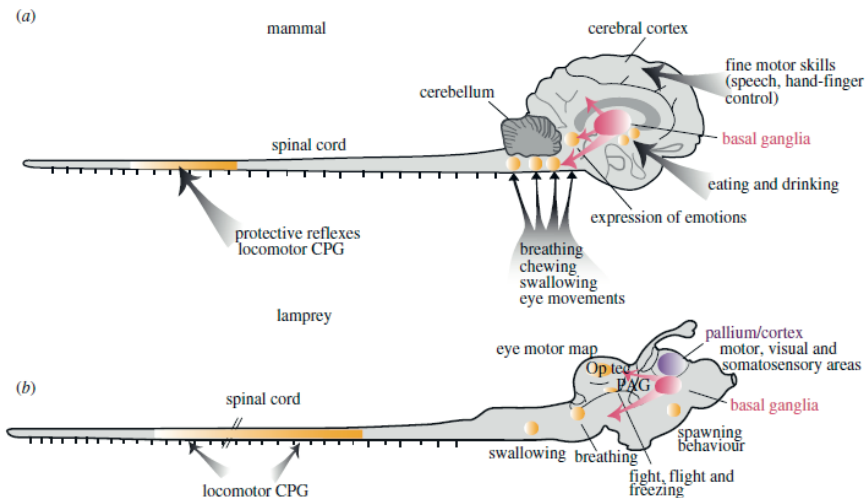


Figure 2: (modified from [14] , with permission). Schematic comparison of basic neuronal networks between humans (a) and lampreys (b). CPG = central pattern generators; PAG = periaqueductal grey.

Along similar lines, the human brain, like all other central nervous systems, utilizes ancient molecules for neurotransmission. The first chemical evidence of these molecules, such as glutamate, even predate the advent of life on earth. In light of the chemical properties of these old molecules, evolution has been “thrifty” with regard to cellular communication by making use of these substances [16].

Systems level

The expansion of the neocortex or telencephalization is a striking feature of primates, in particular humans. It concerns primarily the associative cortical areas, dealing with complex tasks such as language, theory of mind, planification, etc. Comparisons with other primates show that this telencephalization is disproportional in humans, and it has been proposed, but not left uncontested, that subcortical areas such as the basal ganglia or the brainstem are “left behind” in humans. Speculations why there has not been harmonious brain expansion in humans, are beyond the topic of this essay. However, an interesting and widely accepted concept has been introduced, to explain why telencephalization could occur, given the premise that the total energy consumption of the body should stay constant. As human predecessors progressively changed from a low-calorie vegetarian diet to, in part, a high-calorie protein-rich diet, the digestion become less time- and energy-consuming, meaning that a shrinking of the gastro-intestinal tube became possible. By this “*trade-off*”, cortical expansion could take place. This process involves an increase in arborization of neurons and the complexity of signal transduction based on neurotransmitters originating in the brainstem and midbrain -- a potential source for system frailty, especially in old age. On the other side of this “*trade off*” it can also be speculated that the life-long stability of the enteric nervous system and its connections to the brain are endangered due to this shrinking. Triggering of the neurodegenerative process of Parkinson’s disease in the gastro-intestinal tube via the gut-brain axis has been proposed.

Beside functional organization anatomical connectivity can be studied and compared with other primates at a basic network level. Neuroimaging technics have seen a tremendous progress in refinement and resolution thanks to diffusion magnetic resonance tomography, tractography and new optical techniques [17], thus allowing detailed visualization of nerve fiber orientation (Figure 3) and, importantly, *comparative connectomics* between humans and other primates. First studies have explored in this way the social brain in humans and primates [18].

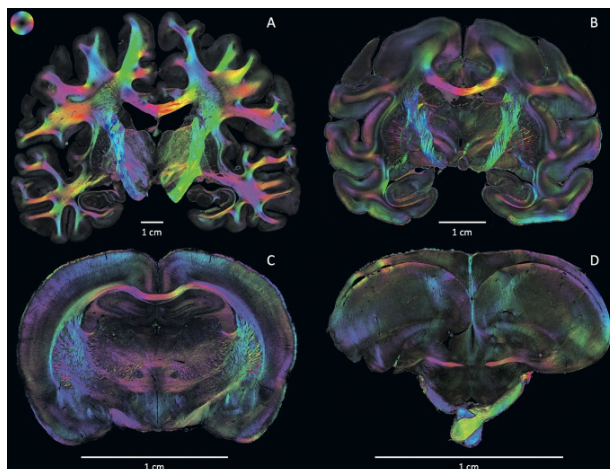


Figure 3: Comparative brain organization of axons: A: Human; B: Vervet Monkey; C: Rat; D: Pigeon. The different colours indicate the directions of axons as revealed by 3D Polarized Light Imaging. Note considerable differences of grey-to-white-matter ratio between species.

Behavioral level

Behavioral considerations offer a high-level evolutionary perspective, above genetic, metabolic or organ system analysis. However, there is here an evident danger for an anthropocentrically restricted view of evolution. This hurdle can be partially surrounded by strictly focusing on *human* evolution, with an analysis of potential behavioral patterns in human predecessors and by excluding comparisons with other primates or even other mammals. Such analysis unravels that some behavioral patterns presently linked with human brain diseases may have been beneficial for survival in ancient times as hunters-gatherers and were retained by natural selection. At the same time, this approach has also the imminent disadvantage that it neglects a large spectrum of evolutionary changes outside human evolution.

Depressive symptoms have been linked to the *sickness behavior*, formerly required for recuperation in case of an injury. In an analogous way the nocturnal acting out of an aggressive behavior as pathognomonic symptom of the REM sleep behavior disorder can be interpreted as a nocturnal rehearsal of a “*fight and flight*” manoeuvre, anciently crucial for rapid action in case of an attack. This concept echoes a wider hypothesis concerning the usefulness of nocturnal dreaming, as proposed by the threat simulation theory [19].

Societal level

Natural selection has operated on our species over hundreds of thousands of years and continues to do so. During that period, useful gene mutations in the past may have lost their advantage in homo sapiens, more so in modern humans: there is “*mismatch*” between certain genes and the human environment. Even more so, when genes and behaviors favoring for instance high calory meat nutrition have become deleterious in the present world with essentially a sedentary lifestyle, thus favoring cardiovascular diseases, obesity, and diabetes. The so-called *diseases of modernity or non-communicable diseases*, now also strike indigenous populations around the world that lived, until very recently, in conditions similar to our ancestral hunters-gatherers. In many of these communities, such dramatic changes occurred in just one generation.

Modern societal life is governed by strict rules, and a high degree of adaptability is required for the individual. As there are “rules” for interindividual communication and a “common sense” how the world is rationally organized, deviant communication patterns as seen in autism or deviant interpretation of the reality as seen in schizophrenia rapidly become obsolete. While in former human societies there may have been a broader acceptance of such behaviors and even usefulness as communication channels to another world, there is present medicalization of such broader spectrum of behaviors.

While natural selection is thus crawling at a snail’s pace, civilization changes,

and even civilization progress has advanced at giant steps, bringing up new opportunities, but also new challenges to humanity. Provocatively, the thesis can be formulated that *cultural evolution outpaces* human evolution. This also suggests that a considerable part of brain diseases misses a reasonable ultimate grounding. In the neurological domain exceptional long human life linked to demands of high constant neuronal flexibility and in the psychiatric field diversity and intricacy of human interactions may be fundamental.

Beyond brain evolution

The gut-brain axis may play a substantial role for the initiation of brain diseases, and the microbic gut population may be essential for the general well-being and an essential player in acquired immunity. Exposure to microbes in critical phases of human development may strengthen the immune system and partial avoid the later development of allergies. The peaceful collaboration with human-specific bacteria, also called “*Old friends*” [20] may be endangered by clean, highly hygienic life conditions of the (urban) modern humans. The downside of this development may be the emergence of multi-resistant bacteria. Beyond this hypothesis, evolutionary medicine also discusses the all-enhancing “*One Health*” concept [21], recently in the media when discussing zoonoses or the impact of climate change on plants and animals.

Future Directions and Perspectives

This short glimpse on the relevance of human evolution for the understanding of brain diseases seeks to give an overview of some key biological concepts and to evoke the interest of the reader to better apprehend the scourge of so-called civilization diseases with their devastating impact on modern humankind. Unravelling the antagonistic pleiotropic significance of various gene mutations in relation to neurological or psychiatric conditions may also give a deeper understanding of early cerebral network changes in relation to these mutations. By further exploring the infinite actions of neuromodulators, we can expect to define novel neurotransmitter applications. At a societal level, evolutionary insights may provide a wider acceptance of the breadth of human adaptation and the grey zones between normality and pathology, between variants and deviations. The interaction with the living environment from the human microbiome to the concepts of One Health, the dilemma of human longevity, and more generally, inborn limitations imposed on the human condition (“*condition humaine*”) are all topics forcefully implying evolutionary considerations.

Evidently, such a short essay has numerous limitations ranging from subjective choice of certain concepts, while ignoring others, missing in-depth discussion of the exposed concepts including ongoing controversies on their validity, superficial

allusion to clinical applicability. However, in concert with an increasing number of clinicians active in the neuroscience field, as well as basic scientists implicated in genomic, connectomic or metabolomic research, we are firmly convinced that intense dialogue with evolutionary biology, archaeology, anthropology, and palaeontology will propel the understanding and the treatment of human brain diseases [22, 23].

REFERENCES

1. Holloway, R.L., 2015. The evolution of the hominid brain. *Handbook of paleoanthropology*, 3.
2. Sansalone, G., Profico, A., Wroe, S., Allen, K., Ledogar, J., Ledogar, S., Mitchell, D.R., Mondanaro, A., Melchionna, M., Castiglione, S. and Serio, C., 2023. Homo sapiens and Neanderthals share high cerebral cortex integration into adulthood. *Nature Ecology & Evolution*, 7(1), pp.42-50.
3. Stout, D. and Hecht, E., 2023. The Evolutionary Neuroscience of Cultural Evolution. ppC7 S1-C7S7 in: Tehrani, J.J., Kendal, J., Kendal, R., (eds.). *The Oxford Handbook of Cultural Evolution*.
4. Heide, M. and Huttner, W.B., 2021. Human-specific genes, cortical progenitor cells, and microcephaly. *Cells*, 10(5), p.1209.
5. Hall, B.K., 2012. Evolutionary developmental biology (Evo-Devo): Past, present, and future. *Evolution: Education and Outreach*, 5(2), pp.184-193.
6. Pigliucci, M. and Müller, G.B., 2010. Elements of an extended evolutionary synthesis. *Evolution: The extended synthesis*, pp.3-17.
7. Gómez-Robles, A., Hopkins, W.D., Schapiro, S.J. and Sherwood, C.C., 2015. Relaxed genetic control of cortical organization in human brains compared with chimpanzees. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(48), pp.14799-14804.
8. Fava, V.M., Xu, Y.Z., Lettre, G., Van Thuc, N., Orlova, M., Thai, V.H., Tao, S., Croteau, N., Eldeeb, M.A., MacDougall, E.J. and Cambri, G., 2019. Pleiotropic effects for Parkin and LRRK2 in leprosy type-1 reactions and Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(31), pp.15616-15624.
9. Barnat, M., Capizzi, M., Aparicio, E., Boluda, S., Wennagel, D., Kacher, R., Kassem, R., Lenoir, S., Agasse, F., Braz, B.Y. and Liu, J.P., 2020. Huntington's disease alters human neurodevelopment. *Science*, 369(6505), pp.787-793.
10. van der Plas, E., Schultz, J.L. and Nopoulos, P.C., 2020. The neurodevelopmental hypothesis of Huntington's disease. *Journal of Huntington's disease*, 9(3), pp.217-229.
11. Severe Covid-19 GWAS Group, 2020. Genome wide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *New England Journal of Medicine*, 383(16), pp.1522-1534.
12. Zeberg, H. and Pääbo, S., 2021. A genomic region associated with protection

- against severe COVID-19 is inherited from Neandertals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(9), p.e2026309118.
13. Kiehn, O., 2016. Decoding the organization of spinal circuits that control locomotion. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(4), pp.224-238.
 14. Suryanarayana, S.M., Robertson, B. and Grillner, S., 2022. The neural bases of vertebrate motor behaviour through the lens of evolution. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 377(1844), p.20200521.
 15. Diederich, N.J., Uchihara, T., Grillner, S. and Goetz, C.G., 2020. The evolution-driven signature of Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences*, 43(7), pp.475-492.
 16. Moroz, L.L., Nikitin, M.A., Poličar, P.G., Kohn, A.B., Romanova, D.Y., 2021. Evolution of glutamatergic signalling and synapses. *Neuropharmacology*, 199, p.108740.
 17. Axer, M. and Amunts, K., 2022. Scale matters: the nested human connectome. *Science*, 378(6619), pp.500-504.
 18. Yokoyama, C., Autio, J.A., Ikeda, T., Sallet, J., Mars, R.B., Van Essen, D.C., Glasser, M.F., Sadato, N. and Hayashi, T., 2021. Comparative connectomics of the primate social brain. *NeuroImage*, 245, p.118693.
 19. Revonsuo, A., 2000. The reinterpretation of dreams: An evolutionary hypothesis of the function of dreaming. *Behavioural and brain sciences*, 23(6), pp. 877-901.
 20. Rook, G.A., Lowry, C.A. and Raison, C.L., 2013. Microbial 'Old Friends', immunoregulation and stress resilience. *Evolution, medicine, and public health*, 2013(1), pp.46-64.
 21. Gibbs, E.P.J., 2014. The evolution of One Health: a decade of progress and challenges for the future. *Veterinary Record*, 174(4), pp.85-91.
 22. Brüne, M. and Schiefenhövel, W., 2019. *The Oxford handbook of evolutionary medicine*. Oxford University Press.
 23. Diederich, N.J., Brüne, M., Amunts, K., Goetz, C.G., 2024. *The Evolutionary Roots of Human Brain Diseases*. Oxford University Press (in press).

La cavité buccale et la femme enceinte

KIRSCH Mélanie¹, SALHI Leila²,
VAN WYMERSCH Didier³

CORRESPONDING AUTHOR :

Dr KIRSCH Mélanie, 20 Avenue Lucien Salentiny, Ettelbruck. info@centrehera.com

MOTS CLÉS :

Hyperplasie gingivale; Parodontite : petit poids de naissance et accouchement prématuré ; Carie dentaire et la grossesse; Glossite migratoire et la grossesse; Candidose

ABSTRACT

Through this article, we wanted to demonstrate the possible links between different pathologies of the oral cavity of the pregnant women and the plausible implications caused by the gravid state on the mouth. Pregnancy can be the cause of several oral issues affecting the gums, the tongue and the teeth. Specifics related to pregnancy like frequent vomitings, snacking, cravings for sugary foods but also rising levels of estrogens and progesterone, can have an impact on several levels. On the contrary, oral complications could impact the pregnancy and the foetus. All of this shows the importance of a good dental follow up during the pregnancy and an efficient interdisciplinary collaboration to ensure the well being of the future mother and the child to come.

Résumé

A travers cet article nous voulions démontrer les liens possibles entre les différentes pathologies de la cavité buccale et de la femme enceinte, les implications possibles de l'état gravide sur la bouche.

La grossesse peut être à l'origine de plusieurs problèmes buccaux reprenant des problèmes au niveau de la gencive, de la langue et des dents. Des spécificités de la grossesse telles que les vomissements récurrents, le grignotage, les envies de sucré

1 Cabinet privé ; 20 Avenue Lucien Salentiny, Ettelbruck

2 Centre hospitalo-universitaire de Liège, Département de parodontologie, chirurgie bucco-dentaire et implantaire, Belgique

3 Centre hospitalier de Luxembourg, département de gynécologie obstétrique, Luxembourg

mais également l'augmentation du taux d'œstrogène et de progestérone peuvent avoir un impact à plusieurs niveaux. A l'inverse, des complications buccales pourraient avoir un impact sur la grossesse et sur le fœtus.

Tout ceci démontre l'importance d'une bonne prise en charge par les dentistes durant la grossesse et une bonne collaboration interdisciplinaire pour assurer le bien-être de la future mère et de l'enfant à naître.

Troubles buccaux

Introduction

Durant la grossesse, différentes maladies buccales peuvent apparaître et peuvent toucher l'*odontie* (la carie, l'érosion dentaire) et/ou le *parodonte* (la gingivite, le granulome gravidique ou la parodontite), la langue (la glossite migratoire bénigne) ou la cavité buccale plus globale (candidose) (1).

Comme pour toute personne, une plaque dentaire se forme à la surface de la dent et de la gencive et peut être responsable de lésions dentaires ou lésions parodontales. Ses lésions peuvent apparaître, facilité par le climat hormonal très spécifique de la femme enceinte, pouvant avoir des répercussions sur le devenir de la grossesse. Les dérèglements hormonaux peuvent également favoriser des atteintes à la langue ou la cavité buccale tout entière.

Le parodonte

Le parodonte est composé de la gencive, du cément, du ligament alvéolo-dentaire, de l'os alvéolaire, et de la muqueuse alvéolaire.

La gencive est un tissu épithélio-conjonctif parcourant la crête alvéolaire, les septa osseux interdentaires jusqu'à la jonction mucogingivale, elle est variable en termes de contour, de forme et de consistance. Ce tissu est constitué par la gencive libre (ou marginale) et par la gencive attachée. Le cément est une fine couche de tissu minéralisé, situé entre la dentine et le ligament alvéolo-dentaire. Il recouvre la racine de la dent et permet l'ancrage des fibres desmodontales. (2)(3). Le ligament alvéolo-dentaire, ou desmodonte, est un tissu conjonctif s'étendant entre la partie interne de l'alvéole dentaire et le cément. Il est notamment responsable de l'ancrage de la dent dans l'os alvéolaire et de la proprioception (4) (5). L'os alvéolaire entoure la surface radiculaire, il comprend une corticale externe, un os spongieux médian et une corticale interne. Il est constamment renouvelé en réponse à la demande fonctionnelle (apposition-résorption) (6)(7). La dernière partie du parodonte est constituée par la muqueuse alvéolaire et ses freins. Elle comprend les muqueuses jugulo-linguales et alvéolaires.

Lorsqu'on parle de gingivite, il s'agit d'une maladie du parodonte superficiel sans que l'os, le cément ou encore le ligament ne soient touchés alors que la parodontite correspond à l'atteinte et à la destruction de ces structures conjonctivales plus profondes dont l'os alvéolaire (8).

L'hyperplasie gingivale

L'augmentation des taux hormonaux de progestérone et d'œstrogène durant la grossesse sont à l'origine de plusieurs changements au niveau de la gencive tels que l'augmentation de la perméation et la prolifération vasculaire (9). Ce climat très particulier à la femme enceinte peut provoquer un œdème gingival. Outre ces effets des changements hormonaux sur la gencive, l'accumulation de bactéries gram positif (plaque dentaire) associée à ces changements peut aboutir à une gingivite hyperplasique (1)(8). Selon les études, au minimum un tiers des femmes enceintes présente une gingivite dite « gravidique » (10).

Cliniquement, la couleur de la gencive va du rouge vif au rouge bleuté avec un liseré rouge vif. Elle apparaît œdématiée d'aspect fragile et saigne au moindre toucher (11)(12). Ces altérations peuvent apparaître dès le deuxième mois de grossesse et atteindre son pic au huitième mois de grossesse (10). En absence de traitement, cette gingivite peut évoluer vers la parodontite, ce qui entraîne le passage de bactéries gram négatif, plus virulentes, dans les tissus parodontaux et elles peuvent aussi passer dans la circulation sanguine. Le suivi de la gingivite se fait par le dentiste en éliminant de la plaque dentaire. Une bonne hygiène bucco-dentaire est utile pour prévenir des maladies parodontales et ses complications ainsi qu'éviter cette progression (1)(13).

Finalement l'aspect gingival revient à la normale après l'accouchement sans pour autant garantir un retour à une bonne santé gingivale si la plaque dentaire n'est pas traitée (8)(12).



Fig. 1 : Hyperplasie gingivale @ Pr. L. Salhi



Fig. 2 : patiente au 4^e mois présentant une gingivite hyperplasique @ Dr BOUHLEL Fady



Fig. 3 : la même patiente après traitement @ Dr BOUHLEL Fady

L'épulis gravidique (granulome gravidique)

L'accroissement des taux de progestérone et l'œstrogène est impliquée dans la formation du granulome gravidique. Ce dernier résulte d'une inflammation impliquant différents facteurs tels qu'un traumatisme, une irritation, une présence de plaque bactérienne ou des changements hormonaux (14)(15). Dans ces derniers cas, l'augmentation hormonale favorise l'angiogenèse dans le tissu inflammatoire et facilite l'apparition de la lésion (15).

Comme pour l'hyperplasie gingivale, le granulome est une des causes de saignement buccal pendant la grossesse (16). Cette lésion peut disparaître spontanément cependant en absence de régression spontanée, et ce même durant la grossesse, il peut s'avérer nécessaire de l'exciser sous anesthésie locale (15). D'autres possibilités de traitements sont possibles tels que la cryothérapie ou encore un traitement par laser (17).



Fig. 4: Photo d'un épulis gravidique entre l'incisive latérale et la canine @ Pr F. Campana

La parodontite

La parodontite est une maladie inflammatoire infectieuse chronique caractérisée par la présence de bactéries gram négatives et par une réponse immuno-inflammatoire contre les parodontopathogènes (18)(19). Cette maladie est influencée par différents facteurs environnementaux et systémiques, (20) y compris les conditions de la femme enceinte, qui potentialise sa genèse ou sa progression. Une récente revue de littérature atteste, et même si toutes les études ne sont pas unanimes, que les femmes enceintes souffrant d'une parodontite pourraient possiblement avoir plus de risque de subir des complications pendant cette période et d'accoucher prématurément (21)(22)(23)(24)(25)(26).

Durant la grossesse, la perméabilité vasculaire s'accroît, permettant aux parodontopathogènes et à leurs sous-produits d'envahir la circulation sanguine. La bactériémie consécutive peut engendrer une infection métastatique à distance au niveau du compartiment fœto-placentaire et/ou induire une élévation de l'inflammation systémique avec libération de cytokines. Les deux mécanismes sont responsables de complications de la grossesse chez les patientes souffrant d'une parodontite tels que l'accouchement prématuré, le faible poids de naissance et le risque de prééclampsie (1)(8)(22)(25)(26)(27) (Fig 7).

Cette maladie contrôlable est probablement l'identité bénigne la plus importante à traiter chez la femme enceinte vu que des soins parodontaux diminuent l'inflammation systémique et le risque d'infection métastatique et par conséquent pourraient agir positivement sur les risques de complications de la grossesse (1)(14)(25)(28).



Fig. 5 : Parodontite @ Pr. L. Salhi

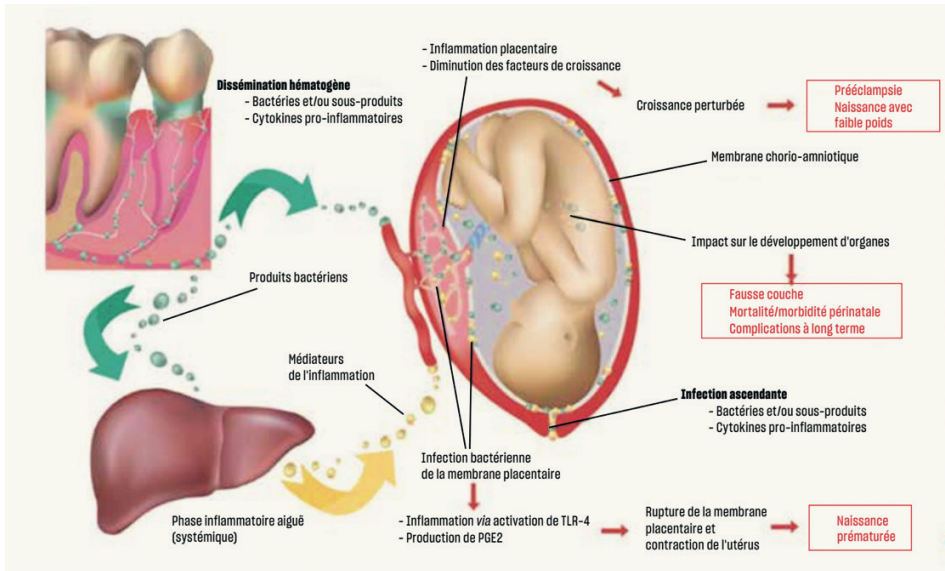


Fig. 6 : Mécanismes biologiques possibles associant la parodontite et les complications de grossesse
 © Information Dentaire (27)

La dent

L'érosion dentaire

La grossesse peut être impliquée dans plusieurs lésions dentaires. Les patientes enceintes se plaignent souvent de reflux gastro-œsophagien ou de vomissements. D'autres encore, principalement d'origine africaine, présentent un ptyalisme. Toutes ces plaintes associées à l'augmentation du taux hormonal de la progestérone aboutissent à une diminution du pH buccal (12) et favorisent l'érosion dentaire (29)(30). L'érosion peut quant à elle favoriser l'apparition d'une carie. Dans ce cas, la prise en charge est surtout préventive en tentant d'augmenter le pH buccal en rinçant, entre autres, la cavité buccale avec de l'eau après les vomissements ou mieux encore avec des bains de bouche au bicarbonate de soude (10).

L'érosion présente différents stades, elle ira de la perte superficielle de l'émail jusqu'à l'exposition de la plages dentinaires et perte d'une grande partie de tissu dentaire dans les cas les plus avancés (29). Elle se manifestera par une hypersensibilité dentaire pouvant aller jusqu'à une douleur sévère selon le stade de l'atteinte (31).

Lorsque l'érosion devient trop gênante pour la patiente, la mise en place de vernis ou de composite fluoré durant la grossesse peut atténuer les symptômes (32).



Fig. 7 : Erosion dentaire @ Pr. L. Salhi

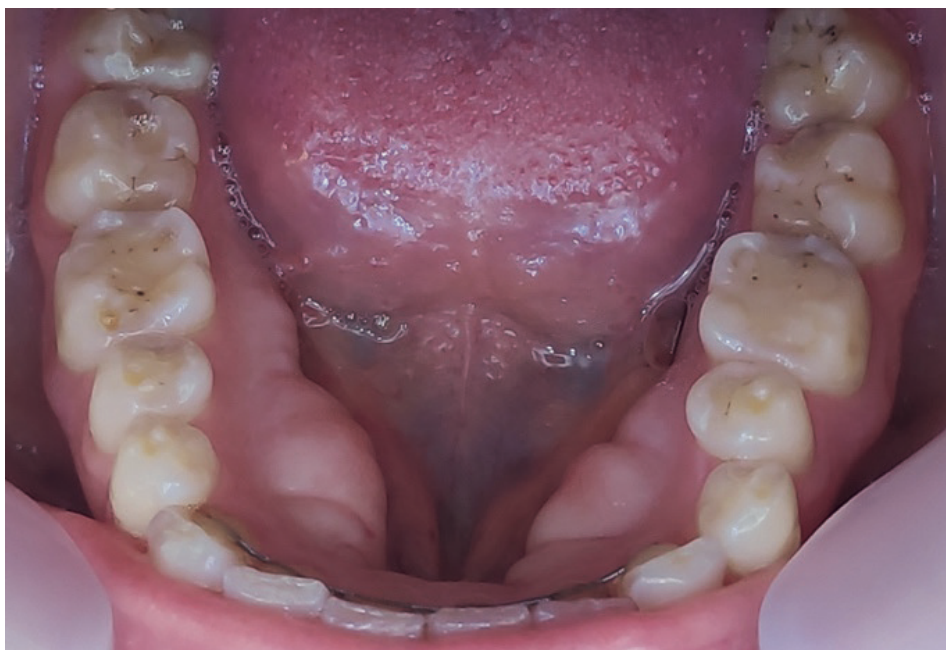


Fig. 8 : érosion dentaire @ Dr V. Delbrouck

La carie

Plus de 30% des femmes enceintes présentent au moins une carie à des niveaux différents durant leur grossesse (émail : 30,1%, dentine : 46%, pulpe : 24,9%) (12). Evidemment la carie dentaire n'est pas spécifique à la patiente enceinte et elle est liée à une diminution de l'hygiène buccale et à la sélection de bactéries acidogènes et acidogéniques. Cependant la femme enceinte a quelques particularités qui facilitent spécifiquement chez elle l'apparition de carie.

L'érosion dentaire facilite l'apparition d'une carie. Les facteurs de ce type de maladie liés à la grossesse sont, entre autres, le ptyalisme, le reflux, les vomissements et l'augmentation du taux de progestérogène.

En outre, certaines femmes enceintes ont des envies de sucré ou consomment plus de boissons sucrées pour calmer les vomissements, facilitant aussi l'apparition de caries (12). D'autres patientes vont, durant le premier trimestre, fractionner les repas pour éviter les nausées ou du moins les amoindrir. Ce fractionnement diminue continuellement le pH buccal et contribue à l'apparition de la carie dentaire (12)(33).

En absence de traitement de la carie dentaire, elle peut atteindre la pulpe et engendrer soit une pulpite (inflammation de la pulpe), soit une nécrose du nerf avec la possibilité d'aboutir à la formation d'un abcès dentaire ou d'une cellulite (1). Bien entendu, des traitements sont possibles durant la grossesse (32).



Fig. 9 : Caries sur l'incisive latérale et médiane @ Dr V. Delbrouck

Glossite migratoire bénigne

La langue géographique est une lésion migrante, le plus souvent retrouvée sur les deux tiers de la face dorsale de la langue mais elle peut aussi se manifester sur d'autres localisations de la cavité buccale (34)(35). Elle se présente comme des lésions érythémateuses délimitées par des bords blanchâtres (35).

Généralement, la langue géographique est une manifestation buccale asymptomatique mais certaines personnes peuvent ressentir une gêne, une irritation ou une sensation de brûlure à certains fruits, au tabac ou encore à la nourriture épicée (35)(36).

Son étiologie d'apparition reste jusqu'à maintenant assez floue (34). Plusieurs facteurs pourraient être impliqués : diabète, facteurs génétiques, stress, psychologique (36) ou encore les hormones féminines (35), un contexte de grossesse et la contraception sont également évoqués (34). La prévalence de cette lésion durant la grossesse est d'environ de 2,8-2,9% (9), la littérature attestant ou réfutant le lien entre la langue géographique et la grossesse sont assez pauvre et controversée sur ce sujet (37)(38). Il n'existe pas encore de traitement spécifique pour la langue géographique.



Fig. 10 : Glossite migratoire bénigne @ Pr. L. Salhi

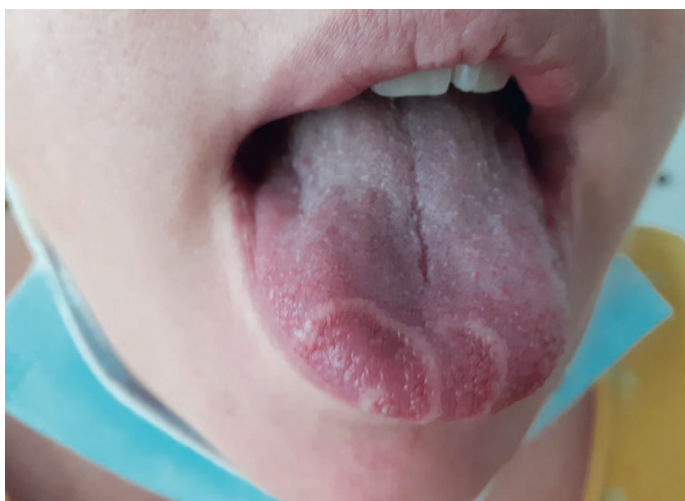


Fig. 11 : patiente a 34 semaines hospitalisée dans le service de grossesse à risque se plaignant d'une lésion sur sa langue lui provoquant quelques désagrémentes durant la prise de certains aliments

Candidose de la cavité buccale

La candidose buccale peut être présente à différents endroits dans la cavité orale et est souvent due à la présence de *Candida albicans* (39). Certains facteurs seraient propices à l'avènement de la candidose. Parmi ceux-ci, l'acidité créée pendant les neuf mois de grossesse (23) et l'augmentation du taux de progestérone influenceraient le microbiote buccal (30) qui est un des facteurs favorisant la candidose orale. Les patientes peuvent alors se plaindre de brûlures au niveau d'une zone de la bouche, d'un goût métallique ou encore d'une sécheresse buccale mais dans la majorité des cas les symptômes sont que peu présents (39). Le traitement par antimycosique peut se faire, même durant la grossesse.

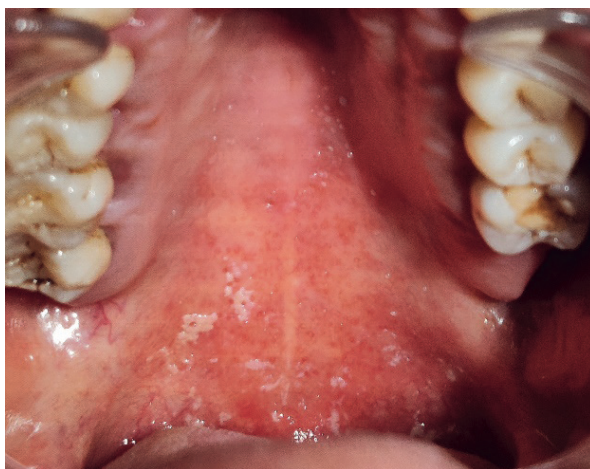


Fig.12 : Candidose du palais @ Pr. L. Salhi



Fig. 13: patiente présentant une candidose au niveau de la langue @ Pr F. Campana

Conclusion

Durant la grossesse, les maladies buccales sont multiples et peuvent impliquer tant le dentiste que le généraliste ou encore le gynécologue. Il est donc important de bien connaître l'origine de ces maladies, leur prévention et leurs traitements possibles pour le bien-être de la femme en premier lieu mais également pour le bien-être de la grossesse et du fœtus. Il est donc important de ne pas méconnaître ces lésions ou de les banaliser. Une bonne collaboration entre les médecins-dentistes et les médecins reste indispensable.

Pour finir, tout ceci donne toute légitimité à au moins un examen bucco-dentaire obligatoire par le dentiste durant la grossesse et serait même préférable en prévision d'une grossesse afin de traiter les lésions déjà présentes.

Remerciements

Je voulais remercier tous mes collègues médecins-dentistes, sages-femmes et évidemment patientes du pays et d'ailleurs pour leur soutien et leur aide dans la finalisation de cet article.

Un merci particulier au Professeur CAMPANA, Chirurgien Oral de Marseille, à Dr BOUHLEL et à Dr DELBROUCK de m'avoir permis d'avoir quelques-unes de belles images et leur aide.

Ensuite un énorme merci à FRANCOTTE Zoé et DUGUET Alisson qui ont relu cet article.

Finalement je suis très reconnaissant que Dr VAN WYMERSCH et Dr SALHI soient mes co-auteurs pour ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. Doucède, G., Dehaynin-Toulet, E., Kacet, L., Jollant, B., Tholliez, S., Deruelle, P., et al «Dents et grossesse, un enjeu de santé publique.» La Presse Médicale (2019) ; 48.10 : 1043-1050.
2. Edith M. & Klaus H. Rateitschak, 2005, « biologie structurale », Herbert F. Wolf, Parodontologie, Masson, 3^e édition, p 8.
3. Lindhe, 2008, « the anatomy of periodontal tissues », Jan, Clinical Periodontology and implant dentistry, vol 1, Blackwell, fifth edition p 5, p 69.
4. Edith M. & Klaus H. Rateitschak, 2005, « biologie structurale », Herbert F. Wolf, Parodontologie, Masson, 3^e édition, p 12-p 14.
5. Lindhe, 2008, « the anatomy of periodontal tissues », Jan, Clinical Periodontology and implant dentistry, vol 1, Blackwell, fifth edition, p 27 - p 31.
6. Edith M. & Klaus H. Rateitschak, 2005, « biologie structurale », Herbert F. Wolf, Parodontologie, Masson, 3^e édition, p 16.
7. Lindhe, 2008, « the anatomy of periodontal tissues », Jan, Clinical Periodontology and implant dentistry, vol 1, Blackwell, fifth edition, p 34.

8. Modjo Kenmeugne, Germaine Lurna Lapatience. Évaluation des connaissances des femmes enceintes sur les risques des parodontites pour la grossesse dans la maternité de l'Infirmierie Hôpital de Bamako (IHB). Diss. USTTB, 2022.
9. Bett, J. V. S., Batistella, E. Â., Melo, G. et al Prevalence of oral mucosal disorders during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Pathology & Medicine* (2019) ; 48.4 : 270-277
10. Clément, C., Laczny, E., & Dalstein, A. Santé bucco-dentaire et grossesse. (2015).
11. SUR, RÉPERCUSSIONS DE L'ÉTAT GRAVIDIQUE, and LE PARODONTE. Dossiers du mois. (2001).
12. Bengondo, M. C., Minkande, J. Z., Mengong, H. P. et al Pathologie bucco-dentaire de la femme enceinte en milieu Camerounais. *Clinics in Mother and Child Health* (2006) ; 3.1 : 449-452.
13. Chapple, I. L., Van der Weijden, F., Doerfer et al F. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *Journal of clinical periodontology*, (2015) ; 42 : S71-S76.
14. Nair, V., Giri, P. K., & Rudra, A. Oral pyogenic granuloma in pregnancy: a predicament. *IMJ* (2016) ; 23 : 64-65.
15. Tamba, B., Tine, S. D., Niang, P. D. A., Gassama-Barry, B. C., Diatta, M., & Diallo, B. Granulome pyogénique palatin chez une femme enceinte. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*(2011) ; 17.3: 237-239.
16. Jafarzadeh, H., Sanatkhan, M., & Mohtasham, N. Oral pyogenic granuloma: a review. *Journal of oral science*(2006) ; 48.4: 167-175.
17. Tamba, B., Tine, S. D., Niang, P. D. A., Gassama-Barry, B. C., Diatta, M., & Diallo, B. Granulome pyogénique palatin chez une femme enceinte. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale* (2011) ; 17.3: 237-239.
18. Kornman, K. S. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *Journal of periodontology*, (2008); 79: 1560-1568.
19. Page, R.C. The etiology and pathogenesis of periodontitis. *Compend. Contin. Educ. Dent.* (2002); 23: 11-14
20. KUMAR, P S. Oral microbiota and systemic disease. *Anaerobe*, (2013); 24: p. 90-93.
21. Sanu, O., and Ronald F. L. Periodontal disease and bacterial vaginosis as genetic and environmental markers for the risk of spontaneous preterm labor and preterm birth. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* (2011) ; 24.12: 1476-1485.
22. Dörtbudak, O., Eberhardt, R., Ulm, M., & Persson, G. R. Periodontitis, a marker of risk in pregnancy for preterm birth. *Journal of clinical periodontology* (2005) ; 32.1: 45-52.
23. Sarifakioglu, E., Gunduz, C., & Gorpelioglu, C. Oral mucosa manifestations in 100 pregnant versus non-pregnant patients: an epidemiological observational

- study. *European Journal of Dermatology* (2006) ;16.6: 674-676.
24. Nabet, C., Lelong, N., Colombier, M. L., et al. Maternal periodontitis and the causes of preterm birth: the case-control Epipap study. *Journal of clinical periodontology* (2010) ; 37.1 : 37-45.
 25. Khader, Y. S., & Ta'ani, Q. Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: A meta-analysis. *Journal of periodontology* (2005) ; 76.2: 161-165.
 26. Michalowicz, B. S., & Durand, R. Maternal periodontal disease and spontaneous preterm birth. *Periodontology 2000* (2007) ; 44.1: 103-112.
 27. Toma S., Salhi L. *L'Information Dentaire* (2022); 13 : 76-79,
 28. Lopez, N. J., Da Silva, I., Ipinza, J., & Gutiérrez, J. Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy-associated gingivitis. *Journal of periodontology* (2005) ; 76: 2144-2153.
 29. Picos, A. M., Poenar, S., Opris, A. et al. Prevalence of dental erosions in GERD: a pilot study. *Clujul Medical* (2013) 86.4: 344.
 30. Africa, C. W., & Turton, M. "Oral health status and treatment needs of pregnant women attending antenatal clinics in KwaZulu-Natal, South Africa." *International journal of dentistry* 2019 (2019).
 31. Linnett, V., & Seow, W. K. Dental erosion in children: a literature review. *Pediatric dentistry* (2001) ; 23.1: 37-43.
 32. Dalstein, A., Camelot, F., Laczny, E., Clément, C., & Yasukawa, K. *Prise en charge des urgences chez la femme enceinte.* (2015)
 33. Da-Danho, V., Datté, A. S., N'Zébo Marcellin Nouaman, M. S., Guinan, J. C., & Bakayoko-Ly, R. "Meless Guanga David. »
 34. Ghalayani, P., Tavangar, A., Nilchian, F., & Khalighinejad, N. The comparison of salivary level of estrogen and progesterone in 1st, 2nd and 3rd trimester in pregnant women with and without geographic tongue. *Dental research journal* (2013) ; 10.5 : 609.
 35. Shulman, J. D., & Carpenter, W. M. Prevalence and risk factors associated with geographic tongue among US adults. *Oral diseases* (2006) ; 12.4: 381-386.
 36. Ebrahimi, H., Pourshahidi, S., Andisheh, T. A., & Shyan, S. B. The relationship between geographic tongue and stress. (2010): 313-315.
 37. Honarmand, M., Mollashahi, L. F., Shirzaiy, M., & Sehhatpour, M. Geographic tongue and associated risk factors among Iranian dental patients. *Iranian journal of public health* (2013) ; 42.2 : 215.
 38. Díaz-Guzmán, L. M., & Castellanos-Suárez, J. L. Lesions of the oral mucosa and periodontal disease behavior in pregnant patients. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal* (2004) ; 9.5 : 434-7.
 39. Agbo-Godeau, S., & Guedj, A. Mycoses buccales. *EMC-Stomatologie* (2005) ; 1.1 : 30-41.

Néandertal et COVID- 19, qui l'eût cru...

Mario DICATO

Hématologie- Oncologie
Centre Hospitalier du Luxembourg
1210 Luxembourg

Les manifestations cliniques de COVID-19 sont très variées allant d'une situation asymptomatique à une insuffisance respiratoire majeure, voire mortalité. Les différents facteurs de risque tels que l'âge, les comorbidités, les déficits immunologiques etc.. n'expliquent pas à eux seuls la variabilité clinique. Des facteurs génétiques pourraient avoir une certaine importance.

A partir du moment qu'on a su qu'il y a eu métissage entre néandertaliens et ancêtres des européens modernes en Eurasie, avec environ 1 à 3% de DNA néandertalien auprès de cette population actuelle, la question s'est posée de savoir quel effet cela peut avoir sur notre génome et sur notre phénotype.

Une étude GWAS (genome wide association study) publiée dans le New England Journal of Medicine en 2020 a révélé deux régions génomiques associées avec la sévérité du COVID- 19, une sur le Chromosome 3 et une sur le Chromosome 9 associée aux groupes sanguins ABO.

Par contre sur le chromosome 12 se trouve une région génomique qui nous vient de Néandertal, associée avec une protection contre COVID-19. Ce haplotype (GenOMICC) est associée avec une réduction de quelques 22% de maladie grave. Ce haplotype sur chromosome 12 comporte des segments des gènes OAS1, OAS2 et OAS3 qui codent pour des oligoadénylate synthetases qui en fin de compte activent des mécanismes antiviraux dans des cellules infectées par des virus. OAS3 semble avoir l'effet majeur. A noter que ces haplotypes sur le chromosome 12 qui sont associés à une protection contre COVID-19 le sont également contre le West Nile Virus et contre l'hépatite C.

Certains déterminants génétiques d'un même chromosome, c-à-d haplotypes, ont été définis par la suite et il est probable qu'ils sont passés par flux génétique il y a quelques 40.000- 60.000 ans dans notre population de homo sapiens par métissage avec les néandertaliens. Ces haplotypes sont absents auprès des africains prouvant qu'il n'y a pas eu de métissage néandertalien- africains.

Les néandertaliens venant d'Afrique ont progressivement colonisé l'Eurasie en s'adaptant à la géographie et y ont subi une sélection darwinienne suite aux infections et épidémies y rencontrées. Cette sélection se retrouve également géographiquement auprès des hommes modernes dans la partie de DNA nous venant après métissage avec les néandertaliens.

Ces haplotypes néandertaliens chromosome 3 sont présents à une fréquence allélique de 9% en Europe et de 30% auprès des populations d'Asie du Sud, Au Bangladesh cette fréquence est de 63%, c-à-d plus de la moitié de la population et 16% sont homozygotes. Des individus du Bangladesh vivant en Grande Bretagne ont un risque double de mourir de COVID- 19 que la population standard.

Sur les haplotypes communs que nous ont transmis les néandertaliens sur le chromosome 3 se trouve un segment DNA qui module divers récepteurs de chemokine dont CCR5, un co-récepteur de HIV. Un variant génétique est une délétion résultant dans un récepteur CCR5 non fonctionnel représentant un risque pour COVID-19. Cette mutation induit une protection contre HIV. Une méta-analyse de trois bio-banques (UK Biobank, Michigan Genomics Initiative et FinnGen) comprenant 591 Européens avec HIV et 667.215 contrôles non infectés a pu montrer que les porteurs sur leur chromosome 3 de l'allèle à risque avaient 27% de réduction de risque d'une infection HIV.

Une question qui se pose est de savoir si le passage de ce haplotype s'est fait de Néanderthal vers l'homme moderne ou si ce haplotype nous vient de notre ancêtre commun avec Néandertal il y a quelques 500.000 années. Une recombinaison par génération aurait tendance de fragmenter un haplotype en segment plus petits pendant cette longue durée, il est donc plus probable que le passage se soit fait il y a quelques 50.000 années.

Comme on peut supposer que ce facteur génétique à risque pour COVID devrait avoir son origine il y a quelques 20.000 à 50.000 années, donc bien avant le HIV il est tout à fait concevable que la pression génétique s'est faite par le virus de la variole et/ou autre.

Il est à noter que la fréquence tant pour l'haplotype sur le chromosome 3 ainsi que celui sur le chromosome 12 ont augmentés dans la population de l'homme moderne non africain bien après le métissage avec Néandertal, probablement en relation avec une sélection positive en Eurasie suite à des épidémies et infections rencontrées au cours des derniers millénaires.

Il faut donc noter que le flux génétique de Neandertal vers nous a eu un inconvénient (chromosome 3) et un avantage (chromosome 12) en ce qui concerne l'épidémie COVID-19 et un avantage (chromosome 3) au cours des dernières décennies pour le virus HIV.

RÉFÉRENCES :

1. D. Ellinghaus et al. N. Engl. J. Med. 2020
2. E. Pairo-Castineira et GenOMICC investigators. Nature 2020.
3. H. Zeberg and S. Pääbo, PNAS 2021
4. H. Zeberg. PNAS 2022
5. H. Zeberg and S. Pääbo Nature 2020
6. S. Pääbo: Neandertal. A la recherche des génomes perdus. 2017

Note : concernant le chercheur important avec d'autres à l'origine de la paléogénétique animale et humaine, une branche moderne, concurrente et complémentaire de la paléontologie, l'étude classique des fossiles. Les travaux et publications de cet auteur sont fondamentaux pour le texte ci-dessus.

SVANTE PÄÄBO :

Origine suédoise, père prix Nobel de chimie en 1980.

- Publication de séquences de mammouth vieux de quelques 50.000 années
- En 2010 publication de la séquence du génome de Néandertal et de Denisova. Les deux ont un ancêtre commun. Cet ancêtre a un ancêtre commun avec l'homme sapiens.
- Cet auteur montre que 1 à 3% du génome néandertalien est présent auprès des homo sapiens non africains
- Un des auteurs majeurs de la paléogénétique
- Responsable du département d'Anthropologie Evolutive à l'Institut Max Planck de Leipzig, Allemagne
- Reçoit le prix Nobel de physiologie et de médecine en 2022

Congress:
**Evolutionary Roots
of Human Brain diseases**

Save the Date!!

DATE: FEBRUARY 22-24, 2024

SITE: HÔTEL LÉGÈRE, MUENSBACH (LUXEMBOURG)

OFFICIAL ORGANIZER:

Centre Hospitalier de Luxembourg

SCIENTIFIC COMMITTEE:

Nico J Diederich, MD

Department of Neurology, Centre Hospitalier de Luxembourg (Luxembourg)
and Department of Neurology, University of Cologne (Germany)

Martin Brüne, MD

LWL University Hospital Bochum, Dept. of Psychiatry, Psychotherapy and
Preventive Medicine, Division of Social Neuroscience and Evolutionary
Medicine, Ruhr University Bochum (Germany)

Katrin Amunts, MD, PhD

Cecile- and Oskar- Vogt-Institute for Brain Research, Heinrich-Heine University
Düsseldorf and Institute of Neurosciences and Medicine, Research Centre Jülich
(Germany)

Christopher G Goetz, MD, FAAN

Department of Neurological Sciences, Rush University Medical Center,
Chicago (USA)

UNDER THE AUSPICES OF:

Société des Sciences Médicales du Luxembourg

WITH THE SUPPORT OF:

Luxembourg National Research Fund (FNR) Luxembourg

Department of Neurology, Centre Hospitalier de Luxembourg

Société des Sciences Médicales du Luxembourg

