

NOVEMBRE 2023

Revue de la Faculté de médecine et de médecine dentaire de l'UCLouvain



**Congrès UCLouvain – ECU-CAMG
DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

25 novembre 2023

NUMÉRO SPÉCIAL

CONGRÈS 2023 de MÉDECINE GÉNÉRALE

SAMEDI 25 NOVEMBRE 2023-
AUDITOIRE ROI BAUDOUIN C

Matin – 9h00 – 12h00

Algologie

1, Bases neurophysiologiques de la douleur, y compris la différence entre la perception chez l'homme et la femme

Professeur André Mouraux, IONS-Institut des neurosciences UCL
Modérateur : Dr Georges Richard

2, Classification, types de douleurs - et pathologies (douleurs nociplastiques...) - et interdisciplinarité bio-psycho-sociale

Professeur Etienne Masquelier, coordinateur du centre de la douleur au CHU
UCL Namur site Godinne
Modératrice : Dr Françoise Body

3. Outils psychologiques en médecine générale dans l'accompagnement des patients douloureux

Mme Annabel Wunsch, psychologue au centre de la douleur du CHU UCL Namur
Site Godinne
Modératrice : Dr Françoise Body

4. Place des techniques antalgiques dans le traitement de la douleur, y compris l'hypnothérapie

Dr Arnaud Steyaert et Dr François Mestdagh, service anesthésiologie UCL
Modérateur : Dr Georges Richard

5. Conclusions, y compris les perspectives de traitements futurs et surtout les recherches sur les cellules gliales et autres

Professeur Etienne Masquelier

PROGRAMME

UCLouvain



Anne De Waele
02/764.53.44
secretariat-ecu@uclouvain.be
<https://sites.uclouvain.be/ecu-ud>

CONGRÈS 2023 de MÉDECINE GÉNÉRALE

SAMEDI 25 NOVEMBRE 2023-
AUDITOIRE ROI BAUDOUIN C

APRES-MIDI – 13h30 – 16h30

Infectiologie, vaccinologie

1, Quels sont les différents virus dans le cadre du cycle viral ?

Professeur Benoît Kabamba Mukadi, service de microbiologie Cliniques
Universitaires St Luc Uclouvain
Modérateur : Dr Benoît Gillion

2, Comment nos vaccins agissent-ils ? (mode d'action des différents vaccins, profil de sécurité,...)

Professeur Sophie Lucas, immunologue CUSL.
Modérateur : Dr Vincent Momin

3, Rappel de quelques principes diagnostics en virologie (PCR, sérologie...)

Mme Anaïs Scohy, service de microbiologie
Cliniques Universitaire St Luc Uclouvain
Modérateur : Dr Benoît Gillion

4, Les maladies qui sont de retour...(comment les reconnaître, quand y penser, quelles complications, quels vaccins, **maladies à déclaration obligatoire**)

Dr Laurence Bamps, service maladies infectieuses CUSL
Modérateur : Dr Vincent Momin

5, Les nouveaux vaccins : pour qui ? Pourquoi ? (zona, VRS), vaccin anti-pneumocoque, vaccin contre HPV, vaccin contre la dengue, malaria...?

Dr Julien De Greef, service maladies infectieuses CUSL.
Modérateur : Dr Benoît Gillion

6, Les 2 fléaux de l'hiver :

- le syndrome grippal : comment s'y retrouver ?
 - le RSV chez l'enfant et la personne âgée : où en est-on ?
- Professeur Jean Cyr Yombi, service maladies infectieuses CUSL
Modératrice : Dr Françoise Body

7, Vaccination chez les immunodéprimés

Professeure Leila Belkhir, service maladies infectieuses CUSL
Modérateur : Dr Georges Richard

PROGRAMME

UCLouvain



Anne De Waele
02/764.53.44
secretariat-ecu@udouvain.be
<https://sites.udouvain.be/ecu-ud>

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences
de la Santé
F. SMETS

► Doyenne de la Faculté de Médecine
et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,
G. RICHARD, E. MASQUELIER

► Bureau de la Commission
d'Enseignement Continu

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,
► anciens directeurs de la Revue

M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENGT †

► anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

► C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT,
O.S. DESCAMPS, J.M. MALOTEAUX,
A. PASQUET.

Comité de lecture :

M. BUYSSCHAERT	M. GRAF	R. OPSOMER
B. BOLAND	PH. HANTSON	D. PESTIAUX
Y. BOUTSEN	V. HAUFROID	V. PREUMONT
I. COLIN	M.P. HERMANS	C. REYNAERT
E. CONSTANT	F. HOUSIAU	CH. SCAVÉE
CH. DAUMERIE	J. JAMART	E. SOKAL
E. DE BECKER	A. KARTHEUSER	P. STARKEL
S. DE MAEGHT	P. LALOUX	C. SWINE
O. DESCAMPS	M. LAMBERT	D. TENNSTEDT
O. DEVUYST	CH. LEFEBVRE	J.P. THISSEN
S.N. DIOP	A. LUTS	B. TOMBAL
J. DONCKIER	D. MAITER	D. VANPEE
A. FERRANT	J.M. MALOTEAUX	J.C. YOMBI
P. GIANELLO	L. MAROT	

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

M. BAECK	Fr. HOUSIAU	A. PASQUET
O.S. DESCAMPS	C. MINGUET	J.M. MALOTEAUX
C. HERMANS	J. MORELLE	F. SMETS

ÉDITION

► Louvain Medical asbl,
avenue E. Mounier 52/B1.52.14 - 1200 Bruxelles
Contact : Tel. 32 2 764.52.65 - Fax : 32 2 764.52.80
isabelle.istasse@uclouvain.be
ISSN : 0024-6956 / TVA BE 0445.001.455

Président du Conseil
d'Administration

Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur adjoint

Pr. Agnès Pasquet

Rédacteur en chef

Pr. Cédric Hermans

Responsable de l'édition

Mme Isabelle Istasse

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

- Papier + site Internet : médecins 120 € ;
pensionnés : 55 € ; étudiants et macs : 60 € (TVAC)
- site Internet + app' mobile ios et Android : 100 € (TVAC)

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476
BIC : BBRUBEBB

Louvain Médical est également accessible sur l'internet à l'adresse
suivante : www.louvainmedical.be

Un accès personnalisé est offert aux étudiants de master ainsi
qu'aux assistants de 1^{re} et 2^e année.

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

JEAN-PIERRE FELIX ► Gsm : + 32 (0) 475 28.39.63

E-mail : jean.pierre.felix@skynet.be

Louvain Médical est la revue de la Faculté de médecine et
médecine dentaire de l'UCLouvain (Université catholique de
Louvain). Indexée dans Elsevier, Scopus.

Les informations publiées dans Louvain Médical ne peuvent
être reproduites par aucun procédé, en tout ou en partie, sans
autorisation préalable écrite de la rédaction.

COUVERTURE

Sergey Nivens - stock.adobe.com

Revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire,
des Médecins anciens étudiants,
du Cercle médical Saint-Luc et de la Commission
d'Enseignement Continu Universitaire

www.louvainmedical.be

SOMMAIRE

NOVEMBRE 2023

CONGRÈS 2023 DE MÉDECINE GÉNÉRALE

ÉDITORIAL

L'Enseignement Continu Universitaire

Georges Richard et Agnès Pasquet 3

ALGOLOGIE

La douleur dans tous ses états neurophysiologiques

André Mouraux 7

La douleur nociplastique

Etienne Masquelier 9

Outils psychologiques en médecine générale dans l'accompagnement des patients douloureux chroniques

Annabel Wunsch 17

Implications des cellules gliales dans la douleur chronique et perspectives thérapeutiques

Etienne Masquelier 29

INFECTIOLOGIE, VACCINOLOGIE

Quels sont les différents virus dans le cadre du cycle viral ?

Benoît Kabamba Mukadi 35

Rappel de quelques principes du diagnostic virologique

Anaïs Scohy 39

Ces maladies qui sont de retour

Laurence Bamps 45

Nouveautés en vaccinologie

Julien De Greef 51



UCLouvain



L'Enseignement Continu Universitaire

Chers Confrères, Chères Consœurs

C'est avec un immense plaisir que nous vous accueillons dans ce congrès de l'ECU avec le soutien du CAMG et en collaboration avec la SSMG.

L'ECU est depuis longtemps investi dans la formation post graduée en Médecine générale. Après une période mouvementée pour nous tous, l'ECU renait sous un nouveau format avec de nouvelles ambitions. Dire que la médecine est en perpétuelle évolution et que les connaissances évoluent sans cesse est un pléonasme. C'est dans cette optique que nous avons baptisé cette formule « back to school ». Nous souhaitons faire le lien entre les connaissances acquises initialement et leur évolution en couvrant les différents domaines auxquels, le médecin généraliste est confronté dans sa pratique quotidienne. Avec le soutien du CAMG nous souhaitons vous apporter une information indépendante, fiable et objective.

Nous avons consacré ce premier opus de novembre 2023 à deux chapitres importants de notre pratique quotidienne.

En tant que médecins généralistes, nous sommes confrontés à ces questionnements récurrents sur la douleur mais aussi sur la prévention des maladies infectieuses.

Les orateurs vont essayer, grâce à leur talent, de vous redonner les bases essentielles de compréhension des phénomènes douloureux, biologiques et pathologiques oh ! combien complexes mais leur approche clinique faite de clarté permettra à chaque généraliste de comprendre mieux encore l'essentiel de ces matières qui ont évolué à pas de géant ces dernières années.

Ce « back to school » auquel nous vous convions a été conçu par l'équipe toujours enthousiaste de l'ECU rejointe maintenant par le CAMG et tout cela en collaboration avec la SSMG.

En espérant que le programme de ce jour satisfasse vos attentes. Faites de la publicité autour de vous pour pourvoir mieux diffuser cette information. Nous serons heureux de vous rencontrer lors des prochaines réunions dont celle de mai 2024 pour un retour sur les bancs de l'Université, retour fait de rencontres avec les orateurs et oratrices mais aussi avec toutes les consœurs et tous les confrères, amis et amies, retour empreint de bonne humeur et de convivialité .

Merci déjà à toute l'équipe et à vous pour votre participation.

Georges Richard et Agnès Pasquet

Actualités thérapeutiques

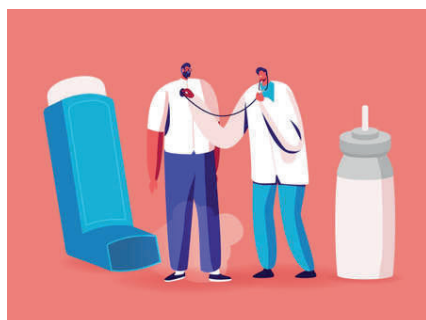
Samedi le 9 décembre 2023

Auditoire de l'INCCI

2A rue Nicolas Ernest Barblé, Luxembourg

8h30	Accueil
8h45	Introduction (Dr Caroline Jentges)
9h00	La pharmacologie en pratique : que doivent savoir les médecins de 1 ^{re} ligne ? Pr Jean-Marie Maloteaux (présentiel)
9h40	Actualités thérapeutiques dans le cancer de la prostate : quoi de neuf en 2023 ? Pr Bertrand Tombal (présentiel)
10h20	Le suivi des biothérapies en médecine générale Pr Halil Yildiz (présentiel)
11h00	Pause – café
11h20	Les nouveautés dans le traitement de la fibrillation auriculaire : le bilan en 2023 Pr Christophe Scavée (visio)
12h00	Les traitements pneumologiques inhalateurs : avantages et inconvénients des dispositifs Pr Giuseppe Liistro (visio)
12h40	Questions – Réponses (Dr Caroline Jentges)
13h00	Fin de séance

La conférence sera également diffusée en live-streaming. Un lien pour accéder à la conférence sera disponible sur la page d'accueil du site www.alformec.lu.



La douleur nociplastique

Etienne Masquelier

Louvain Med 2023 ; 142 (numéro spécial) : 9-16

La douleur nociplastique est le troisième type de douleur décrite par l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), en plus de la douleur nociceptive (causée par une inflammation et des lésions permanentes des tissus) et de la douleur neuropathique (causée par des lésions nerveuses).

Les mécanismes qui sous-tendent ce type de douleur ne sont pas entièrement compris, mais le principal mécanisme pathophysiologique est la sensibilisation centrale avec amplification de la douleur, allodynie et hyperalgésie et altération de la modulation de la douleur. L'activation de la microglie dans la moelle épinière est à l'origine d'une neuroinflammation qui joue un rôle essentiel dans le développement de la sensibilisation centrale.

Les symptômes observés dans le syndrome douloureux nociplastique sont les suivants : une douleur multifocale ainsi que de la fatigue, des troubles du sommeil, de la mémoire et de l'humeur.

Ce type de douleur peut se manifester de manière isolée ou dans le cadre d'affections telles que la fibromyalgie ou les troubles de la douleur mandibulaire temporaire chronique, ou encore dans le cadre d'états douloureux mixtes.

Il est important de reconnaître ce type de douleur par une approche biopsychosociale de réadaptation et d'éviter les opioïdes et les AINS ainsi que les thérapies périphériques directes telle la chirurgie ou les infiltrations itératives.

Outils psychologiques en médecine générale dans l'accompagnement des patients douloureux chroniques

Annabel Wunsch

Louvain Med 2023 ; 142 (numéro spécial) : 17-27

L'article présente des méthodes d'interventions psychologiques et d'éducation à la maladie qui pourraient être utiles en médecine générale dans le suivi des patients douloureux chroniques. Celles-ci favorisent un discours commun pour une prise en charge biopsychosociale partagée.

Implications des cellules gliales dans la douleur chronique et perspectives thérapeutiques

Etienne Masquelier

Louvain Med 2023 ; 142 (numéro spécial) : 29-34

De nombreuses données scientifiques dans la littérature animale suggèrent que l'activation classique de la microglie et des astrocytes dans la moelle épinière et dans le cortex est un médiateur de la neuroinflammation qui joue un rôle essentiel dans le développement de la sensibilisation centrale et de la persistance de la douleur.

L'étude du rôle des cellules gliales chez l'homme souffrant de douleur chronique n'en est qu'à ses débuts et il est donc trop tôt pour transposer ces résultats à la pratique clinique.

Des études récentes chez l'homme montrent *in vivo* le rôle de l'activation gliale dans la pathophysiologie des patients souffrant de fibromyalgie et de lombalgie chronique (douleur nociplastique).

Le stress, le manque de sommeil, les traumatismes et les infections peuvent déclencher une hyperactivité gliale et un état neuroinflammatoire de bas niveau.

Plusieurs traitements pharmacologiques potentiels, comme la naltrexone à faible dose et la mémantine, inhibent les réponses inflammatoires des astrocytes et de la microglie, et des interventions conservatrices, comme la gestion du stress et du sommeil et les exercices physiques, peuvent prévenir ou inverser l'hyperactivité gliale.

Quels sont les différents virus dans le cadre du cycle viral ?

Benoît Kabamba Mukadi

Louvain Med 2023 ; 142 (numéro spécial) : 35-38

Le virus est essentiellement un code génétique porté par l'acide nucléique, ADN ou ARN. La structure virale doit permettre à ce code génétique de se conserver, d'être adressé à une cellule et de s'y multiplier. Les virus sont classifiés sur base d'un certain nombre de caractères structurels et génétiques, notamment la classification de Baltimore se base sur le type d'acide nucléique, ADN ou ARN et la capacité de rétro-transcrire l'ARN en ADN. Le type de capsid et la présence d'enveloppe (virus enveloppés >< virus nus) sont d'autres éléments de classification.

Le cycle d'infection d'une cellule par un virus comprend en général plusieurs phases (1) l'attachement du virus aux récepteur(s) cellulaire(s), (2) la pénétration du virus dans la cellule cible via plusieurs mécanismes selon que c'est un virus enveloppé ou nu, (3) la décapsidation qui permet la libération de l'acide nucléique viral, (4) l'expression des gènes viraux et la réplication virale qui consiste à transcrire, répliquer et traduire l'information génétique, avec une survenue des mutations de façon plus fréquente chez les virus à ARN qui utilisent leurs propres polymérases ARN-dépendante dépourvues de mécanismes correcteurs (activité exonucléase 3'-5'), (5) l'assemblage et la libération des virions capables de propager l'infection à d'autres cellules. Dans le cas des virus à enveloppe, cela implique un bourgeonnement au niveau des membranes internes ou externes de la cellule.

L'étude du cycle viral permet de comprendre la physiopathologie, de rechercher les cibles possibles pour un traitement antiviral ou une vaccination ainsi que les marqueurs diagnostiques.

Quelques exemples sont donnés, notamment pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C et le virus influenza.

Rappel de quelques principes du diagnostic virologique

Anaïs Scohy

Louvain Med 2023 ; 142 (numéro spécial) : 39-43

Un diagnostic de laboratoire approprié est crucial pour assurer une prise en charge optimale du patient. Face à la diversité des techniques de diagnostic et produits commerciaux actuellement disponibles, l'enjeu majeur réside dans la sélection judicieuse de tests à utiliser pour répondre à une question médicale clairement établie. Il est donc essentiel d'être conscient des intérêts et limites des différentes approches du diagnostic virologique afin d'une part de cibler au mieux les tests à mettre en œuvre et d'autre part d'en assurer la bonne interprétation en fonction du contexte médical.

Ces maladies qui sont de retour

Laurence Bamps

Louvain Med 2023 ; 142 (numéro spécial) : 45-49

Que ce soit en lien avec les modifications en termes de politique ou de compliance vaccinales, avec les changements climatiques ou encore l'intensification des mouvements de population (voyages, migration), certaines maladies infectieuses dont l'incidence avait pourtant fortement décru à la fin du 20^e siècle connaissent dernièrement des recrudescences. Cet exposé vise, à travers quelques exemples, et en mettant un accent particulier sur certaines maladies à déclaration obligatoire, à rappeler les principales caractéristiques cliniques de ces maladies qui sont ou pourraient être de retour, quand y penser, et comment les prendre en charge et les prévenir.

Nouveautés en vaccinologie

Julien De Greef

Louvain Med 2023 ; 142 (numéro spécial) : 51-56

Plusieurs nouveaux vaccins ont été développés récemment et certains sont désormais disponibles sur le marché belge. Cet article présente une synthèse à propos des nouveaux vaccins contre le pneumocoque, le virus respiratoire syncytial, la grippe, le zona, la dengue. Les progrès vaccinaux contre la malaria sont aussi abordés.

La douleur dans tous ses états neurophysiologiques

André Mouraux

On définissait autrefois la douleur comme une émotion, l'opposé du plaisir. Cette conception évolue au XVII^e siècle. On commence à représenter la douleur comme un signal d'alarme ayant une fonction protectrice pour l'intégrité corporelle. Début des années 1900, Sherrington découvre les nocicepteurs et introduit la « nociception » comme une fonction physiologique défensive, sous-tendue par un système sensoriel dédié, le système nociceptif (1). La caractéristique fondamentale des nocicepteurs serait la transduction de stimuli qui sont potentiellement lésionnels, ces stimuli pouvant être thermiques, mécaniques et même chimiques. Toujours selon Sherrington, l'activation du système nociceptif déclencherait un répertoire de réponses dont la finalité serait de protéger l'organisme. L'expérience consciente de la douleur serait une de ces réponses, son expression la plus élaborée, entretenant sensation, émotion et cognition.

Pour souligner la complexité et les multiples dimensions de l'expérience de la douleur, le comité de taxonomie de la « International Association for the Study of Pain » (IASP) définit la douleur comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle » (2). L'expérience de la douleur n'est pas seulement déterminée par l'activité générée au sein des nocicepteurs. Elle dépend aussi de l'état affectif, de la motivation et de facteurs cognitifs comme les expériences passées, les attentes et le contexte (3). Ces différents facteurs peuvent moduler de manière marquée le traitement des influx nociceptifs, et ce déjà au niveau du premier relai synaptique dans la corne postérieure de la moelle. Par exemple, plusieurs études en neuroimagerie fonctionnelle ont montré que l'attente d'une analgésie ou analgésie placebo est déterminée au moins en partie par l'activation de voies descendantes inhibant la transmission spinale des influx nociceptifs (4). Enfin, il faut souligner que contrairement aux autres modalités sensorielles, le traitement cortical des signaux nociceptifs ne semble pas faire appel à une aire corticale dédiée comme le cortex visuel, auditif ou somesthésique primaire pour l'audition, la vision et la somesthésie. Au niveau cortical, le système de la douleur semble plutôt s'insérer dans un ensemble de sous-systèmes sensoriels, moteurs, végétatifs, émotionnels, motivationnels aux

fonctions multiples, qui s'appréhende difficilement par une approche scientifique réductionniste (5,6).

Une difficulté supplémentaire pour étudier la neurophysiologie de la douleur vient du fait que, dans des conditions écologiques telles que la douleur rencontrée en pratique clinique, l'activation du système nociceptif est le plus souvent accompagnée d'une lésion tissulaire. Cette lésion et l'inflammation qui en découle modifient de manière significative le fonctionnement du système nociceptif. L'inflammation induit une sensibilisation périphérique des nocicepteurs. Des modifications durables peuvent aussi survenir dans le système nerveux central, telles qu'une amplification de la transmission synaptique des influx nociceptifs dans la corne postérieure de la moelle, appelée sensibilisation centrale. Pour comprendre la douleur clinique, il faut donc non seulement comprendre le fonctionnement du système nociceptif dans des conditions physiologiques, mais aussi comprendre les interactions étroites entre nociception et inflammation, et la plasticité du système nociceptif (voir aussi le concept récent de douleur nociplastique) (7).

La douleur neuropathique constitue un autre état du système nociceptif, faisant suite à une lésion nerveuse périphérique ou centrale du système somesthésique. Si une lésion du système nociceptif explique facilement les signes négatifs de la douleur neuropathique (la réduction de la capacité à détecter des stimuli nociceptifs), des mécanismes supplémentaires, réactionnels à la lésion nerveuse, sont nécessaires pour expliquer les signes positifs telles que la douleur spontanée, l'hyperalgésie et l'allodynie. Les modèles animaux de douleur neuropathique ont mis en évidence une myriade de mécanismes, dont la pertinence clinique reste largement indéterminée. Il ne s'agit donc pas seulement de décrire et comprendre ce qui ne fonctionne plus en cas de lésion. Il faut aussi élucider les mécanismes mis en branle par la lésion (8).

Si la douleur aiguë est un symptôme souvent bien corrélé à l'intensité et l'étendue de la lésion causale, la douleur chronique relève plutôt d'une activité inappropriée du système nociceptif dans laquelle les interactions entre nociception et inflammation prennent un rôle important. A ce propos, plusieurs études récentes ont montré que les

anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), bien qu'ils soient un traitement recommandé et efficace de la douleur inflammatoire, pourraient accroître le risque d'évoluer vers un état de douleur persistante (9). Plus précisément, interférer avec la phase aiguë de l'inflammation pourrait retarder la résolution de l'inflammation et prolonger la durée de la douleur. Ces résultats issus de la recherche chez l'animal ont été corroborés par une analyse de la cohorte UK Biobank, montrant que les patients traités par AINS (et pas les patients traités par d'autres analgésiques ou par des antidépresseurs) ont un risque 1.76 fois plus élevé de développer des douleurs dorsales chroniques, après ajustement pour l'âge, le sexe et l'origine ethnique.

Depuis des décennies, la recherche fondamentale sur la physiopathologie de la nociception propose des cibles prometteuses pour traiter la douleur chronique. Force est de constater que, malgré les progrès considérables dans la compréhension des mécanismes, la traduction en nouveaux traitements est limitée. Plusieurs raisons pourraient expli-

quer les nombreux échecs rencontrés dans les études cliniques médicamenteuses pour la douleur, notamment, les différences entre les espèces, la validité limitée des modèles précliniques de la douleur, et les limites des méthodes existantes pour évaluer la nociception et la douleur dans les modèles non-humains et humains (10). Plusieurs pistes sont explorées, telles que la traduction inverse (*back translation*) d'observations faites chez des patients vers des modèles animaux ou des modèles de douleur expérimentale plus adaptés, la considération des variations liées à l'âge et au sexe, l'analyse de l'évolution temporelle des mécanismes sous-jacents ainsi que l'intégration de la psychobiologie dans la recherche translationnelle. Enfin, il est avancé que les étapes précliniques et cliniques du développement de nouveaux traitements pharmacologiques pour la douleur chronique pourraient être optimisées par l'utilisation de biomarqueurs sensibles aux effets des traitements sur le système nociceptif, et l'élaboration de nouvelles approches pour évaluer la douleur et son impact sur le fonctionnement (11).

RÉFÉRENCES

- Sherrington, R.. *The integrative action of the nervous system*. Oxford University Press. 1906.
- Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, *et al*. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020; 161(9): 1976-1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>.
- Buchel C. The role of expectations, control and reward in the development of pain persistence based on a unified model. *Elife*. 2023; 12. <https://doi.org/10.7554/eLife.81795>.
- Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, Buchel C. Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science*. 2009; 326(5951): 404. <https://doi.org/10.1126/science.1180142>.
- Iannetti GD, Mouraux A. From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Exp Brain Res*. 2010; 205(1): 1-12. <https://doi.org/10.1007/s00221-010-2340-1>.
- Mouraux A, Iannetti GD. The search for pain biomarkers in the human brain. *Brain*. 2018; 141(12): 3290-3307. <https://doi.org/10.1093/brain/awy281>.
- Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Hauser W. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021; 397(10289): 2098-2110. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00392-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00392-5).
- Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev*. 2021; 101(1): 259-301. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2019>.
- Parisien M, Lima LV, Dagostino C, El-Hachem N, Drury GL, Grant AV, *et al*. Acute inflammatory response via neutrophil activation protects against the development of chronic pain. *Sci Transl Med*. 2022; 14(644): eabj9954. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj9954>.
- Mouraux A, Bannister K, Becker S, Finn DP, Pickering G, Pogatzki-Zahn E, Graven-Nielsen T. Challenges and opportunities in translational pain research - An opinion paper of the working group on translational pain research of the European pain federation (EFIC). *Eur J Pain*. 2021; 25(4): 731-756. <https://doi.org/10.1002/ejp.1730>.
- Davis KD, Aghaeepour N, Ahn AH, Angst MS, Borsook D, Brenton A, *et al*. Discovery and validation of biomarkers to aid the development of safe and effective pain therapeutics: challenges and opportunities. *Nature Reviews Neurology*. 2020; 16(7): 381-400. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0362-2>.

CORRESPONDANCE

Pr André Mouraux
IONS Institut des neurosciences UCLouvain
B-1200 Bruxelles

La douleur nociplastique

Etienne Masquelier

« Si vous ressentez de la douleur, vous êtes vivant,
si vous ressentez la douleur des autres, vous êtes un être humain »

Tolstoï

Nociplastic pain

Nociplastic pain is the third classification of pain as described by the International Association for the Study of Pain (IASP) in addition to the nociceptive pain (which is caused by ongoing inflammation and damage of tissues and neuropathic pain (which is caused by nerve damage).

The mechanisms that underline this type of pain are not entirely understood but the main pathophysiological mechanism is central sensitization with pain amplification, allodynia and hyperalgesia and altered pain modulation. Activation of microglia in the spinal cord mediates neuroinflammation which play an essential role in developing central sensitization.

The symptoms observed in nociplastic pain include multifocal pain as well as fatigue, sleep, memory and mood problems.

The type of pain can occur in isolation, or with in conditions such as fibromyalgia or chronic temporary mandibular pain disorders or as a part of mixed pain states.

It is important to recognize this type of pain with a biopsychosocial approach of rehabilitation and avoid opioids and anti-inflammatory and peripherally direct therapies such as surgery or iterative injections.

KEYWORDS

Nociplastic pain, primary chronic pain, central sensitization, compassion, stigma, resilience, biopsychosocial model

La douleur nociplastique est le troisième type de douleur décrite par l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), en plus de la douleur nociceptive (causée par une inflammation et des lésions permanentes des tissus) et de la douleur neuropathique (causée par des lésions nerveuses).

Les mécanismes qui sous-tendent ce type de douleur ne sont pas entièrement compris, mais le principal mécanisme pathophysiologique est la sensibilisation centrale avec amplification de la douleur, allodynie et hyperalgésie et altération de la modulation de la douleur. L'activation de la microglie dans la moelle épinière est à l'origine d'une neuroinflammation qui joue un rôle essentiel dans le développement de la sensibilisation centrale.

Les symptômes observés dans le syndrome douloureux nociplastique sont les suivants : une douleur multifocale ainsi que de la fatigue, des troubles du sommeil, de la mémoire et de l'humeur.

Ce type de douleur peut se manifester de manière isolée ou dans le cadre d'affections telles que la fibromyalgie ou les troubles de la douleur mandibulaire temporaire chronique, ou encore dans le cadre d'états douloureux mixtes.

Il est important de reconnaître ce type de douleur par une approche biopsychosociale de réadaptation et d'éviter les opioïdes et les AINS ainsi que les thérapies périphériques directes telle la chirurgie ou les infiltrations itératives.

INTRODUCTION

La douleur nociplastique devrait être considérée comme une terminologie nouvelle et globale, sémantique, pouvant être appliquée à une grande variété de conditions cliniques, qui partagent des mécanismes neurophysiologiques communs.

Distinct d'une maladie spécifique (« specific disease »), ce terme de douleur nociplastique permet de rendre valide des plaintes douloureuses autrefois identifiées en termes stigmatisants comme la douleur psychogène, la douleur somatoforme ou dysfonctionnelle ou des syndromes

MOTS-CLÉS ►

Douleurs nociplastiques, douleur chronique primaire, sensibilisation centrale, compassion, stigmatisation, résilience, modèle biopsychosocial

médicalement non expliqués en reconnaissant les caractéristiques des douleurs nociplastiques et en identifiant les symptômes associés.

Les médecins peuvent établir un diagnostic de douleur nociplastique même en l'absence de biomarqueurs définis. Ce sont des chercheurs au sein de l'IASP (*International Association Study of Pain*) qui ont proposé ce nouveau terme (« third descriptor ») (1) qui est distinct à la fois sur le plan neurophysiologique et sur le plan clinique de la douleur nociceptive (qui est causée par une inflammation persistante des lésions tissulaires) et de la douleur neuropathique qui est causée par une lésion du système nerveux périphérique et/ou du système nerveux central) (Figure 1) (2).

La douleur nociplastique est applicable aux conditions de douleur chronique primaire intégrées dans la nouvelle classification de maladie (ICD-11) publiée par l'OMS (3,4). La douleur chronique primaire se définit par l'existence de douleur chronique dans une ou plusieurs régions corporelles associées avec une détresse émotionnelle ou par une situation de handicap et qui ne peut s'expliquer par d'autres conditions douloureuses chroniques classiques.

Il existe une grande variabilité dans l'estimation de la prévalence de douleurs nociplastiques qui est estimée entre 5 à 15% de la population générale (5). Des facteurs génétiques et environnementaux, psychosociaux, épigénétiques jouent probablement un rôle dans l'expression de syndromes variés.

FIGURE 1.

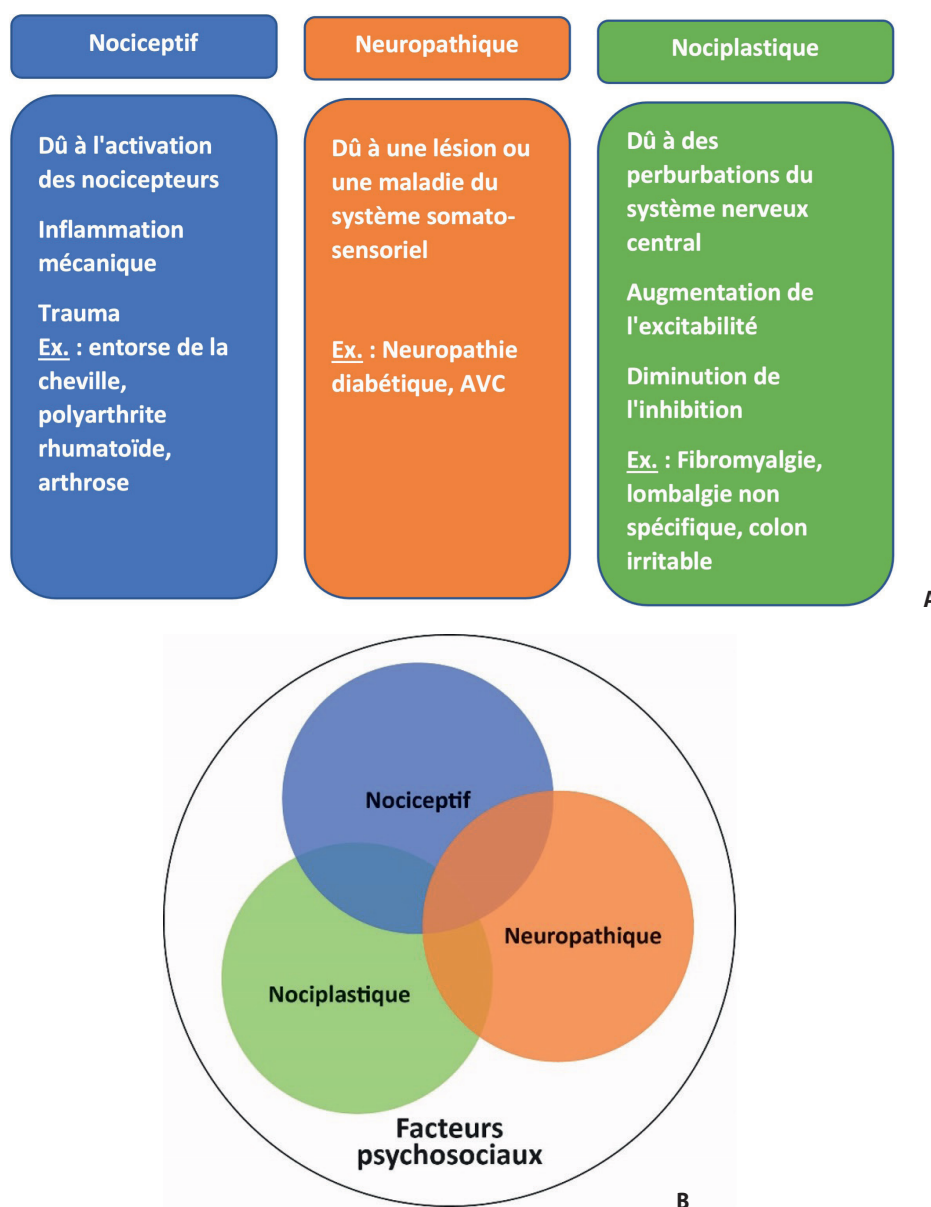


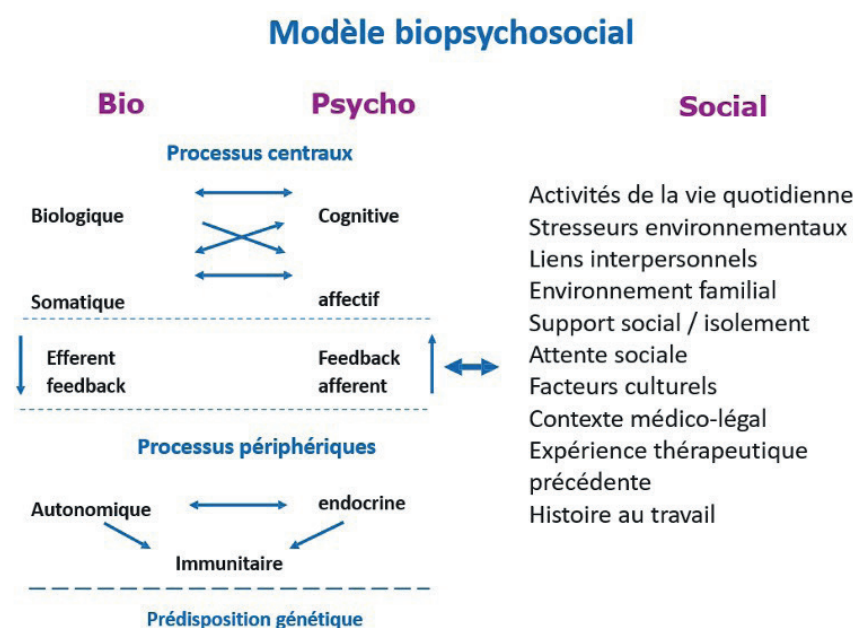
Figure 1 (adaptée de Sluka et al. (2))

Pour comprendre les causes des conditions nociplastiques, le modèle biopsychosocial est particulièrement relevant (Figure 2) (à l'inverse du modèle linéaire biomédical, réducteur, simpliste, dichotomique voire dogmatique (6, 7).

Les facteurs prédisposants communs peuvent inclure une histoire d'expériences douloureuses, une histoire familiale, des facteurs psychosociaux comme des abus, émotionnels

ou sexuels, un mode de vie hyperactif avec non-respect des limites corporelles (8), une charge allostatique élevée (9,10) ou la combinaison de différents facteurs avec effets cumulatifs. Les facteurs d'entretien incluent des facteurs psychosociaux (conflits professionnels et familiaux) et biologiques en lien avec une maladie d'organe, comme par exemple une infection gastrointestinale ou une maladie rhumatologique.

FIGURE 2. MODÈLE BIOPSYCHOSOCIAL DE LA DOULEUR CHRONIQUE (6)



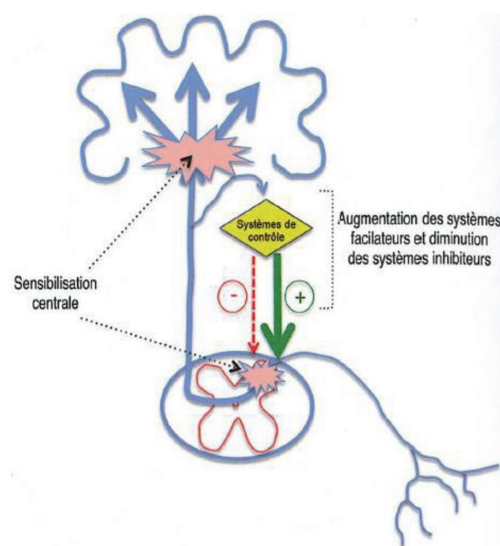
QUELS SONT LES MÉCANISMES NEUROPHYSIOLOGIQUES SOUS-JACENTS DE LA DOULEUR NOCIPLASTIQUE ?

Le dénominateur commun de la douleur nociplastique est un processus amplifié et/ou une inhibition diminuée des stimuli douloureux à de multiples niveaux du système nerveux (sensibilisation centrale) (Figure 3).

De plus en plus d'auteurs mentionnent que les termes de « douleur nociplastique » et de « sensibilisation centrale » sont des termes interchangeables. La douleur nociplastique qui a tendance à s'étendre « expanding » se caractérise par l'allodynie (douleur en réponse à un stimulus normalement non douloureux) mécanique, thermique et phénomène d'« after sensations » douloureuses et l'hyperalgésie (une réaction excessive à un stimulus douloureux). Cela suggère un dysfonctionnement supra-spinal plutôt que purement au niveau de la corne postérieure de la moelle.

De nombreuses études suggèrent que l'activation classique de la microglie (ou microgliose) et la neuro-inflam-

FIGURE 3. DOULEUR NOCIPLASTIQUE (14)



Les mécanismes de modulation de la douleur sont altérés (diminution des systèmes inhibiteurs ou augmentation des systèmes facilitateurs), ce qui favorise le développement d'une sensibilisation centrale correspondant à un état d'hyperexcitabilité de longue durée des neurones nociceptifs.

mation conséquente sont les processus physiopathogéniques pivots en lien dans le développement de la douleur nociplastique chronique. (11- 13).

DÉCOURS NATUREL DE LA DOULEUR NOCIPLASTIQUE

Les diagnostics de condition de douleur nociplastique sont souvent retardés avec des médecins qui adhèrent à l'adage de diagnostics d'exclusion du modèle biomédical avec recours à de multiples examens complémentaires ou des investigations thérapeutiques excessives. Ainsi, pour la fibromyalgie, la durée moyenne du début des premiers symptômes de 89 mois 35 jours s'avère nécessaire pour confirmer un diagnostic de fibromyalgie (14).

Le décours naturel des conditions de douleurs nociplastiques est souvent persistant et parfois peut durer tout au long de la vie avec cependant des cas de rémission > 10% dans la fibromyalgie (14) et de façon plus importante pour les douleurs localisées comme les troubles temporo-mandibulaires où $\frac{3}{4}$ des situations s'améliorent ou se résolvent (5). Par ailleurs, la plupart des patients présentant de douleurs nociplastiques développent des stratégies d'adaptation permettant de mieux gérer la douleur dans leur quotidien.

PRINCIPES DE BASE POUR DIAGNOSTIQUER LA DOULEUR NOCIPLASTIQUE

1. Une histoire clinique détaillée incluant :
 - a. La douleur persistante plus de 3 mois et qui s'étend
 - b. La fatigue et les troubles du sommeil associés
 - c. Les troubles de l'humeur et les perturbations cognitives associées
 - d. La sensibilité à des stimuli sensoriels
 - e. L'évaluation de la fonctionnalité avec notamment le déconditionnement physique (15)
2. Un examen physique minutieux (permettant d'identifier des triggers périphériques) comme par exemple une coxarthrose, une polyneuropathie...
3. Une évaluation de la sévérité de la douleur et du handicap associé
4. Des questionnaires spécifiques et sélectifs (Ex : The Central Sensitisation Inventory, le schéma corporel, Journalier de la douleur et de la fatigue)
5. Des examens complémentaires sélectifs
6. Eviter les investigations excessives, non nécessaires, trop de spécialistes...

ÉLÉMENTS DE L'HISTOIRE DU PATIENT SUGGÉRANT UN SYNDROME DOULOUREUX NOCIPLASTIQUE (5)

- Syndrome douloureux pendant l'enfance ou l'adolescence : douleur abdominale, douleur de croissance, lombalgies, céphalées de tension.
- Symptômes généraux : fatigue récurrente, intolérance à l'effort, perturbations cognitives, ...
- Hypersensibilité aux stimuli environnementaux : lumière, bruit, odeur, ...
- Symptômes causés par une charge émotionnelle, cognitive, physique excessive
- Symptômes psychologiques : anxiété, dépression
- Histoire familiale de douleur chronique et de troubles mentaux
- Forte utilisation du système de santé
- Faible réponse ou absence de réponse aux antalgiques classiques, y compris les opioïdes, ou hypersensibilité à ces substances

APPROCHE THÉRAPEUTIQUE DE LA DOULEUR NOCIPLASTIQUE : PLAIDOYER POUR LE MOUVEMENT ET LE PACING

1. Privilégier les traitements non pharmacologiques en première étape

- Relation d'empathie et de compassion avec le patient (renforcer la validité des symptômes)
- Education du patient
 - à propos des mécanismes neurophysiologiques (utilisation d'un vocabulaire pédagogique et simple, métaphores, ...) (16)
 - explication des stratégies thérapeutiques
 - attente réaliste
- Promouvoir la gestion personnelle et le lieu de contrôle interne (patient acteur)
- Réactiver ou maintenir des bonnes habitudes de vie
 - activités physiques
 - alimentation saine
 - sommeil
 - réduction du stress
- Rééducation fonctionnelle pour améliorer la fonctionnalité (14)
 - exercices d'endurance, d'étirements, de renforcement

- yoga, taichi, Qi Gong
- méditation pleine conscience, acupuncture
- « activity pacing » : ce terme anglais fait référence à la notion d'adopter un rythme approprié dans la gestion des tâches physiques et mentales. Pour le patient douloureux chronique, le pacing vise à apprendre à respecter ses limites en fractionnant ses activités et à augmenter progressivement le niveau de fonctionnalité (14)
- Thérapies psychologiques avec
 - thérapie cognitive et comportementale
 - thérapie basée sur l'acceptation, la méditation pleine conscience et l'hypnose

2. Traitements pharmacologiques

- Médicaments à action centrale : amitriptyline, inhibiteur de la recapture sérotonine-norépinéphrine, gabapentinoïdes et autres stabilisateurs de membranes.
 - paracétamol, curcuma, traumeel
 - molécules neuroprotectrices : antagonistes des récepteurs NMDA comme la mémantine et la naltrexone à faibles doses
 - éviter corticoïdes AINS, opioïdes (majeurs)
3. Neuromodulation (neurostimulation transcutanée, stimulation magnétique transcrânienne)

STIGMATISATION ET DOULEUR CHRONIQUE (NOCIPLASTIQUE)

Plusieurs caractéristiques de la douleur chronique (nociplastique) peuvent être à l'origine de la stigmatisation vis-

à-vis des patients qui en sont atteints : une sémiologie encore peu connue par les soignants avec une distribution non métamérique des douleurs et l'allodynie (à la pression, au tact thermique et au mouvement), les douleurs et malaises après effort, l'incertitude concernant l'étiologie, la nature invisible des douleurs, le shopping médical excessif, le recours aux opioïdes (17).

Ainsi, les patients atteints de fibromyalgie (14) doivent faire face à des stéréotypes négatifs comme « des malades fainéants ou imaginaires », « cela n'existe pas ». C'est un « fourre-tout » ou « ce sont des malades à la recherche d'une reconnaissance d'invalidité ».

Ces stigmatisations répétitives au sein de la société et même du corps médical peuvent engendrer des conséquences dramatiques chez les patients comme la perte d'estime de soi, des sentiments d'injustice et d'incompréhension, une discrimination au travail, un retrait social majeur avec détresse émotionnelle sévère.

Pour lutter contre ces stigmatisations nuisantes, le développement de la recherche en neurosciences et en sciences humaines, l'enseignement et la formation continue des soignants dans le domaine de la douleur chronique, le recours au sens pédagogique des thérapeutes pour expliquer les mécanismes des douleurs nociplastiques aux patients et l'utilisation de lignes de conduite internationales sur le plan thérapeutique doivent devenir des priorités essentielles en termes de santé publique (14,17-19).

Pour le patient qui y est confronté dans son expérience personnelle, le développement de ses ressources personnelles et de sa résilience sont des atouts appréciables pour pouvoir se reconstruire au sein de la société.

CATÉGORIES DU SYNDROME DOULOUREUX NOCIPLASTIQUE ADAPTÉES PAR E. MASQUELIER DE FITZCHARLES (5) (TABLEAUX 1, 2, 3)

TABLEAU 1. DOULEURS NOCIPLASTIQUES LOCALISÉES* (NON EXHAUSTIF)

	Critères diagnostiques	Caractéristiques associées	Prévalence Sexe ratio	Guidelines internationaux interdisciplinaires	Commentaires
Troubles douloureux temporo-mandibulaires chroniques	AAPT* Douleur chronique faciale (2h/j min, au moins 50% /j > 3 mois de phénotypes myogène et arthrogène	Raideur, crampes, pression, douleur seule ou combinée, fatigue + incoordination musculaire des mâchoires, palpation douloureuse du muscle temporal ou masseter	10 à 15% (5% en traitement) 2:1	Efficacité thérapeutique inconnue, privilégier les traitements non invasifs (relaxation, kiné, TCC), chirurgie pour patients sélectionnés (avec pathologie documentée)	Souvent associés à la FM et céphalées de tension. Typiquement associé à l'activité (douleur incidente)
Syndrome du colon irritable	Critères Rome IV Début des symptômes 6 mois avant le diagnostic. Douleur au moins 1 j/sem, 3 derniers mois avec au moins deux autres points 1. Liés avec la défécation 2. Changement fréquence des selles 3. Changement de l'apparence des selles	Début peut être associé avec infection gastro-intestinale et/ou traitement antibiotiques	5 à 10% 2:1	NICE** Mode de vie et alimentation, Pharmacologie (antispasmodiques, laxatifs si nécessaire, parfois antidépresseurs à faibles doses) Exercices Soutien psychologique (après 12 mois)	Souvent associés avec troubles du métabolisme, hypersensibilité viscérale, altération de la muqueuse, du microbiote, dysfonction système immunitaire et SNC.

* AAPT : The ACTION – American Pain Society Pain Taxonomy (21)

** NICE : The National Institute of Clinical Excellence (22)

TABLEAU 2. DOULEURS NOCIPLASTIQUES GÉNÉRALISÉES

	Critères diagnostiques	Caractéristiques associées	Prévalence Sexe ratio	Guidelines internationaux interdisciplinaires	Commentaires
Fibromyalgie (14)	Critères ACR* 1990 et 2016 AAPT** 2018	Fatigue, sommeil non récupérateur, troubles cognitifs, allodynie diffuse. Hypersensibilité environnementale. Troubles de l'humeur. Syndrome de stress post-traumatique. Douleur et malaise post-effort. Perception à l'effort majoré. Déconditionnement physique	2.4% 2 : 1	4 recommandations internationales (européenne, allemande, canadienne, américaine) 1. Exercices et éducation à la santé (FR) 2. Traitement multidisciplinaire (FR-R) 3. Thérapie cognitive et comportementale (FR-R) 4. Amitriptyline (FR-R) 5. Duloxetine (R) 6. Anti-convulsivant (R-possible) FR : Fort recommandé R : recommandé	Sous-diagnostic chez l'homme. Expression phénotypique dépend des comorbidités Perturbation de fines fibres associées (30 à 40% avec douleurs neuropathiques) mais non consensuel (23)
Chronic widespread pain	Critères ACR 2016	Troubles somatiques. Désordres mentaux. Faible statut socio-économique	8 à 11% 2:1	- Mouvement. Traitement multidisciplinaire	Conditions médicales hétérogènes

*ACR : American College of Rheumatology.

** AAPT : The ACTION – American Pain Society Pain Taxonomy (20,21)

TABEAU 3. DOULEURS MIXTES (NOCIPLASTIQUE ET NEUROPATHIQUE)

	Critères diagnostiques	Caractéristiques associées	Prévalence Sexe ratio	Guidelines internationaux interdisciplinaires	Commentaires
Caractéristiques associées	Critères de Budapest Type 1 sans lésion nerveuse : douleur nociplastique Type 2 avec lésion nerveuse : douleur neuropathique	Symptômes et signes sensoriels vasomoteurs, sudomoteurs, moteurs	Incidence 5,5/100.000 2-3.1	(-) Mouvement rééducation + contrôle de la douleur	Symptômes disproportionnés par rapport à l'événement déclencheur Sémiologie non métamérique

CONCLUSION

La douleur nociplastique (anciennement douleur dysfonctionnelle) dont le niveau de prévalence apparaît de plus en plus élevé dans nos sociétés, caractérise la douleur chronique primaire dans la nouvelle classification ICD-11 de l'OMS.

Il s'agit d'une douleur liée à l'altération du système de régulation de la nociception malgré l'absence de preuve d'une lésion tissulaire activant les nocicepteurs ou d'une maladie ou lésion affectant le système somato-sensoriel.

Le syndrome douloureux nociplastique complexe hétérogène et encore trop souvent stigmatisé nécessite une approche thérapeutique personnalisée biopsychosociale de réhabilitation où le patient devient progressivement acteur de sa santé.

L'empathie, souvent la compassion et la cohérence des informations données de la part des équipes soignantes apparaissent comme des ingrédients thérapeutiques essentiels pour pouvoir influencer favorablement le décours de ces conditions cliniques complexes.

RÉFÉRENCES

1. Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart G, Mico J, Rice A, *et al.* Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain.* 2016; 157(7) : 1382-1386.
2. Sluka KA. *Mechanisms and management of pain for the physical therapist.* Wolters Kluwer – IASP press, second Edition 2016; 589 pp.
3. Treede R, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett M, Benoliel R *et al.* Chronic pain as a symptom or a disease : the IASP classification of chronic pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain.* 2019; 160(1) : 19-27.
4. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases, 11th Revision: the global standard for diagnostic health information; 2019.
5. Fitzcharles M, Cohen S, Clauw D, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociceptive pain : towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet.* 2021 ; 397(10289) : 2098-2110.
6. Gatchell R, Peng Y, Peters M, Fuchs P, Turk D. The biopsychosocial approach to chronic pain : scientific advances and future directions. *Psychol Bull.* 2007; 133(4) : 581-624.
7. Engel GL. The need for a new medical model : a challenge for biomedicine. *Science.* 1977; 196(4286) : 129-136.
8. Grisar J, Scaillet N, Michaux M, Masquelier E, Fantini C, Luminet O. Déterminants of representational and behavioral hyperactivity in patients with fibromyalgia syndrome. *J Health Psychol.* 2020; 25(8) : 1128-1137.
9. Mc Ewen BS. Plasticity of the hippocampus : adaptation to chronic stress and allostatic load. *Ann NY Acad Sci.* 2001 ; 933 : 265-277.
10. Sommella A, Chardhomme N, Binard C, Masquelier E. La fibromyalgie : modèle de maladie de surcharge allostatique. Poster présenté au Congrès national de la SFED, Nice, Novembre 2017
11. Atta AA, Ibrahim WW, Mohamed AF, Abdelkader NF. Microglia polarization in nociplastic pain : mechanisms and perspectives. *Inflammopharmacology.* 2023; 31(3) : 1053-1067.
12. Hankerd K, McDonough KE, Wang J, Tang SJ, Chung JM, La JH. Postinjury stimulation triggers a transition to nociplastic pain in mice. *Pain.* 2022; 163(3) : 461-473.
13. Alvarez-Perez B. Long-lasting reflexive and nonreflexive pain responses in two mouse models of fibromyalgia-like condition. *Sci Rep.* 2022; 12(1) : 9719
14. INSERM. Fibromyalgie. Collection Expertise collective, Montrouge. EDP Sciences, 2020
15. Masquelier E, D'Haeyere J. Physical activity in the treatment of fibromyalgia. *Joint Bone Spine.* 2021 ; 88(5) : 105202.
16. Nijs J, Lahousse A, Kapreli E, Bilika P, Saraçoglu I, Malfliet A, *et al.* Nociceptive pain criteria or recognition of central sensitization?

- Pain phenotyping in the past, present and future. *J Clin Med*. 2021; 10(15): 3203.
17. Lévesque-Lacasse A, Cormier S. La stigmatisation de la douleur chronique : un survol théorique et empirique. *Doleurs Evaluations – Diagnostic – Traitement*. 2020; 21 : 109-116.
 18. Dubin. Reconnaître la stigmatisation : sa présence dans les soins aux patients et dans la formation médicale. *Can Fam Physician*. 2017; 63(12) : 913-915.
 19. Tait RC, Chibnall JT, Kalauokalani D. Provider judgments of patients in pain: seeking symptom certainty. *Pain Med*. 2009; 10(1) : 11-34.
 20. Arnold L, Bennett R, Crofford L, Dean L, Clauw D, *et al*. AAPT Diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Pain*. 2019; 20(6) : 611-628.
 21. Ohrbach R, Dworkin S. AAPT diagnostic criteria for chronic painful temporomandibular disorders. *Pain*. 2019; 20(11) : 1276-1292.
 22. Dalrymple J, Bullock I. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in adults in primary care : summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008; 336 : 556-558.
 23. Van Assche D, Plaghki L, Masquelier E, Hatem S. Fibromyalgia syndrome. A laser-evoked potential study unsupportive of small nerve fibre involvement. *Eur J Pain*. 2020; 24(2) : 448-456.

CORRESPONDANCE

Pr Etienne Masquelier
 Centre multidisciplinaire de la Douleur Chronique
 Service de Médecine Physique
 CHU UCL Namur – site Godinne
 Avenue Dr G. Thérasse, 1
 5530 Yvoir
 Tel. : 081/42.35.90
 etienne.masquelier@chuucnamur.uclouvain.be

Outils psychologiques en médecine générale dans l'accompagnement des patients douloureux chroniques

Annabel Wunsch

Psychological tools in general practice to support chronic pain patients

This article presents methods of psychological intervention and illness education that could be useful in general practice for monitoring chronic pain patients. They promote a common discourse for shared biopsychosocial management.

KEYWORDS

Chronic pain, psychological intervention and illness education methods, biopsychosocial model

L'article présente des méthodes d'interventions psychologiques et d'éducation à la maladie qui pourraient être utiles en médecine générale dans le suivi des patients douloureux chroniques. Celles-ci favorisent un discours commun pour une prise en charge biopsychosociale partagée.

INTRODUCTION

Travaillant depuis plus de 30 ans, en tant que psychologue, au sein d'un Centre multidisciplinaire de la douleur chronique, l'auteure souhaiterait pouvoir partager son travail quotidien, décrire concrètement ses méthodes et pratiques car la plupart de celles-ci pourraient être utiles en médecine générale. Certaines de ces techniques sont facilement applicables et sont donc enseignées aux stagiaires psychologues mais aussi aux étudiants en kinésithérapie de dernière année. Ces techniques d'intervention sont une aide précieuse pour les praticiens qui souhaitent mieux comprendre le quotidien de leurs patients, ainsi que leurs motivations, dans le but de les aider à améliorer leurs stratégies de gestion de la douleur, à augmenter leur fonctionnalité et, surtout, à améliorer leur qualité de vie.

Grace à des années d'expériences auprès des patients, nous avons pu construire dans notre Centre un socle commun d'interventions partagé par l'ensemble de notre équipe interdisciplinaire et qui touche aussi bien aux attentes des patients, à l'évaluation de leurs douleurs et à leurs conséquences, à la sémiologie des pathologies rencontrées et à

leurs traitements, à l'éducation du patient à leur maladie (psychoéducation) et à leur réhabilitation biopsychosociale. Ce savoir de base n'est donc pas uniquement du ressort du psychologue. Le livre de Cole et collaborateurs (1), écrit (à l'attention des patients) conjointement par un psychothérapeute cognitivo-comportementale, un médecin généraliste et une kinésithérapeute en est un bon exemple. Si de telles informations pourront aider les professionnels de la santé, elles seront d'abord utiles aux premiers intéressés, les patients eux-mêmes. Ceux-ci reçoivent, d'ailleurs, un enseignement similaire dans la majorité des programmes d'éducation thérapeutique à la douleur chronique. Par ailleurs, les patients disent combien ils apprécient la cohérence du discours entre les différents intervenants qui appliquent un référentiel commun à leur propre domaine d'expertise. Le concept du *pacing* (voir infra) sera, par exemple, introduit dans les séances de kinésithérapie par la progressivité et la fragmentation des exercices, l'ergothérapeute favorisera une réflexion sur l'organisation d'un rythme de vie adapté, tandis que le psychologue cherchera à comprendre ce qui

pourrait éventuellement faire obstacle à ce fractionnement de l'activité. Ces interventions sont d'ailleurs de plus en plus utilisées pour tous types de pathologies chroniques, le pacing, par exemple, est un des conseils de base donné aux patients cancéreux.

Certaines thématiques sont plus directement transversales à toutes les disciplines tandis que d'autres sont plus spécifiquement psychologiques. Dans cette présentation, un choix arbitraire a été opéré en sélectionnant les méthodes qui paraissent à la fois facilement applicables mais aussi les plus essentielles.

Par ailleurs, seul un petit nombre de patients bénéficieront d'une prise en charge psychologique spécialisée. En effet, il n'est pas anodin de proposer un accompagnement psychothérapique en termes d'acceptation, de motivation, d'engagement personnel, de disponibilité et d'accessibilité ainsi que du coût pour les patients. En cas de pathologies chroniques, ces coûts se surajoutent à ceux des soins et des traitements multiples. Il sera, dès lors, important de respecter le choix du patient quant à son désir d'entamer un travail avec un psychologue (2), et ceci même si le médecin généraliste peut être un intervenant de choix pour questionner cette motivation. Dans les faits, il apparaîtra donc que le médecin généraliste sera souvent le seul intervenant impliqué, en espérant qu'il reçoive aussi l'aide d'un kinésithérapeute.

« DOCTEUR, PENSEZ-VOUS VRAIMENT QUE MES DOULEURS SONT DANS MA TÊTE, ELLES SONT POURTANT TELLEMENT PRÉSENTES DANS MON CORPS » ?

« Madame, je ne crois pas au diagnostic de fibromyalgie, c'est un diagnostic fourre-tout », ou pire encore : « Monsieur, votre fibromyalgie, c'est dans la tête ». Voilà autant de phrases assassines qui ont un impact qui ne doit pas toujours bien être mesuré par ceux qui les disent.

Ceci vient d'une vieille tentation en psychologie de la santé – et les psychologues ont leur part de responsabilité – de recourir à une explication psychologisante lorsque l'on est en manque de marqueurs biologiques pour rendre compte d'une pathologie encore mal comprise. Ce rationnel difficilement falsifiable est en fait bien commode pour dédouaner le médecin fasse à son impuissance. La faute en revient finalement au patient qui devrait mieux gérer son stress : la fibromyalgie serait ainsi une somatisation d'un mal-être psychosocial, tandis que le syndrome douloureux régional complexe toucherait surtout les sujets anxieux à forte activation du SNA. Le problème est qu'on s'est toujours fourvoyé lorsque l'on a tenté d'associer un profil psychologique à une maladie donnée. Avec des années de recul, même la personnalité de type A (définie par Meyer Friedman et Ray

Rosenman en 1959 comme une conduite caractérisée par une hyperactivité, un sentiment d'urgence, un énervement facile, ou encore un hyper-investissement professionnel) n'a pas résisté à l'épreuve de la science en tant que facteur explicatif des maladies cardio-vasculaires (à l'exception peut-être du sentiment d'hostilité). Par ailleurs, la tentation de décrire la personnalité des tuberculeux et des ulcéreux a fortement décliné depuis les découvertes respectives de *Mycobacterium tuberculosis* et de *Helicobacter pylori*. L'identification de cette dernière bactérie a d'ailleurs aidé à remettre en cause l'idée reçue que le stress était un facteur à risque de l'ulcère gastroduodénal.

Avec des années de décalage, l'algologie est également tentée de reproduire les mêmes erreurs. Il y a quelques années, une joute verbale avait été organisée par la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD). Lors de leur congrès annuel, un rhumatologue émérite était chargé de défendre la thèse d'un substrat biologique à la fibromyalgie tandis qu'une consœur psychanalyste argumentait en faveur d'une étiologie essentiellement psychologique. Pour ce faire, elle citait des travaux réalisés au sein de notre université qui, selon elle, montraient une association entre la personnalité perfectionniste et la fibromyalgie. Son interprétation de nos travaux était pourtant erronée car fondée sur une erreur méthodologique fondamentale : pour associer un profil psychologique à une maladie, il faut montrer que ce profil est plus présent dans cette maladie qu'au sein d'une population contrôle. Or ce n'est pas le cas. La prévalence de la personnalité perfectionniste est similaire dans un échantillon de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (3) mais aussi de pathologies cardio-vasculaires (4). Il est d'ailleurs bien ennuyeux de relever des traits psychologiques identiques (comorbidité psychiatrique, humeur dépressive ou anxieuse, catastrophisme, copings passifs, sentiment de perte de contrôle, qualité de la relation maritale) chez les patients fibromyalgiques et polyarthritiques lorsque l'on sait que ces derniers sont habituellement pris comme population contrôle des premiers !

Une étude très intéressante (5), réalisée sur un large échantillon de 489 femmes fibromyalgiques, a montré que la fibromyalgie n'est pas nécessairement associée au perfectionnisme. La relation inverse est, cependant, vraie : ce sont les femmes perfectionnistes qui vont développer les fibromyalgies les plus sévères et ceci parce qu'elles semblent adopter de plus mauvaises stratégies de gestion de la douleur. Dans des travaux similaires (6 et 7), aucune différence significative n'a pu être observée avec des sujets contrôles quant à la dimension comportementale de l'hyperactivité, à l'exception du fait que les personnes atteintes de fibromyalgie négligeaient les besoins de leur corps (temps de repos et de sommeil) et, surtout, avaient plus d'enfants ! Le lien entre le perfectionnisme et l'hyperactivité était indirecte et modulé par ces mêmes stratégies

comportementales. En cardiologie, il a été également suggéré que le rôle néfaste du perfectionnisme passait par des comportements à risque tels que la tendance à cacher ses besoins aux autres avec la peur d'être jugé (4). Les variables psychologiques n'auraient donc d'effet sur la santé que si cela passe par le développement de comportements à risque ou encore d'un contexte de surcharge allostatique (par ex., le nombre d'enfants). Une autre étude réalisée dans le domaine de la cardiologie (8) a superbement démontré comment une série de conditions psychologiques extrêmes (abus infantiles, négligences infantiles, dysfonctionnements familiaux sévères) augmente la probabilité d'un accident cardiaque ischémique mais uniquement par le développement de comportements à risque utilisés pour réduire le stress (addictions diverses, compulsions alimentaires) et ceci même si on contrôle les variables socio-économiques.

Lorsque l'on souhaite évaluer l'impact de variables psychologiques sur une pathologie, il faut aussi que les modèles statistiques soient suffisamment complexes pour ne pas oublier des variables explicatives essentielles (on parle de *variables cachées*) et pour couvrir l'entièreté du modèle biopsychosocial. Une étude néerlandaise prospective longitudinale en a fait les frais. Celle-ci cherchait à prédire, à partir de nombreux facteurs cognitifs et comportementaux, l'usage des soins de santé 18 mois après l'annonce d'un diagnostic de fibromyalgie et de sa prise en charge (9). Lorsque la méthodologie était univariée, chacune des variables psychologiques (*humeur dépressive, perception de la sévérité, contrôle personnel bas, sentiment de helplessness*) prédisait le recours prolongé à des soins de santé mais lorsqu'on introduisait ces variables dans un modèle multivarié et qu'on y ajoutait une variable « des comorbidités médicales (*qui reprenait une liste de nombreuses pathologies médicales*) », seule cette dernière variable prédisait encore un usage médical prolongé. D'une façon similaire, les études qui ont cherché à identifier des « variables prédictives » – sur base de « variables résultats » (*invalidité physique prolongée, transition d'un état aigu vers des douleurs chroniques, ...*) – dans le but de pouvoir repérer en médecine de première ligne les patients qui auraient besoin d'un traitement plus intensif (*risk-stratified care work*) n'ont abouti qu'à des résultats très décevants (10); et ceci pour les différentes pathologies étudiées (i.e. *douleurs lombaires, douleurs musculosquelettiques, syndrome du whiplash*). Afin d'augmenter le pouvoir prédictif de nos modèles, Sluka et coll. (11) plaident, dès lors, pour un effort conjoint entre chercheurs afin de parvenir à identifier une plus large palette de marqueurs biologiques et psychosociaux.

En conclusion, les données très hétérogènes dont nous disposons ne permettent pas de confirmer l'existence d'une fréquence plus élevée de troubles de la personnalité, notamment chez les personnes atteintes du syndrome de fibromyalgie, comparativement à la population géné-

rale (12, 13). Dans notre Centre de la douleur, nous avons l'impression qu'une majorité de nos patients partage pourtant bien les traits d'*ergomanie-hyperactivité*, de *don de soi* et de *perfectionnisme*. Il est vraisemblable que ceci vient d'un biais de recrutement : nous recrutons, dans les centres spécialisés, les patients qui ont des formes plus sévères de douleur en lien avec des comportements inappropriés. On notera, par ailleurs, que si un sous-groupe de patients peut présenter des caractéristiques psychologiques particulières ou psychopathologiques qui sont associées à un état de santé plus détérioré, inversement, la personnalité évolue en fonction des impératifs de l'environnement et à ce titre, le phénomène douloureux est un facteur de modification particulièrement puissant, quoique réversible, de la personnalité (14). Par sa nature stressante, la douleur chronique peut exacerber des caractéristiques de personnalité semi-dormantes au point que ces dernières peuvent atteindre les critères diagnostiques d'un trouble psychopathologique (dont la dépression). Lorsque la douleur chronique est traitée efficacement, des méta-analyses ont montré que la plupart des troubles tendent à se normaliser (15, 2). Une leçon bien utile nous a été donnée par notre collègue, le Dr Etienne Masquelier, lorsqu'il relativise nos inquiétudes concernant des patients qui semblent aller si mal sur le plan psychologique : « *cette personne est peut-être juste en crise douloureuse, attendons de voir quand sa douleur sera mieux stabilisée* ». En jargon psy, cela veut dire qu'il ne faut pas confondre les variables états avec les variables traits (de personnalité, etc.).

Si le rationnel « *c'est dans votre tête, Madame* » est non seulement incorrecte, il a en plus un effet particulièrement délétère pour celui qui le reçoit. Cela suscite non seulement des sentiments d'incompréhension, de culpabilité et de détresse (on parle d'une double peine) mais retarde aussi souvent la prise en charge. Le patient va, en effet, chercher à prouver que l'origine n'est pas psychologique en continuant à vivre comme avant. Non sans, d'ailleurs, une certaine colère. D'abord colère contre l'autre (« *il faut bien que je continue car il me dit que je n'ai rien* ») mais qui se retourne ensuite contre soi, dans un jusqu'aboutisme qui peut aller jusqu'à l'auto-maltraitance, ne faisant que renforcer encore un peu plus les cercles vicieux de la douleur chronique.

« COMMENT DONNER UN RATIONNEL BIOPSYCHOSOCIAL À UNE DOULEUR CHRONIQUE » ?

Nous aurons compris que l'erreur fondamentale de ce qui précède est d'avoir voulu privilégier un des termes du cadre de référence bio-psycho-social au détriment des autres. Lorsque nous percevons le désarroi d'un patient qui a reçu le message que « *sa maladie était dans sa tête* », il peut être bien utile de lui poser la question suivante : « *connaissez-*

vous dans votre entourage des gens aussi stressés que vous qui n'ont pas développé de fibromyalgie ? ». On voit alors leurs yeux s'écarter d'étonnement mais aussi exprimer un profond soulagement. Cette question permet de réintroduire du biologique là où il avait été oublié : le stress va être l'élément précipitant d'une vulnérabilité que l'on a (ou pas) dans son organisme, sa génétique ou son hérédité. En d'autres termes, le corps va « casser » là où on est prédisposé à être plus fragile (ou pas). On commence, d'ailleurs, à identifier des risques génétiques communs à un large spectre de pathologies différentes impliquant de la douleur chronique et qui partageraient des anomalies communes du SNC (inflammation, neuroplasticité, sommeil, humeur, etc.) ou du système musculo-squelettique (16).

PREMIER OUTIL : PROCÉDER À UNE ANALYSE HOLISTIQUE BIOPSYCHOSOCIALE (TABLEAU 1)

Une méthode commode et largement utilisée aujourd'hui en psychologie de la santé (pour toutes les pathologies) est de procéder à une analyse holistique qui pousse à explorer les trois termes de la démarche biopsychosociale. En permettant de repérer les facteurs prédisposants d'une maladie mais aussi les facteurs concomitants à son apparition tout en étant attentif à ceux qui favorisent sa chronicité, ce modèle impose une compréhension multi-causale de la situation et de la pathologie tout en fournissant un garde-fou à des explications trop simplistes.

Cette démarche est fondamentalement empathique avec le vécu du patient car elle met en évidence la charge allostatique qu'ils ont pu connaître au cours de leur vie et dont ils n'ont parfois absolument pas conscience. Je pense à cette patiente qui, travaillant temps plein, venait d'élever seule sa fille tout en soignant une maman atteinte d'un cancer (qui finira par en mourir) et en veillant sur un papa amputé d'un

diabète. La patiente n'avait jamais fait le lien entre ces événements et le développement de sa fibromyalgie dans les mois qui ont suivi. Nous utilisons alors souvent l'analogie d'un élastique sur lequel on a trop tiré et qui peut finir par casser. Le schéma holistique permet aussi de mettre en exergue les comportements plus ou moins appropriés des patients face à leur maladie. On sait que ces comportements influenceront grandement l'évolution de la pathologie mais aussi le bien-être du patient face à cette pathologie. Dans l'étude de cas exposée dans le tableau 1, l'analyse holistique a conduit directement à l'établissement d'un plan thérapeutique qui a visé à réactiver le patient (arrêt du Rêdomex pour retrouver de l'énergie, reprise du vélo chez cet ancien sportif, engagement de se rendre à des séances de kinésithérapie une fois semaine, thérapie de couple, participation à la préparation des repas, programmation de sorties en couple). Lorsque nous avons compris que ce patient venait de passer 4 ans de sa jeune vie dans son lit à jouer à l'ordinateur afin d'éviter la plupart des situations quotidiennes, des interventions assez basiques d'hygiène de vie (mais avec une épouse très motivée) ont rapidement permis de redynamiser la situation au point que le ventre de l'épouse s'est rapidement arrondi ! Ne pas « psychologiser » à outrance ne signifie donc pas qu'il ne faut pas responsabiliser les patients quant au devenir de leur pathologie. La responsabilité de prendre en main leur santé (par une revalidation physique, une hygiène de vie veille-sommeil, une alimentation équilibrée, un travail sur leurs pensées et émotions et une remobilisation psychosociale) leur revient. L'analogie avec le diabète est souvent éclairante : *« le job d'un prédiabétique est de consommer moins de sucre s'il ne veut pas voir son pancréas se mettre en surrégime avant de s'arrêter définitivement, le job d'un douloureux chronique sera de parvenir à mieux doser son niveau d'activité s'il ne veut pas qu'un élastique trop tendu finisse par casser ».*

TABLEAU 1. ANALYSE HOLISTIQUE À PARTIR D'UNE ÉTUDE DE CAS D'UN PATIENT FIBROMYALGIQUE

FACTEURS PRÉDISPOSANTS DE LA MALADIE (génétiques, héréditaires, apprentissages précoces)	FACTEURS CONCOMITANTS (événements de vie concomitants à l'apparition de la maladie)	FACTEURS FAVORISANTS (facteurs qui entretiennent la persistance de la maladie)
- Rhumatisme articulaire dans l'enfance - Migraines depuis l'enfance - Fibromyalgie chez la maman - Abandon paternel précoce - TDAH, trouble anxieux, perfectionnisme - Trouble postural - Apnée du sommeil (mais C-PAP non supportée)	- Exacerbation des migraines - Chômage suite à une faillite - Échecs des tests psychologiques du FOREM - Attitude de rejet du médecin de la mutuelle - Début d'un état dépressif	- Multiples consultations médicales spécialisées sans proposition de prise en charge - Kinésithérapie exclusivement passive - Non réactivité de la mutuelle et de l'AVIQ malgré les demandes du patient - Comportements inadaptés du patient avec multiplication des évitements : sédentarité et passivité, prise de 20 kg, régime alimentaire inadapté, 8h d'écrans par jour, déphasage du rythme veille-sommeil, fuite de toute vie sociale « par honte ».

DEUXIÈME OUTIL : TRAVAILLER SUR LES PENSÉES ET LES REPRÉSENTATIONS AFIN D'ADOPTER UN RATIONNEL BIOPSYCHOSOCIAL COMMUN

La représentation que le patient se fait de son diagnostic va être aussi déterminante dans l'établissement d'un projet thérapeutique commun. Si pour moi, le diagnostic de fibromyalgie signifie que « *je vais finir en chaise roulante* » (ce qui n'est étonnement pas rare d'entendre) alors je risque de développer des comportements exagérément prudents avec des réactions émotionnelles dépressives ; si pour moi le même diagnostic signifie « *qu'on a enfin trouvé et qu'on va pouvoir maintenant m'aider* » alors je serai en demande d'apprendre des stratégies de gestion de la douleur et mon humeur sera plus positive. Si, en revanche, j'adhère au message commun qui veut que la fibromyalgie ne soit pas une vraie maladie, alors, comme beaucoup de patients, je refuserai de prendre la peine de me soigner.

L'avènement de la psychologie cognitive a eu le mérite de démontrer combien nos comportements sont déterminés par nos pensées. Une technique classiquement utilisée, et appelée « **les 4 colonnes de Beck** » (du nom de son auteur), permet de comprendre que ce n'est pas la situation en tant

que telle qui cause la souffrance (par exemple, « *je n'ai pas pu me rendre chez des amis à cause de mes douleurs* ») mais l'interprétation que l'individu s'en fait (voir tableau 2). Ces cognitions vont alors, à leur tour, influencer le vécu émotionnel (mais aussi corporel) et déterminer in fine les comportements adoptés dans cette situation. Par exemple, la pensée (« *je ne suis même plus capable d'accepter des invitations, on ne me réinvitera plus* ») peut entraîner le comportement de fuite (« *je fuis dans le sommeil* »), qui peut, à son tour, influencer les aspects physiologiques (« *augmentation de la fatigue et de la douleur* ») et émotionnels (« *je suis découragé et déprimé* »). La boucle est ainsi bouclée : ce découragement renforcera le patient dans ses convictions (« *je ne suis vraiment plus bon à rien* »). Ce mécanisme rend compte des **cercles vicieux** couramment observés dans le processus de chronicisation de la douleur, comme le déconditionnement physique. On apprend alors au patient à développer des pensées moins négatives, comme : « *C'est vraiment décevant d'avoir raté ce souper mais je peux le supporter, il y en aura d'autres et, en attendant, je peux m'occuper à quelque chose d'agréable à la maison* » ou des compromis comportementaux, comme : « *Je vais aller à ce souper, quitte à demander à pouvoir m'allonger sur le sofa de mes amis* ».

TABLEAU 2. INTERPRÉTATION D'UNE SITUATION PROBLÈME EN FONCTION DES « 4 COLONNES DE BECK »

SITUATION PROBLÈME en lien avec la douleur	SENSATION PHYSIQUES	PENSÉES	ÉMOTIONS	COMPORTEMENTS
- « <i>La douleur de mon algoneurodystrophie m'a empêché d'aller à un souper chez des amis.</i> »	- Douleur à 8/10 - Fatigue à 9/10 - Chute de tension.	- « <i>Je ne suis plus bonne à rien</i> », - « <i>Je suis un poids pour mon entourage</i> » - « <i>Mes amis ne me réinviteront plus</i> », - « <i>A quoi bon vivre si je dois renoncer à tout</i> ».	- Frustration - Colère - Tristesse - Découragement	- <i>J'ai pris des médicaments (antalgiques et anxiolytiques).</i> - <i>Je me suis mise au lit toute la journée et j'ai dormi pour ne pas penser.</i>

« JE SOUHAITE AVOIR ENFIN UN DIAGNOSTIC ET ÊTRE ÉCOUTE(E) DANS TOUTES LES DIMENSIONS DE MA DOULEUR ET DE MA SOUFFRANCE »

Quand on pose la question des attentes des patients à l'égard de leur prise en charge, ils se disent avant tout demandeurs d'un diagnostic et de se sentir enfin entendus et compris. De façon surprenante, une étude (17) a montré que les patients attendaient de leurs médecins généralistes qu'ils s'intéressent non seulement aux dimensions biopsychosociales de leur douleur mais, plus encore, à la dimension existentielle de leur vie (le sens qu'ils pouvaient encore donner à leur vie). Seule l'intérêt pour cette dimension existentielle avait un impact positif sur l'évolution du

patient (sur l'intensité des douleurs, l'invalidité et les symptômes dépressifs). Nous aborderons plus pratiquement cette question à la fin de notre exposé.

Il n'est pas rare que le simple fait de se savoir pris en charge par notre équipe améliore déjà la situation. Bon nombre de patients ne souhaitent d'ailleurs pas de traitements médicamenteux dont ils se méfient ou connaissent les effets secondaires. Ils sont alors plutôt demandeurs de trucs et astuces pour apprendre à gérer leur douleur au quotidien. Dans la mesure du possible, nous cherchons à ce que nos patients puissent recevoir un diagnostic ou au moins « un rationnel » sur leur pathologie car nous savons que cela a pour effet une chute de la consommation médicale (18).

LORSQUE L'ÉCOUTE SE FAIT À CE POINT PRÉCISE QUE LES PATIENTS NE PEUVENT PLUS ÉVITER DE NOUS PARLER DE LEUR HYGIÈNE DE VIE

TROISIÈME OUTIL : POUVOIR CONCRÉTISER LES PROBLÈMES À TRAITER AFIN DE NE PAS SE TROMPER DE PROBLÈME AU MOMENT D'ÉTABLIR UN PLAN D'ACTION THÉRAPEUTIQUE

Lorsque l'on veut établir des stratégies thérapeutiques afin d'aider le patient à aller mieux, il n'est pas rare de se tromper de problème, souvent parce que l'on a trop vite interprété la situation, parfois parce que certaines informations ont été plus ou moins délibérément omises par le patient. Pensons à ces patients qui se plaignent d'insomnies (cela cache peut-être une dépression ou une médication trop peu dosée?) mais qui ne disent pas spontanément qu'ils boivent du café et des boissons énergisantes à longueur de journée. Pensons à ces patients qui se plaignent avant tout de fatigue (un des impacts les plus importants et les plus invalidants de la fibromyalgie) mais qui évitent de dire qu'ils prennent leur traitement à jeun et leur premier repas au souper du soir (par peur de prendre du poids ou par paresse). Pensons aussi à tous ces patients qui cachent le fait qu'ils passent la majorité de leur temps au lit (par fatigue, pour jouer à des jeux d'ordinateurs, pour fuir la situation présente) mais qui se plaignent d'insomnies nocturnes. On comprendra aisément que la récolte de ces informations est déterminante. Avant d'envisager des traitements sophistiqués et aux effets secondaires non négligeables, il faudra d'abord penser à restaurer une hygiène de vie : revoir avec les patients leur alimentation (on ne peut pas avoir d'énergie si on ne mange pas de protéines), revoir le rythme de vie veille-sommeil (les heures dormies

en journée compromettent la qualité et la quantité de sommeil de la nuit qui suit, notre organisme a besoin de voir la lumière pour sécréter certaines hormones, une petite sieste en tout début d'après-midi est bénéfique).

Pour ne pas passer à côté de ces informations essentielles et comme garde-fou à des hypothèses et interprétations trop précipitées, les psychologues sont formés à la technique de la concrétisation. Il s'agit, d'essayer de comprendre ce qui pose problème en récoltant de l'information sur les comportements observables mais aussi plus intimes (les pensées et émotions) de nos patients (voir Tableau 3). Il s'agira aussi de pouvoir repérer dans quelles circonstances un problème apparaît ou n'apparaît pas. L'origine d'une difficulté n'est souvent pas dans le comportement lui-même (*douleur après avoir fait du vélo*) mais dans ce qui précède (*depuis une semaine le patient se force à atteindre 60 km par jour*) ou ce qui suit (*il sait que sa famille le laissera en paix quand il s'affalera de douleur*).

La description d'une *journée type* (« décrivez-moi comment se passe habituellement vos journées : à quelle heure vous levez-vous?, et puis ...?, déjeunez-vous? que mangez-vous?, et puis ...?, que faites-vous ensuite?, et puis ...? comment occupez-vous vos journées?, et puis ...? à quelle heure mettez-vous au lit, combien de temps mettez-vous pour vous endormir? etc.) permet de mettre en évidence de nombreuses problématiques (sur ou sous activité, hypersomnie diurne, régime alimentaire inapproprié, ennui et difficultés à trouver des activités adaptées à la douleur, etc.) tout en aidant à repérer les évitements (peur de se mouvoir et/ou de faire certaines activités qui pourraient aggraver les douleurs, isolement, etc.). Il sera essentiel de repérer de tels évitements qui seront souvent responsables de l'enkystement d'une problématique. Pensons à ces personnes

TABLEAU 3. TYPE D'INFORMATIONS QUI MÉRITENT D'ÊTRE RÉCOLTÉES ET CONCRÉTISÉES

Concernant la douleur	Concernant les conséquences de la douleur	Concernant les attentes, représentations et stratégies d'ajustement (coping)
- Demande; - Problème principal (concrétisation : depuis quand, circonstances d'apparition, fréquence); - Histoire des traitements; - Facteurs favorisant ou précipitant (voir analyse holistique); - Autre(s) problème(s).	Conséquences pour le patient et son entourage : ⇒ conséquences en terme d'incapacité fonctionnelle; ⇒ conséquences sur l'hygiène de vie, vie quotidienne; ⇒ conséquences sur la vie professionnelle; ⇒ conséquences sur la vie familiale; ⇒ conséquences sur les loisirs; ⇒ conséquences sur l'humeur.	- Comment le patient comprend sa douleur (attribution causale)? - Satisfaction par rapport au traitement actuel (médicamenteux et autre)? - Attentes du patient par rapport au traitement? - Comment le patient comprend le diagnostic qui a été posé? - Comment le patient comprend l'information que nous, ou nos collègues, lui donnons? - Quelles sont les stratégies de gestion de la douleur du patient? - Quelles sont les ressources du patient? - Quelle est sa motivation à entrer dans une démarche de revalidation?

qui évitent les ascenseurs parce qu'elles s'y sentent mal à l'aise. En continuant à les éviter, elles ne pourront jamais apprendre qu'elles en sont peut-être plus capables qu'elles ne le croient... Que feront-elles lorsqu'elles devront se rendre à un rendez-vous au 20^e étage ?

TRUCS ET ASTUCES POUR ÉVITER L'ESCALADE MÉDICAMENTEUSE : SE DÉCENTRER DE LA DOULEUR EN PRIVILÉGIANT SES FACTEURS MODULATEURS ET EN DIMINUANT LE MESSAGE NOCICEPTIF GRACE AU PACING

La tentation est grande lorsqu'un patient se présente en crise douloureuse à la consultation de revoir son traitement. Ceci est, toutefois, fait à contrecœur car le praticien sait qu'il risque ainsi une escalade médicamenteuse qui à terme peut poser problème. Pour ne pas répondre directement à la demande du patient, il sera souvent utile de prendre un temps de réflexion, un temps d'observation et de refaire le point à la consultation suivante. Le *pacing* est une deuxième stratégie efficace pour réduire la prescription médicamenteuse : on diminue le message nociceptif non pas par des médicaments mais par un meilleur dosage de l'activité. Le message douloureux retrouve alors sa fonction initiale de signal d'alarme : il est utile pour signaler un dépassement des limites.

QUATRIÈME OUTIL : RECOURIR AUX AUTO-OBSERVATIONS (TABLEAU 4)

Une bonne façon d'utiliser les échelles d'auto-observation de la douleur est de proposer au patient de les compléter à son domicile afin que le médecin puisse en reparler avec lui à la prochaine consultation. De telles échelles permettent de faire un état de la question, de voir comment les douleurs fluctuent sur 2 ou 3 semaines mais aussi de

repérer les causes éventuelles de ces fluctuations. On peut aussi demander au patient d'évaluer sur l'échelle (dans une autre couleur) son bien-être psychologique et sa consommation médicamenteuse. La colonne « activité » permet d'identifier les événements déclencheurs et modulateurs de la douleur.

Chacun de nous a le réflexe de demander à un patient en crise douloureuse s'il existe une explication à cette crise. Alors que le patient assure souvent que non, le reste de l'entretien révèle tout aussi souvent une accumulation de raisons, plus ou moins importantes, au point que nous finissons par en rigoler : le patient n'en n'avait simplement pas pris conscience. Les auto-observations aident à cette prise de conscience et laissent une trace favorisant la discussion. On peut aussi demander aux patients d'anticiper la lourdeur d'une tâche en leur demandant de lui attribuer une cote de difficulté (avant de la faire et puis après l'avoir faite). Ceci est un exercice difficile pour certains patients qui ne parviennent pas à évaluer la tâche en fonction des limites imposées par leur état présent. On décide alors de ne prévoir sur la semaine qu'une ou deux activités qui dépassent, par exemple, une difficulté de 7/10. C'est une autre façon d'envisager le *pacing* sur une période plus longue.

CINQUIÈME OUTIL : LE PACING OU LA RÉGULATION DES ACTIVITÉS

Le *pacing* est le terme anglais pour désigner une stratégie de gestion de la douleur de base, qui est enseignée dans tous les centres de la douleur, et qui vise à apprendre aux patients à respecter leurs limites en fractionnant leurs activités. Comme la douleur ne devient plus aussi sévère, cette méthode permet souvent même d'augmenter progressivement leur niveau d'activité du fait qu'ils ne sont plus immobilisés par de longues périodes de récupérations. Le but est aussi d'arriver à mieux doser son énergie.

TABLEAU 4.

Perception de la douleur		Localisation	Activités	Traitement
J2	Matin 0 10			
	Midi 0 10			
	Soir 0 10			

De nombreux patients alternent, en fait, le « tout » ou « rien ». Par suite des douleurs, l'hypoactivité a tendance à remplacer l'hyperactivité. Dans « les bons jours », au contraire, les patients ont tendance à développer une suractivité pour « rattraper le temps perdu ». Ceci entraîne alors un accroissement des douleurs qui force, ensuite, à prendre un repos prolongé (durant les heures ou les jours qui suivent). S'installe alors un véritable cercle vicieux : le patient attendra d'être à nouveau non douloureux avant de se réengager dans une hyperactivité compensatrice. Certaines personnes finissent par redouter les mouvements qui ont provoqué de telles douleurs : au point d'éviter ces activités. Un tel évitement peut entraîner, à long terme, le risque d'une vie excessivement sédentaire et un déconditionnement physique (qui peut à son tour renforcer le problème de douleur).

Le pacing demande de pouvoir introduire des moments de pause après des périodes d'activités. Certains patients sont tellement actifs qu'ils ne se sont jamais accordés de tels moments de repos dans leur vie. Il est alors parfois très difficile de changer des habitudes bien ancrées. Aux patients qui redoutent de ne plus « pouvoir redémarrer » après une pause, on peut conseiller de faire des étirements ou d'entamer une activité qui sollicite des groupes musculaires différents. Aux patients qui redoutent « de devoir interrompre une tâche inachevée », on peut proposer de fragmenter la tâche principale en plus petites tâches ou d'utiliser une minuterie. Aux patients qui redoutent de « ne rien faire », on peut apprendre des techniques de relaxation ou de méditation. Les patients ont souvent, par ailleurs, du mal à mesurer leurs limites. Il leur faudra apprendre, en effet, à évaluer l'impact d'une activité non seulement dans les heures qui suivent mais aussi les jours suivants. Une douleur est parfois ressentie le lendemain ou le surlendemain (cf., par exemple, les douleurs post-efforts du fibromyalgique).

La notion de pacing est particulièrement importante au niveau de la revalidation fonctionnelle et de la prise en charge par le kinésithérapeute. Il s'agit de remobiliser le patient mais en douceur, en augmentant très progressivement la difficulté des exercices, en veillant à alterner les périodes d'exercices avec des périodes de repos, et en s'arrêtant à la limite du réveil de la douleur. En principe, la douleur ne devrait pas guider le programme des exercices. Rappelons que de nombreuses douleurs chroniques reflètent des mécanismes de sensibilisation périphérique et centrale. On évitera, dès lors, de raviver ces mécanismes auto-entretenus par des excès inutiles.

Si les principes du pacing sont simples, dans les faits ils suscitent beaucoup de réticences. Pour de nombreuses personnes la réalisation d'activités joue manifestement un rôle important dans leur identité ou dans la manière de se valoriser : « au plus je fais, au plus je suis quelqu'un de

valable ». Les personnes perfectionnistes conçoivent difficilement de commencer une tâche sans nécessairement la terminer ou la faire parfaitement. Pour de nombreux patients le fait de stopper une activité en cours est vécu comme céder ou perdre le combat contre leur douleur. Ce sont des patients qui refusent leur invalidité et ne supportent pas d'être moins performants qu'avant. Ils n'ont pas vraiment fait le deuil de leur « fonctionnement antérieur ». Le sentiment de colère prédomine et il n'est pas rare de voir alors cette colère, d'abord dirigée vers l'extérieur (contre la situation), s'intérioriser (contre soi-même). Enfin, les personnes altruistes auront beaucoup de mal à accepter de prendre du temps pour elles alors que leur identité est forgée sur le fait de donner aux autres.

COMMENT AIDER NOS PATIENTS À RETROUVER DU PLAISIR À VIVRE MALGRÉ LA DOULEUR ?

Lorsque l'on interroge les patients sur les conséquences de leur douleur, une longue liste de pertes (*sa liberté d'action, son autonomie, son emploi ou ses loisirs, sa sécurité financière, parfois son conjoint, souvent ses amis ... et, presque toujours, son estime de soi*) s'ajoute à toutes les conséquences négatives associées à la douleur (*fatigue, invalidité fonctionnelle, douleurs incessantes, troubles du sommeil et cognitifs, prise de poids*). Cela fait vraiment beaucoup de négatif que trop peu de positif vient compenser. La douleur chronique exige, dès lors, d'effectuer un travail psychique par rapport à toutes ces choses perdues qui avaient de la valeur à leurs yeux. On sera, dès lors, attentif aux humeurs dépressives qui sont typiquement les réponses émotionnelles associées aux situations de pertes. Dans un deuxième temps, il s'agira de pouvoir se réinvestir dans des activités qui tiendront compte du problème de santé. Deux méthodes d'intervention peuvent alors aider : *l'activation comportementale* et le travail *d'acceptation de la douleur*. La recherche actuelle confirme qu'il est souvent bien plus efficace d'inciter les patients à se mettre dans des conditions qui leur apportent des renforcements positifs plutôt que de discourir de longues heures sur leur ressenti cognitif ou émotionnel. La psychologie cognitive de ces dernières années n'a pas mesuré à quel point cette activation comportementale est un des moyens le plus puissant et le plus constant pour lutter contre la dépression et les troubles anxieux.

SIXIÈME OUTIL : L'ACTIVATION COMPORTEMENTALE

On peut définir l'activation comportementale comme un processus thérapeutique qui vise à augmenter les comportements qui sont susceptibles de mettre les patients en contact avec des contingences environnementales renforçantes et d'améliorer ainsi leurs pensées, leur humeur et leur qualité de vie. On peut passer de nombreuses heures

à analyser, avec un client, sa difficulté à rencontrer l'âme sœur mais si vous ne sortez jamais de chez vous, vous ne pouvez pas savoir qu'une ancienne copine de fac. vous attend dans le cours de fitness de votre quartier, et qu'elle vous présentera sa meilleure amie au bout de quelques séances. L'activation comportementale s'intéresse donc aussi aux évitements.

Trois principes de base doivent guider l'action du thérapeute : (1) plus la dépression (ou l'inactivité) est sévère plus la thérapie doit être comportementale (et pas cognitive car un patient déprimé raisonne faux durant sa dépression), (2) la motivation suit l'action (au départ, le patient se sent incapable de se remobiliser mais, s'il ne le fait pas, sa situation va s'aggraver), le plaisir viendra de surcroît, (3) plus le patient va mal, plus les objectifs devront être simples, progressifs et concrets. On va y aller par petits pas pour « réamorcer une pompe » qui a perdu l'habitude de fonctionner. Le plaisir viendra de la satisfaction de l'avoir fait (*ex. je me suis obligé à sortir au restaurant avec un ami*) ou du résultat (*ex. on s'est finalement bien amusés*). Afin d'augmenter la compliance aux tâches fixées, le thérapeute aidera le patient à définir ses objectifs. Il peut également demander un jugement de probabilité de le faire, identifier avec son patient les obstacles éventuels, l'aider à organiser son temps, ou encore impliquer les proches.

SEPTIÈME OUTIL : L'ACCEPTATION ET SE RÉINVESTIR DANS UN PROJET DE VIE QUI DONNE DU SENS

Si nos actions, en tant que soignant, sont d'abord tournées vers une amélioration des douleurs et de la fonctionnalité, il y a toutefois une part de douleur et de souffrance qu'on ne peut pas supprimer. La question sera alors de « ne pas rajouter de la souffrance (psychologique) inutile à la douleur ». On aura déjà compris, de ce qui précède, que ce sont essentiellement nos pensées qui créent la souffrance (et influencent nos comportements). Dans cette perspective, la prière de Marc-Aurèle, philosophe et empereur romain est inspirante lorsqu'il s'adresse aux dieux romains : « Donnez-moi la sérénité d'accepter les choses que je ne peux changer, le courage de changer celles que je peux, et la sagesse de distinguer les *premières des secondes*. ». Il s'agit de la devise qui commence chaque réunion des AA.

Mc Cracken, est un psychologue anglais, qui a beaucoup étudié « l'acceptation » chez les patients douloureux chroniques. Selon lui, l'acceptation de la douleur chronique implique, d'une part, que les personnes réduisent les essais infructueux pour éviter ou contrôler la douleur et, d'autre part, qu'elles consacrent de l'énergie à des activités qui ont de la valeur pour elles. L'acceptation implique dès lors : (a) un désengagement par rapport à la bataille contre la douleur, (b) une acceptation de la réalité de la perte : il s'agit de renoncer à chercher LA solution miracle, de se dire qu'on ne vivra probablement plus sans douleur, de

tolérer les crises algiques, de leur survivre en acceptant la vie telle qu'elle est sur le moment, aussi difficile soit-elle, (c) une acceptation de la souffrance liée à la perte (accepter les émotions de colère, de révolte, de culpabilité dans l'ici et maintenant sans essayer de les changer : « c'est ainsi et cela est bien pour l'instant »), (d) une adaptation à la nouvelle situation : il s'agit de trouver des solutions aux problèmes posés par la douleur, d'acquérir de nouvelles compétences (par ex. le fractionnement des tâches). Les techniques de méditation et de *mindfulness* peuvent être d'une grande aide pour les étapes b et c.

Une nouvelle place est ainsi donnée à la douleur : s'engager dans des activités constructives au quotidien et réapprendre à aimer la vie. Il ne s'agit pas d'oublier la douleur (c'est impossible) mais de ne plus tourner exclusivement son attention sur la vie perdue. L'énergie sera plutôt portée vers une vie en devenir, riche de nouveaux projets qui tiennent compte du problème de douleur. Accepter la douleur chronique, c'est vivre une vie qui a du sens malgré la douleur. L'acceptation est, dès lors, bien différente de la résignation ou de l'abandon comme le pensent la plupart de nos patients. Cette démarche rejoint également deux courants actuels en psychologie : **la thérapie de l'acceptation et de l'engagement (ACT)** et **la psychologie positive**. Ils privilégient l'expérience réelle à la connaissance par les cognitions (dont on a montré les limites) en encourageant les patients à s'investir dans des actions basées sur leurs valeurs afin de vivre une vie riche et pleine de sens. La psychologie positive insistera également sur le développement d'une auto-bienveillance d'autant plus indispensable quand le corps est submergé d'informations négatives.

QUAND RÉFÉRER SON PATIENT CHEZ UN PSY?

Si comme nous l'avons vu, bon nombre de situations peuvent être gérées par le médecin généraliste ou le kinésithérapeute, l'intervention d'un psychologue formé à la psychothérapie sera toutefois indiquée lorsque l'on est confronté aux situations suivantes : (a) une demande d'aide formulée par le patient, (b) une dépression ou souffrance psychologique importante, (c) un abus d'antalgiques ou de psychotropes, (d) des facteurs de stress qui entretiennent la douleur, (e) lorsque la douleur envahit l'ensemble du vécu du patient, (f) lorsque le patient a besoin d'aide pour se redonner un nouveau projet de vie, (g) lorsqu'il faut soutenir un projet de revalidation et/ou de reconversion professionnelle, (h) lorsque d'autres problèmes (professionnels, conjugaux...) empêchent le patient de mobiliser l'énergie nécessaire à la gestion de sa douleur, (i) en cas de développement de cognitions et de comportements dysfonctionnels (inactivité, revendication, kinésiophobie...), (j) en cas de grosse souffrance familiale.

CONCLUSIONS

Le présent exposé a insisté sur les risques qu'il y aurait à privilégier un des termes du modèle biopsychosocial (en l'occurrence la dimension psychologique) au détriment des deux autres (les dimensions biologique et social). Les risques encourus sont d'une part, d'infliger une « double peine » aux patients – ce qui ne manquera pas de retarder la prise en charge – et, d'autre part, de fournir des modèles incorrects et réducteurs des pathologies. L'accumulation de facteurs de vie (et leur interprétation) influencera cependant la charge allostatique de chaque individu : si trop d'événements stressants ou imprévisibles surviennent, l'organisme perdra progressivement sa capacité à réagir, et au-delà d'une valeur seuil (qui variera en fonction de la génétique de chacun), cela pourra conduire à des états pathologiques. Les caractéristiques psychologiques pourront alors influencer le décours de la maladie par l'intermédiaire des comportements adoptés. Ceci rejoint les perspectives actuelles de la psychologie de la santé (19) basées sur des approches thérapeutiques de type **Evidence-based lifestyle** qui visent essentiellement la promotion de comportements pro-santé (sommeil, alimentation saine, alcool, cigarette, exercice, gestion du stress et estime de soi, gestion autre que médicamenteuse).

Nous avons ensuite présenté des outils applicables à la médecine générale dans le but de mieux cerner la situation des patients (douleur et conséquences) en favorisant une récolte d'informations précises (*concrétisation*) dans une démarche biopsychosociale multicausale (*analyse holistique*). Des méthodes alternatives (*auto-observations*

et *pacing*) ont été conseillées pour contrôler l'escalade médicamenteuse. Enfin, le médecin généraliste pourra aider son patient « à ne pas rajouter aux douleurs des souffrances inutiles » en se réinvestissant dans un projet de vie qui fasse sens malgré la douleur (via le *travail sur les pensées*, l'*activation comportementale* et le *travail de l'acceptation*). Étonnement, il apparaît que la principale demande des patients, à l'égard de leur médecin généraliste, serait d'ailleurs d'aborder en priorité cette dernière question concernant le sens de leur existence lorsque l'on souffre d'une pathologie chronique.

Enfin, si les trois dimensions du modèle biopsychosocial paraissent également essentielles, on pourrait même aller plus loin en constatant qu'elles sont souvent indissociables. On sait aujourd'hui que nos traits psychologiques sont, pour moitié, déterminés génétiquement comme cela a, par exemple, été démontré sur des paires de vrais jumeaux perfectionnistes (20). Nos travaux ont également suggéré qu'une association entre certaines émotions et certaines douleurs laissait des traces dans le cerveau non seulement au niveau de l'amygdale (ceci étant prévisible puisque qu'il s'agit du siège du conditionnement) mais aussi au niveau des zones sensori-motrices primaires que l'on croyait imperméables aux influences psychologiques (21, 22). Le cerveau d'un petit lapin, qui a été blessé par un renard près d'un point d'eau, ne doit jamais oublier qu'il y a un risque accru de menaces aux alentours de ce point d'eau. Tout est question de signal d'alarme et de survie ...

RÉFÉRENCES

1. Cole F, Macdonald H, Carus C, Howden-Leach H. *Réussir à surmonter la douleur chronique avec les TCC*. InterEditions, 2008.
2. L'expertise collective de l'INSERM sur la fibromyalgie, 2020.
3. Sturgeon JA, Finan PH and Zautra AJ. Affective disturbance in rheumatoid arthritis: psychological and disease-related pathways, *Nat Rev Rheumatol*. 2016; 12: 532-542.
4. Shanmugasagaram S, Flett GL, Madan M *et al*. Perfectionism, Type D personality, and illness-related coping styles in cardiac rehabilitation patients, *J Health Psychol*. 2014; 19 (3): 417-426.
5. Molnar DS, Flett GL, Sadava SW, Colautti J. Perfectionism and health functioning in women with fibromyalgia. *J Psychosomatic Res*. 2012; 73 (4): 295-300.
6. Grisart J, Masquelier E, Desmedt A, Scaillet N *et al*. Behavioral and representational components of "hyperactivity" in fibromyalgia syndrome patients. *J Musculoskeletal Pain*. 2010; 18 (3): 226-234.
7. Grisart J, Scaillet N, Michaux M, Masquelier, Fantini C and Luminet O. Determinants of representational and behavioral hyperactivity in patients with fibromyalgia syndrome, *J Health Psychology*. 2020; 25 (8): 1128-1137.
8. Su S, Jimenez MP, Roberts CTF, Loucks EB. The role of adverse childhood experiences in cardiovascular disease risk: a review with emphasis on plausible mechanisms. *Current cardiology reports*. 2015; 7 (10): 88.
9. Vervoort VM, Vrieseckolk JE *et al*. Cognitive-behavioural and social factors do not predict recurrent secondary healthcare use in patients with fibromyalgia: a longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol*. 2019; 37 (Suppl. 116) : S44-S50.
10. George SZ. Lost in implementation: risk stratified care for musculoskeletal pain. *Pain*. 2023; 164 (10), 2137-2138.
11. Sluka KA, Wager TD, Sutherland SP, Labosky P *et al*. Predicting chronic postsurgical pain: current evidence and a novel program to develop predictive biomarker signatures. *Pain*. 2023; 164 (9): 1912-1926.

12. Garcia-Fontanals A, Garcia-Blanco S, Portell M *et al.* Cloninger's psychobiological model of personality and psychological distress in fibromyalgia. *Int J Rheumatic Dis.* 2016; 19: 852-863.
13. Attademo L and Bernardini F. Prevalence of personality disorders in patients with fibromyalgia: a brief review. *Prim Health Care Res Dev.* 2018; 19 (5): 523-528.
14. Gatchel RJ. *Psychological Approaches to Pain Management: A Practitioner's Handbook.* ed. By Turk DC and Gatchel RJ, 2009.
15. Fishbain DA, Cole B, Cutler RB *et al.* Chronic pain and the measurement of personality: do states influence traits? *Pain Med.* 2006; 7 (6): 509-29.
16. Zorina-Lichtenwalter K, Bango CI, Van Oudenhove L *et al.* Genetic risk shared across 24 chronic pain conditions: identification and characterization with genomic structural equation modeling. 2023; 164 (10): 2239-2252.
17. Dezutter J, Offenbaecher M, Vallejo MA *et al.* Chronic pain care: The importance of biopsychosocial-existential approach, *Int J Psychiatry Med.* 2016; 51 (6): 563-575.
18. Lamotte M, Maugars Y, Le Lay K, Taïeb C. Health economic evaluation of outpatient management of fibromyalgia patients and the costs avoided by diagnosing fibromyalgia in France. *Clin Exp Rheumatol.* 2010; 28 (Suppl. 63): S64-S70.
19. Johnson BT, Acabchuk R. What are the keys to a longer, happier life? Answers from five decades of health psychology , *Social Science & Medicine.* 2018; 196: 218-226, 2018.
20. Iranzo-Taday C, Gimeno-Clemente N, Barbera-fons M *et al.* Genetic and environmental contributions to perfectionism and its common factors. *Psychiatry Research.* 2015; 230 (3): 932-939.
21. Wunsch A, Philippot P, Plaghki L. Affective associative learning modifies the sensory perception of nociceptive stimuli without subjects' awareness, *Pain.* 2003. 102: 7-38.
22. Wunsch A, Dricot L, Mouraux A, Van Den Broeke E, Kupers R. Prior associations of pain with negatively valenced pictures increase subsequent bold response to painful heat. 9th Congress of the european pain federation (EFIC), Vienne, 2-5 Septembre 2015.

CORRESPONDANCE

M^{me} Annabel Wunsch
Psychologue-psychothérapeute
Centre multidisciplinaire de la douleur chronique du CHU UCL Namur Site Godinne,
Maître de conférences invitée en Faculté des Sciences de la Motricité (UCLouvain).

Implications des cellules gliales dans la douleur chronique et perspectives thérapeutiques

Etienne Masquelier

« Mettre tout en équilibre, c'est bien.
Mettre tout en harmonie, c'est mieux »

Victor Hugo

Implications of glial cells in chronic pain and therapeutic perspectives

Much scientific data in the animal literature suggests that classical activation of microglia and astrocytes in the spinal cord and in the cortex mediates neuroinflammation which play an essential role in developing central sensitization and pain persistence.

The study of glial's role in human with chronic pain is still in its infancy making it too early to translate these findings to clinical practice.

Recent studies by humans provides in vivo a role for glial activation in fibromyalgia and chronic low back pain patients pathophysiology (nociceptive pain).

Stress, poor sleep, traumatismes, infections can trigger glial overactivity and subsequent low-grade neuroinflammatory state.

Several potential pharmacological treatments like low dose naltrexone and memantine inhibits inflammatory responses of astrocytes and microglia and conservative intervention like stress and sleep management and exercises can prevent or reverse glial overactivation.

KEYWORDS

Chronic pain, glial cells, central sensitization, neuroinflammation, neuroprotection

De nombreuses données scientifiques dans la littérature animale suggèrent que l'activation classique de la microglie et des astrocytes dans la moelle épinière et dans le cortex est un médiateur de la neuro-inflammation qui joue un rôle essentiel dans le développement de la sensibilisation centrale et de la persistance de la douleur.

L'étude du rôle des cellules gliales chez l'homme souffrant de douleur chronique n'en est qu'à ses débuts et il est donc trop tôt pour transposer ces résultats à la pratique clinique.

Des études récentes chez l'homme montrent *in vivo* le rôle de l'activation gliale dans la pathophysiologie des patients souffrant de fibromyalgie et de lombalgie chronique (douleur nociceptive).

Le stress, le manque de sommeil, les traumatismes et les infections peuvent déclencher une hyperactivité gliale et un état neuroinflammatoire de bas niveau.

Plusieurs traitements pharmacologiques potentiels, comme la naltrexone à faible dose et la mémantine, inhibent les réponses inflammatoires des astrocytes et de la microglie, et des interventions conservatrices, comme la gestion du stress et du sommeil et les exercices physiques, peuvent prévenir ou inverser l'hyperactivité gliale.

CELLULES GLIALES ET DOULEUR CHRONIQUE

Pendant longtemps, l'implication des cellules gliales dans le traitement de l'information nerveuse, y compris la nociception, a été sous-estimée par rapport au rôle prééminent des neurones. Jusqu'au milieu du XX^e Siècle (avec Rudolf Virchow notamment), ces cellules gliales étaient considérées comme de la « glue qui colle » les neurones ensemble à l'inverse des neurones dont les propriétés morphologiques et physiologiques étaient observables directement par les

premières investigations du système nerveux chez l'animal (en utilisant notamment les stimuli électriques).

Actuellement, ces cellules gliales, dont les astrocytes, la microglie et les oligodendrocytes représentent plus de 50% des cellules du cerveau, sont considérées comme les véritables chefs d'orchestre du système nerveux central et périphérique. Yves Agid et Pierre Magistrati (1), chercheurs

réputés en neurosciences, dans un livre de qualité intitulé « L'homme glial » reconnaissent avoir été happés dans la course aux publications uniquement dans le domaine des neurones alors qu'ils avaient pris conscience progressivement du rôle fondamental de ces cellules gliales dans la physiopathogenèse des maladies neurodégénératives.

Par ailleurs, les données épidémiologiques (2) ont mis en évidence que la douleur chronique affecte environ 20 à 25% de la population mondiale. Les traitements pharmacologiques traditionnels de la douleur chronique non-cancéreuses (en particulier les douleurs neuropathiques et les douleurs nociplastiques comme dans la fibromyalgie) ont pour finalité de réduire les neuro-transmetteurs facilitateurs (entre autres avec les gabapentinoïdes) ou d'augmenter les neurotransmetteurs inhibiteurs (entre autres avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la norépinephrine). Seulement 40% des patients souffrant de douleurs neuropathiques sont soulagés de 30% de leur douleur avec ces traitements recommandés. Par ailleurs, leur utilisation est limitée en raison d'effets secondaires interférant de façon notoire avec leur qualité de vie. Ces traitements n'influencent pas les autres systèmes associés (2).

CELLULES GLIALES ET NOCICEPTION : QUELS MÉCANISMES ?

Un nombre croissant d'études chez l'animal soutiennent l'idée que l'activation aberrante des cellules gliales, en particulier les astrocytes et la microglie, peut expliquer l'initiation et/ou le maintien de la sensibilisation centrale et de la persistance des douleurs chroniques (Figure 1) (3,4).

La situation de stress chronique sévère et un sommeil de mauvaise qualité peuvent déclencher une hyperactivité des cellules gliales et par conséquent activer un état neuro-inflammatoire de faible grade. La neuro-inflammation se caractérise par des niveaux élevés des cytokines et des neurotrophines comme l'IL-1 β , le TNF- α ou le BDNF qui à leur tour vont augmenter l'excitabilité des neurones du système nerveux central (Figure 2). L'observation de ces cellules gliales qui ont des ordres d'activation différents et dynamiques après un stimulus permet d'expliquer certaines particularités entre patients et comprendre pour quelles raisons certaines personnes développent après un événement par exemple un traumatisme physique, un état de douleur persistante et d'autres non (5).

FIGURE 1. SCHÉMA DES INTERACTIONS NEURONALE-GLIALE ET GLIALE-GLIALE DANS LA CORNE POSTÉRIEURE DE LA MOËLLE DANS LES DOULEURS PERSISTANTES (3)

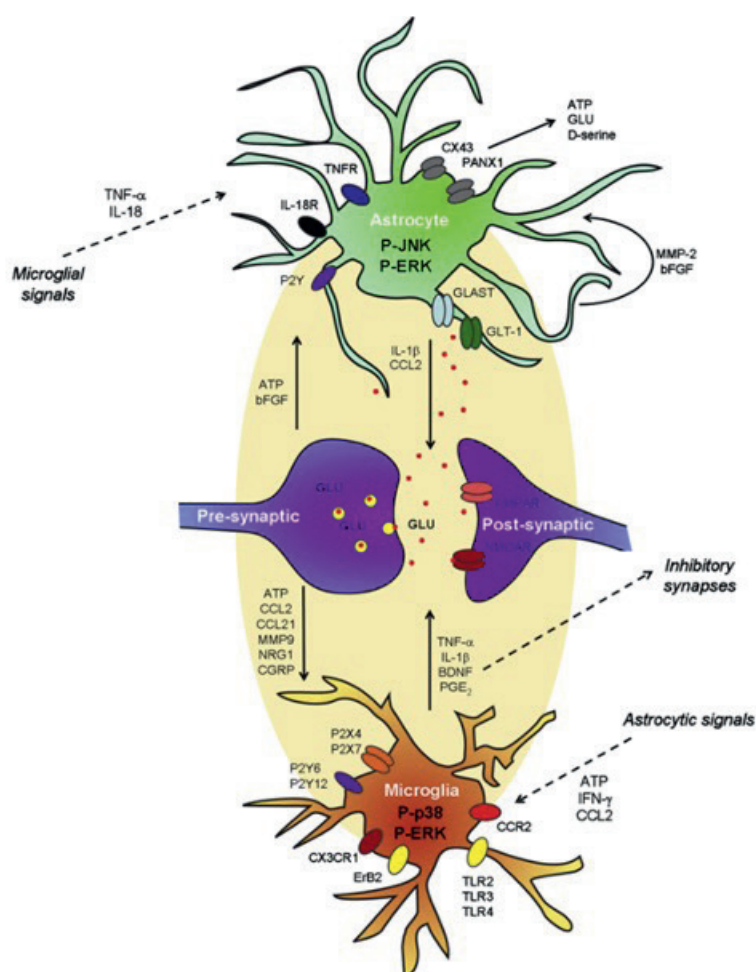
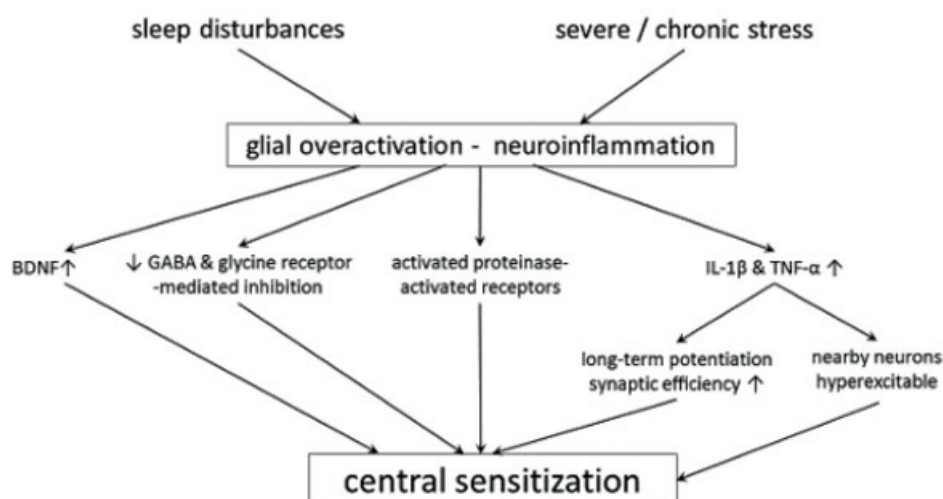


FIGURE 2. MÉCANISMES RELIANT L'ACTIVATION DES CELLULES GLIALES AU DÉVELOPPEMENT DE LA SENSIBILISATION CENTRALE. L'ENSEMBLE DE CES MÉCANISMES SONT BASÉS ESSENTIELLEMENT SUR DES ÉTUDES ANIMALES



Chez l'homme, l'activation des cellules gliales déclenchée chez des patients hypersensibilisés reste à être prouvée. Dans une étude post-mortem, une réaction gliale (astrocytes et microglie) a été mise en évidence au niveau de la corne postérieure de la moëlle chez un patient avec syndrome régional douloureux complexe (6).

Chez les sujets douloureux chroniques, l'activation des cellules gliales a été étudiée *in vivo* grâce à l'utilisation de la tomographie par émission de positrons en utilisant des radioligands qui se lient à la 18-kDa translocator protein (TSPO) comme le [¹¹C] PBR28 (7).

L'expression du TSPO est faible dans le tissu sain du SNC mais est généralement régulé à la hausse dans la microglie et les astrocytes dans des conditions inflammatoires.

Récemment, des chercheurs américains et suédois, dans deux études récentes (8,9) ont pu mettre en évidence une augmentation de l'expression du TSPO au niveau cérébral, marqueur de l'activation de la microglie chez des patients lombalgiques chroniques et fibromyalgiques comparés à des sujets contrôles. Par ailleurs, ces auteurs (9) ont retrouvé une association entre le signal TSPO TEP et le niveau de fatigue chez les patients atteints de fibromyalgie.

NEUROPROTECTION ET DOULEUR CHRONIQUE

EFFICACITÉ ET SÉCURITÉ DE LA NALTREXONE À FAIBLES DOSES DANS LA DOULEUR CHRONIQUE (ET EN PARTICULIER DANS LA FIBROMYALGIE)

Les mécanismes sous-jacents de la fibromyalgie continuent à susciter de nombreuses recherches dans le monde avec un focus particulier sur la sensibilisation centrale. La sensibilisation centrale implique l'amplification à la fois des douleurs centrales et périphériques ainsi que les

processus sensoriels des systèmes ascendants et descendants dus à des « triggers » déclencheurs (comme la douleur, l'infection, l'inflammation, le stress prolongé).

La neuro-inflammation contribue aussi à cette sensibilisation centrale qui se caractérise par une perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, les cellules immunitaires comme les macrophages, les cellules gliales, les monocytes, les cellules mastocytaires et les neutrophiles comme médiateurs de l'inflammation peuvent y jouer un rôle important en particulier dans la fibromyalgie.

La naltrexone est une molécule très ancienne (1963) qui a été approuvée par la FDA (Food Drug Administration) pour les situations de dépendances alcooliques et d'opioïdes avec des doses autour de 50 à 100 mg/jr. A ces doses, la naltrexone peut bloquer de façon significative l'activité des récepteurs opioïdes μ , δ et κ .

Par contre, la naltrexone à faibles doses (LDN ou low dose naltrexone), de façon simultanée, a un effet antagoniste sur les récepteurs non opioïdes comme le TLR4 ou Toll-like receptor 4 que l'on retrouve au niveau de la microglie. Quand la microglie s'active, elle va produire des effets inflammatoires et excitateurs à l'origine de comportement de maladie comme la fatigue, la sensibilité à la douleur, les troubles du sommeil, des perturbations cognitives, des troubles de l'humeur et un malaise général se majorant au moindre effort. A faible dose (4,5 mg/j), la LDN apparaît avoir des effets analgésiques et anti-inflammatoires intéressants.

Deux hypothèses sont retenues pour expliquer les mécanismes d'action de la naltrexone à faibles doses (10, 11) :

1. Augmenter la fonction des opioïdes endogènes
2. Un effet neuroprotecteur et anti-inflammatoire en inhibant l'activation de la microglie.

Une revue systématique récente sur l'efficacité et la sécurité de la naltrexone à faibles doses dans la fibromyalgie a été réalisée par une équipe de la Mayo Clinic (12). Vu la grande hétérogénéité des études, il n'a pas été possible de comparer les effets de la naltrexone à faibles doses entre les études et donc aucune méta-analyse n'a pu être réalisée.

La durée des études réalisées varie entre 3 semaines et 14 mois. L'efficacité potentielle de la naltrexone à faibles doses a été démontrée vis-à-vis de l'intensité de la douleur, la qualité de vie, le sommeil et l'humeur et cela avec un faible niveau d'évidence.

Cependant, on peut noter l'absence de consensus sur les doses spécifiques, sur la fréquence ou la durée d'utilisation de la naltrexone à faibles doses. La dose quotidienne de 4,5 mg semble cependant être la plus appropriée pour le traitement de la fibromyalgie et de la douleur chronique en général.

En ce qui concerne les effets secondaires de la naltrexone à faibles doses et la sécurité d'utilisation, ils apparaissent modérés et gérables comme des maux de tête, des rêves éveillés, de la fatigue, des douleurs abdominales et des nausées. Il n'existe pas de phénomène de dépendance ni de tolérance.

Les limites de cette étude évoquent une grande hétérogénéité avec très peu d'essais thérapeutiques randomisés, un faible nombre d'études publiées et des échantillons de sujets restreints. Etant donné la nécessité de développer

des études cliniques multicentriques avec des échantillons de sujets plus élevés, une homogénéité plus grande dans le dosage, la fréquence et la durée du traitement et les résultats, deux études multicentriques sont en cours : Inova Study (13) et Final study sur des patientes FM en Espagne et au Danemark (14). Ces études intègrent aux résultats cliniques des corrélats neurobiologiques avec des biomarqueurs et des explorations par IRM fonctionnelle du cerveau.

LA MÉMANTINE – ANTAGONISTE NON COMPÉTITIF DE RÉCEPTEURS NMDA

Un traitement « d'avenir » pour les douleurs neuropathiques et la fibromyalgie ?

La mémantine est une molécule qui a démontré son intérêt clinique dans des pathologies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer depuis plus d'une trentaine d'années (15). La douleur neuropathique (par exemple dans la sclérose en plaques) et les douleurs nociplastiques (comme dans la fibromyalgie) sont des douleurs cliniques difficiles à traiter et les antagonistes des récepteurs NMDA comme la kétamine et la mémantine ou le dextrométhorphan peuvent être proposés après échec des médicaments recommandés en 1^{re} ligne comme certains antidépresseurs et certains anti-épileptiques. L'utilisation clinique de la kétamine peut s'avérer limitée à cause d'effets secondaires altérant la qualité de vie comme la somnolence, des troubles de l'humeur et les hallucinations (2) (tableau 1).

TABLEAU 1. TABLEAU COMPARATIF DE L'UTILISATION DE LA MÉMANTINE ET DE LA KÉTAMINE DANS DES SITUATIONS DE DOULEUR CHRONIQUE (ADAPTÉ PAR E. MASQUELIER)

MEMANTINE	KETAMINE
Effets secondaires modérés et souvent transitoires	Effets secondaires ++
Vertiges	Somnolence
Maux de tête	Troubles de l'humeur
Constipation	Hallucinations
Hypertension artérielle	
Somnolence	
Non toxiques :	Toxicité :
Secure à long terme	- Cardiovasculaire
Très peu d'interactions médicamenteuses	- Hépatique
	- Psychodysléptique
	Ne pas administrer à long terme
"Uncompetitive NMDAR antagonists"	Antagoniste non réceptif des récepteurs NMDA
Préserve la fonction physiologique des récepteurs NMDA avec blocage simultané de l'activité excitotoxique excessive du glutamate	
Ratio risque / bénéfice excellent mais mal connu à long terme	Ratio risque / bénéfice médiocre
Non coûteux mais non remboursé	Coûteux (en perfusion)
Mode de prescription : Labell-off	Mode de prescription : Labell-off
Importance du rationnel explicatif	Importance du rationnel explicatif

La mémantine a l'avantage de présenter peu d'effets secondaires (vertiges, maux de tête, constipation, hypertension artérielle, somnolence) à des doses classiques de 20 mg/jr et aussi l'absence d'effet de dépendance physique et psychologique. Cela peut s'expliquer par sa faible affinité pour les récepteurs NMDA et la préservation de la fonction physiologique des récepteurs NMDA sur des traitements à long terme (15,16).

En bloquant l'entrée du calcium en excès, la mémantine réduit l'effet neurotoxique du glutamate qui est retrouvé en concentration élevée au niveau de certaines zones cérébrales des patients atteints de fibromyalgie et/ou de douleurs neuropathiques (notamment au niveau de la zone postérieure de l'insula, l'hippocampe et le cortex cingulaire antérieur (17,18).

Les études cliniques de la mémantine dans la douleur neuropathique sont à l'heure actuelle peu nombreuses avec des résultats hétérogènes et des différences méthodologiques entre les études (2).

En ce qui concerne la fibromyalgie (FM), les auteurs d'une étude RCT (19) montrent une efficacité significative de la mémantine chez 63 patients atteints de FM sur l'intensité des douleurs, le seuil douloureux, l'humeur, les fonctions cognitives et la qualité de vie et cela par rapport à des sujets contrôles avec un nombre de sujets à traiter (NST) de 6.2.

L'intérêt de l'utilisation de la mémantine dans des situations de douleurs chroniques peut s'expliquer aussi par son action de protection du système nerveux central tant au niveau neuronal qu'au niveau des cellules gliales. Ainsi,

la mémantine a un effet neurotrophique, médié par les astrocytes, avec sécrétion du GDNF et un effet anti-inflammatoire par diminution de l'activation de la microglie lors de la neuroinflammation (20).

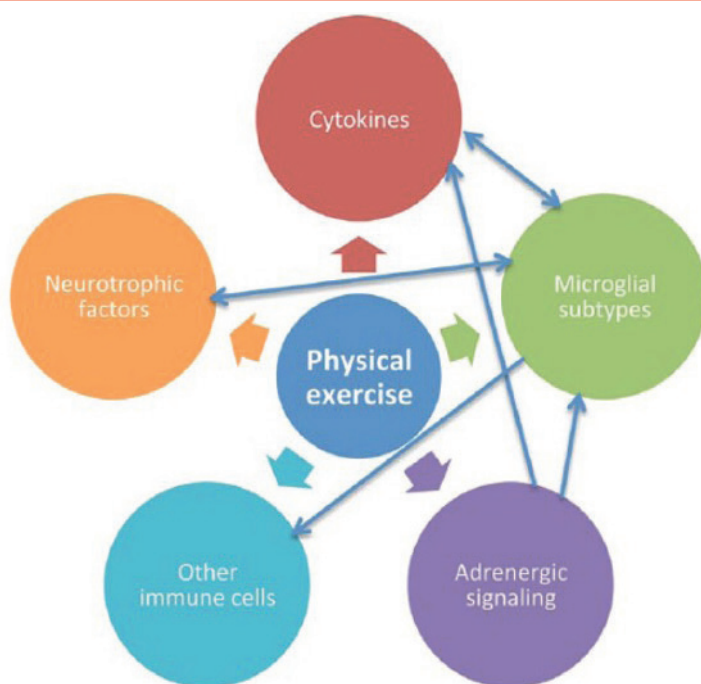
En conclusion, la mémantine en raison de son excellent rapport risque/bénéfice peut être une piste thérapeutique prometteuse pour les douleurs persistantes complexes telles que la fibromyalgie, le syndrome douloureux régional complexe et la douleur neuropathique mais également en prévention de la douleur neuropathique.

TRAITEMENT NON PHARMACOLOGIQUE ET ACTIVATION DES CELLULES GLIALES

Des traitements visant à normaliser l'activation des cellules gliales chez les patients douloureux chroniques peuvent comprendre la thérapie par gestion du sommeil, les thérapies par gestion du stress (thérapie cognitive et comportementale) mais également l'apprentissage d'exercices (21) (Figure 3).

Ainsi des exercices en piscine (22) renversent entièrement l'allodynie mécanique, diminue l'hyperalgésie thermique, normalise l'expression du BDNF dans un modèle de souris neuropathique. Le programme thérapeutique s'oppose à la fois à l'hyperactivité microgliale mais également astrocytaire au niveau de la corne postérieure de la moëlle de la souris. Les bénéfices des exercices persistent au moins une semaine après l'arrêt de l'entraînement. L'efficacité des exercices dépend du type d'exercices réalisés, de l'intensité, de la fréquence et de la durée.

FIGURE 3. EFFETS DES EXERCICES SUR PLUSIEURS PROCESSUS PHYSIOLOGIQUES ET PATHOPHYSIOLOGIQUES AU NIVEAU DU CERVEAU



CONCLUSION

De nombreuses études expérimentales réalisées chez l'animal confirment l'hypothèse que l'activation des cellules gliales est une étape essentielle dans le mécanisme de sensibilisation centrale de la douleur chronique. Le stress répétitif, la dette de sommeil, les infections, les traumatismes ou l'utilisation sur une période prolongée des opioïdes peuvent déclencher et maintenir l'activation de ces cellules gliales et participer à l'état neuro-inflammatoire. Chez l'homme douloureux chronique, plusieurs études avec imagerie cérébrale (avec PET) mettent en

évidence, par des méthodes indirectes, l'activation de la microglie et/ou des astrocytes. D'autres études de recherche, en particulier chez les patients douloureux, sont nécessaires à l'avenir pour confirmer ces données. Des traitements pharmacologiques dit neuroprotecteurs comme la naltrexone ou la mémantine et non pharmacologiques comme l'apprentissage de l'exercice visant à normaliser l'activité gliale chez les douloureux chroniques sont en train d'émerger dans la littérature scientifique.

RÉFÉRENCES

1. Agid Y, Magistretti P. In : *L'homme glial : une révolution dans les sciences du cerveau*. Odile Jacob Edition 2018, 208 p.
2. Pickering G, Morel V. Memantine for the treatment of general neuropathic pain : a narrative review. *Fundam Clin Pharmacol*. 2018; 32(1) : 4-13.
3. Ji RR, Temugin B, Nedegaard M. Glia and pain : is chronic pain a gliopathy? *Pain*. 2013; 154 (suppl. 1) : S10-S28.
4. Gosselin RD, Suter M, Ji RR, Decosterd I. Glial cells and chronic pain. *Neuroscientist*. 2010; 16(5) : 519-531.
5. Nijs J, Loggia ML, Polli A, Moens M, Huysmans E, Goudman L, et al. Sleep disturbances and severe stress as glial activators: key targets for treating central sensitization in chronic pain patients? *Expert Opin Ther Targets*. 2017; 21(8) : 817-826.
6. Del Valle L, Schwartzman RJ, Alexander G. Spinal cord histopathological alterations in a patient with longstanding complex regional pain syndrome. *Brain Behav Immun*. 2009; 23(1) : 85-91.
7. Kupperts R, Masquelier E, Bouhassira D, Pickering G, Baudrie S, Bastuji H et al. *Neuro-imagerie et neuro-modulation non invasive dans le syndrome fibromyalgique*. In : INSERM Fibromyalgie. Collection Expertise collective – Montrouge, EDP Sciences 2020; 513-554.
8. Loggia ML, Chonde DB, Akeju O, Arabasz G, Catana C, Edwards RR, et al. Evidence for brain glial activation in chronic pain patients. *Brain*. 2015; 138(3) : 604-615.
9. Albrecht DS, Forsberg A, Sandstrom A, Bergan C, Kadetoff D, Protsenko E et al. Brain glial activation in fibromyalgia – a multi-site positron emission tomography investigation. *Brain Behav Immun*. 2019; 75 : 72-83.
10. Younger J, Noor M, McCue R, Mackey S. Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia : findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels. *Arthritis Rheum*. 2013; 65(2) : 529-538.
11. Patten DK, Schulz BG, Berlau DJ. The safety and efficacy of low-dose naltrexone in the management of chronic pain and inflammation in the multiple sclerosis, fibromyalgia, Crohn's disease and other chronic pain disorders. *Pharmacotherapy*. 2018; 38(3) : 382-389.
12. Yang J, Shin KM, Do A, Bierle DM, Abu Dabrh AM, Yin Z, et al. The safety and efficacy of low-dose Naltrexone in patients with fibromyalgia : a systematic review. *J Pain Res*. 2023; 21 (16) : 1017-1023.
13. Colomer-Carbonell A, Sanabria-Mazo JP, Hernandez-Negrin H, Borrás X, Suso-Ribera C, García-Palacios A et al. Study protocol for a randomised, double-blinded, placebo-controlled phase III trial examining the add-on efficacy, cost-utility and neurobiological effects of low-dose naltrexone (LDN) in patients with fibromyalgia (INNOVA study). *BMJ Open*. 2022; 12(1) : e055351.
14. Bruun K, Amris K, Vaegter H, Blichfeldt-Eckhardt M, Holsgaard-Larsen A, Christensen R, Toft P. Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia : protocol for a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Trials* 2021; 22(1) : 804.
15. Johnson JW, Kotermanski SE. Mechanism of action of memantine. *Curr Opin Pharmacol*. 2006; 6(1) : 61-67.
16. Driver C, Jackson TNW, Lagopoulos J, Hermens D. Molecular mechanisms underlying the N-methyl-D-aspartate receptor antagonists : highlighting their potential for transdiagnostic therapeutics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2022; 119 : 110609.
17. Pyke TL, Osmotherly PG, Baines S. Measuring glutamate levels in the brains of fibromyalgia patients and a potential role for glutamate patients and a potential rôle for glutamate in the pathophysiology of fibromyalgia symptoms : a systematic review. *Clin J Pain*. 2017; 33(10) : 944-954.
18. Littlejohn G, Guymier E. Modulation of NMDA receptor activity in fibromyalgia. *Biomedicines*. 2017; 5(2) : 15.
19. Olivan-Blazquez B, Herrera-Mercadal P, Puebla-Guedea M, Perez-Yus M, Andres E, Fayed N et al. Efficacy of memantine in the treatment of fibromyalgia : a double-blind, randomised, controlled trial with 6-month follow-up. *Pain*. 2014; 155(12) : 2577-2525.
20. Wu HM, Tzeng NS, Qian L, Wei SJ, Hu X, Chen SH, et al. Novel neuroprotective mechanisms of memantine : increase in neurotrophic factor release from astroglia and anti-inflammation by preventing microglial activation. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34(10) : 2344-2357.
21. Svensson M, Lexell J, Deierborg T. Effects of physical exercises on neuroinflammation, neuroplasticity, neurodegeneration and behavior : what we can learn from animal models in clinical settings. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015; 29(6) : 577-589.
22. Almeida C, DeMaman A, Kusuda R, Cadetti F, Ravanelli MA, Queiroz A, et al. Exercise therapy normalizes BDNF upregulation and glial hyperactivity in a mouse model of neuropathic pain. *Pain*. 2015; 156(3) : 504-513.

CORRESPONDANCE

Pr Etienne Masquelier
Centre multidisciplinaire de la Douleur Chronique
Service de Médecine Physique
CHU UCL Namur – site Godinne
Avenue Dr G. Thérasse, 1
5530 Yvoir
Tel. : 081/42.35.90
etienne.masquelier@chuclnamur.uclouvain.be

Quels sont les différents virus dans le cadre du cycle viral ?

Benoît Kabamba Mukadi

What are the different viruses in the viral cycle?

The virus is essentially a genetic code carried by nucleic acid, DNA or RNA. The viral structure must enable this genetic code to be preserved, addressed to a cell and multiplied within it. Viruses are classified on the basis of a number of structural and genetic characteristics. In particular, the Baltimore classification is based on the type of nucleic acid, DNA or RNA, and the ability to transcribe RNA back into DNA. The type of capsid and the presence of envelope (enveloped viruses >< naked viruses) are other elements of classification.

The infection cycle of a cell by a virus generally comprises several phases: (1) attachment of the virus to cell receptor(s), (2) penetration of the virus into the target cell via several mechanisms, depending on whether it is an enveloped or naked virus, (3) decapsulation, which enables the release of viral nucleic acid, (4) expression of viral genes and viral replication, which consists of transcribing, replicating and translating the genetic information, replicate and translate genetic information, with mutations occurring more frequently in RNA viruses, which use their own RNA-dependent polymerases devoid of corrective mechanisms (3'-5' exonuclease activity), (5) assembly and release of virions capable of spreading infection to other cells. In the case of enveloped viruses, this involves budding on the cell's inner or outer membranes.

Studying the viral cycle helps us to understand pathophysiology, to identify possible targets for antiviral treatment or vaccination, and to identify diagnostic markers.

Some examples are given, including the human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus, hepatitis C virus and influenza virus.

KEYWORDS

Viral cycle, replication, RNA viruses, DNA viruses, virus classification, antivirals

Le virus est essentiellement un code génétique porté par l'acide nucléique, ADN ou ARN. La structure virale doit permettre à ce code génétique de se conserver, d'être adressé à une cellule et de s'y multiplier. Les virus sont classifiés sur base d'un certain nombre de caractères structuraux et génétiques, notamment la classification de Baltimore se base sur le type d'acide nucléique, ADN ou ARN et la capacité de rétro-transcrire l'ARN en ADN. Le type de capside et la présence d'enveloppe (virus enveloppés >< virus nus) sont d'autres éléments de classification.

Le cycle d'infection d'une cellule par un virus comprend en général plusieurs phases (1) l'attachement du virus aux récepteur(s) cellulaire(s), (2) la pénétration du virus dans la cellule cible via plusieurs mécanismes selon que c'est un virus enveloppé ou nu, (3) la décapsulation qui permet la libération de l'acide nucléique viral, (4) l'expression des gènes viraux et la réplication virale qui consiste à transcrire, répliquer et traduire l'information génétique, avec une survenue des mutations de façon plus fréquente chez les virus à ARN qui utilisent leurs propres polymérases ARN-dépendante dépourvues de mécanismes correcteurs (activité exonuclease 3'-5'), (5) l'assemblage et la libération des virions capables de propager l'infection à d'autres cellules. Dans le cas des virus à enveloppe, cela implique un bourgeonnement au niveau des membranes internes ou externes de la cellule.

L'étude du cycle viral permet de comprendre la physiopathologie, de rechercher les cibles possibles pour un traitement antiviral ou une vaccination ainsi que les marqueurs diagnostiques.

Quelques exemples sont donnés, notamment pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C et le virus influenza.

STRUCTURE D'UNE PARTICULE VIRALE

Le virus est essentiellement un code génétique porté par l'acide nucléique. Tout le reste doit permettre à ce code génétique de se conserver, d'être adressé à une cellule et d'y être multiplié. L'acide nucléique (ADN ou ARN) est associé à des nucléoprotéines. Cet ensemble est entouré d'une capsid, composée de capsomères, unités protéiques identiques. L'ensemble acide nucléique-nucléoprotéines-capsid est appelé nucléocapsid. Un certain nombre de virus ne sont formés que d'une nucléocapsid, on parle de virus nus, plus résistants dans le milieu extérieur. Les autres, plus complexes, ont une enveloppe. Celle-ci est en partie issue des membranes de la cellule où le virus s'est formé. Elle est composée d'une double couche phospholipidique sous laquelle on trouve la matrice, qui lui donne sa rigidité et assure le contact entre les glycoprotéines d'enveloppe et l'intérieur du virus. Dans l'enveloppe sont ancrées des glycoprotéines du virus, avec une partie transmembranaire et une partie externe, nommés spicules ou peplomères, interagissant avec les récepteurs cellulaires.

TAXONOMIE DES VIRUS

On a subdivisé les virus sur base d'un certain nombre de caractères structurels et génétiques :

- Type d'acide nucléique : ADN ou ARN et capacité de transcrire l'ARN en ADN (rétrotranscription). L'ADN peut être monocaténaire (une seule chaîne) ou bi-caténaire (deux chaînes complémentaires) et dans certains cas être circulaire. C'est la base de la classification de Baltimore. Généralement l'ADN est bi-caténaire, la seule exception en pathologie humaine est le parvovirus qui a un ADN monocaténaire. De même, l'ARN peut être mono- ou bi-caténaire. Les virus à ARN sont généralement monocaténaires avec comme seule exception en médecine humaine le rotavirus, agent de la diarrhée, principalement chez l'enfant. L'ARN monocaténaire peut en outre être à polarité positive (il est identique à l'ARN messager),

comme par exemple le virus de la poliomyélite, ou négative (complémentaire à l'ARN messager) comme par exemple le virus de la grippe ou influenza. Il peut également être segmenté (ex. influenza et rotavirus) ou non segmenté. Certains virus ont la capacité de transcrire l'ARN en ADN grâce à une transcriptase inverse : c'est le cas du virus de l'hépatite B, un virus à ADN, mais avec un intermédiaire ARN au cours de son cycle, et des rétrovirus, qui se présentent sous forme de virus à ARN diploïde (deux copies identiques de l'ARN dans une particule virale), avec une intégration du génome viral dans les cellules sous forme d'ADN, appelé provirus.

- Présence d'une enveloppe : les virus qui possèdent une enveloppe sont en général plus sensibles à toutes sortes de facteurs extérieurs que ceux sans enveloppe. Ainsi le virus herpès est enveloppé et nécessite une transmission directe de muqueuse à muqueuse. Par contre le virus de l'hépatite A est un virus nu fort résistant : un patient peut contaminer les égouts, ensuite le virus passera par rivières et fleuves jusqu'à la mer où il pourra être concentré par des mollusques comme les huîtres et finalement causer des semaines plus tard une nouvelle infection humaine.
- Symétrie de la capsid : elle peut être icosaédrique (polyèdre délimité par 20 plans triangulaires) ou hélicoïdale. Tous les virus humains à symétrie hélicoïdale sont des virus à ARN enveloppés. Certains gros virus comme les poxvirus ont une structure plus complexe.
- Actuellement, on utilise également d'autres caractéristiques dans la taxonomie des virus, entre autres le degré de similitude du code génétique.

On classe les virus en familles (-viridae), parfois divisées en sous-familles (-virinae), divisées ensuite en genres (-virus). Certaines familles sont regroupées en ordres (-viraes). Les différents virus sont parfois divisés en différents sérotypes sur base de leurs caractéristiques antigéniques, ou en génogroupes et génotypes, lorsque la division se fait sur base de la similitude génomique.

Exemple	Acide nucléique	Enveloppe
Parvovirus	ADN monocaténaire	-
Adénovirus	ADN bi-caténaire	-
Herpès simplex	ADN bi-caténaire	+
Poliomyélite	ARN monocaténaire (+)	-
Rotavirus	ARN bi-cat. segmenté	-
Influenza	ARN mono-cat. segmenté (-)	+
VIH	ARN mono-cat. diploïde (+)	+

CYCLE DE RÉPLICATION DES VIRUS

Il y a presque autant de systèmes de réplication qu'il y a de virus. Le cycle viral comprend une séquence complexe de processus propres à chaque système hôte-virus, mais on peut distinguer plusieurs phases.

- **L'attachement** : pour cela il faut que les glycoprotéines spécifiques à la surface du virus enveloppé ou les protéines de la capsid reconnaissent le ou les récepteur(s) cellulaire(s).
- **La pénétration** : la cellule possède plusieurs mécanismes pour faire entrer le virus ou son génome dans le cytoplasme. Les virus peuvent pénétrer dans la cellule à la suite de la fusion des enveloppes cellulaire (externe ou de vacuole) et virale (virus enveloppés) ou via la vacuole d'endocytose (virus enveloppés et virus nus).
- **La décapsidation** : après la pénétration du virus dans la cellule, les structures externes du virus sont enlevées pour laisser à nu l'acide nucléique. Certains virus nus ne pénètrent pas dans la cellule, mais injectent directement leur génome dans le cytoplasme, comme les picornavirus (entérovirus, poliovirus, rhinovirus, virus de l'hépatite A).
- **Réplication** : au cours de cette étape le virus doit transcrire, répliquer et traduire son information génétique. Il est soumis à des contraintes imposées par la cellule. Les virus à ADN dont la transcription et la réplication ont lieu dans le noyau peuvent utiliser certaines enzymes cellulaires. Dans d'autres cas des enzymes proprement virales sont nécessaires, notamment pour les virus à ARN. De façon générale, les polymérases ARN-dépendantes propres aux virus à ARN n'ont pas de mécanismes correcteurs (activité exonucléase 3'-5') à la différence des polymérases ADN-dépendantes qui doivent assurer la pérennité du code génétique, ceci conduit à la survenue des mutations de façon plus fréquente chez les virus à ARN.
- **Le virus doit utiliser la machinerie cellulaire de synthèse protéique pour traduire ses ARN messagers.** Un ARN messager (mARN) peut être synthétisé pour chaque gène ou un grand mARN code pour une polyprotéine qui sera ensuite clivée par des protéases cellulaires ou virales.
- **Assemblage des virions** : les protéines structurales et l'acide nucléique sont assemblés pour former des nouvelles nucléocapsides dont certains contiennent en outre une enzyme.
- **Libération des virions** : les virus enveloppés vont bourgeonner au niveau des membranes internes ou externes de la cellule tandis que les virus nus vont lyser la cellule hôte.

L'étude du cycle viral est importante car elle permet de rechercher les cibles possibles pour un traitement anti-viral. Ainsi on a pu développer des médicaments actifs contre le VIH en s'attaquant à la phase d'entrée (anti-CCR5, gp41), à des enzymes nécessaires à sa réplication (la transcriptase inverse), à sa maturation (la protéase) ou à l'intégration de son génome (intégrase). Le récepteur de chimiokines CCR5 est utilisé par le VIH-1 comme corécepteur pour pénétrer dans les cellules. Les porteurs homozygotes de la mutation CCR5Δ32 sont naturellement résistants au VIH-1 car la délétion de 32 paires de bases dans le gène de CCR5 conduit à la production d'une protéine tronquée qui va se dégrader, empêchant ainsi le virus de pénétrer dans les cellules cibles.

Au cours du cycle du virus de l'hépatite B, l'ADN du virus sera transformé en un intermédiaire ARN par la polymérase qui donnera ensuite lieu à l'ADN viral sens négatif. Ce pas de transcription inverse le rapproche des rétrovirus, c'est ainsi que certains médicaments (Tenofovir, Lamivudine, Emtricitabine) sont utilisés pour traiter le SIDA et l'hépatite B.

Lors du cycle du virus de l'hépatite C, l'ARN viral va servir d'une part de matrice pour la réplication du génome viral par l'ARN polymérase ARN dépendante du HCV (la protéine NS5B et son cofacteur NS5A) en passant par un ARN sens négatif intermédiaire servant à la production de plusieurs brins d'ARN génomique sens positif. D'autre part, l'ARN du HCV libéré dans le cytoplasme va être directement traduit en une polyprotéine qui sera clivée par la suite en dix protéines essentielles à sa réplication. Cette étape de maturation de la polyprotéine est assurée par différents types de protéases, dont la sérine protéase virale NS3 associée à son cofacteur NS4A qui clivent certaines jonctions. L'encapsidation se fait au niveau de réticulum endoplasmique où s'enveloppent les particules virales néoformées par bourgeonnement. Les nouveaux virions souvent associés aux lipoprotéines, sont excrétés par exocytose à la membrane cellulaire. Le traitement de l'hépatite C vise l'éradication complète de l'infection. Plusieurs classes d'antiviraux à action directe ((DAA) contre l'hépatite C ont été développées, la classe des inhibiteurs de la protéase NS3 (nom avec suffixe PREVIR), les inhibiteurs de la polymérase virale NS5B (nom avec suffixe BUVIR), comme le Sofosbuvir (Sovaldi®) et les inhibiteurs du cofacteur NS5A (nom avec suffixe ASVIR).

Les virus influenza qui appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae*, sont des virus à ARN monocaténaire, à polarité négative, segmenté. Pour le traitement de la grippe, on utilise principalement les inhibiteurs de la neuraminidase, enzyme virale intervenant à la fin du cycle viral en favorisant la libération des virions néoformés, principalement l'oseltamivir (Tamiflu®) (oral), mais aussi le zanamivir (Relenza®) (par inhalation) qui a été retiré du marché en Belgique.

RÉFÉRENCES

1. Howley PM, Knipe DM, Whelan S. *Fields Virology*, 7th edition (2 volumes), Wolters Kluwer 2020.
2. Dimmock N.J, Easton A.J, Leppard K.N. *Introduction to Modern Virology*, 7th Edition, Wiley-Blackwell 2016.
3. Huraux J.-M., Nicolas J.-C., Agut H., Peigue-Lafeuille H. *Traité de Virologie Médicale*. Estem De Boeck Diffusion 2003.
4. Jones P.E, Pérez-Segura C, Bryer A.J, Perilla J.R, Hadden-Perilla J.A. Molecular dynamics of the viral life cycle: progress and prospects. *Curr Opin Virol*. 2021 Oct;50:128-138. doi: 10.1016/j.coviro.2021.08.003. Epub 2021 Aug 28.
5. Noguchi E, Gadaleta M.A. Cell Cycle Regulation During Viral Infection. *Cell Cycle Control*. 2014; 1170: 165–227. doi: 10.1007/978-1-4939-0888-2_10
6. Mystère sur l'origine de la sélection du génotype CCR5Δ32, protecteur contre le virus de l'immunodéficience humaine
7. Janvier S, Heveker N. Mystery upon the origin for the selection of AIDS-protective CCR5Δ32. *Med Sci*. 2005; 21 (6-7): 577–579.
8. www.virologie-uclouvain.be

CORRESPONDANCE

Pr Benoît Kabamba Mukadi, PharmD, PhD
Cliniques universitaires Saint-Luc
Microbiologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
Pôle de Microbiologie Médicale, IREC/UCLouvain

Rappel de quelques principes du diagnostic virologique

Anaïs Scohy

A reminder of some principles of viral diagnosis

Appropriate laboratory diagnosis is crucial to ensure optimal patient care. With tremendous progress being made in diagnostic techniques and the diversity of commercial products currently available, the major challenge lies in the judicious selection of tests to perform to meet a clearly established medical objective. It is therefore essential to be aware of the advantages and limitations of the different diagnostic approaches, in order to target the tests to be used as effectively as possible and to ensure that they are correctly interpreted in the light of the medical context.

KEYWORDS

Viral infections, serological tests, molecular assays

Un diagnostic de laboratoire approprié est crucial pour assurer une prise charge optimale du patient. Face à la diversité des techniques de diagnostic et produits commerciaux actuellement disponibles, l'enjeu majeur réside dans la sélection judicieuse de tests à utiliser pour répondre à une question médicale clairement établie. Il est donc essentiel d'être conscient des intérêts et limites des différentes approches du diagnostic virologique afin d'une part de cibler au mieux les tests à mettre en œuvre et d'autre part d'en assurer la bonne interprétation en fonction du contexte médical.

INTRODUCTION

Ayant considérablement évolué ces dernières décennies, les examens virologiques font désormais partie intégrante du diagnostic médical. Suite à cet essor considérable dans la diversité des techniques de diagnostic et produits commerciaux actuellement disponibles, l'enjeu majeur réside dans la sélection judicieuse des tests à utiliser pour répondre à un objectif médical clairement établi. La phase pré-analytique liée au recueil de l'échantillon le plus adéquat ainsi qu'à sa conservation avant analyse, de même que la phase post-analytique de validation technique et biologique et d'interprétation des résultats sont également des étapes essentielles. Sans prétendre à une quelconque exhaustivité, cet article vise à rappeler quelques grands principes du diagnostic virologique.

INDICATIONS DU DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

Toute demande d'examen virologique doit avoir pour but de répondre à une question médicale clairement identifiée. A l'échelle du patient, le diagnostic virologique peut permettre l'établissement du diagnostic d'une infection aiguë, chronique, ou guérie, le suivi d'une infection (traitée ou non) ou encore la détermination du statut immunitaire. A l'échelle de la collectivité, le diagnostic virologique peut présenter un intérêt épidémiologique et s'avérer utile dans la gestion de certaines épidémies, dans le monitoring de la prévalence et de l'incidence de certains pathogènes ou encore pour le suivi des couvertures vaccinales. Le diagnostic virologique s'insère donc dans une démarche diagnostique, pronostique, thérapeutique, mais également préventive et épidémiologique.

ASPECTS PRÉ-ANALYTIQUES

Un diagnostic virologique fiable nécessite des prélèvements biologiques adéquats et de qualité. Les prélèvements à réaliser dépendront de la situation clinique, de l'éventuel diagnostic différentiel en cas d'infection aiguë, des analyses demandées en conséquence et des spécificités du laboratoire. Un prélèvement à visée diagnostique devra être effectué au début du processus infectieux, idéalement avant l'administration d'un éventuel traitement antiviral. En cas de contagion, les prélèvements visant à mettre en évidence une infection aiguë devront tenir compte de la période d'incubation propre à chaque pathogène. Pour les analyses sérologiques, les IgM ne devraient être demandées que durant le premier mois, idéalement la première semaine, suivant le début des symptômes. En cas de négativité de la sérologie et de forte suspicion clinique, un contrôle sérologique des IgM peut être réalisé une semaine plus tard. Pour étudier une éventuelle séroconversion des IgG sur une paire d'échantillons, le premier sérum doit idéalement être prélevé dans la première semaine suivant le début des symptômes et le second sérum doit être prélevé 10 à 28 jours plus tard. Le sérum peut être transmis au laboratoire à température ambiante, même si un transport réfrigéré (4°C) est préférable. Pour ce qui est du diagnostic réalisé par les approches directes détaillées ci-après, les prélèvements utilisés sont très variables et dépendront des symptômes observés et des sites de multiplication et d'excrétion du virus suspecté. En pratique, les frottis et biopsies seront mis préférentiellement dans un milieu de transport viral préservant le génome viral, l'infectivité virale et contenant notamment des antimicrobiens destinés à prévenir la croissance de bactéries ou champignons. Les autres prélèvements (selles, expectorations, urines,...) seront collectés dans un pot stérile. L'acheminement au laboratoire des échantillons destinés au diagnostic direct doit être rapide et de préférence réfrigéré. Si l'acheminement au laboratoire est retardé de plusieurs jours, l'échantillon doit être congelé. Pour les recherches et éventuelles quantifications du génome viral réalisées sur sang, celui-ci devra être prélevé sur un anticoagulant, à l'exception de l'héparine, et transmis rapidement au laboratoire (1,2).

ASPECTS ANALYTIQUES ET POST-ANALYTIQUES

Les techniques de laboratoire permettant le diagnostic biologique des maladies infectieuses ont fortement évolué durant les dernières décennies. On distingue classiquement deux grandes approches en pratique courante pour le diagnostic virologique : les approches dites directes, basées sur la détection du virus ou de l'un de ses constituants, et les approches dites indirectes, basées sur la détection d'anticorps. L'une ne devant pas être considérée comme meilleure que l'autre, le choix de l'approche

diagnostique dépendra de la question médicale posée ou de l'infection virale que l'on cherche à diagnostiquer, mais également de facteurs propres au patient tels que son statut immunitaire ou encore son âge. Dans certains cas, ces deux approches s'avèrent complémentaires.

APPROCHES INDIRECTES

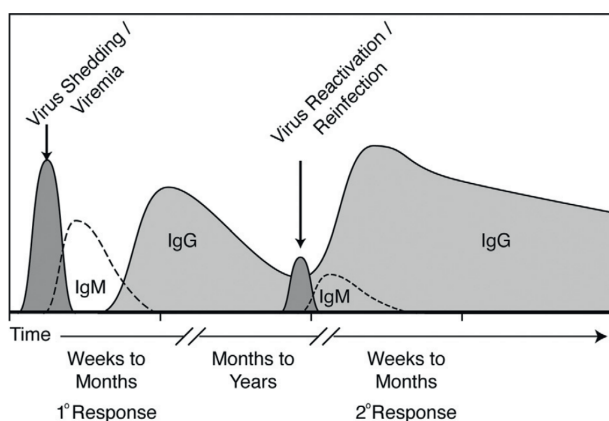
Le diagnostic indirect en virologie sert à rechercher des anticorps spécifiques synthétisés par l'hôte en réponse à une vaccination ou une infection virale aiguë, chronique, latente ou guérie. Bien que généralement recherchés dans le sérum, ces anticorps peuvent dans certains cas être recherchés dans d'autres matrices telles que la salive, le liquide céphalo-rachidien ou encore l'humeur aqueuse. La détection des anticorps peut cibler les anticorps totaux ou être spécifique d'un isotype (IgG, IgM ou IgA). Elle peut également être qualitative ou quantitative. La technique classique de quantification est la titration. Le sérum est dilué de façon sériée, puis chaque dilution est testée. Le titre correspond à l'inverse de la dilution la plus forte présentant encore une réaction positive. Avec les techniques plus récentes, le dosage des anticorps s'effectue par techniques de type ELISA en utilisant une droite de calibration. Les résultats sont alors exprimés en unités internationales (UI) si un standard international existe, à défaut en unités arbitraires (UA).

Historiquement, la détection des anticorps associés aux maladies infectieuses se faisait par le biais de techniques utilisant la réactivité fonctionnelle entre anticorps et antigènes pour produire un signal détectable. Parmi ces techniques, on retrouve notamment les réactions d'agglutination, d'inhibition de l'hémagglutination, de fixation du complément, ou encore la séroneutralisation. Si dans certains cas ces techniques plus anciennes gardent tout leur intérêt, leur caractère chronophage et fastidieux, leur manque de standardisation et de spécificité ainsi que le fait que ces techniques ne distinguent pas l'isotype des anticorps, sont autant de caractéristiques qui ont fait abandonner l'utilisation de ces techniques en pratique courante, au profit des techniques immuno-enzymatiques. Plus sensibles, standardisables et automatisables, ces dernières ont véritablement révolutionné la sérologie infectieuse.

En termes d'interprétation des résultats sérologiques, la présence d'anticorps permet d'affirmer un état d'immunité, naturelle ou vaccinale, vis-à-vis du pathogène. À côté de la détermination du statut immunitaire, la sérologie peut s'avérer utile dans le diagnostic d'une infection récente. Ce dernier peut toutefois s'avérer plus difficile et l'interprétation des résultats doit tenir compte à la fois de facteurs propres à l'infection virale mais également de facteurs propres au patient. Ce sont en général les anticorps d'isotype IgM qui feront leur apparition en premier, suivis quelques jours plus tard des anticorps d'isotype IgG (Figure

1). La mise en évidence d'une séroconversion (passage d'une sérologie négative à une sérologie positive) en IgG spécifiques sur deux sérums prélevés à 10-15 jours d'intervalle est la preuve la plus solide d'une infection récente. Une augmentation significative (x4) du titre d'IgG spécifiques sur deux sérums prélevés sur le même intervalle peut également suggérer une infection récente (1,2). L'interprétation de la présence d'anticorps spécifiques de type IgM est quant à elle plus délicate. En effet, si leur présence peut signer une primo-infection récente, ces IgM peuvent également, de manière inconstante, être présentes en cas d'infection non primaire, c'est-à-dire en cas de réactivation ou de réinfection. Ces IgM peuvent être fugaces ou persister pendant des semaines, voire des années, ce qui peut être parfois observé après infection ou vaccination rubéolique par exemple (3). Aussi, des réactions faussement positives des IgM peuvent s'observer notamment en cas de réaction croisée avec d'autres IgM ou encore lors d'une activation polyclonale non spécifique du système immunitaire, observée par exemple suite à une mononucléose infectieuse due au virus d'Epstein-Barr (EBV) (4). Dans certaines situations, le recours à d'autres techniques, telles que les techniques d'immuno-empreintes (western blot ou immuno-blot) peut s'avérer nécessaire afin de déterminer un profil d'anticorps et préciser la réponse contre différents types d'antigènes viraux. Ces techniques reposent sur l'utilisation de bandelettes sur lesquelles sont fixées des protéines virales. Le recours à ces tests se fera généralement en seconde intention pour confirmer ou non un premier test de dépistage positif, par exemple pour une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ou pour permettre la datation d'une infection. Cette dernière peut également se faire par la mesure de l'avidité. Cette mesure de l'affinité fonctionnelle des IgG permet de faire la distinction entre une infection récente (avidité faible, avec augmentation significative objectivée sur un second sérum prélevé 10-15 jours plus tard) d'une infection ancienne (avidité élevée), notamment pour la rubéole et le cytomégalo-virus (5,6).

FIGURE 1. RÉPONSE IMMUNITAIRE CLASSIQUE À LA SUITE D'UNE INFECTION VIRALE (2)



Les avantages de cette approche diagnostique indirecte résident principalement dans la simplicité de collecte du prélèvement et de sa conservation, dans la rapidité d'obtention des résultats grâce aux techniques automatisables, et dans le faible coût. La sérologie peut en outre être une aide précieuse pour le diagnostic d'infections causées par des pathogènes difficilement cultivables ou identifiables par techniques moléculaires. En revanche, plusieurs limites sont à prendre en considération. Premièrement, il existe une fenêtre sérologique, c'est-à-dire un délai nécessaire à l'apparition des anticorps après une infection. La durée de cette fenêtre sérologique varie selon le virus infectant et la capacité du système immunitaire de l'hôte infecté. Cela implique qu'un prélèvement trop précoce peut conduire à une sérologie négative. Deuxièmement, dans certaines populations, l'interprétation des résultats sérologiques est complexe et doit se faire avec prudence. C'est le cas notamment des patients transplantés ou ayant reçu des dérivés sanguins ou des immunoglobulines et chez qui un transfert passif d'anticorps peut être observé (7). C'est le cas également des nouveau-nés chez qui la présence d'IgG peut résulter du passage transplacentaire des anticorps maternels. Chez le patient immunodéprimé, le diagnostic sérologique peut manquer de fiabilité. Troisièmement, la sérologie ne permet pas le diagnostic des réinfections ou réactivations virales car ces infections non primaires ne s'accompagnent pas systématiquement d'une augmentation significative du taux d'IgG ou de la présence d'IgM. Comme évoqué précédemment, des réactions croisées ou une activation polyclonale du système immunitaire peuvent être à l'origine de réactions faussement positives (4,8). Enfin, il est important de souligner la variabilité importante des dosages en sérologie infectieuse, rendant impossible la comparaison des résultats quantitatifs obtenus au départ de tests différents. En effet, l'analyte mesuré dépend d'une multitude de paramètres liés au design du test tel que l'antigène utilisé, l'isotype d'anticorps mesuré ou encore le mode de détection. Cette diversité rend difficile la comparaison de résultats obtenus par des méthodes différentes (9).

APPROCHES DIRECTES

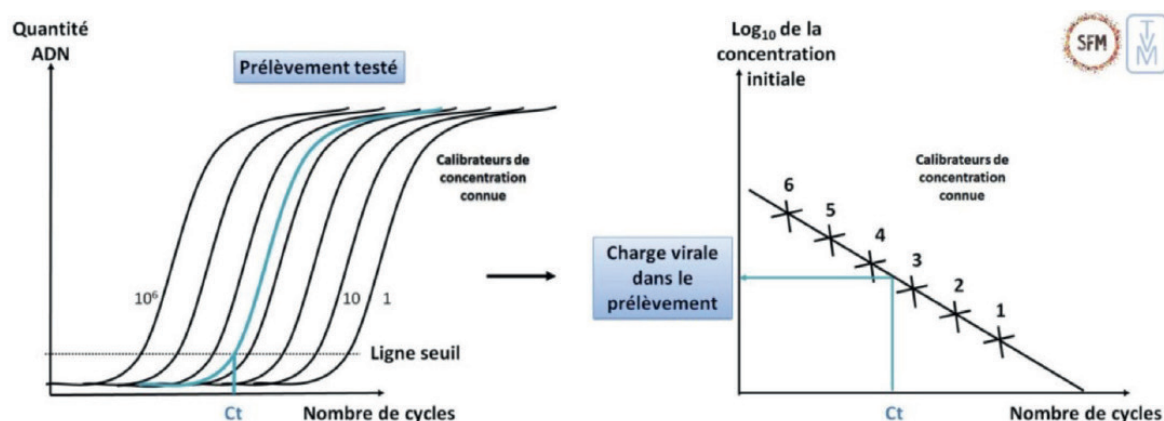
Les approches directes reposent sur la mise en évidence du virus ou de l'un de ses composants. L'isolement viral a pour but d'entraîner la multiplication du virus dans une culture cellulaire *in vitro*. Cette multiplication virale entraîne une altération de la culture cellulaire, appelée effet cytopathogène. En fonction du type de cellule sur lequel le virus s'est multiplié, du délai d'apparition ainsi que du type d'effet cytopathogène, un diagnostic probabiliste du virus en cause peut être fait, et éventuellement confirmé par des tests complémentaires. Cette technique longue et fastidieuse présente toutefois l'avantage de permettre la mise en évidence de virus infectieux.

D'autres approches de diagnostic direct reposent sur la mise en évidence d'antigènes viraux, notamment par immunochromatographie ou techniques immuno-enzymatiques. Ce diagnostic direct présente l'avantage d'être rapide et peut s'appliquer à des virus difficilement cultivables. De nos jours, ces techniques sont de plus en plus remplacées par les techniques de biologie moléculaire ayant la capacité de détecter, quantifier et caractériser le génome viral. La PCR (Polymerase Chain Reaction) en temps réel est l'approche quantitative la plus utilisée. Le principe est d'amplifier spécifiquement le matériel génétique d'un virus cible présent dans un échantillon, et de déterminer le nombre de cycles d'amplification néces-

saires à l'apparition d'un signal détectable. Plus ce nombre de cycles (« Cycle threshold » (Ct)) est bas, plus il y avait de génome viral dans l'échantillon de départ, ce qui signifie que la charge virale était élevée (Figure 2). Des approches moléculaires dites « syndromiques » sont actuellement de plus en plus utilisées. Elles permettent la détection simultanée de différents pathogènes potentiellement impliqués dans une atteinte clinique précise (respiratoire, neuro-méningée ou digestive par exemple).

Outre la détection des pathogènes, les techniques moléculaires peuvent s'avérer utiles pour le génotypage et la détermination de la résistance aux antiviraux.

FIGURE 2. DÉTERMINATION DE LA CHARGE VIRALE PAR PCR EN TEMPS RÉEL (1)



L'échantillon dont on veut déterminer la charge virale et des calibrateurs de concentrations connues sont testés dans la même série. Un Ct est établi pour chaque échantillon et calibrateurs. Une droite d'étalonnage reliant le Ct à la concentration des calibrateurs est établie et permet ainsi de déterminer de façon précise la charge virale de l'échantillon d'intérêt.

CONCLUSIONS

Le diagnostic virologique fait désormais partie intégrante du diagnostic médical. L'essor constant de nouveaux tests complexifie l'identification de la meilleure stratégie diagnostique à mettre en œuvre pour répondre à une question médicale précise. Ce choix doit se faire en intégrant les données cliniques, mais également les caractéristiques et limites de chaque test de laboratoire. Une collaboration étroite entre clinicien et biologiste est cruciale pour optimiser la qualité, la fiabilité et l'interprétation des résultats virologiques.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- La demande d'examens virologiques doit répondre à une question médicale précise
- La qualité des prélèvements et leur adéquation face au contexte clinique sont indispensables pour un diagnostic virologique fiable
- Chaque approche diagnostique (directe et indirecte) a ses limitations qu'il ne faut pas méconnaître
- La collaboration entre clinicien et biologiste est primordiale pour la sélection des meilleures stratégies diagnostiques et l'interprétation correcte des résultats

RÉFÉRENCES

1. Burrel S, Boutolleau D, Mourez T, Rodriguez C, Pillet S. Examens virologiques en pratique médicale. In: *Traité de Virologie Médicale: Société Française de Microbiologie*. 2^e édition. 2019. p. 121-45.
2. Peaper DR, Landry ML. Laboratory diagnosis of viral infection. *Handb Clin Neurol*. 2014;123:123-47.
3. Best JM, O'Shea S, Tipples G, Davies N, Al-Khusaiby SM, Krause A, et al. Interpretation of rubella serology in pregnancy—pitfalls and problems. *BMJ*. 20 juill 2002;325(7356):147-8.
4. Thomas HJ, Barrett E, Hesketh LM, Wynne A, Morgan-Capner P. Simultaneous IgM reactivity by EIA against more than one virus in measles, parvovirus B19 and rubella infection. *J Clin Virol*. 1 oct 1999;14(2):107-18.
5. Böttiger B, Jensen IP. Maturation of rubella IgG avidity over time after acute rubella infection. *Clin Diag Virol*. 1 août 1997;8(2):105-11.
6. Lazzarotto T, Spezzacatena P, Pradelli P, Abate DA, Varani S, Landini MP. Avidity of immunoglobulin G directed against human cytomegalovirus during primary and secondary infections in immunocompetent and immunocompromised subjects. *Clin Diagn Lab Immunol*. juill 1997;4(4):469-73.
7. Hanson KE, Gabriel N, Mchardy I, Hoffmann W, Cohen SH, Couturier MR, et al. Impact of IVIG therapy on serologic testing for infectious diseases. *Diagn Microbiol Infect Dis*. févr 2020;96(2):114952.
8. Woods CR. False-Positive Results for Immunoglobulin M Serologic Results: Explanations and Examples. *J Ped Infect Dis Soc*. 1 mars 2013;2(1):87-90.
9. Dimech W. The Standardization and Control of Serology and Nucleic Acid Testing for Infectious Diseases. *Clin Microbiol Rev*. 15 déc 2021;34(4):e0003521.

CORRESPONDANCE

M^{me} Anaïs Scohy
Cliniques universitaires Saint-Luc
Département des laboratoires cliniques
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

Ces maladies qui sont de retour

Laurence Bamps

These diseases are back

Whether linked to changes in vaccine policy or compliance, climate change or the intensification of population movements (travel, migration), certain infectious diseases whose incidence had fallen sharply at the end of the 20th century have recently resurfaced. Using a few examples, and focusing in particular on certain notifiable diseases, this presentation will review the main clinical features of these diseases, which are or could be back, when to think about them, and how to manage and prevent them.

KEYWORDS

Measles, mumps, rubella, diphtheria, notifiable infectious diseases

Que ce soit en lien avec les modifications en termes de politique ou de compliance vaccinales, avec les changements climatiques ou encore l'intensification des mouvements de population (voyages, migration), certaines maladies infectieuses dont l'incidence avait pourtant fortement décliné à la fin du 20^e siècle connaissent dernièrement des recrudescences. Cet exposé vise, à travers quelques exemples, et en mettant un accent particulier sur certaines maladies à déclaration obligatoire, à rappeler les principales caractéristiques cliniques de ces maladies qui sont ou pourraient être de retour, quand y penser, et comment les prendre en charge et les prévenir.

ROUGEOLE

La rougeole est une maladie virale (*Morbillivirus*, famille des *Paramyxoviridae*) extrêmement contagieuse. Son réservoir est strictement humain, sa transmission se fait par contact ou aérosolisation des sécrétions respiratoires, et elle se caractérise par une haute pathogénicité (pas de porteur sain) et un taux d'attaque supérieur à 90% chez les personnes exposées non-immunisées. En Belgique, elle se transmet principalement en hiver et au printemps.

Ses manifestations cliniques se caractérisent par une évolution en trois phases : après une incubation de 10 jours en moyenne, survient la phase catarrhale marquée pendant 2 à 5 jours par une fièvre accompagnée de rhinite, conjonctivite et toux sèche ; l'on peut observer de façon fugace des taches de Koplik sur la muqueuse orale (typiquement sur la face interne des joues). Ensuite vient la phase d'éruption maculopapuleuse, caractérisée par son aspect en carte géographique (maculopapules confluentes au contour bien délimité, entourées de peau saine) qui apparaît derrière les oreilles puis au niveau du visage, et s'étend progressivement vers le tronc puis les extrémités. La fièvre est alors plus élevée. L'éruption disparaît en 5 à 6 jours. L'infection peut mener à des complications telles

que des bronchopneumonies, otites, laryngo-trachéites, ou encore plus rarement des encéphalites aiguës. La panencéphalite sclérosante subaiguë, quant à elle, est également rare et survient plusieurs années après l'infection. Parmi les populations les plus vulnérables vis-à-vis des complications, citons les enfants en bas-âge, les adultes de plus de 20 ans, les immunodéprimés et les femmes enceintes. La mortalité globale est inférieure à 0.1% dans les pays industrialisés.

Le diagnostic repose dans un premier temps sur la reconnaissance des signes cliniques, car tout cas suspecté doit être déclaré (obligatoire) sans tarder afin d'enrayer la chaîne de transmission du virus. Il sera ensuite confirmé à l'aide de méthodes sérologiques dans le sang (IgM positives à partir de 3 jours après l'apparition de l'éruption, IgG 7 jours après l'éruption) ou la salive (IgM), une PCR doit également être réalisée sur un frottis salivaire. Ces prélèvements sont à envoyer dès que possible au centre national de référence (Sciensano).

La période de haute contagiosité s'étend de 5 jours avant à 5 jours après l'apparition de l'éruption cutanée. Il

conviendra d'isoler le patient et d'identifier ses contacts. Aucun traitement antiviral n'est possible ; la stratégie reposera donc essentiellement sur des soins supportifs et des mesures préventives des cas secondaires chez les contacts non-immunisés. Une vaccination prophylactique post-exposition peut être réalisée dans les 72 heures suivant le contact. En cas de contre-indication au vaccin vivant, il existe théoriquement une possibilité d'administrer des gammaglobulines spécifiques chez les groupes à risque (nourrissons < 6 mois, femmes enceintes, immunodéprimés) ; ces dernières ne sont cependant pas disponibles en Belgique, et l'usage d'immunoglobulines polyvalentes à cet effet n'est pas remboursé.

L'immunité contre la rougeole, aussi bien naturelle que vaccinale, persiste à vie. Les personnes nées avant 1970, au vu des données épidémiologiques, sont considérées comme naturellement immunisées. Le vaccin actuellement utilisé (RRO pour Rougeole, Rubéole et Oreillons, vaccin vivant atténué) a été introduit en Belgique en 1985. Le schéma actuel consiste en une première dose à 12 mois, et une 2^e dose entre 7 et 8 ans (auparavant entre 10 et 13 ans, jusqu'en 2019). Si la couverture vaccinale est estimée à plus de 96% pour la première dose en Belgique, pour la 2^e dose, la couverture est nettement insuffisante (estimée à 89.2% en Flandre en 2020, et 75% à Bruxelles et en Wallonie en 2016) pour endiguer la propagation d'une maladie d'une telle contagiosité. Une proportion significative de la population belge née après 1970 présente donc une protection partielle voire inexistante contre la rougeole : ceci donne lieu à des résurgences épidémiques (dont les récentes épidémies majeures en 2017 et 2019). La documentation vaccinale est également problématique, en effet, plus de la moitié des cas déclarés présentent un statut vaccinal inconnu.

OREILLONS

Les oreillons sont une infection à *Myxovirus parotidis* (ou virus ourlien), de la famille des Paramyxoviridae. Comme la rougeole, son réservoir est strictement humain et la transmission se fait via aérosolisation de sécrétions respiratoires, de façon hautement contagieuse. Environ un tiers des cas sont asymptomatiques. En ce qui concerne les cas symptomatiques, après une incubation de 12 à 25 jours, suivie de rares prodromes sous forme d'un syndrome grippal, le virus occasionne le plus souvent une parotidite, une inflammation douloureuse des glandes parotides, généralement bilatérale (mais peut être unilatérale dans environ 25% des cas). L'augmentation de volume des parotides est généralement visible et palpable, parfois associée à une atteinte d'autres glandes salivaires ou à des adénopathies cervicales. La fièvre est généralement modérée, et la parotidite guérit spontanément après moins de 10 jours. D'autres complications moins fréquentes peuvent

également survenir : une orchite s'observe chez 20-30% des hommes pubères, le plus souvent unilatérale. Parmi les complications moins fréquemment décrites, citons la méningite aseptique, l'encéphalite, l'oophorite chez les femmes pubères, la pancréatite, et la surdité neurosensorielle. Les complications génitales des oreillons (orchite, oophorite) peuvent résulter en des troubles de la fertilité, avec un risque de stérilité secondaire.

Le diagnostic est le plus souvent clinique et peut être guidé également par l'exposition épidémiologique. Le diagnostic différentiel doit évidemment être évoqué, notamment celui d'une infection bactérienne en cas de parotidite unilatérale, d'une orchite ou d'une méningite. Si nécessaire, le diagnostic peut être appuyé par des techniques moléculaires (PCR sur salive, liquide céphalorachidien ou frottis nasopharyngé, qui doit être réalisé dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes). La sérologie peut également apporter des éléments en faveur du diagnostic : les IgM seront détectés dès les 3^e jour de symptômes (mais seront souvent absents chez le sujet vacciné) ; les IgG quant à eux peuvent être interprétés chez le sujet vacciné sur base de deux prélèvements sanguins prélevés à quelques semaines d'intervalle : une élévation du titre signe une infection récente.

La période de contagiosité peut débuter 6 jours avant l'apparition de la parotidite (maximale 2 jours avant) et se poursuit jusqu'à 9 jours après cette dernière. La déclaration n'est pas obligatoire, mais il est recommandé de respecter des mesures d'isolement pour au moins 5 jours après le début des symptômes.

La vaccination contre les oreillons, intégrée dans le vaccin RRO, offre une protection incomplète qui est inférieure à celle de la rougeole : le taux de protection d'un schéma à 2 doses contre l'infection est évalué à environ 88%. Parmi les hypothèses qui ont été suggérées : des échecs primaires sont possibles (<10% des patients sans réponse IgG après la vaccination) ; de même qu'une perte secondaire des IgG vaccinaux au fil des années suivant le schéma primo-vaccinal complet. Les différences observées entre les épitopes antigéniques des souches vaccinales et celles des différents génotypes observés lors des récentes épidémies d'oreillons ont également été incriminées.

Les données actuelles ne plaident toutefois pas en faveur de l'administration d'une 3^e dose de vaccin. La vaccination de contacts post-exposition n'offre pas non plus de protection vis-à-vis du développement de la maladie ou de ses complications si l'incubation est déjà en cours ; cependant, une vaccination de rattrapage peut être proposée chez les personnes connues non- ou insuffisamment vaccinées.

Si dans une population naïve, les oreillons touchent plus volontiers les enfants entre 1 et 9 ans, ce sont les jeunes adultes et les adolescents qui ont été les plus touchés dans

les récentes recrudescences épidémiques en Belgique, dans une population insuffisamment vaccinée. La promiscuité et la vie en collectivité (notamment dans les milieux scolaires ou étudiants) favorisent également la chaîne de transmission dans ces tranches d'âge.

Le traitement des oreillons est symptomatique.

RUBÉOLE

La rubéole, également appelée « 3^e maladie » ou « roséole épidémique », est une infection virale dont l'agent est le *Rubivirus*, un virus de la famille des *Togaviridae*. Son réservoir est strictement humain. Elle se transmet essentiellement par les sécrétions respiratoires (par voie aérogène ou par contact avec des mains ou surfaces souillées), mais peut également être transmise par voie transplacentaire : c'est la raison pour laquelle cette infection fait l'objet d'une surveillance et d'une attention particulières. En effet, si l'infection chez l'adulte et l'enfant est la plupart du temps banale voire asymptomatique, ses complications en cas de transmission au fœtus peuvent être dramatiques.

L'incubation dure entre 12 et 23 jours. Elle est suivie ensuite, de façon inconstante, par une éruption cutanée maculopapuleuse discrète et aspécifique qui s'étend en moins de 24 heures de la face et du cou vers le tronc, puis les membres, sans toucher les extrémités. Elle peut s'accompagner d'une fièvre (qui sera le plus souvent légère à modérée) et d'adénopathies cervicales postérieures, occipitales et rétro-auriculaires. Un énanthème sur le voile du palais peut rarement être observé. Les manifestations cliniques peuvent être discrètes et fugaces, surtout chez l'adulte, chez qui la rubéole passe fréquemment inaperçue. Le pronostic est bon et le traitement est symptomatique. La période de contagiosité s'étend de 7 jours avant l'apparition de l'éruption à 7 jours après.

Parmi les complications, rares, mentionnons des cas d'encéphalite, de polyarthrites, et de purpura thrombocytopénique immun.

Lorsqu'une femme non-immunisée développe une rubéole au cours d'une grossesse ou juste avant la grossesse, il existe un risque de transmission verticale avec complications chez le fœtus : on parle alors de rubéole congénitale. Le risque de transmission verticale, qui survient par voie hématogène lors de la phase virémique chez la mère, est le plus élevé lors du premier trimestre de grossesse. Les manifestations chez le fœtus seront également d'autant plus sévères que l'acquisition est précoce. Les conséquences de la tératogénicité du virus sont diverses et peuvent comporter une surdité neurosensorielle, des anomalies oculaires (choriorétinite, cataracte), cardiovasculaires, ou cérébrales, ainsi que des retards de croissance intra-utérins, et morts in utero. L'acquisition du

virus en première moitié de grossesse va se marquer davantage par des complications malformatives et développementales chez le fœtus, tandis qu'une infection plus tardive aura des complications davantage viscérales (hépatosplénomégalie, méningite, myocardite, pneumopathie, thrombopénie ...). Il est à noter qu'un nouveau-né ayant contracté la rubéole in utero excrètera très longtemps (plus de 6 mois) et de façon massive le virus après sa naissance.

Le caractère bénin de l'infection chez l'adulte et l'enfant ne requiert généralement pas d'analyses de laboratoire à visée diagnostique. Chez la femme enceinte, le diagnostic reposera sur la sérologie (séroconversion IgM dès 4-5 jours des premiers symptômes, puis IgG qui apparaissent rapidement après et dont les titres peuvent être suivis sur des prélèvements sériés ainsi que leur avidité), et pourra être appuyé par PCR notamment sur liquide amniotique. En cas de rubéole congénitale, le traitement repose malheureusement uniquement sur des soins supportifs et sur la gestion et le suivi des complications.

Si seule la rubéole congénitale est à déclaration obligatoire en Wallonie, à Bruxelles *a contrario*, tout cas confirmé de rubéole doit être obligatoirement déclaré. Le centre national de référence effectue également une surveillance « syndromique » systématique : tout échantillon de patient présentant une suspicion de rougeole chez qui l'analyse revient négative sera également testé pour la rubéole.

La prévention repose essentiellement sur le vaccin RRO, et contrairement à la rougeole et aux oreillons, une seule dose de vaccin est considérée comme suffisante pour conférer une immunité durable contre la rubéole – les anticorps vaccinaux peuvent toutefois décliner avec le temps chez une minorité de patients, et la 2^e dose permet de pallier les rares échecs vaccinaux de la 1^{re} dose. L'immunité naturelle persiste également à long terme.

Le KCE recommande de dépister sérologiquement (IgG) les femmes enceintes ou ayant un projet de grossesse, dont le status immun est inconnu ou incertain. Selon la situation, en l'absence d'immunité, une vaccination sera proposée (d'emblée et sous couvert d'une contraception pendant 4 semaines post-vaccin chez les femmes non-enceintes; ou dès le post-partum chez les femmes enceintes, étant donnée la contre-indication au vaccin vivant pendant la grossesse). Les professionnels de santé dont l'activité consiste à soigner des femmes enceintes (services d'obstétrique) font également l'objet d'une incitation vaccinale renforcée.

En cas d'identification et déclaration d'un cas de rubéole, la stratégie préventive consistera à identifier toutes les femmes enceintes ou susceptibles de l'être dans son entourage, et établir leur status sérologique en préconisant des mesures d'éviction du sujet-source dans l'attente

du résultat. Il n'existe pas de mesures préventives post-exposition efficaces.

L'OMS a reconnu la Belgique comme un pays ayant éliminé la rubéole depuis 2019, et le nombre de cas de rubéole signalés en Europe a fortement diminué ces dernières années. Cependant, la vigilance reste de mise, étant donnée la couverture vaccinale imparfaite conférant une vulnérabilité vis-à-vis des potentiels cas importés, et l'enjeu de santé publique majeur lié à la tératogénicité.

DIPHTÉRIE

La diphtérie est une infection bactérienne causée par un bacille à Gram positif, *Corynebacterium diphtheriae*, dont la transmission est interhumaine, ou dans une moindre mesure par les corynébactéries *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis*, qui sont des zoonoses occasionnellement pathogènes pour l'homme. La transmission se fait principalement par gouttelettes de sécrétions respiratoires supérieures, mais est également possible par contact avec la peau ou les muqueuses lésées, ou encore par l'ingestion de produits laitiers non-pasteurisés.

L'incubation dure moins de 7 jours. Le principal facteur de virulence de ces souches bactériennes est l'exotoxine diphtérique produite par les souches dites « tox+ ».

L'atteinte des voies aériennes supérieures, la plus fréquente, prend initialement la forme d'une pharyngite avec altération de l'état général, dysphagie, adénopathies cervicales et fièvre, avec développement ensuite de fausses membranes sur les amygdales et la luette. Ces pseudo-membranes ont un aspect typiquement blanchâtre à gris, sont fortement adhérentes et peuvent s'étendre jusqu'au larynx. Elles constituent alors un risque de détachement et d'obstruction des voies aériennes supérieures avec menace d'asphyxie : elles se manifestent alors sous forme de croup, qui peut être rapidement léthal et nécessiter une trachéotomie en urgence. Dans les formes sévères, l'œdème cervical accompagnant les adénopathies locorégionales peut être majeur. Il faut toutefois noter que la présentation peut être beaucoup plus aspécifique et évoquer notamment une angine streptococcique.

La circulation de l'exotoxine diphtérique peut également causer des complications systémiques sévères, notamment cardiaques (myocardite avec risque de troubles du rythme et mort subite), neurologiques (polynévrite avec risque de paralysie) ou rénales (néphrite interstitielle). Ces complications surviennent généralement à distance de plusieurs jours voire semaines du début des symptômes respiratoires.

Des infections cutanées (caractérisées par une ulcération chronique douloureuse présentant parfois des fausses membranes), génitales, oculaires, nasales ou auriculaires,

ainsi que des adénites nécrosantes sont également possibles. Des infections disséminées sont également observées chez les patients immunodéprimés, avec notamment des bactériémies, endocardites et localisations secondaires ostéoarticulaires.

Chez un patient non-traité, la période de haute contagiosité s'étend sur 2 semaines après le début des symptômes, mais elle est également suivie par une longue période de plus faible contagiosité qui peut durer plusieurs mois après la résolution des symptômes. Une antibiothérapie efficace permet d'interrompre la contagiosité après 48 heures.

Tout cas suspect de diphtérie doit impérativement être déclaré dans les 24 heures dès la moindre suspicion clinique, avec mise en place de mesures d'isolement du cas-index et de prise en charge pour lui et son entourage. De par la gravité de ses complications, la diphtérie est une urgence médicale.

Le diagnostic définitif repose sur l'identification d'une souche de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* ou *C. pseudotuberculosis* toxinogène à partir d'un échantillon clinique : il est recommandé de réaliser un frottis de gorge et un frottis naso-pharyngé (ou un frottis de plaie en cas de suspicion de diphtérie cutanée), idéalement avant l'initiation de l'antibiothérapie, pour culture, puis recherche du gène de la toxine par PCR (dont l'expression sera ensuite confirmée par un test fonctionnel au laboratoire de référence).

Le traitement du patient-index présentant une suspicion de diphtérie respiratoire devra être débuté immédiatement (macrolides ± bêta-lactame), puis ajusté selon l'antibiogramme si disponible. L'antitoxine diphtérique devra également être administrée endéans les premières 48h en cas de présence d'une souche toxino-gène. Par la suite, des frottis de contrôle réalisés respectivement à J1, J2 et J15 après la fin de l'antibiothérapie, vérifieront l'éradication du pathogène et l'absence de rechute. La vaccination sera recommandée en phase de convalescence car la maladie a un faible pouvoir immunogène.

Les contacts exposés (7 jours avant l'apparition des symptômes et jusqu'à 48h après le début de l'antibiothérapie) à un patient confirmé ou hautement suspect de diphtérie respiratoire tox+ devront eux aussi être dépistés, et traités d'emblée par antibioprophylaxie (macrolide ou éventuellement pénicilline IM) pour casser la chaîne de transmission. Le contrôle d'éradication (si portage positif) et la vaccination leur seront également proposés.

Avant l'ère vaccinale, la diphtérie était responsable d'épidémies dramatiques et d'une importante mortalité infantile dans nos contrées. La vaccination s'est généralisée en Belgique à partir de 1959, et a permis une quasi-disparition de la diphtérie dans notre pays : on ne dénombrait ces dernières années que des cas sporadiques. Comme le

démontrent pourtant les récentes recrudescences, la circulation de la bactérie persiste, et la vaccination reste capitale pour prévenir la maladie. Il est en effet difficile d'éradiquer totalement la bactérie de notre territoire car la vaccination n'empêche pas la colonisation du nasopharynx des personnes vaccinées, et un porteur sain peut être faiblement contagieux. Par ailleurs, la maladie reste endémique dans de nombreux pays du monde (dont en Europe de l'Est) et son importation régulière au gré des mouvements de population constitue un risque supplémentaire, *a fortiori* chez les personnes dont la protection vaccinale est inexistante ou incomplète.

La vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche fait partie de la vaccination de base. Pour la diphtérie,

l'immunisation repose sur une anatoxine, qui est une toxine diphtérique dénaturée. Chez l'adulte, le schéma de primo-vaccination complet nécessite 3 injections. Un rappel tous les 10 ans est nécessaire chez l'adulte pour maintenir une protection suffisante. Dans le cas d'un adulte ayant eu une primo-vaccination complète mais en l'absence de rappel depuis plus de 20 ans, il est conseillé de réaliser 2 doses de rappel à 6 mois d'intervalle.

En ce qui concerne la vaccination post-exposition ou post-infection, le schéma proposé dépendra des antécédents vaccinaux et de leur traçabilité. Cette vaccination ne sera pas nécessaire s'il est documenté que le patient a reçu un schéma de primo-vaccination complet et un rappel datant de moins de 5 ans.

RÉFÉRENCES ET OUTILS

1. <https://matra.sciensano.be/Fiches/Rougeole.pdf>
2. https://www.sciensano.be/sites/default/files/rougeole-epidemiologie-rapport_2020_2021_fr.pdf
3. Moss WJ. Measles. Lancet. 2017 Dec 2;390(10111):2490-2502.
4. https://www.sciensano.be/sites/default/files/surveillance_epidemiologique_des_oreillons-_virus_ourlien_-_2020.pdf
5. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/mumps-annual-epidemiological-report-2018>
6. <https://matra.sciensano.be/Fiches/Oreillons.pdf>
7. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/mumps-annual-epidemiological-report-2018.pdf>
8. Lam E, Rosen JB, Zucker JR. Mumps: an Update on Outbreaks, Vaccine Efficacy, and Genomic Diversity. Clin Microbiol Rev. 2020 Feb; 26;33(2).
9. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021; Issue 11. Art. No.: CD004407.
10. <https://matra.sciensano.be/Fiches/Diphtherie.pdf>
11. https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20190820_css-9503_corynebacterium_vweb.pdf
12. <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/livre-epillytrop2022.pdf>
13. Lamichhane A, Radhakrishnan S. Diphtheria. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560911/>
14. <https://www.sciensano.be/fr/biblio/plan-daction-2021-2025-comite-pour-lelimination-de-la-rougeole-et-de-la-rubeole-en-belgique>
15. Colman S, Vernelen K, China B, Van den Bossche D, Cornelissen L, Delforge ML, et al. Pitfalls of rubella serology while on the brink of elimination: evaluation of national data, Belgium, 2017. Euro Surveill. 2021;26(20).
16. <https://matra.sciensano.be/Fiches/Rubeole.pdf>
17. Winter AK, Moss WJ. Rubella. Lancet. 2022 Apr 2;399(10332):1336-1346.
18. https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE_248_assessments_and_test_during_pregnancy_Report_0.pdf

CORRESPONDANCE

Dr Laurence Bamps
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service Maladies Infectieuses
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

Nouveautés en vaccinologie

Julien De Greef

Innovations in vaccinology

Several new vaccines have recently been developed, some of which are now available on the Belgian market. This article presents an overview of new vaccines against pneumococcus, respiratory syncytial virus, influenza, shingles and dengue fever. Vaccine advances against malaria are also discussed.

KEYWORDS

Vaccination, pneumococcus, respiratory syncytial virus, influenza, shingles, dengue, malaria

Plusieurs nouveaux vaccins ont été développés récemment et certains sont désormais disponibles sur le marché belge. Cet article présente une synthèse à propos des nouveaux vaccins contre le pneumocoque, le virus respiratoire syncytial, la grippe, le zona, la dengue. Les progrès vaccinaux contre la malaria sont aussi abordés.

VACCINATION CONTRE LE PNEUMOCOQUE

Deux nouveaux vaccins conjugués (PCV) sont actuellement disponibles en prévention de l'infection à pneumocoque (conjugué 20 valent, PCV20 - Apexxnar® et conjugué 15 valent, PCV15 - Vaxneuvance®). Deux plus anciens vaccins (conjugué 13 valent, PCV13 - Prevenar 13®, et vaccin polysaccharidique non conjugué 23 valent, PPV23 - Pneumovax 23®) sont toujours disponibles, mais leur place est amenée à progressivement significativement se réduire. Le principe des vaccins conjugués est d'utiliser des composants polysaccharidiques de la capsule liés (conjugués) à des protéines, ce qui permet d'induire une réponse impliquant les lymphocytes T, qui est de manière générale à la fois plus robuste et plus durable, et induit un effet sur le portage bactérien grâce à la stimulation de l'immunité muqueuse (1). Grâce à ce dernier avantage, la vaccination offre un bénéfice à l'échelle de la population, bien qu'un phénomène de remplacement des souches couvertes par les vaccins par les souches non couvertes se produise dans une certaine mesure.

En 2021, les vaccins PCV13, PCV15, PCV20, PPV23 contenaient respectivement 34,4%, 40,3%, 66,6% et 72,1% des sérotypes provenant d'isolats issus de maladies invasives à pneumocoque chez les adultes de ≥16 ans en Belgique (2).

Les données les plus probantes quant au bénéfice de la vaccination par vaccin conjugué contre le pneumocoque

proviennent de l'étude CAPITA, dans laquelle le vaccin PCV13 offrait chez les 65 ans et plus, par rapport à un placebo, une protection de 75% contre les maladies invasives à pneumocoque des sérotypes vaccinaux, et d'environ 45% contre les pneumonies communautaires à pneumocoque des sérotypes vaccinaux (3). Concernant les nouveaux vaccins PCV15 et PCV 20, on ne dispose actuellement pas d'étude d'efficacité clinique, mais bien de données d'immunogénicité obtenues au terme d'essais de phase III. En résumé, la vaccination par le PCV15 a démontré une réponse en anticorps fonctionnels non inférieure à celle du PCV13 (pour les sérotypes communs aux deux vaccins). Lorsqu'elle était suivie du PPV23, la réponse était globalement comparable (ou supérieure, pour certains sérotypes communs) à celle du PCV13 suivi du PPV23. Pour le PCV20, comparé au schéma PCV13 suivi du PPV23 chez les plus de 60 ans, les taux d'anticorps fonctionnels étaient non inférieurs à ceux pour les sérotypes communs avec PCV13, et non inférieurs pour ceux communs avec PPV23, sauf le sérotype 8 mais pour lequel la réponse semblait tout de même bonne. Il a également été démontré que la réponse au PCV13 était inférieure chez les patients pré-vaccinés 1 à 5 ans auparavant par PPV23 par rapport à ceux pré-vaccinés par PCV13 (4).

La place de la vaccination antipneumococcique chez l'enfant ne sera pas revue dans ce paragraphe.

Chez l'adulte, la vaccination est recommandée (2) :

- I) chez les adultes à risque spécifiquement accru d'infection pneumococcique (trouble immunitaire congénital ou acquis, y compris VIH, asplénie, drépanocytose, hémoglobinopathie, fuite de liquide céphalo-rachidien, implant cochléaire)
- II) chez les adultes avec co-morbidités chroniques cardiaques, pulmonaires, hépatiques, rénales, neurologiques, diabétiques, ou chez les fumeurs.
- III) Chez les adultes de 65 ans et plus, même en bonne santé.

Les schémas de vaccination proposés en Belgique selon le patient et les antécédents de vaccination basés sur l'avis du CSS sont détaillés dans la table 1. Notons que les recommandations américaines accordent une place au vaccin PCV20 même en cas de vaccination préalable par PCV13 (5).

Les critères de remboursement de l'INAMI pour le PCV20 diffèrent cependant, puisqu'il n'est accordé aux adultes qu'entre 65 et 80 ans n'ayant pas été préalablement vaccinés (sauf PPV23) et qui en plus présentent au moins une des comorbidités mentionnées au point II). Un avantage du vaccin PCV20 est sa simplicité d'administration (une dose) et son coût inférieur aux combinaisons de vaccins conjugués puis polysaccharidiques.

TABLEAU 1. SCHÉMAS DE VACCINATION CONTRE LE PNEUMOCOQUE PROPOSÉS PAR LE CSS

Catégorie	Primovaccination	Déjà vacciné par PPV23 uniquement	Déjà vacciné par PCV13	Revaccinations
16-85 ans, risque accru	PCV20 (alternative : PCV15 puis PPV23 après ≥ 8 semaines)	PCV20 (minimum 1 an après PPV23)	PPV23 (minimum 8 semaines après PCV13) ⁱ	PPV23 tous les 5 ans
50-85 ans avec comorbidité	PCV20 (alternative : PCV15 puis PPV23 après ≥ 8 semaines)	PCV20 (minimum 1 an après PPV23)	PPV23 (minimum 8 semaines après PCV13) ⁱ	PPV23 une seule dose après 5 ans (envisager autres rappels si comorbidité grave)
65-85 ans en bonne santé	PCV20 unique (alternative : PCV15 puis PPV23 après ≥ 1 an)	PCV20 unique (minimum 1 an après PPV23)	PPV23 unique (minimum 1 an semaines après PCV13) ⁱ	Non recommandé
> 85 ans	A envisager sur base individuelle suivant schéma « 65-85 ans en bonne santé »			

ⁱ: les recommandations américaines (ACIP³) proposent (alternativement au PPV23) d'administrer le PCV20 : I) minimum 1 an après PCV13 ; ou II) en cas de vaccination préalable par PCV13 + PPV23, minimum 5 ans après le dernier vaccin (cette revaccination par PCV20 est optionnelle si le PPV23 a été reçu à 65 ans ou plus).

VACCINATION CONTRE LE RSV

Initialement surtout reconnue chez l'enfant, la morbi-mortalité induite chez l'adulte par le virus respiratoire syncytial (RSV) est de mieux en mieux connue, en particulier chez les patients fragiles (immunodéficience, maladies pulmonaires, cardiaques, rénales chroniques, diabète, obésité, patients institutionnalisés). Il a été rapporté qu'un quart à un tiers des personnes âgées infectées par le RSV devaient être hospitalisées et 5% étaient hospitalisées aux soins intensifs (6). En Belgique, l'étude du réseau hospitalier sentinelle a démontré que avant 2021, 7,3% des patients de 65 ans et plus admis pour infection respiratoire aiguë sévère étaient infectées par le RSV, avec un taux de létalité de 11,3% (7). En Europe, 92% des adultes hospitalisés pour le RSV avaient plus de 65 ans (8). Il est important de noter que la pandémie COVID et les mesures sanitaires prises en réponse ont profondément modifié l'épidémiologie et la saisonnalité du RSV (survenue de plusieurs pics,

retardés par rapport aux pics automnaux habituellement décrits), et il est difficile de prédire comment les choses évolueront.

De nombreuses années de recherche furent nécessaires à la découverte d'un vaccin efficace contre le RSV. Dans les années 1960, les premiers essais furent infructueux, avec notamment la survenue d'infections plus sévères (*vaccine enhanced disease*) lors d'essais d'un vaccin inactivé au formol (9). Finalement, c'est la compréhension de l'immunogénicité de la glycoprotéine de fusion F dans sa forme pré-fusion, plutôt que post-fusion, qui permit un bond en avant.

3 vaccins ont récemment montré des résultats favorables : le vaccin RSVPreF (Abrysvo®), le vaccin RSVPreF3 (Arexvy®) et le vaccin mRNA-1345 (produit par Moderna®). Les deux premiers sont des vaccins à sous-unité protéique recombinante, respectivement sans et avec adjuvant (même adjuvant que le Shingrix®), le troisième est un vaccin à ARNm,

sur le même principe que les vaccins COVID à ARNm. Les deux premiers ont été approuvés par l'EMA durant l'été 2023 tandis que le troisième est actuellement en cours d'évaluation par celle-ci et l'homologation pourrait intervenir fin 2023 ou début 2024. A l'heure d'écrire ces lignes, seul le vaccin Arexvy® est disponible sur le marché belge. Il s'administre en une seule injection IM. Le vaccin Abrysvo® est attendu pour mi-décembre 2023.

Les vaccins Abrysvo® et Arexvy® ont montré des efficacités vaccinales de respectivement de 67 et 83% pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures associées au RSV, chez les adultes de 60 ans et plus (10,11). Il est important de noter que ces efficacités ne peuvent être directement comparées puisque les vaccins n'ont pas été évalués directement l'un par rapport à l'autre. L'efficacité semblait encore meilleure dans ces études pour les infections définies comme sévères - mais celles-ci n'étaient pas définies comme la survenue d'une forme menant à l'hospitalisation ou la mortalité, ce qui est l'une des limitations des études. Parmi les autres limitations des études, mentionnons le fait que la majorité des patients avaient moins de 70 ans et étaient assez peu comorbides, et le fait que le suivi était limité dans le temps. De manière intéressante, pour le vaccin Arexvy®, une seconde dose un an après la première n'apportait pas de bénéfice de protection. On note une efficacité vaccinale qui semble persister lors de la seconde saison de suivi; des données à plus long terme ne sont pas encore disponibles. De plus, aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'usage des vaccins contre le RSV chez les immunodéprimés. Les études n'ont à ce jour pas montré de signal de sécurité inquiétant. Des études en conditions de vie réelle font défaut vu l'homologation récente des vaccins. Sur base des données disponibles, il a été estimé que l'administration de 1 million de doses de vaccin Arexvy® permettraient de prévenir, en deux saisons, 3190 hospitalisations et 155 décès aux USA chez les plus de 60 ans (12).

Actuellement, compte tenu de ces données limitées, tout particulièrement chez les patients fragiles, le CSS conclut que la vaccination peut être proposée sur une base individuelle aux patients à risque élevé âgés de plus de 60 ans et présentant au moins un facteur de risque d'une maladie grave due au RSV, une recommandation proche des recommandations américaines (7,12). En Grande-Bretagne, la vaccination est proposée à tous au-delà de 75 ans (13). A l'heure actuelle, aucun remboursement n'est prévu pour le vaccin.

Notons aussi que la vaccination contre le RSV suscite de l'intérêt chez la femme enceinte, pour protéger le nourrisson contre la bronchiolite. Le vaccin Abrysvo® a démontré une efficacité dans la prévention des infections sévères des voies respiratoires inférieures liées au RSV lorsqu'il était administré chez les femmes enceinte entre la 24^e et la 36^e semaine (14). Néanmoins, la place du vaccin

dans le contexte de la grossesse reste actuellement discutée, notamment parce que d'autres stratégies de prévention tels les anticorps monoclonaux ont été développées et seront prochainement disponibles, et que la place relative de l'une ou l'autre méthode de prévention est difficile à définir. A l'heure d'écrire ces lignes, le vaccin Abrysvo® n'est pas indiqué chez la femme enceinte.

VACCINATION CONTRE LA GRIPPE

En plus de la mise à jour annuelle de la composition du vaccin antigrippal en fonction des sous-types attendus selon les prévisions de l'OMS, un vaccin fortement dosé (Efluelda®) est disponible depuis la saison 2022-2023. Tout comme les vaccins classiques à dose standard, il s'agit d'un vaccin inactivé qui couvre 4 sérotypes, mais il contient une dose majorée de 60 µg d'antigène par souche de virus grippal, au lieu de 15 µg. Il faut noter que les vaccins contre la grippe de type vaccin inactivé adjuvanté, vaccin recombinant, et vaccin vivant, disponibles notamment aux USA, ne sont pas sur le marché belge.

En raison de la diminution de la réponse vaccinale avec l'âge, alors que les personnes âgées paient le plus lourd tribut à la grippe, le vaccin fortement dosé a été spécifiquement étudié chez les personnes âgées, et semble particulièrement indiqué à partir de 65 ans. Une étude cluster-randomisée a ainsi montré un bénéfice modéré mais significatif de la dose élevée par rapport à la dose standard (OR de 0,873, IC à 95% de 0,776-0,982) sur le risque d'hospitalisation pour tableau grippal ou respiratoire aigu (15). D'autres études tendent à montrer un bénéfice du vaccin fortement dosé en terme de réduction des infections et des complications chez les plus de 65 ans (16,17).

Comme les données proviennent essentiellement d'études menées chez des personnes âgées vivant en institution, il n'est actuellement remboursé par l'INAMI que pour les personnes ≥ 65 ans séjournant dans un établissement de soins résidentiel (comme par exemple maison de repos et de soins, centre de convalescence, centre de jour...). Notons enfin que le CSS n'a pas encore défini la place précise et les indications exactes de ce vaccin en Belgique (18).

VACCINATION CONTRE LE ZONA

Approuvé en mars 2018 par l'EMA, un vaccin recombinant non-vivant, avec adjuvant (Shingrix®) est disponible sur le marché belge depuis fin 2020. Il s'administre en deux doses séparées de deux mois. Un schéma accéléré (2 doses à 1 mois d'intervalle) est possible lorsque l'on souhaite offrir une protection plus rapide au patient (en particulier avant une immunodépression). Précédemment, un vaccin vivant atténué (Zostavax®) était disponible, mais son effi-

cacité était significativement moindre, et il a été retiré du marché belge.

Il faut distinguer les vaccins destinés à la prévention du zona, qui font l'objet de ce paragraphe, des vaccins développés pour la prévention de la varicelle (Varilrix® et Varivax®), qui sont des vaccins vivants atténués et sont recommandés en Belgique uniquement à l'échelle individuelle, notamment chez les sujets (adultes, femmes avec désir de grossesse, avec projet d'immunosuppression) à risque de varicelle grave et non immunisés (19). Ces derniers ne seront pas détaillés dans ce chapitre.

Le vaccin Shingrix® a été largement étudié dans les populations d'adultes immunocompétents de plus de 50 ans. Deux larges études randomisées et contrôlées regroupant près de 30.000 participants ont mis en évidence une efficacité vaccinale pour la prévention du zona de 97% à un peu plus de 3 ans chez les plus de 50 ans et de 91% chez les plus de 70 ans (20,21). Une étude de suivi à plus de 7 ans a montré un maintien d'un niveau élevé de protection, qui semblait se stabiliser et ne plus décroître au cours de la 6^e et 7^e année autour de 85%. Au total il a été calculé sur base de ces données qu'il faut vacciner 23,4 personnes pour prévenir un zona sur la période de suivi de 7 ans (22). La protection contre la névralgie post-herpétique, complication la plus fréquente du zona, a également été démontrée, mesurée aux alentours de 90% à 3 ans.

Le vaccin Shingrix® a aussi été largement étudié (immunogénicité, réactogénicité, sécurité) sur de larges cohortes de patients immunodéprimés (plusieurs études randomisées contrôlées dans les contextes d'autogreffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH), d'hémopathies malignes, de greffe rénale et de cancer solide). Toutes ces études ont démontré que le vaccin prodiguait une forte réponse immunitaire (23-26). L'une des études s'intéressait également à la réponse clinique, dans le contexte des autogreffes, et démontrait une efficacité vaccinale de près de 70% (23).

Enfin, il faut savoir que tant chez les immunocompétents que les immunodéprimés, les données de cohortes menées en conditions de vie réelle ont globalement confirmé le niveau d'efficacité démontré dans les RCT.

Le CSS recommande la vaccination par le Shingrix® pour les adultes immunocompétents de 60 ans et plus, et pour les immunodéprimés de cause médicamenteuse (y compris patients sous inhibiteurs de JAK) ou autre, âgés de 16 ans ou plus (27).

Récemment, le remboursement du Shingrix® par l'INAMI a été accordé pour les personnes âgées de 18 ans ou plus et présentant au moins une des conditions suivantes : cancer solide ou hémopathie maligne traitée endéans les 5 ans ; infection par le VIH ; antécédent de greffe d'organe ou de CSH, ou patient candidat pour une greffe.

VACCINATION CONTRE LA DENGUE

La dengue est une arbovirose pouvant parfois s'avérer sévère, dont l'incidence augmente actuellement en raison du changement climatique (28). La zone d'endémicité (Asie du Sud-Est, du Sud, Amérique latine, et également Afrique) est également en extension pour la même raison, et des cas de transmission sporadiques dans le Sud de l'Europe sont maintenant rapportés. Néanmoins, actuellement, les hospitalisations restent rares chez les voyageurs (29). Le risque de dengue sévère (fièvre hémorragique ou syndrome du choc lié à la dengue) augmente de manière nette en cas de réinfection par un autre sérotype, d'un facteur estimé entre 2 et 7, pour atteindre 2 à 4% (30). La raison en est un phénomène de *antibody-dependent enhancement* (ADE) of *disease* : une infection offre une protection à long-terme contre une réinfection par le même sérotype ; par contre, une infection par un autre sérotype induit la présence d'anticorps non-neutralisants. Ceux-ci ne neutralisent pas le virus, mais s'y fixent et forment un complexe virus-anticorps qui favorise l'entrée du virus en intracellulaire et augmente le risque de tempête cytokinique.

Un vaccin efficace (Qdenga®) a été développé contre la dengue et est approuvé par l'EMA depuis décembre 2022 et disponible en Belgique depuis mars 2023. Le vaccin Qdenga® est un vaccin vivant atténué, qui est donc contre-indiqué en cas d'immunodéficience. Il est basé sur le sérotype 2 de la dengue (DENV-2) sur lequel ont été ajoutés des gènes pour des protéines des DENV-1, DENV-3 et DENV-4. Il s'administre en deux injections séparées de 3 mois.

Le vaccin a été étudié enfants de plus de 4 ans et les adolescents et a démontré un important effet protecteur tant sur les dengues confirmées que les hospitalisations pour dengue (31,32). Néanmoins, il faut noter que l'efficacité vaccinale contre les infections était variable selon le statut sérologique pour la dengue (donc selon que l'on avait déjà été infecté préalablement), et selon le sous-type : efficacité meilleure pour les séropositifs, et pour le DENV-2 ; l'efficacité n'était pas démontrée pour DENV-4 et chez les séronégatifs pour DENV-3 (bien qu'elle ne puisse pour autant être exclue, en raison du nombre faible évalué). L'étude n'a pas montré de risque d'ADE lié à la vaccination, mais le recul étant limité, la prudence reste de mise, surtout chez les séronégatifs ; dans le cas d'un précédent vaccin contre la dengue (Dengvaxia®) – qui ne fut jamais commercialisé en Belgique – on avait démontré quelques années après sa mise sur le marché un risque majoré de dengue sévère. Chez les adultes (18-60 ans), l'efficacité de Qdenga® a été déduite d'une étude d'immunogénicité.

Pour ces différentes raisons, le CSS a émis un avis prudent et réservé quant aux indications vaccinales, qui rejoint celui émis par d'autres pays : le vaccin Qdenga® est recommandé pour les résidents, les voyageurs qui prévoient un

séjour de plus de 4 semaines, ou les voyageurs fréquents, âgés de plus de 4 ans, à condition d'avoir eu une dengue auparavant et de recevoir le schéma complet de 2 doses avant le départ. Selon les données à venir, l'avis pourrait être mis à jour (33).

VACCINATION ANTIMALARIQUE

De nombreux efforts sont mis en œuvre pour développer un vaccin antimalarique, avec plusieurs cibles potentielles à différents stades de la réplication du parasite (34). Le seul

vaccin actuellement distribué est le vaccin RTS,S (produit par GSK®) qui cible les sporozoïtes et, administré à des enfants en bas âge, offre une protection modérée, de l'ordre de 50% la première année, qui diminue par la suite (35). Bien que pouvant sembler modeste, cette efficacité permet de sauver de nombreuses vies lorsque la vaccination est appliquée à large échelle dans des pays à haute endémicité. Compte tenu de la protection limitée, ce vaccin n'est pas envisagé comme mesure de protection du voyageur, pour lequel l'on cherche une haute protection individuelle plutôt qu'un bénéfice à l'échelle de la santé publique.

RÉFÉRENCES

1. Rappuoli R, De Gregorio E, Costantino P. On the mechanisms of conjugate vaccines. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019;116(1):14-16.
2. Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination antipneumococcique (adultes). Bruxelles: CSS; 2022. Avis n° 9674.
3. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, *et al*. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1114-1125.
4. Cannon K, Elder C, Young M, *et al*. A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults ≥65 years of age with different prior pneumococcal vaccination. *Vaccine*. 2021;39(51):7494-7502.
5. Kobayashi M, Pilishvili T, Farrar JL, *et al*. Pneumococcal Vaccine for Adults Aged ≥19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2023. *MMWR Recomm Rep*. 2023;72(3):1-39.
6. Nguyen-Van-Tam JS, O'Leary M, Martin ET, *et al*. Burden of respiratory syncytial virus infection in older and high-risk adults: a systematic review and meta-analysis of the evidence from developed countries. *Eur Respir Rev*. 2022;31(166).
7. Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre le VRS (adultes). Bruxelles: CSS; 2023. Avis n° 9725.
8. Osei-Yeboah R, Spreewen P, Del Riccio M, *et al*. Estimation of the number of RSV-associated hospitalisations in adults in the European Union. *J Infect Dis*. 2023.
9. Openshaw PJM, Chiu C, Culley FJ, Johansson C. Protective and Harmful Immunity to RSV Infection. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:501-532.
10. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, *et al*. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1465-1477.
11. Papi A, Ison MG, Langley JM, *et al*. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023;388(7):595-608.
12. Melgar M & Britton A. Evidence to Recommendations Framework Respiratory Syncytial Virus (RSV) in Adults [Presentation slides]. ACIP meeting, Atlanta, GA.
13. Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme: JCVI advice. In.
14. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, *et al*. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1451-1464.
15. Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, *et al*. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):738-746.
16. Johansen ND, Modin D, Nealon J, *et al*. A Pragmatic Randomized Feasibility Trial of Influenza Vaccines. *NEJM Evidence*. 2023;2(2):EVIDoA2200206.
17. Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Samson SI, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2021;39 Suppl 1:A24-a35.
18. Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre la grippe saisonnière - Saison hivernale 2023 - 2024. Bruxelles: CSS; 2023. Avis n° 9767.
19. Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination des enfants, des adolescents et des personnes à risque contre la varicelle. Bruxelles: CSS; 2017. Avis n° 9212.
20. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, *et al*. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1019-1032.
21. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, *et al*. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2087-2096.
22. Boutry C, Hastie A, Diez-Domingo J, *et al*. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-Term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase 3 Clinical Trials ZOE-50 and ZOE-70. *Clin Infect Dis*. 2022;74(8):1459-1467.
23. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, *et al*. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;322(2):123-133.
24. Curran D, Matthews S, Rowley SD, *et al*. Recombinant Zoster Vaccine Significantly Reduces the Impact on Quality of Life Caused by Herpes Zoster in Adult Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: A Randomized Placebo-Controlled Trial (ZOE-HSCT). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(12):2474-2481.
25. Stadtmauer EA, Sullivan KM, El Idrissi M, *et al*. Adjuvanted recombinant zoster vaccine in adult autologous stem cell transplant recipients: polyfunctional immune responses and lessons for clinical practice. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(11):4144-4154.
26. Dagnew AF, Ilhan O, Lee WS, *et al*. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised,

- clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(9):988-1000.
27. Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre l'herpès zoster. Bruxelles: CSS; 2022. Avis n° 9684.
 28. Lenharo M. Dengue is breaking records in the Americas - what's behind the surge? *Nature.* 2023.
 29. Wong JM, Rivera A, Volkman HR, *et al.* Travel-Associated Dengue Cases - United States, 2010-2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(30):821-826.
 30. Halstead S, Wilder-Smith A. Severe dengue in travellers: pathogenesis, risk and clinical management. *J Travel Med.* 2019;26(7).
 31. Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, *et al.* Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10234):1423-1433.
 32. Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, *et al.* Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2019;381(21):2009-2019.
 33. Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre la Dengue. Bruxelles: CSS; 2023. Avis n° 9739.
 34. Willyard C. The next frontier for malaria vaccination. *Nature.* 2023;618(7967):S20-S22.
 35. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9988):31-45.

CORRESPONDANCE

Dr Julien De Greef
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service Maladies Infectieuses
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles



Louvain Médical est la revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'Université catholique de Louvain (UCLouvain)

DIRECTIVES AUX AUTEURS

Louvain Médical est la revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'Université catholique de Louvain (UCLouvain) (publiée sur papier et disponible en ligne - 10 numéros par an).

Louvain Médical publie divers types d'article évalués pour leur qualité et originalité, principalement des articles de revue, des rapports de cas, des directives pratiques, des éditoriaux et des commentaires, ainsi que des articles de recherche originaux ayant une pertinence clinique.

Chaque manuscrit soumis subit une évaluation rigoureuse par les pairs impliquant des experts locaux ou nationaux.

L'objectif principal de la revue est de contribuer activement à la formation médicale continue des professionnels de la santé, y compris les étudiants de premier et de troisième cycle, les médecins généralistes et les spécialistes de toutes les disciplines.

SOUSSION DES ARTICLES

Tous les manuscrits doivent être envoyés par email à la rédaction (isabelle.istasse@uclouvain.be) accompagnés d'une lettre d'introduction décrivant le type d'article soumis (revue de la littérature, directives pratiques, articles de recherche originaux,) ainsi que son thème. Elle sera signée par l'auteur responsable (ou auteur principal).

Elle attestera que tous les auteurs ont validé et approuvé la version soumise de l'article.

PROCESSUS D'ÉVALUATION (PEER-REVIEW) ET ACCEPTATION DES ARTICLES

Chaque article soumis est évalué par le rédacteur en chef, secondé par le responsable éditorial, en termes de qualité générale, de pertinence, de portée, d'absence de biais et de respect des règles d'éthique et de confidentialité. Les manuscrits qui ne remplissent pas ces critères sont rejetés à ce stade. Chaque manuscrit est ensuite transmis pour révision à deux ou trois experts dans le domaine. L'évaluation prend habituellement jusqu'à 3 ou 4 semaines. Les commentaires des examinateurs sont centralisés par le responsable éditorial et réévalués par le rédacteur en chef. La décision finale est ensuite communiquée aux auteurs (rejet, révision majeure ou mineure). Les auteurs ont ensuite 4 à 6 semaines pour soumettre une version révisée avec une description détaillée des modifications apportées et des réponses aux commentaires et suggestions des évaluateurs. Cette version révisée est réévaluée par le rédacteur en chef, qui l'accepte avec ou sans modifications supplémentaires. La version acceptée du manuscrit fait l'objet d'une révision en français, si nécessaire, et la version anglaise du résumé est éditée par des anglophones. Une fois les articles acceptés, seules les modifications mineures de fond (amélioration de la compréhension) et de forme (typographie) seront possibles.

ARTICLES

La longueur des articles ne doit pas dépasser 25 000 caractères (tout compris). Les figures, tableaux, graphiques et photographies qui facilitent la lecture ainsi que des références nationales et internationales récentes sont vivement recommandés.

Les auteurs garantissent que leur manuscrit est original et n'est pas soumis pour publication dans un autre journal. Les auteurs acceptent que l'article soit publié dans la Revue Louvain Médical ainsi que sur son site Internet.

Le texte sera dactylographié sans mise en page particulière, en interligne 1.5 et paginé.

Il comprendra

- Un résumé circonstancié de 200 mots maximum structuré reprenant les points essentiels et/ou messages clés de l'article. Cet abstract sera la vitrine de l'article dans les bases de données internationales. Une version anglaise conforme à la version française doit être fournie.
- En complément au résumé, nous vous demandons de répondre de manière courte et télégraphique (petit encadré) à deux questions en français et en anglais : 1. Que savons-nous à ce propos ? What is already known about the topic? 2. Que nous apporte cet article? What does this article teach us?

DIRECTIVES AUX AUTEURS

- Un encart de « Recommandations pratiques » de 3,4 lignes, en fin de texte.
- Les tableaux, graphiques et figures suivis de leur légende seront repris sur des pages séparées.
- Les photos devront être enregistrées sous format JPG, Gif, Tiff, sur une résolution de 300 DPI.

Attention : les images récupérées sur internet ne seront jamais de bonne qualité.

- **Coordonnées des auteurs**

Mentionner les prénoms et noms (en toutes lettres), adresses professionnelles (service, institution) pour chacun des auteurs.

Pour l'auteur de correspondance, indiquer l'adresse complète (avec numéro de téléphone et adresse électronique)

- **Cas cliniques**

Les cas cliniques ne seront acceptés que si l'article présente une synthèse récente et pratique d'une problématique d'intérêt général, illustrée par une vignette clinique concise. L'abstract résume le contenu général de l'article et ses messages pertinents sans détailler la vignette clinique.

Les abréviations doivent être écrites dans leur entier lors de sa première apparition dans le texte (sauf s'il s'agit d'une unité de mesure internationale).

LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Les références bibliographiques sont au nombre de 15 maximum pour un case report et 20 pour un article original. Elles seront numérotées selon leur ordre d'apparition dans le texte.

Les références bibliographiques seront citées selon le modèle du New England Journal of Medicine, issu de la systématique de la NLM (U.S. Library of Medicine).

On ne mentionnera que les six premiers auteurs suivis de *et al.* en italique.

Exemple :

Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med.* 2014; 133 (9): 634-638.

Citations de livres : Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

Citations de chapitres : Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

Les références des adresses Internet doivent être fiables et de haute qualité scientifique.

DROITS D'AUTEUR

L'auteur s'engage à indiquer et référencer ses sources.

L'auteur s'engage à appuyer sur des sources scientifiquement reconnues.

Une autorisation de copyright doit être demandée et fournie avec l'article pour toutes figures, tableaux ou images déjà publiés dans un autre journal ou site internet.

PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE DES PATIENTS

La vie privée des patients doit impérativement être respectée. Le consentement éclairé des patients doit être obtenu pour la publication de toute image et/ou situation clinique susceptibles de permettre leur identification; les patients doivent également être informés de la publication de l'article sur internet.

Pour les articles de recherche, l'auteur devra mentionner avoir respecté les principes relatifs au bien-être du patient, conformément à la Déclaration d'Helsinki, la loi du 22.08.2002 relative aux droits du patient et la Loi du 7 mai 2004 sur les expérimentations sur la personne humaine.

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les conflits d'intérêts doivent être signalés en fin de texte.

Les auteurs garantissent que leur manuscrit est original et n'est pas soumis pour publication dans un autre journal.

Tout article soumis à Louvain Médical fera l'objet de lectures et avis d'experts qui seront transmis à l'auteur responsable pour suite utile. La décision finale d'acceptation revient au Rédacteur en chef.

Les auteurs acceptent que l'article soit publié dans la Revue Louvain Médical ainsi que sur son site Internet.

Les articles publiés dans la revue ou sur son site internet sont propriété de Louvain Médical.

www.louvainmedical.be



La revue Louvain Médical est répertoriée dans le moteur de recherche d'Elsevier (Scopus) et Google Scholar.

INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans
Rédacteur en chef
de la revue Louvain Médical

Louvain Médical
Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
B-1200 Bruxelles
Belgique

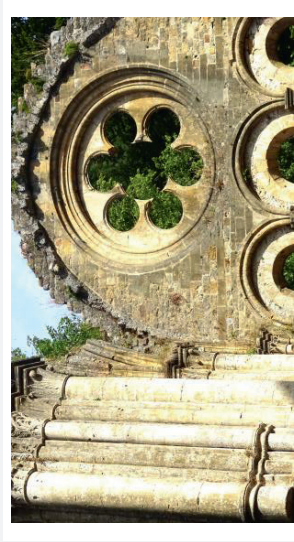
Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Les manuscrits doivent être transmis via le site internet
<https://www.louvainmedical.be/fr/soumettre-un-article>

Contact
Isabelle Istasse
Responsable éditorial
isabelle.istasse@uclouvain.be

LES 15, 16, 17 MARS 2024		
Lieu : à "l'Ange Gardien" à proximité de l'abbaye et à l'abbaye d'Orval		
Module 1	Rubrique	C.P. :
VENDREDI APRES-MIDI 15 mars 2024 15H00-18H30		
MEDECINE AU QUOTIDIEN		
<i>Président de séance : Aurélie SIMON, Gaëlle MAROTTE</i>		
14H30 : Accueil au premier étage et café au milieu des stands (2è étage)		
15H00 : « LES RESEAUX SOCIAUX. HARCELEMENT CHEZ LES ADOS » <i>Alain MALCHAIR, pédo-psychiatre ULg</i>		
15H40 : « ADOLESCENCE ET SEXUALITE : DE LA NORMALITE ET LA DERIVE » <i>Beryl KOENER, pétopsychiatre Ottignies</i>		
16H20 : pause-café au milieu des stands au second étage		
16H50 : « PRESCRIRE DES MEDICAMENTS EN PEDIATRIE : LES RISQUES ET ASTUCES » <i>Bénédicte BRICHARD, pédiatre St Luc UCLouvain</i>		
17H30 : « LES TROUBLES DE LA MARCHÉ CHEZ LE JEUNE ENFANT (neuro & ortho) » <i>Ludo DE BORRE, neuro-orthopédiste Hôpital des Enfants Reine Fabiola Bxl</i>		
18H30 fin du module		
18H30 : repas à l'ange gardien (sur réservation)		
MODULE 2	Rubrique 3	C.P. :
Lieu : à "l'Ange Gardien" <i>Président de séance : Marc HEYDE</i>		
20H00 – 22H00 : CONFERENCE – HISTOIRE DE LA MEDECINE « Histoire de l'écriture : de son origine à ... sa disparition » <i>Michel HERMANS, St Luc UCLouvain</i>		

Module 3	Rubrique 3	C.P. :
SAMEDI MATIN 16 mars 09H00 – 12H30 Lieu : à "l'Ange Gardien"		
08 H30 : Accueil au premier étage et café au milieu des stands (2è étage) <i>Présidents de séance : Jacques BUCHET, Vincent BARTIAUX, Jean DELVAUX</i>		
09h00 : « LES NOUVEAUTES EN 2024 DANS LES TRAITEMENTS DERMATOLOGIQUES » <i>Pierre-Dominique GHISLAIN dermatologue St Luc UCLouvain</i>		
09H40 : « « NOUVEAUTES DANS LES VACCINS » <i>Julien DE GREEF, interniste - Infectiologue St Luc UCLouvain</i>		
10H20 : pause-café au second étage parmi les stands		
10H40 : « PREVENTION DE LA PROGRESSION DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE » <i>Jean-Michel POCHET Néphrologue CHU UCL Namur</i>		
11H20 : « LE COÛT DES MEDICAMENTS/GENERIQUES ET LEUR PENURIE » <i>Jean-Marie MALOTEAUX St Luc, pharmacologue UCLouvain</i>		
11H50 : « L'IMMUNOTHERAPIE ET SES EFFETS SECONDAIRES » <i>Frédéric Forget Oncologue CHA Libramont</i>		
12H30 : Fin du module 3		
Verre de l'amitié - visite des stands		
13H00 : Repas au 1 ^{er} étage de l'Ange Gardien pour tous les inscrits.		



Module 4	Rubrique	C.P. :
SAMEDI APRES-MIDI 16 mars 14H30 – 17h30 Lieu : à "l'Ange Gardien"		
<i>Présidents de séance : Philippe HANUS, Georges RICHARD</i>		
THEME :		
« DIFFERENCE DE SEXE -DIFFERENCE DE PHYSIO-PATHOLOGIE »		
<i>Le point de vue :</i>		
- DU PHARMACOLOGUE <i>J-M MALOTEAUX, pharmacologue St Luc UCLouvain</i>		
- DE L'ALGOLOGUE <i>André MOURAUX, Neurologue St Luc UCLouvain</i>		
- DU CARDIOLOGUE <i>Agnès PASQUET, Cardiologie, St Luc UCLouvain</i>		
et le ... MICROBIOTE dans tout cela ? <i>Sophie LECLERCQ chercheuse qualifiée FNRS</i>		
17H30 : Fin du module 4		
18H30 : Repas à l'Ange Gardien (1 ^{er} étage) sur réservation		
Module 5	Rubrique 6	C.P. :
DIMANCHE MATIN 17mars (10H00 -12H00)		
Lieu : à l'abbaye d'Orval Salle St Nicolas		
<i>Présidents de séance : Bernard FOUREZ, Georges RICHARD</i>		
THEME :		
« ADDICTION ET SPIRITUALITE »		
- THEOLOGIEENNE : <i>Caroline WERBROUCK</i>		
- ADDICTOLOGUE : <i>Raymond GUEIBE</i>		
12H00 : Retour à l'Ange Gardien		
Verre de l'amitié au milieu des stands		
13H00 : Repas à l'Ange Gardien (sur réservation)		

Chère Conseur, cher Confrère,

Ce 22^e « Colloque à Orval » se déroulera en cinq modules répartis sur tout le weekend.

Nous serons heureux de vous accueillir dans cette petite perle de la Gaume riche de son patrimoine, de ses paysages et de son microclimat. Vous trouverez certainement quelque temps entre les modules pour flâner sur ce merveilleux site qu'est Orval !

Comme à l'accoutumée, nous nous pencherons sur des problèmes sociétaux, éthiques auxquels nous, généralistes, sommes régulièrement confrontés et vis-à-vis desquels quelques pistes de réflexion vous seront présentées et soumises sans aucun doute à débats...

Nous n'oublierons pas non plus d'aborder la médecine au quotidien en revisitant l'abord de quelques pathologies qui pourraient poser problèmes ou qui méritent une nouvelle adaptation thérapeutique de notre part.

Pour le logement, des gîtes et des hôtels peuvent vous héberger dans les environs immédiats. Vous trouverez les informations dans le bulletin d'inscription joint.

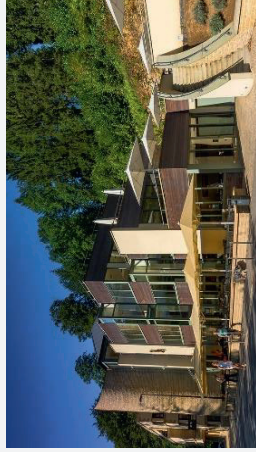
A bientôt !

L'équipe qui a pensé et préparé ce colloque :

Vincent Barriaux, Jacques Buchet, Jean Delvaux,
Bernard Fourrez, Raymond Gueibe, Philippe Hanus,
Marc Heyde, Gaëlle Marotte, Georges Richard,
et Aurélie Simon.

Pour tout renseignement : Marc HEYDE 0498 22 20 30
docmarcheyde@skynet.be

Site de l'ASBL : <http://colloques-med-orval.be>
Mot de passe : Valdor6823!



Accréditation : en attente

Module 1 – rubrique - CP (en attente)
Module 2 – rubrique - CP (en attente)
Module 3 – rubrique - CP (en attente)
Module 4 – rubrique - CP (en attente)
Module 5 – rubrique - CP (en attente)

Visa MDEON : (en cours)

Inscription aux divers modules :

LES INSCRIPTIONS SE PRENDRONT A PARTIR DU 02/01/2024

Droits d'inscription uniques : 70 €

Promotions 2019 à 2023: gratuit

Les repas se prennent à l'Ange Gardien. Il importe de réserver. Attention : les repas de samedi soir et dimanche midi se régleront sur place auprès du restaurateur.

Repas vendredi soir : ... € (boissons comprises)

Repas samedi midi : ... € (boissons comprises)

Nous proposerons un menu unique pour le repas du samedi soir et dimanche midi mais à régler sur place.

Compte « Groupe Médical Orval ASBL »

IBAN BE03 0019 4521 7384 BIC: GEBABEBB

En mentionnant vos coordonnées :

ORVAL-NOM- PRENOM - ANNEE DE PROMOTION

LOGEMENT :

Dans les hôtels et gîtes de la région :

Infos : SI de Florenville, Esplanade du Panorama 1, 6820 Florenville

Tel : 061 31 12 29

Mail : info@florenville.org

Site : <https://www.florenville.org/fr/>

Hôtels proposés : « Le Florentin » 061 31 11 23

« Aux Beaux Rivages » 061 31 12 35



Groupe Médical Orval

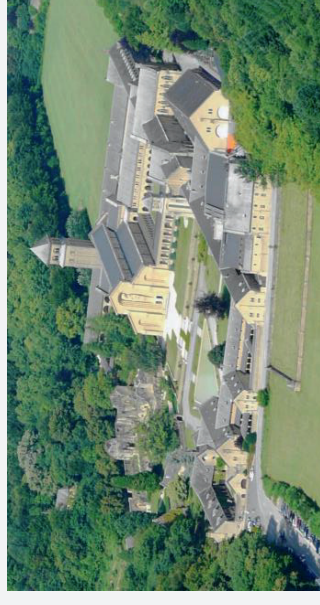
UCLouvain



Le « Groupe Médical Orval »

En collaboration avec l'ECU-UCL et le Cercle de Médecine Générale de la province de Luxembourg vous convie à son

XXIIe COLLOQUE MEDICAL à ORVAL
LES 15, 16, 17 MARS 2024

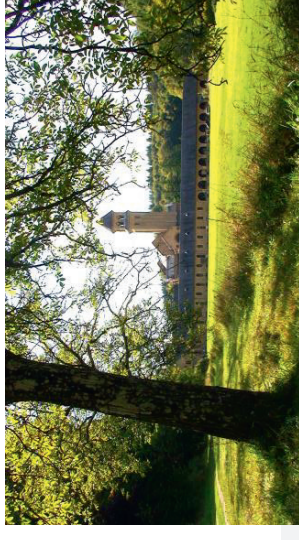


À « l'Ange Gardien »,

Orval, 3 6823 Villers-devant-Orval
(vendredi & samedi)

À l'abbaye d'Orval, 1

6823 Villers-devant-Orval
(dimanche)





CONGRÈS de PRINTEMPS 2024 de MÉDECINE GÉNÉRALE

SAMEDI 25 MAI 2024
Auditoire Lacroix

SAVE
THE
DATE

- RHUMATOLOGIE
- IMAGERIE ABDOMINALE

Accréditation demandée

Renseignements : M^{me} Anne De Waele - 02/764.53.44
secretariat-ecu@uclouvain.be - <https://sites.uclouvain.be/ecu-ucl>

En collaboration avec



UCLouvain

Pour plus d'informations, consultez notre site !

<https://uclouvain.be/fr/facultes/mede/camg/ecu.html>



Centre académique de
médecine générale

Commission d'Enseignement Continu Universitaire
CAMG

Retour à la page supérieure

Congrès du 25 novembre



Congrès 2023 de
médecine
générale

Nos objectifs

Plusieurs niveaux d'enseignement sont prévus :

- des réunions plénières où une revue actualisée des connaissances médicales est assurée de façon magistrale,
- des ateliers autorisant une participation pratique et une initiation correcte à des apprentissages d'aptitudes spécifiques à la médecine générale,
- des ateliers de médecine interne générale.

Les programmes sont soumis à l'accréditation.

Contact

ECU-UCLouvain Commission d'enseignement Continu Universitaire
1200 Woluwe-Saint-Lambert

Secrétariat : secretariat-ecu@uclouvain.be