

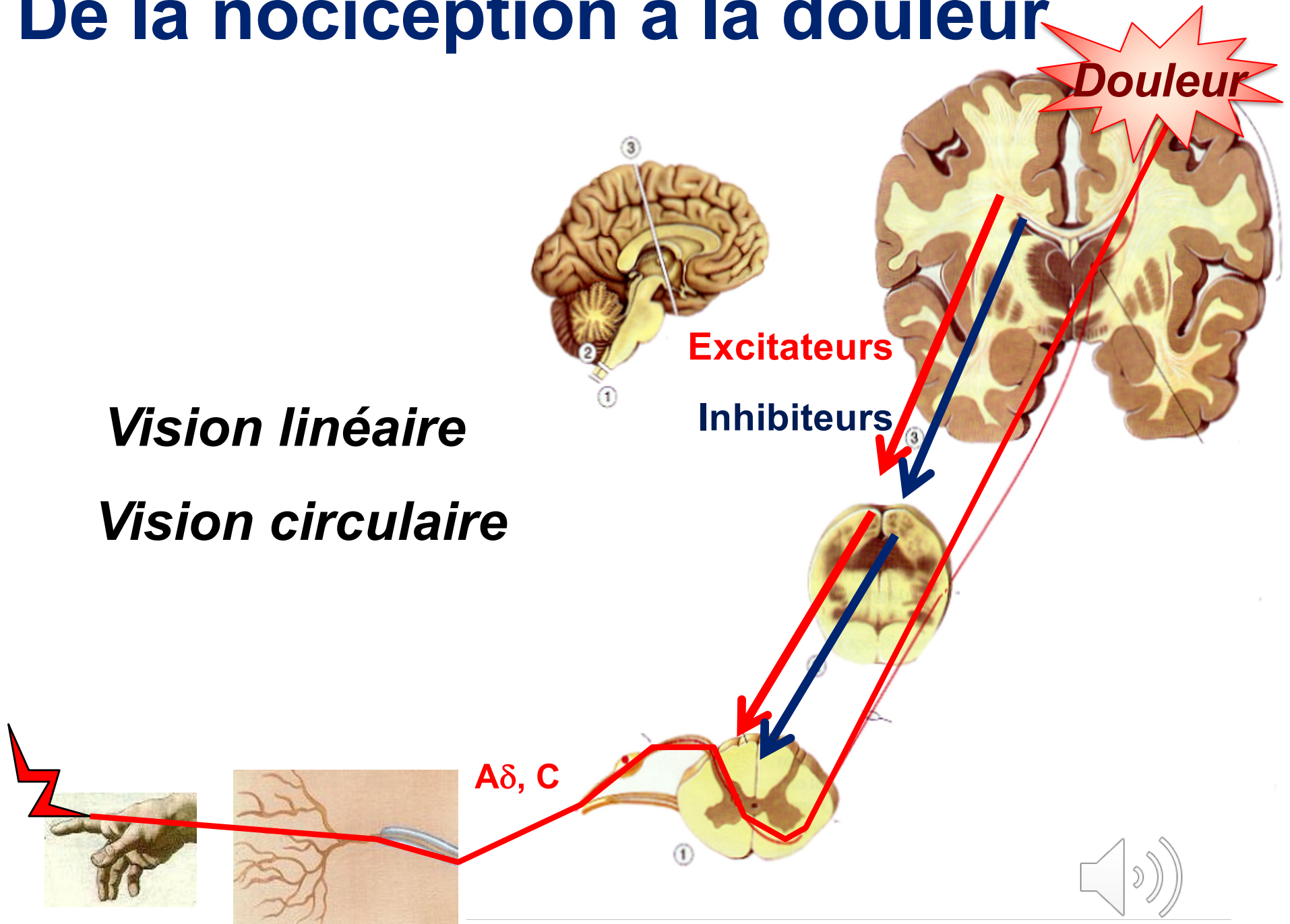
Mécanismes endogènes et traitement de la douleur

Formation des résidents du programme de médecine de la douleur

MMD 8800

Serge Marchand, Ph.D.

De la nociception à la douleur



Mécanismes Excitateurs

Mécanismes:

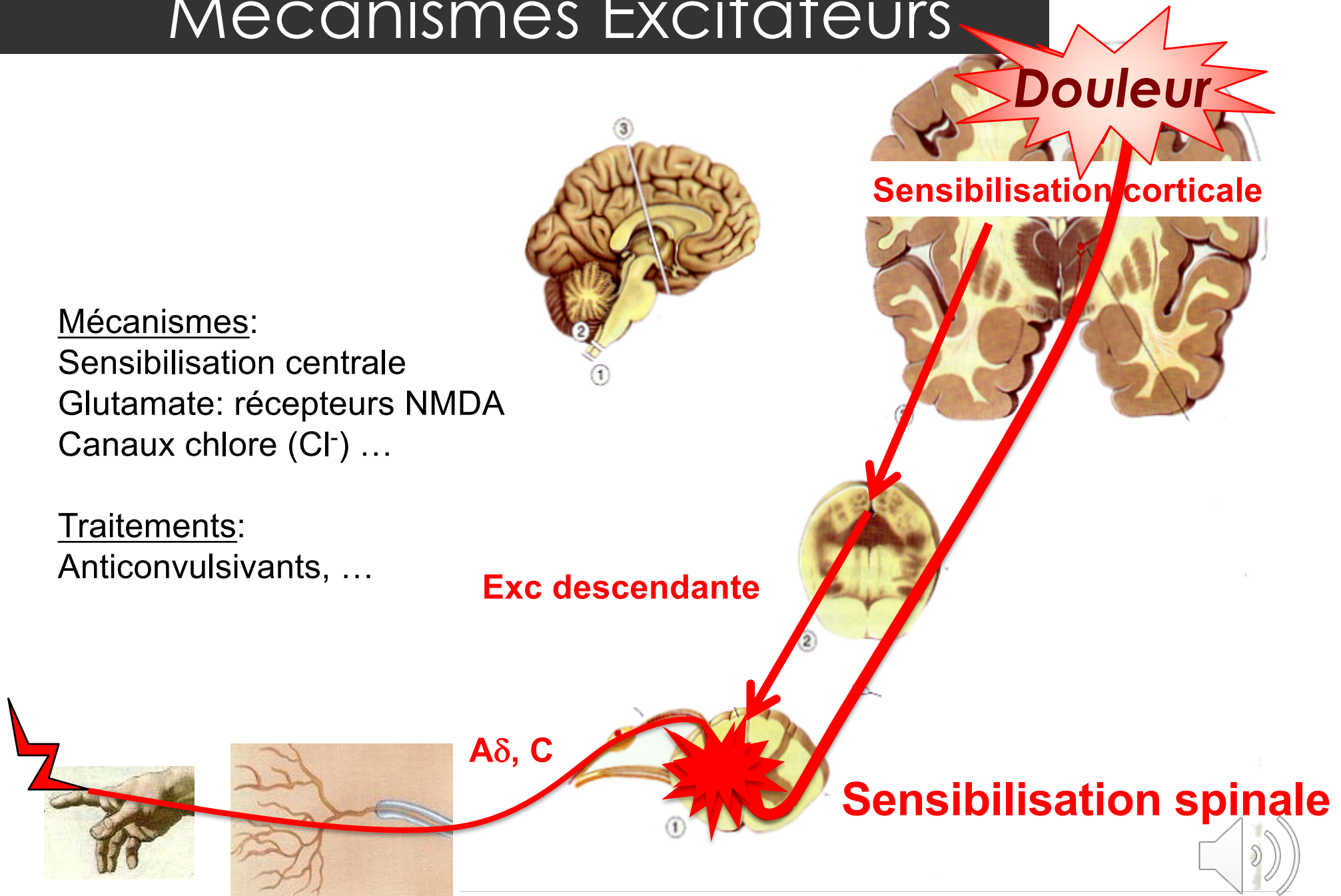
Sensibilisation centrale

Glutamate: récepteurs NMDA

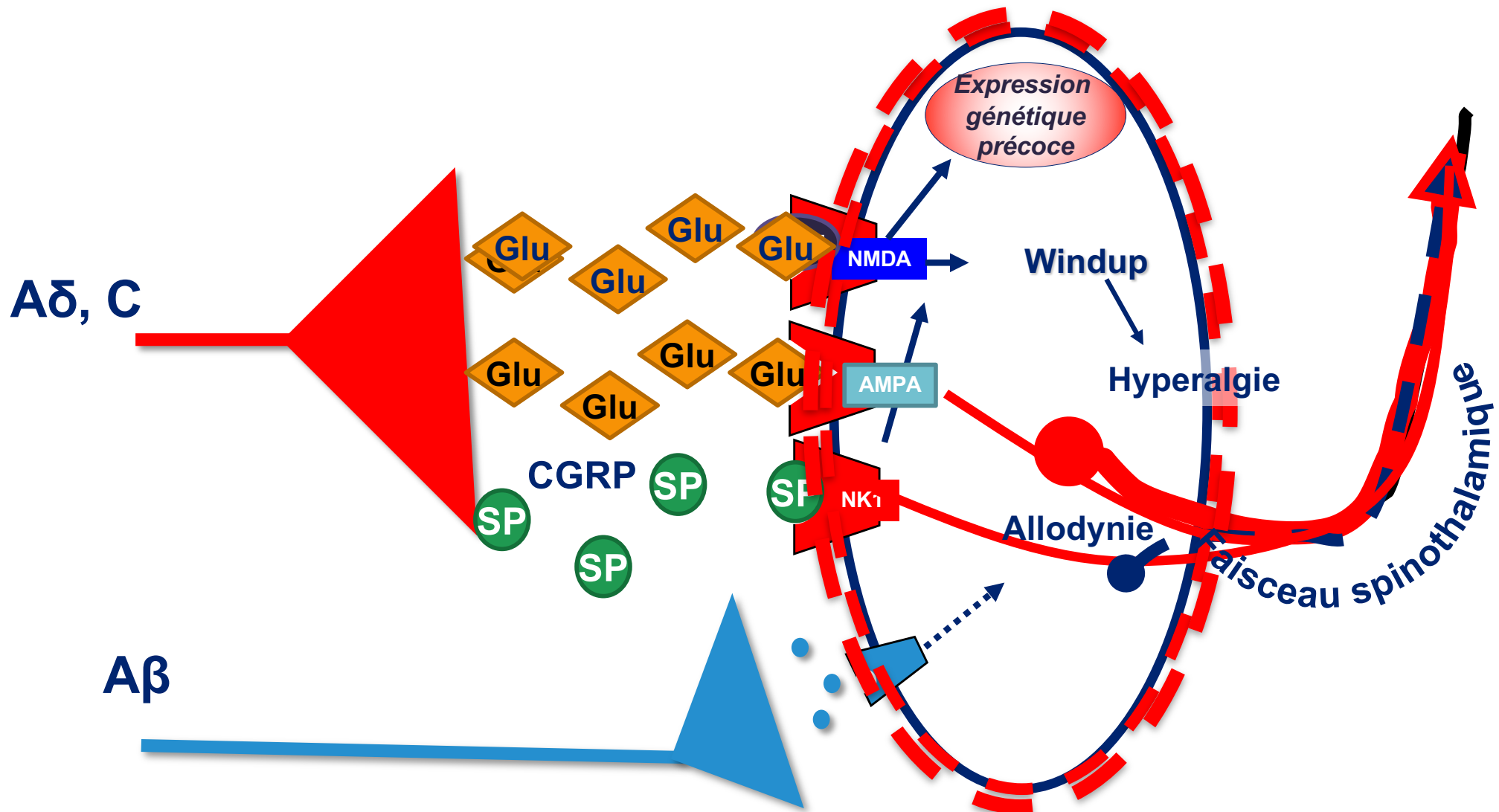
Canaux chlore (Cl^-) ...

Traitements:

Anticonvulsivants, ...



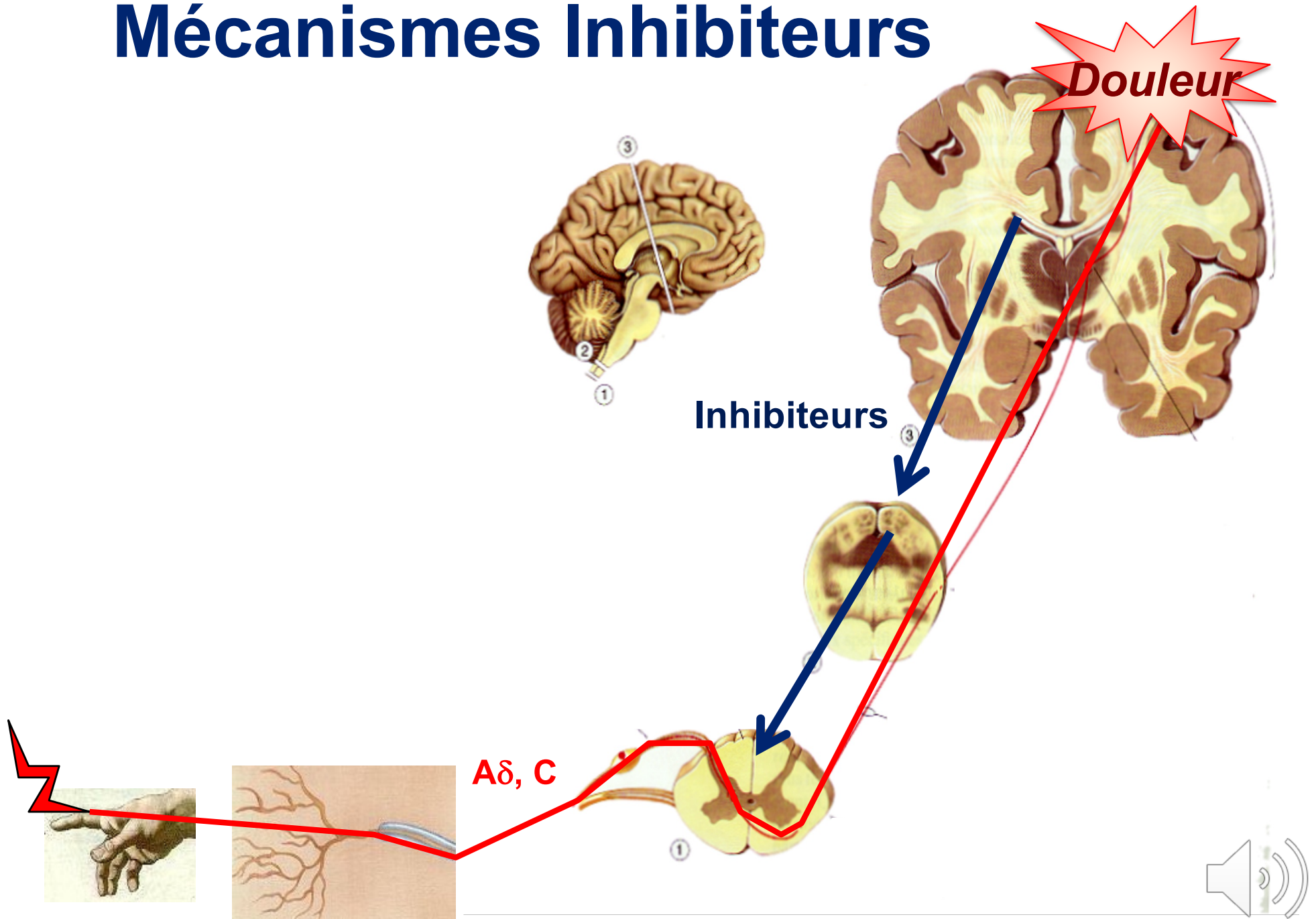
Sensibilisation centrale



CGRP = calcitonin gene-related peptide (peptide lié au gène de la calcitonine)



Mécanismes Inhibiteurs

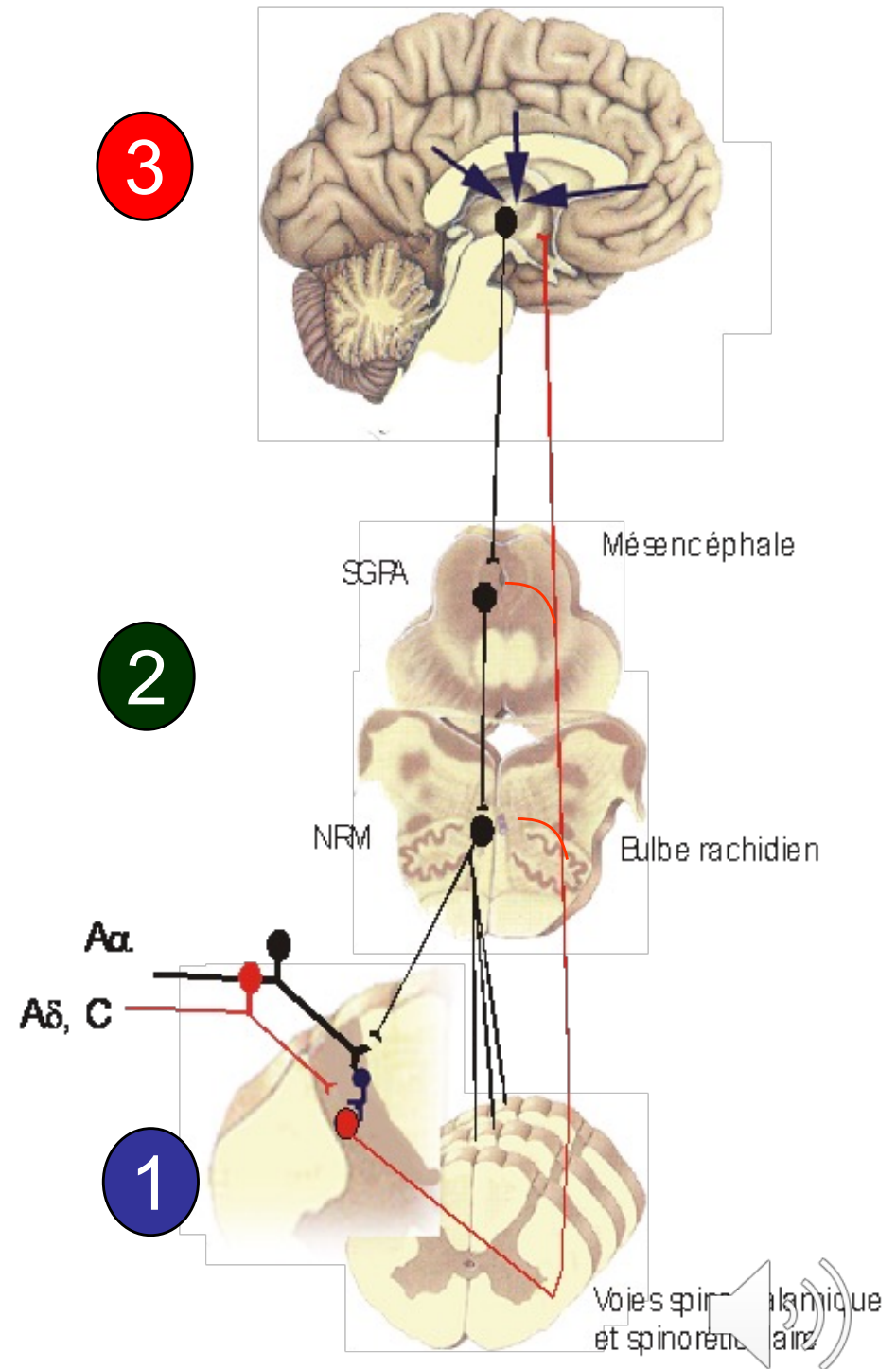


Systèmes endogènes de contrôle de la douleur

Centres supérieurs

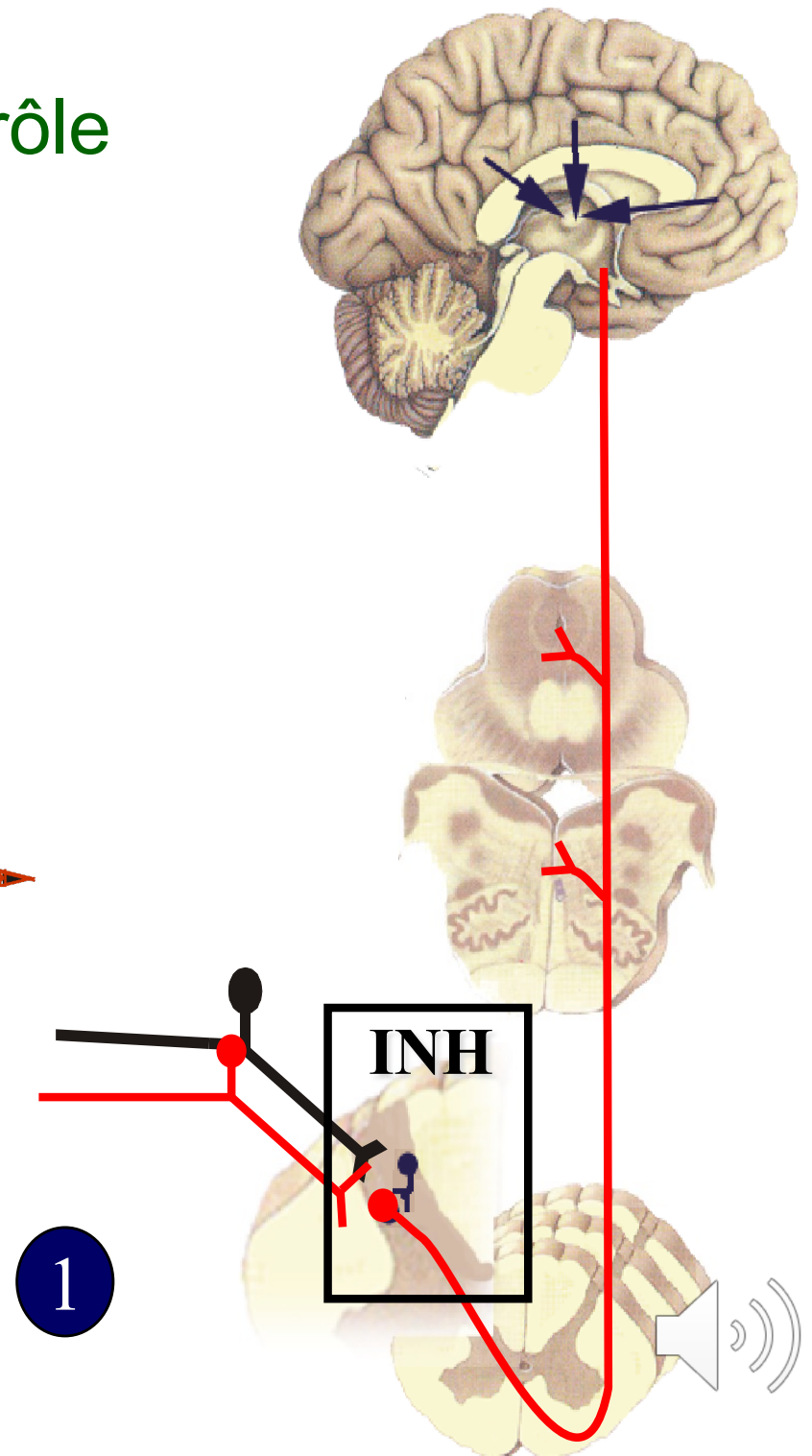
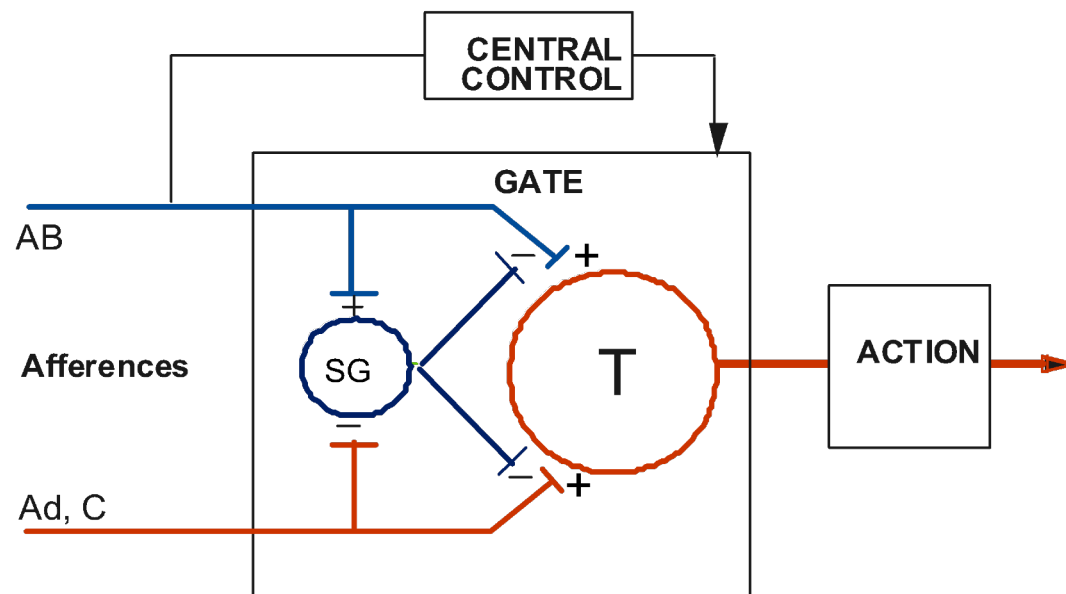
Descendant : CIDN

Local :
théorie du portillon



Systèmes endogènes de contrôle de la douleur

Local : Théorie du portillon



Théories qui mènent à des traitements

Applications cliniques de la théorie du portillon

TENS



DCS



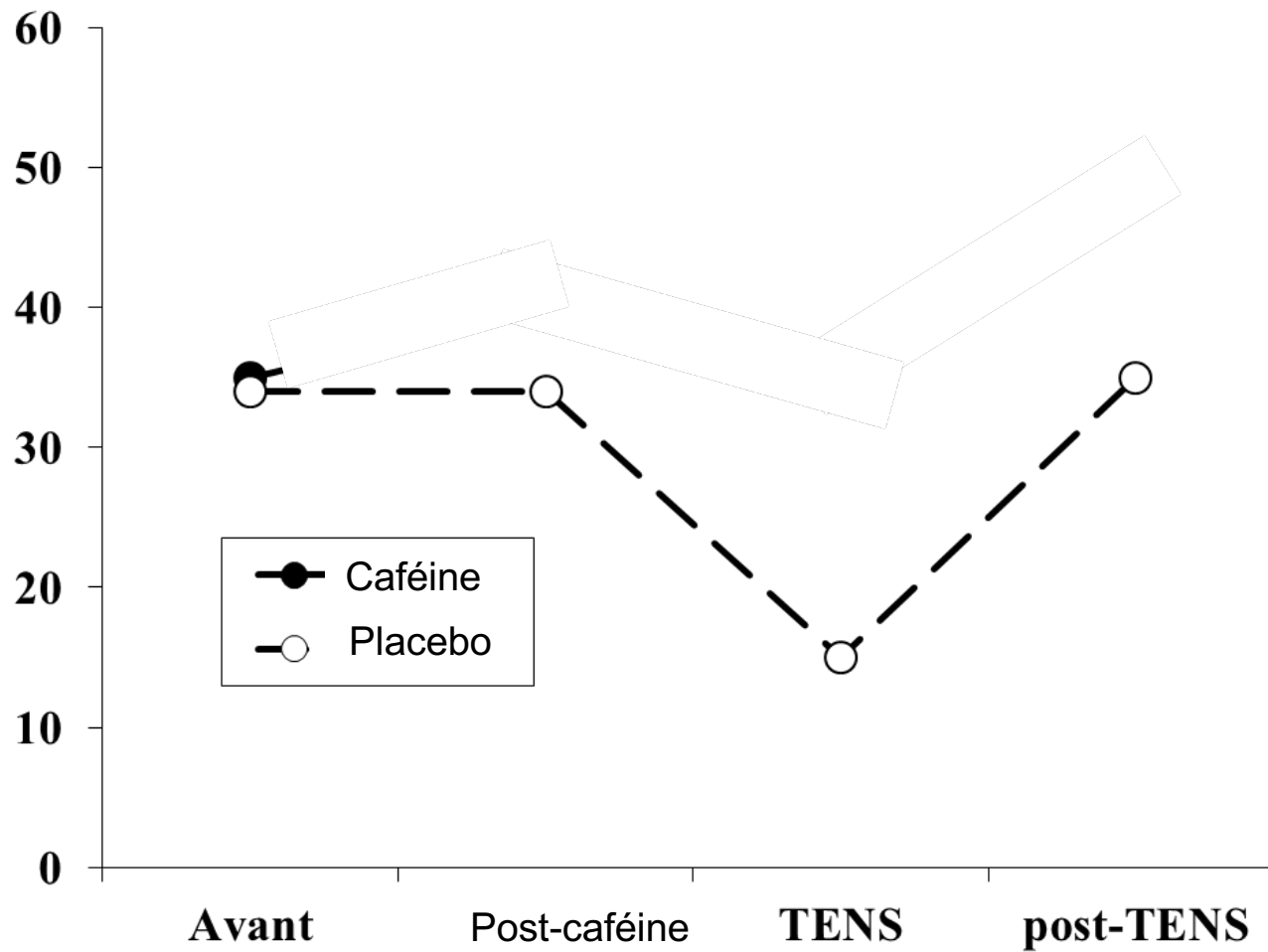
TENS et Caféine

L'effet de la caféine

- Récepteurs = adénosine
- Antagoniste= caféine



TENS et Caféine



Marchand S, Li J, Charest J. Effects of caffeine on analgesia from transcutaneous electrical nerve stimulation.

N Eng J Med 333(5):325-326, 1995.



TENS : Neuropharmacologie

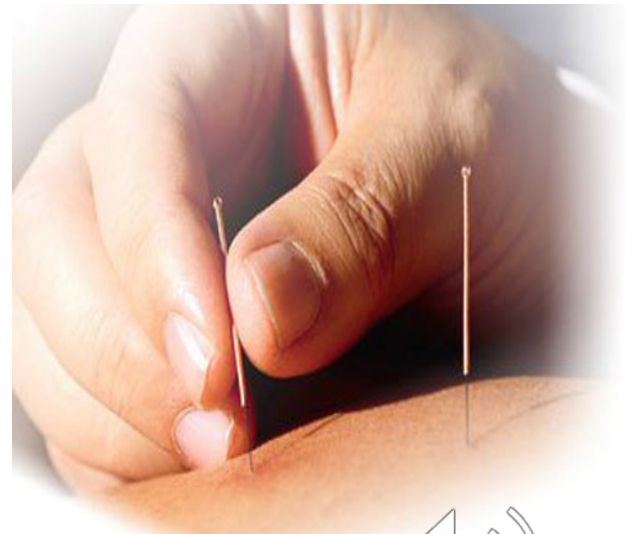


TENS conventionnel *Haute fréquence – basse intensité*



Non-Opioïdergique?

TENS acupuncture *Basse fréquence – Hautes intensité*



Opioïdergique? 

Types de TENS

TENS conventionnel

- Haute fréquence – basse intensité
- Stimulation des fibres A β
- Théorie du portillon: Effet localisé
- Récepteurs opioïdes δ

TENS acupuncture

- Basse fréquence – Hautes intensité
- Stimulation des fibres A δ - C
- CIDN – CPM*: effet diffus
- Récepteurs opioïdes μ

* Contrôle Inhibiteur Diffus Nociceptif
Conditioned Pain Modulation

Études chez le rat avec des bloqueurs sélectifs pour les récepteurs opioïdiques (**mu** et **delta**)

L'effet analgésique des deux types de TENS repose sur le relâchement d'opioïdes endogènes

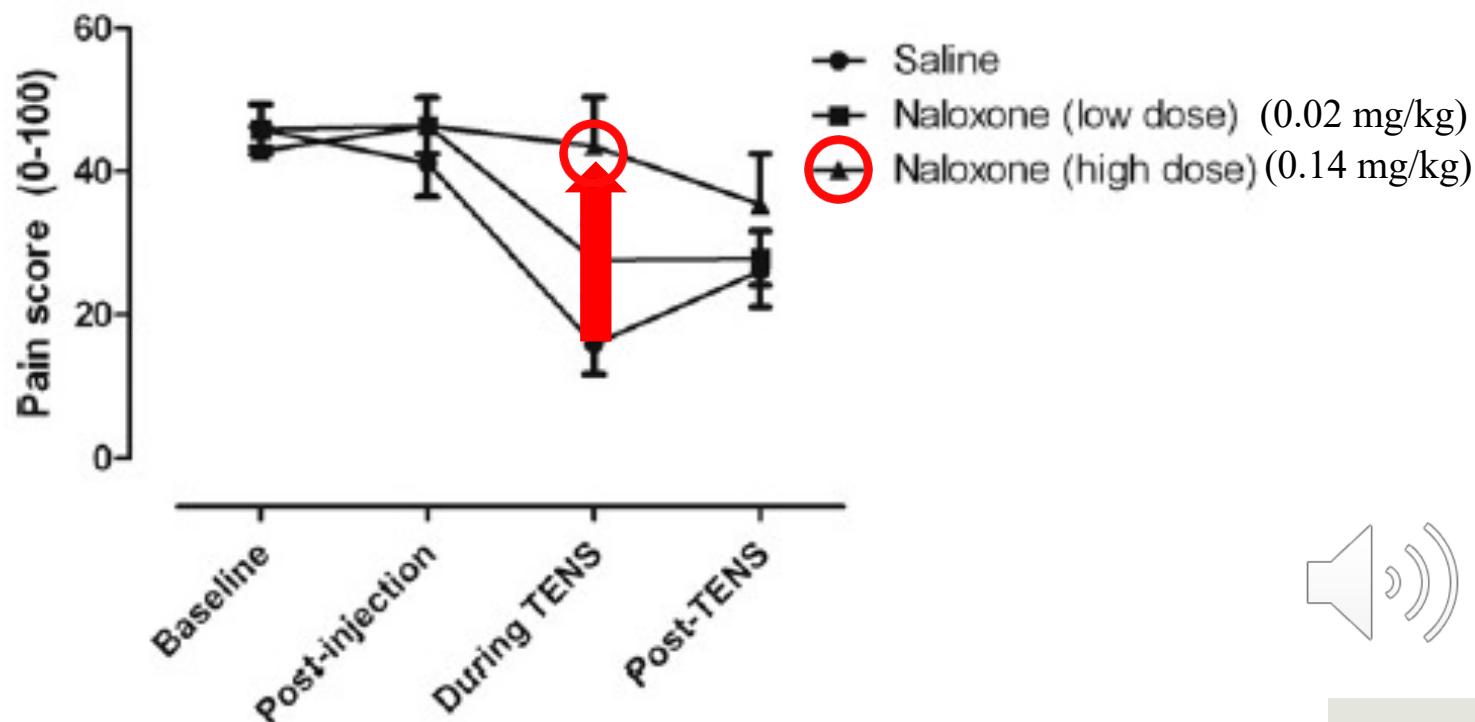
(Sluka et al., 1999; Kalra et al., 2001; Léonard et al., 2008)



Deciphering the role of endogenous opioids in high-frequency TENS using low and high doses of naloxone

Guillaume Leonard, Philippe Goffaux, Serge Marchand *

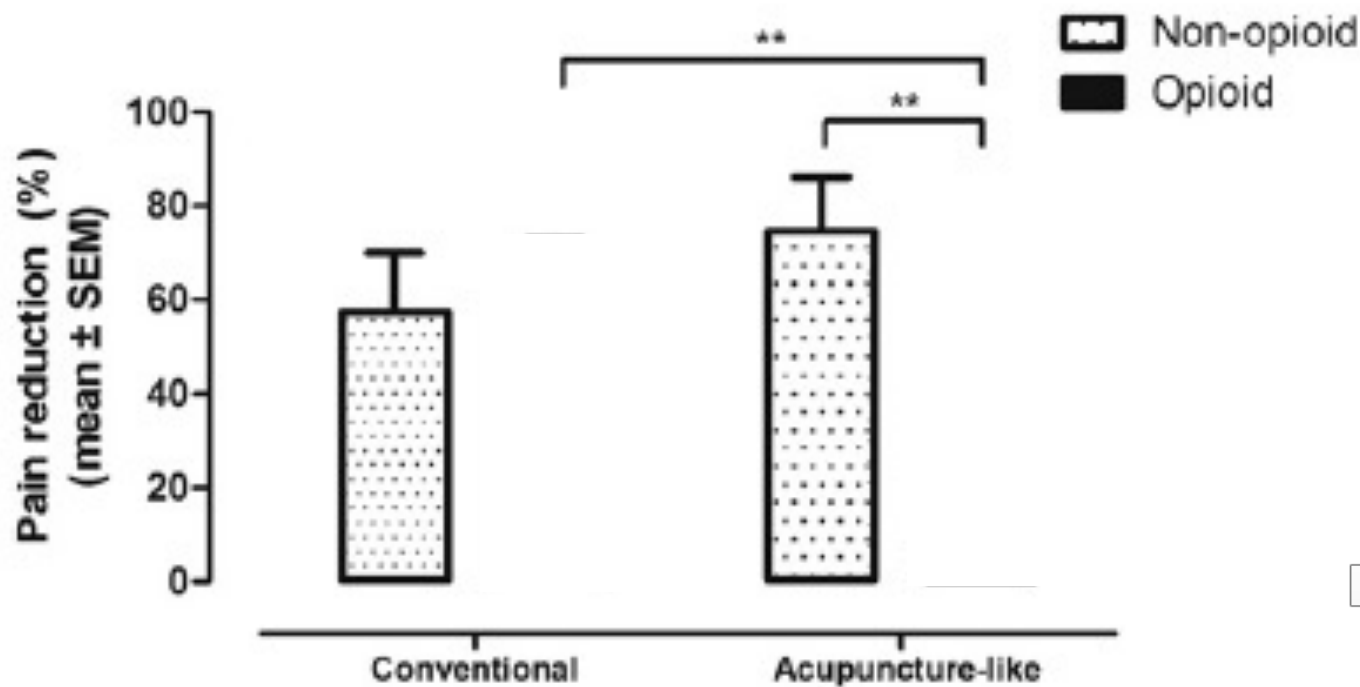
Université de Sherbrooke, Faculté de médecine, Sherbrooke, Québec, Canada J1H 5N4



Reduced Analgesic Effect of Acupuncture-like TENS but Not Conventional TENS in Opioid-Treated Patients

Guillaume Léonard, Christian Cloutier, and Serge Marchand

Université de Sherbrooke, Faculté de médecine, Sherbrooke, Québec, Canada.



Mécanismes de l'inhibition descendante

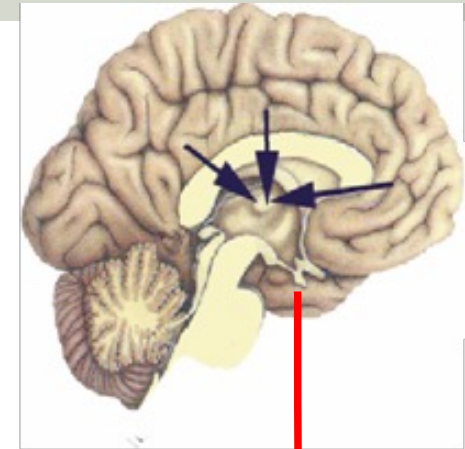
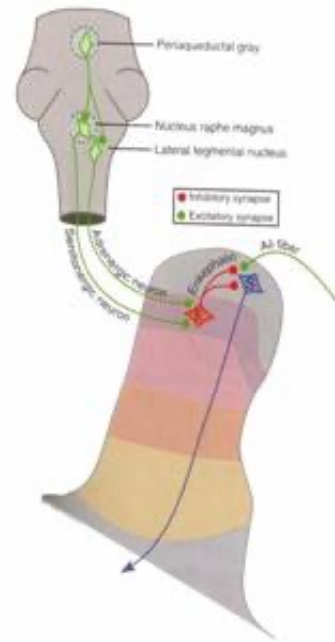


Systeme Inhibiteur

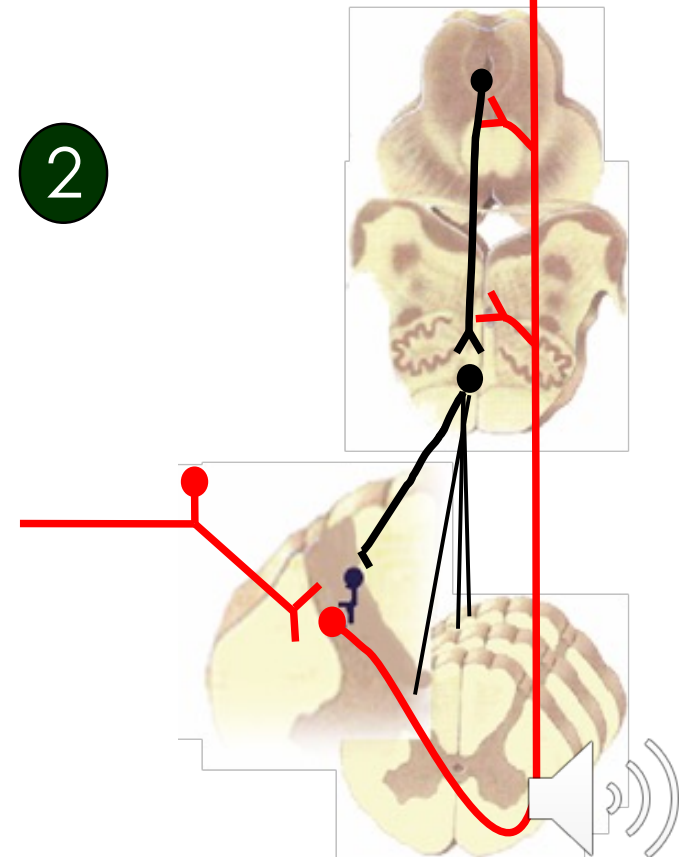
Systeme descendant

**Contrôle
Inhibiteur
Diffus
Nociceptif
ou**

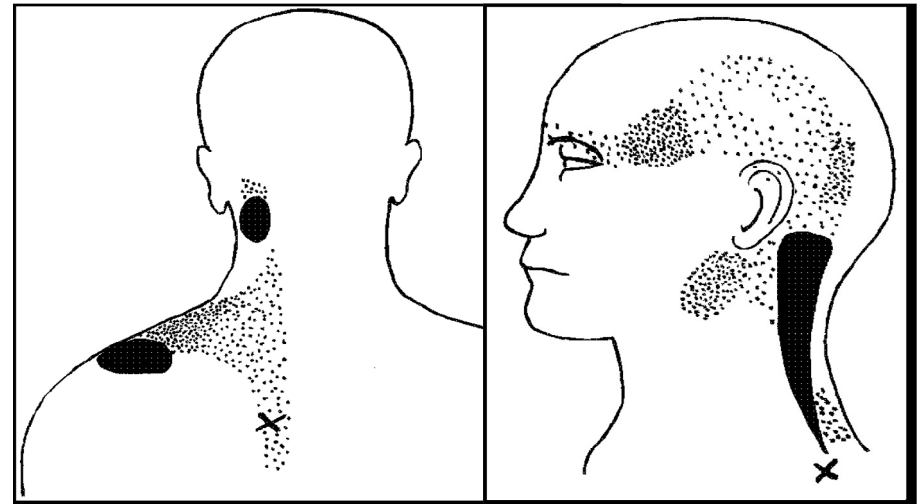
**Conditioned
Pain
Modulation**



2



Massages profonds



**Zones
gâchettes**





available at www.sciencedirect.com



www.elsevier.com/locate/brainres

**BRAIN
RESEARCH**

Research Report

An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans

Yannick Tousignant-Laflamme^a, Stéphanie Pagé^a, Philippe Goffaux^a, Serge Marchand^{a,b,*}

^aCentre de Recherche Clinique Étienne-Le Bel, Université de Sherbrooke, QC, Canada

^bDepartment of Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Sherbrooke, Sherbrooke, Canada

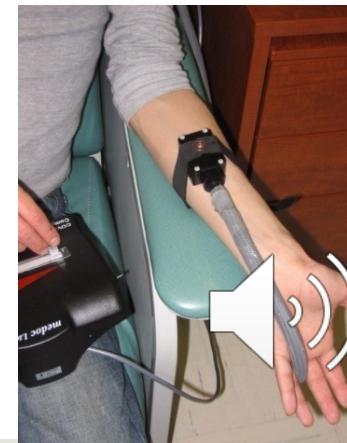
Avant



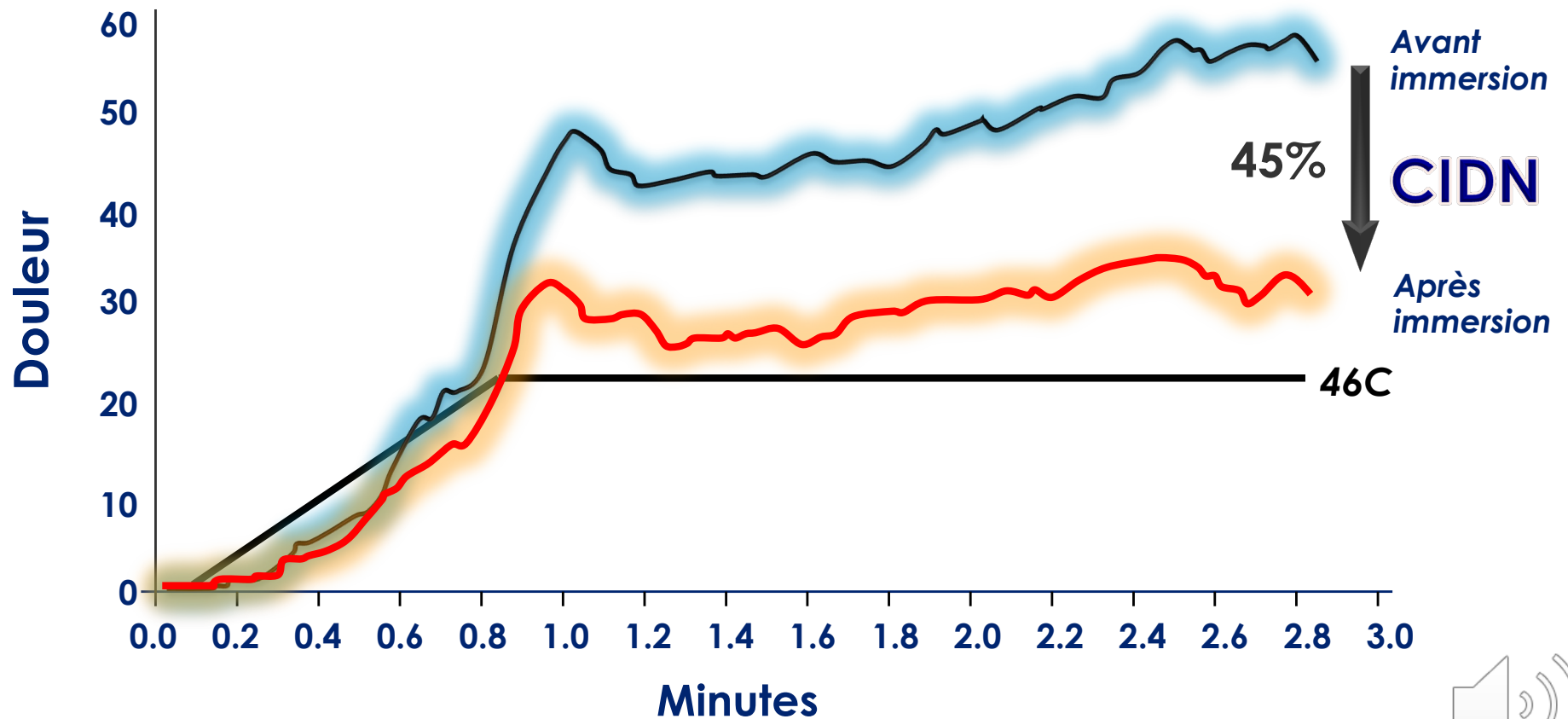
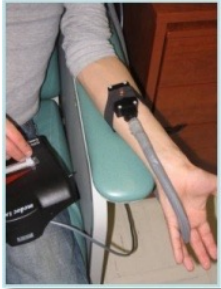
Conditionnement



Après



Sujets sains



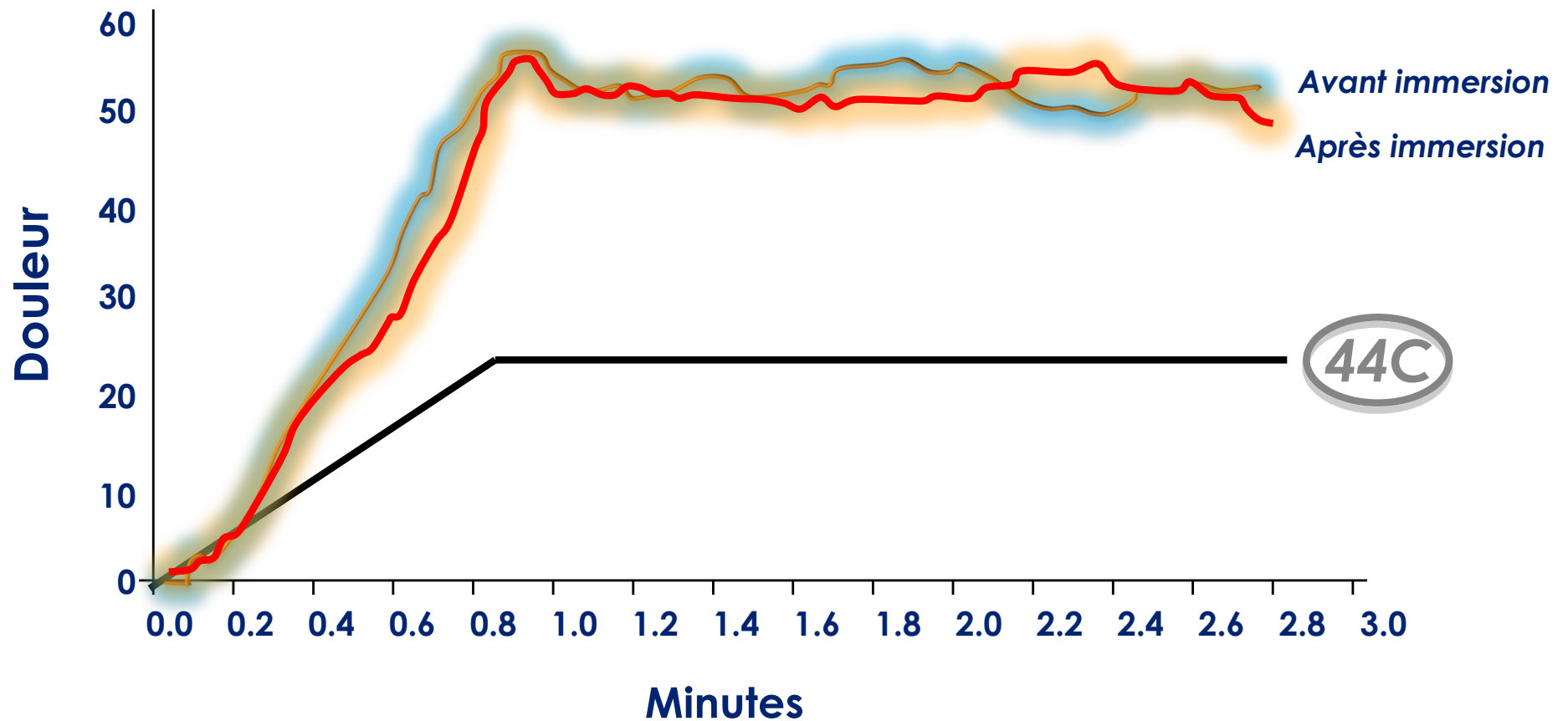
Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition

Nancy Julien^a, Philippe Goffaux^b, Pierre Arsenault^b, Serge Marchand^{a,b,*}

^aDépartement des Sciences de la Santé, Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue, Rouyn-Noranda, Que., Canada

^bFaculté de Médecine, Université de Sherbrooke, 3001, 12e Avenue Nord, Sherbrooke, Que., Canada J1H 5N4

Received 18 October 2004; received in revised form 20 December 2004; accepted 22 December 2004

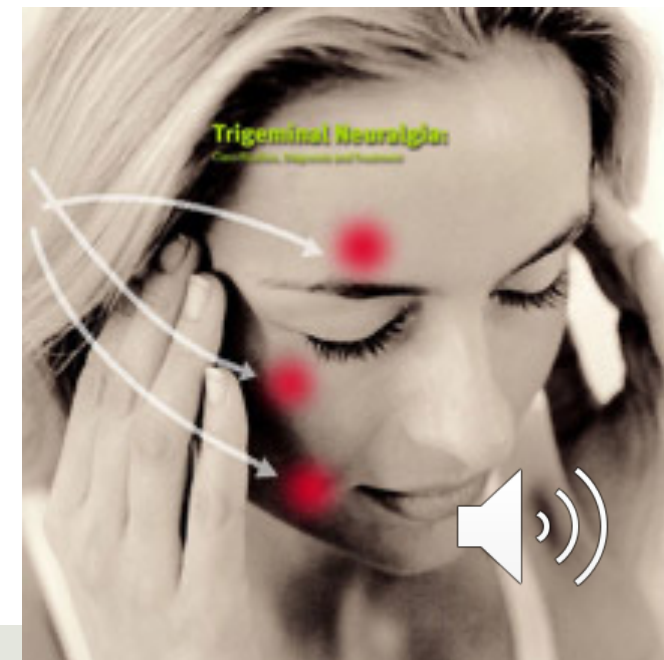


Evidence of descending inhibition deficits in atypical but not classical trigeminal neuralgia

Guillaume Leonard^a, Philippe Goffaux^a, David Mathieu^a, Jocelyn Blanchard^a, Brendan Kenny^b, Serge Marchand^{a,*}

^a Université de Sherbrooke, Faculté de médecine, Sherbrooke, Quebec, Canada J1H 5N4

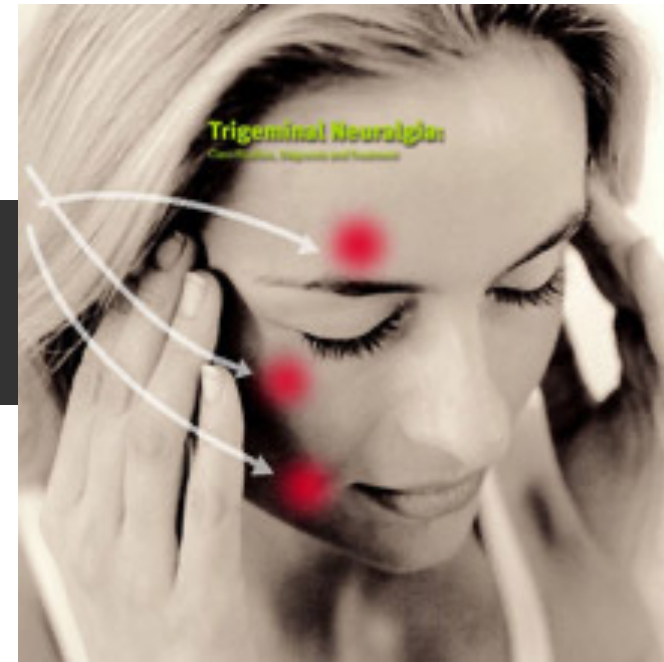
^b Moncton Hospital, Moncton, New-Brunswick, Canada E1C 6Z8



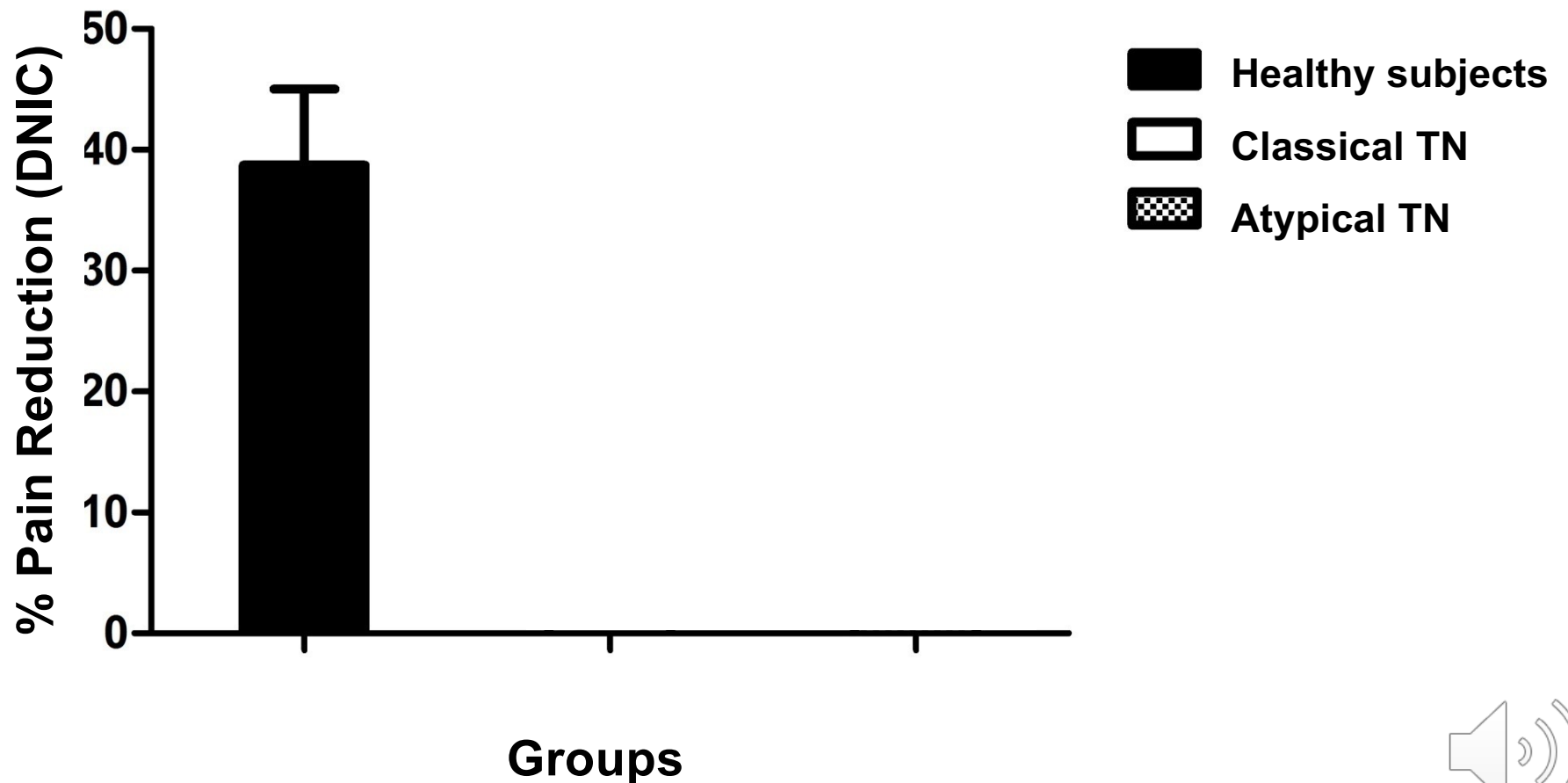
Névralgie du Trijumeau

- Classique:
 - Douleur aigue qui dure quelques minutes
périodes réfractaires et sans douleurs

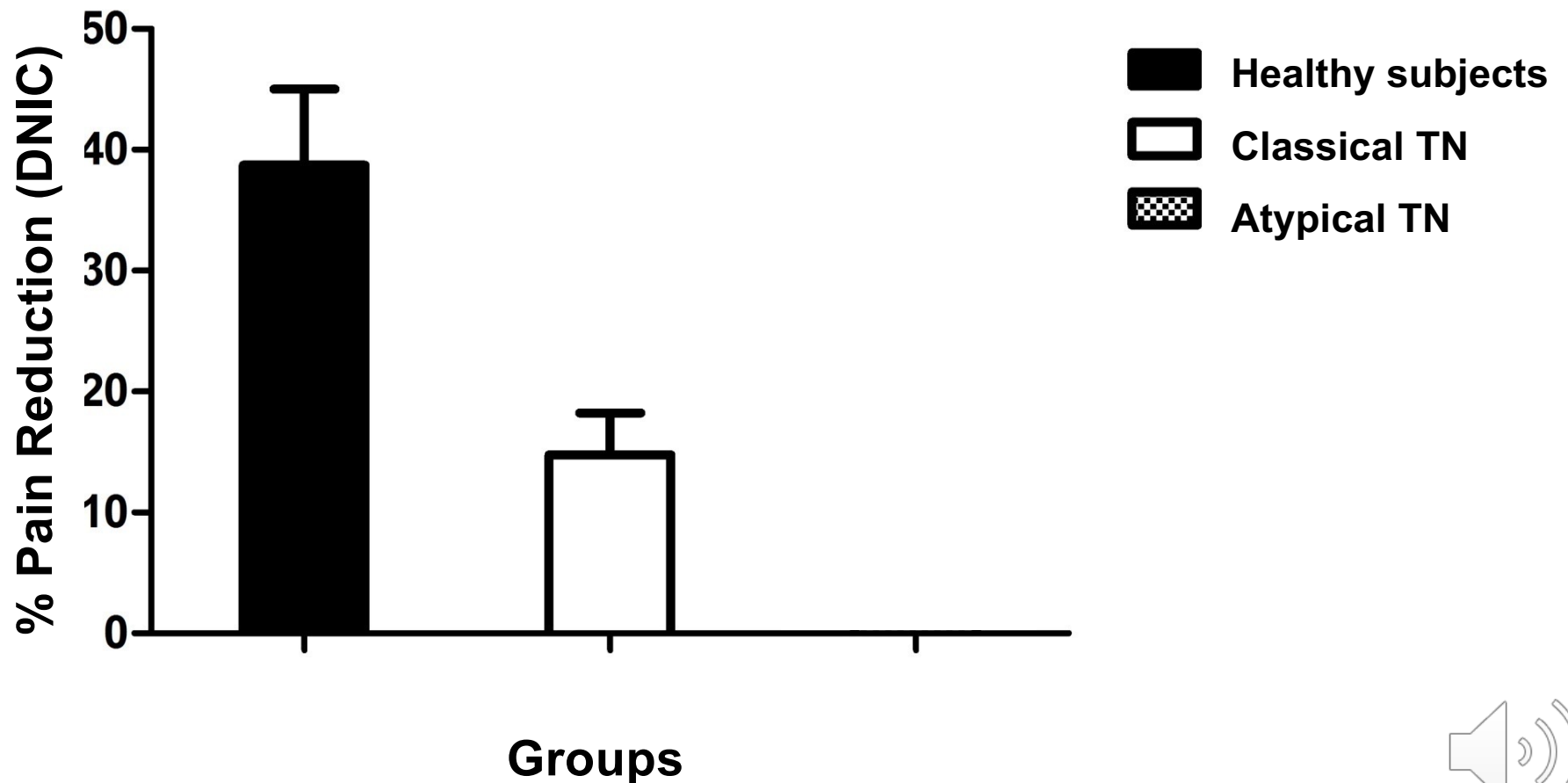
- Atypique:
 - Douleur aigue qui dure quelques minutes
Douleur de fond en continue



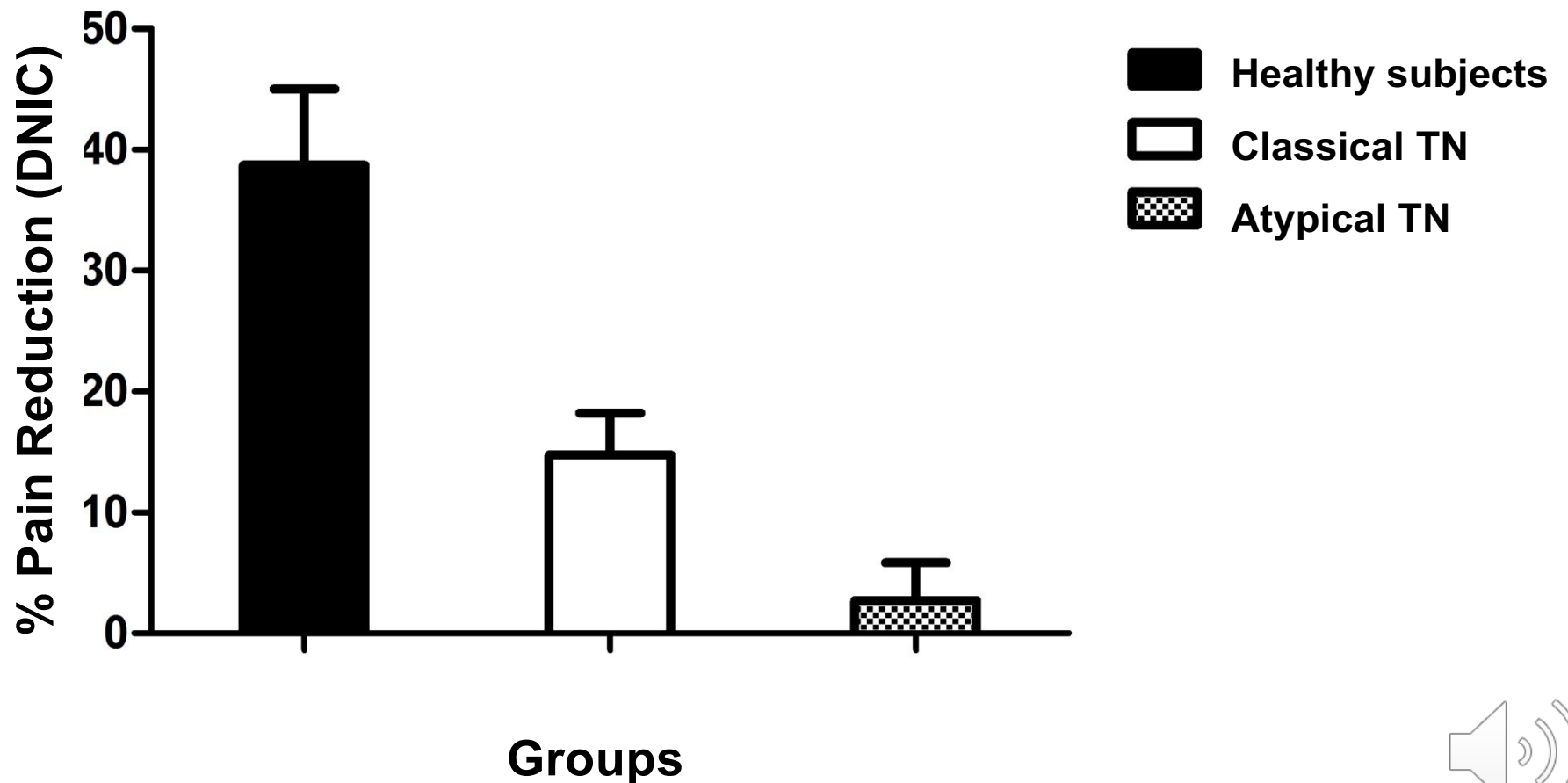
Trijumeau et Inhibition Endogène



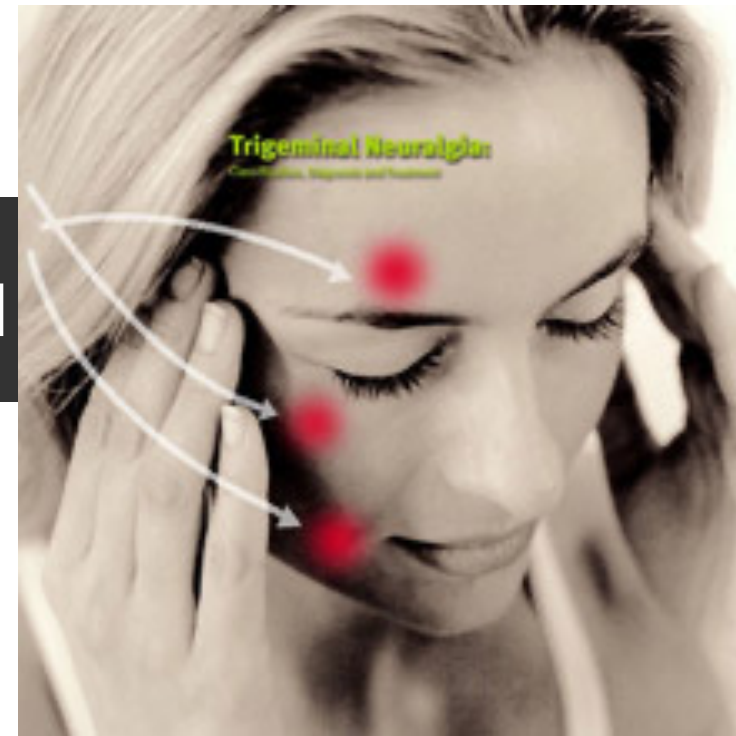
Trijumeau et Inhibition Endogène



Trijumeau et Inhibition Endogène



Névralgie du Trijumeau



Conclusion

- Probablement une combinaison d'augmentation des mécanismes excitateurs et perte des systèmes inhibiteurs
- Perte des systèmes inhibiteurs chez les atypiques



Dysfonction des CPM

- Céphalées de tension (Pielsticker, PAIN 2005)
- Syndrome du côlon irritable (Wilder-Smith, C.H., Gut 2004)
- Névralgie faciale (Léonard, Marchand, 2009)
- * Lié au traitement?
- ...

* Ram et al. Oral opioid use alters DNIC but not cold pain perception in patients with chronic pain—new perspective of opioid-induced hyperalgesia. Pain 2008



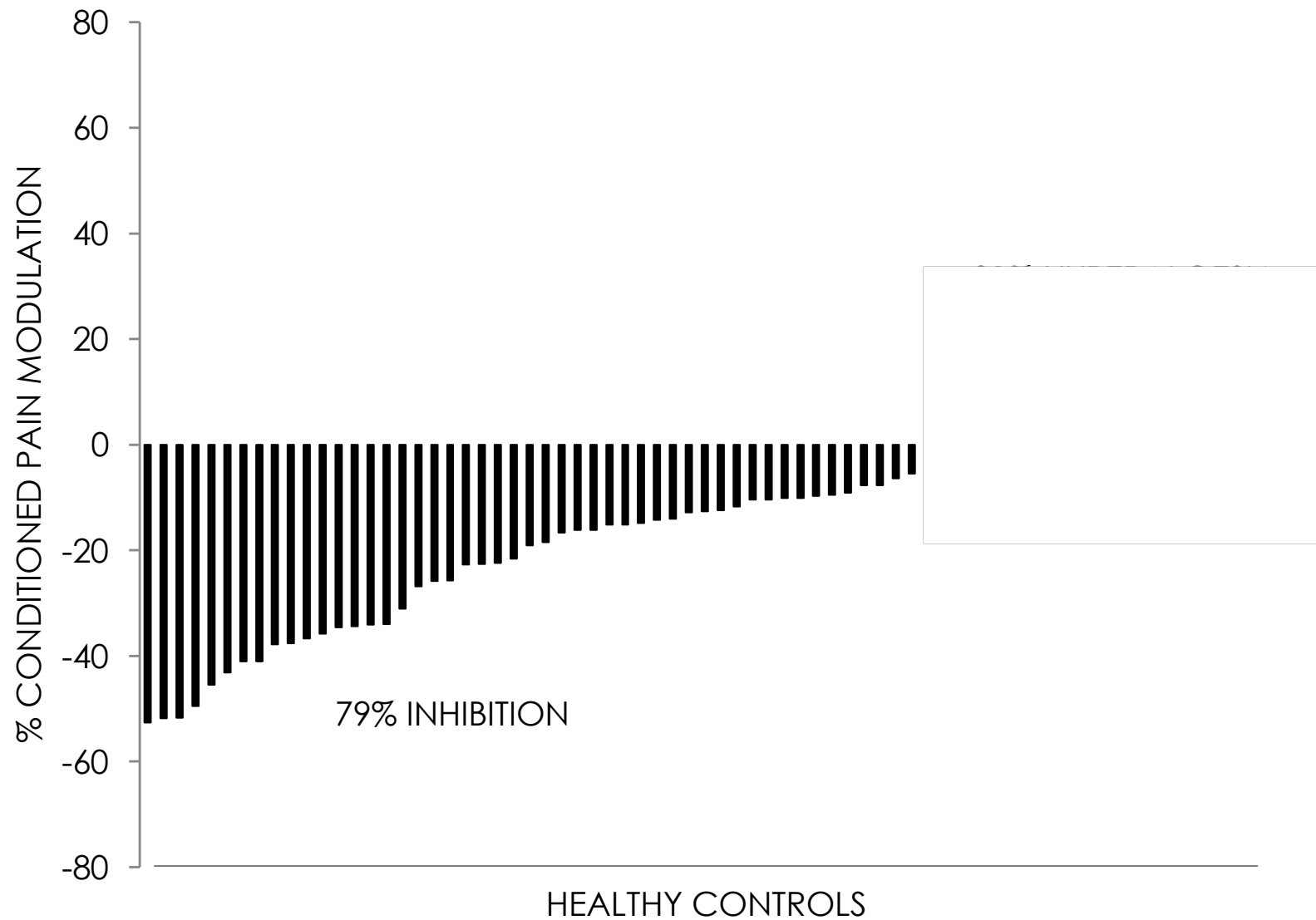
Pain facilitation and pain inhibition during conditioned pain modulation in fibromyalgia and in healthy controls

Stéphane Potvin^{a,b}, Serge Marchand^{c,d,*}

Variabilité des mécanismes endogènes



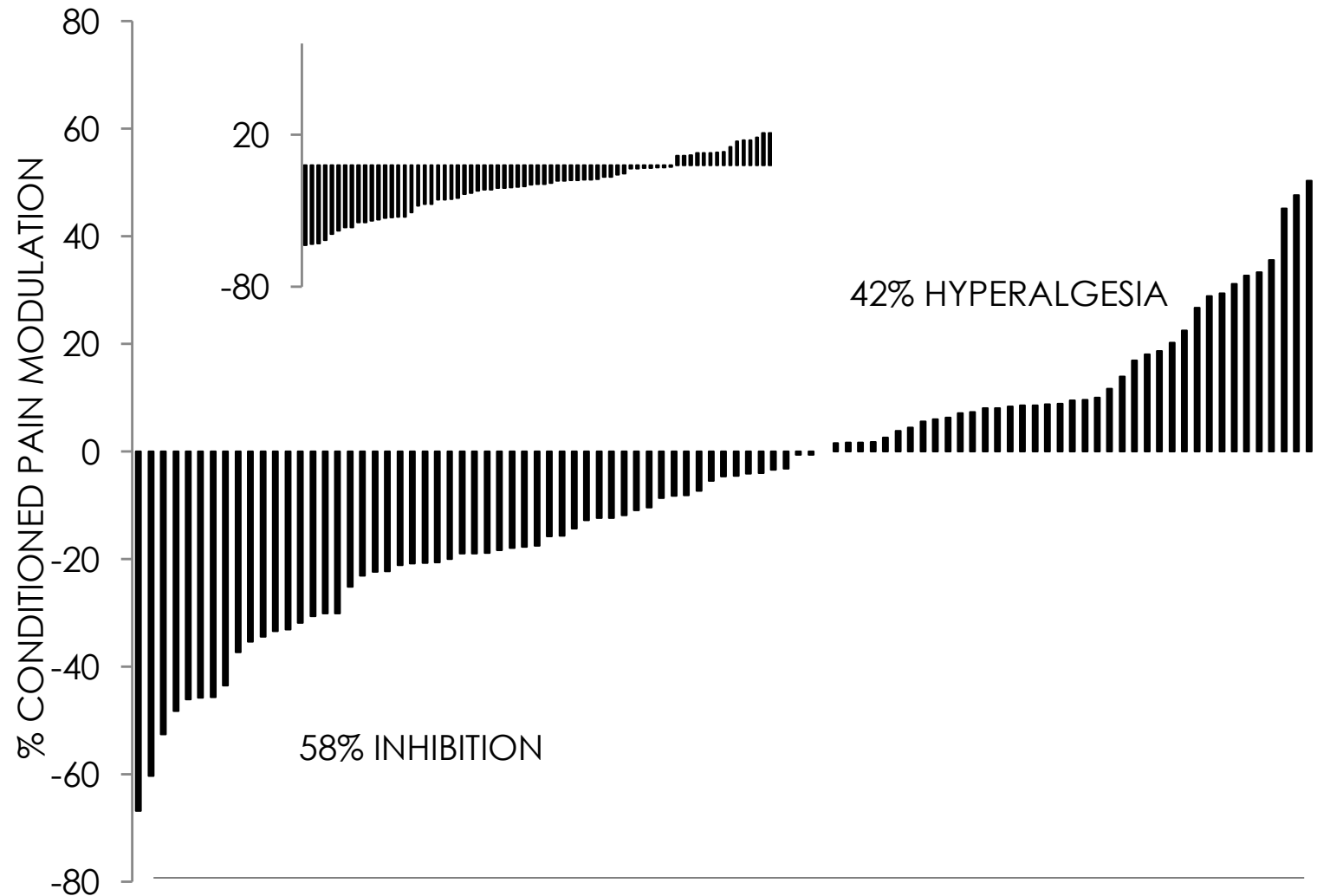
Conditioned Pain Modulation % changes in HS



Potvin, Marchand. PAIN 2016



Conditioned Pain Modulation % changes in fibromyalgia



FIBROMYALGIA PATIENTS

Potvin, Marchand. PAIN 2016



Activité Autonome et CPM

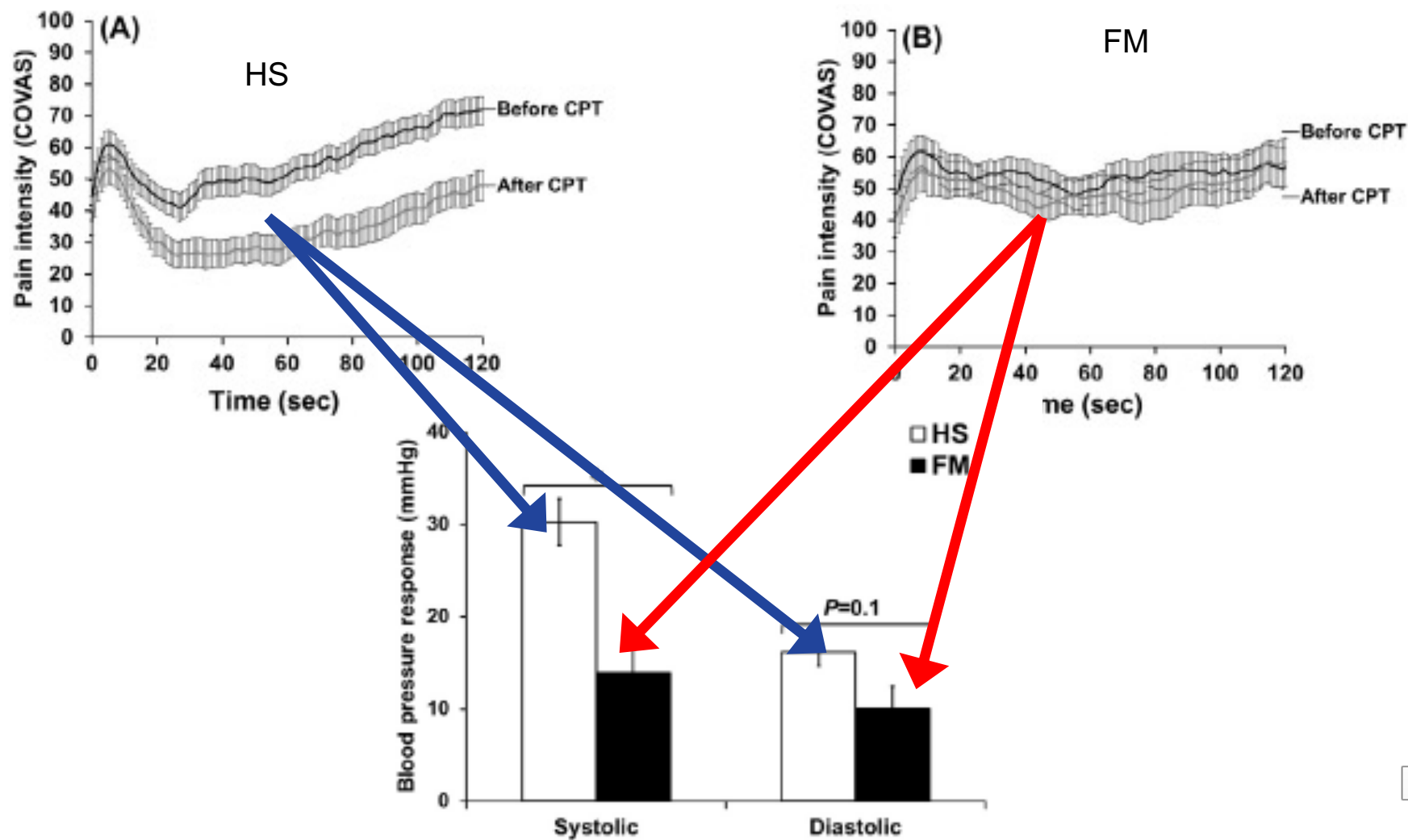


Research papers

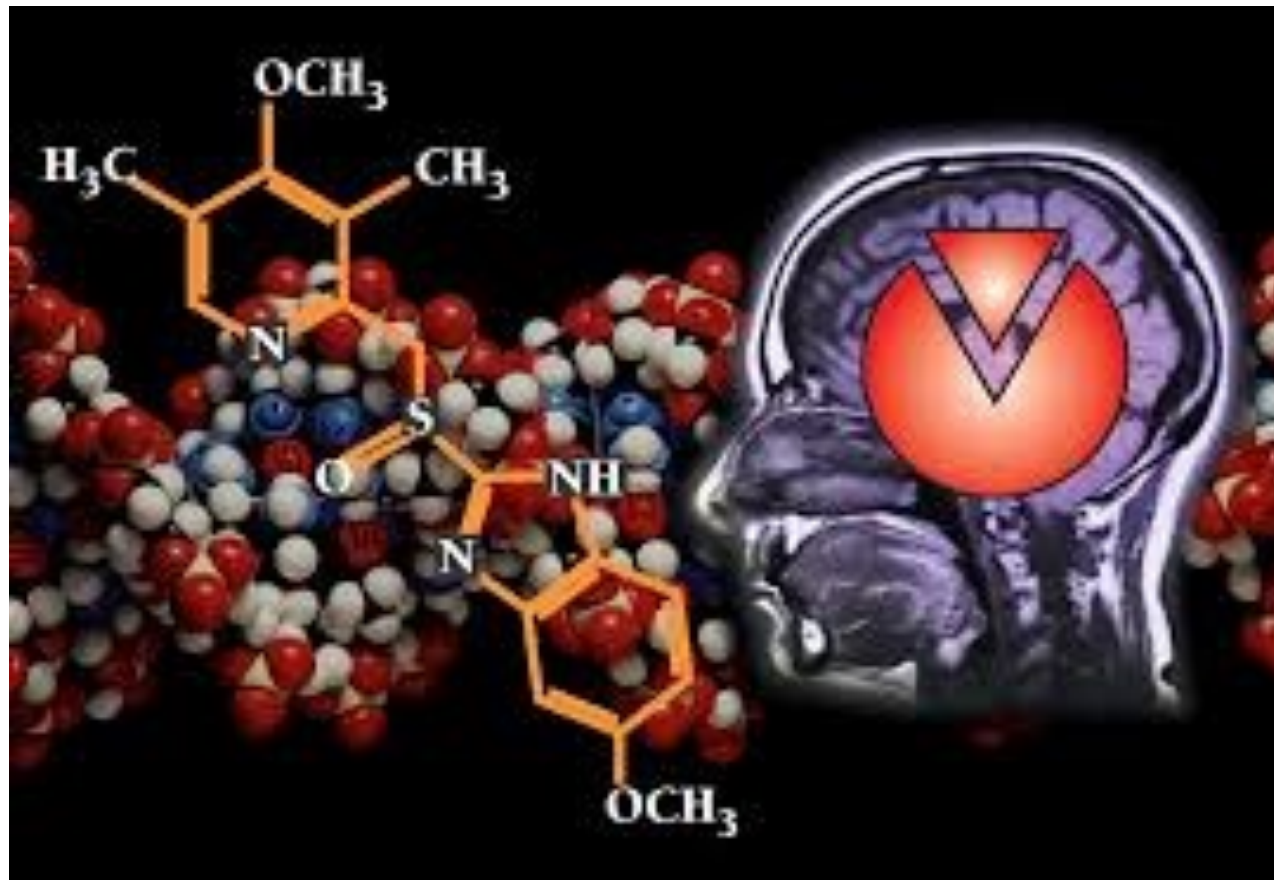
The role of cardiovascular activity in fibromyalgia and conditioned pain modulation



Philippe Chalaye^a, Sylvie Lafrenaye^b, Philippe Goffaux^c, Serge Marchand^{a,*}



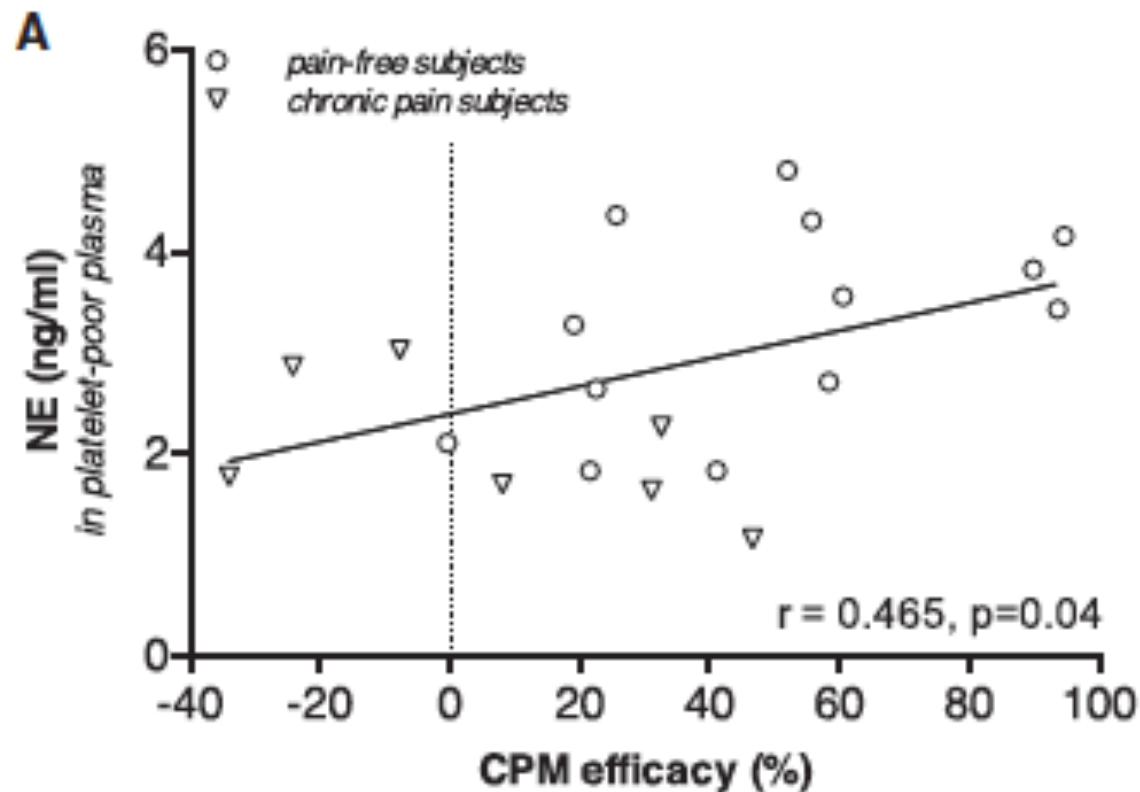
Biomarqueurs



Relationship Between Blood- and Cerebrospinal Fluid–Bound Neurotransmitter Concentrations and Conditioned Pain Modulation in Pain-Free and Chronic Pain Subjects

The Journal of Pain, Vol 16, No 5 (May), 2015: pp 436-444

Alexandre J. Parent,^{*} Nicolas Beaudet,^{*} Kathya Daigle,[†] Robert Sabbagh,[‡] Yanick Sansoucy,[§] Serge Marchand,[†] Philippe Sarret,^{*} and Philippe Goffaux[†]



Mécanismes Inhibiteurs: Traitement

- Serotoninergique/Noradrenergique

- Antidépresseurs

- INRS: (venlafaxine, duloxetine, amitriptyline...)

- ...

La noradrénaline semble être importante



Sommeil et CIDN

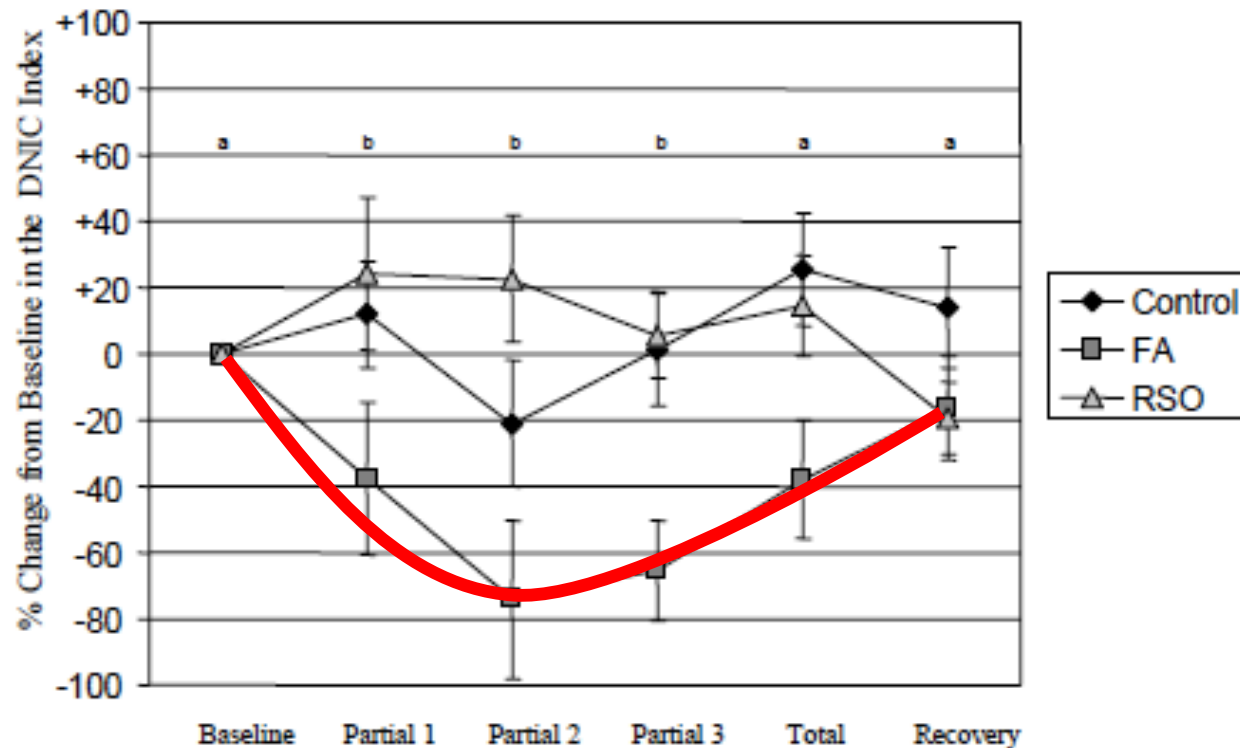


SLEEP DEPRIVATION AND PAIN IN WOMEN

The Effects of Sleep Deprivation on Pain Inhibition and Spontaneous Pain in Women

Michael T. Smith, PhD^{1,2}; Robert R. Edwards, PhD³; Una D. McCann, MD¹; Jennifer A. Haythornthwaite, PhD³

SLEEP, Vol. 30, No. 4, 2007



La perturbation du sommeil, mais pas une simple restriction du sommeil, entrave le fonctionnement des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur



QST de l'inhibition centrale

CIDN :

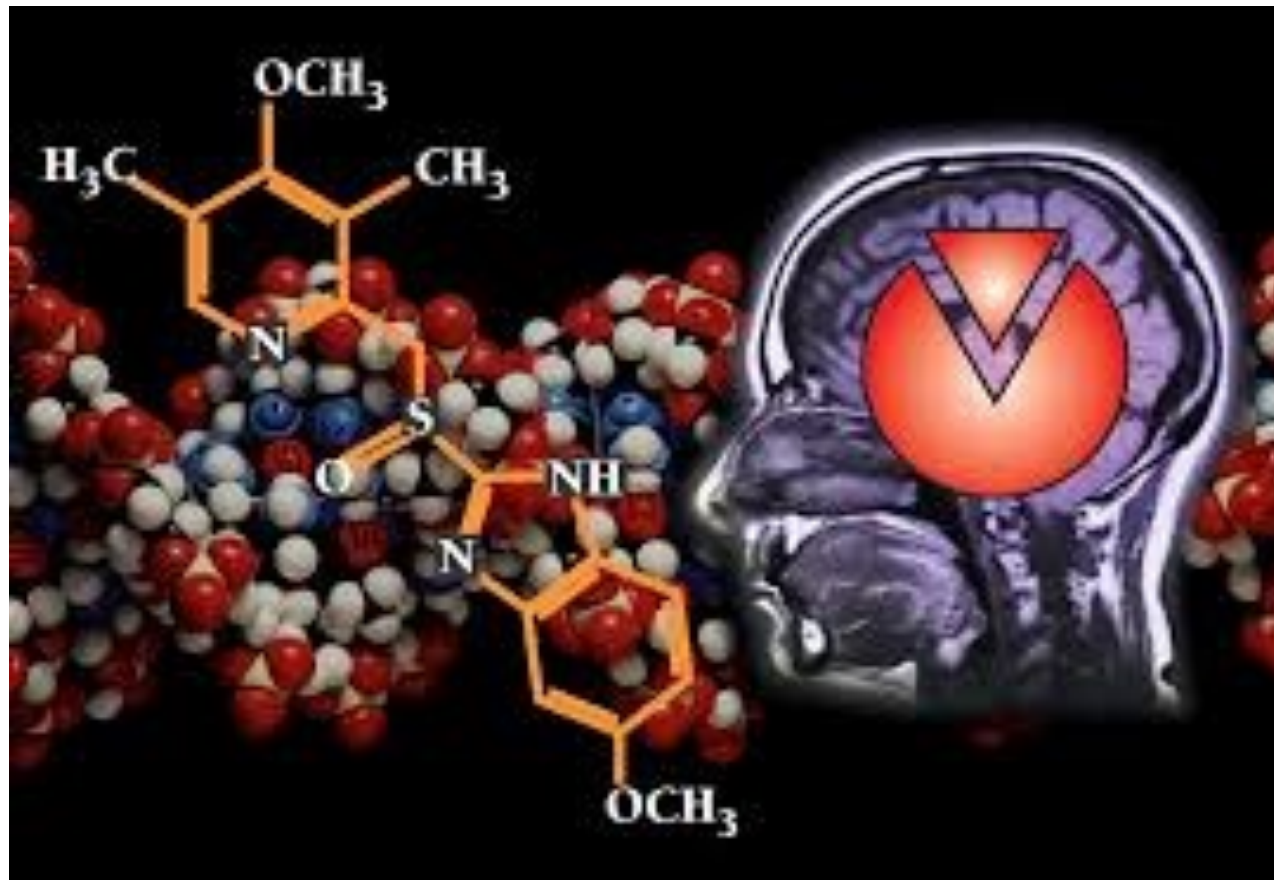
- Thermode + bain circulant (complexe et dispendieux, pas un bon outil clinique)

Test clinique :

- Sphygmomanomètre + algomètre à pression (Lewis, GN et al. Pain Res Manag, 2012).
- Pression sur points sensibles : durée et étendue de la douleur post-stimulation (pas un test standardisé)



Est-ce que la mesure des mécanismes excitateurs versus inhibiteurs permet d'orienter le traitement?



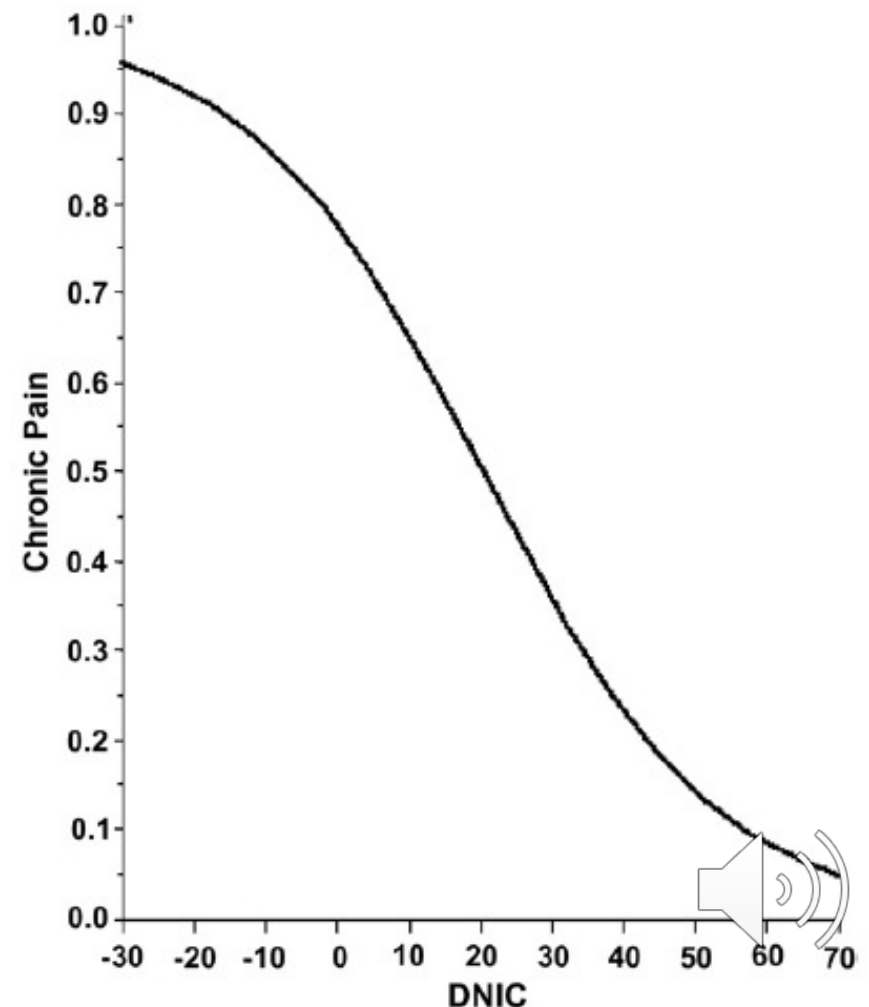
CPM et douleurs postopératoires



Prediction of chronic post-operative pain: Pre-operative DNIC testing identifies patients at risk

David Yarnitsky ^{a,*}, Yonathan Crispel ^a, Elon Eisenberg ^b, Yelena Granovsky ^a,
Alon Ben-Nun ^c, Elliot Sprecher ^a, Lael-Anson Best ^c, Michal Granot ^d

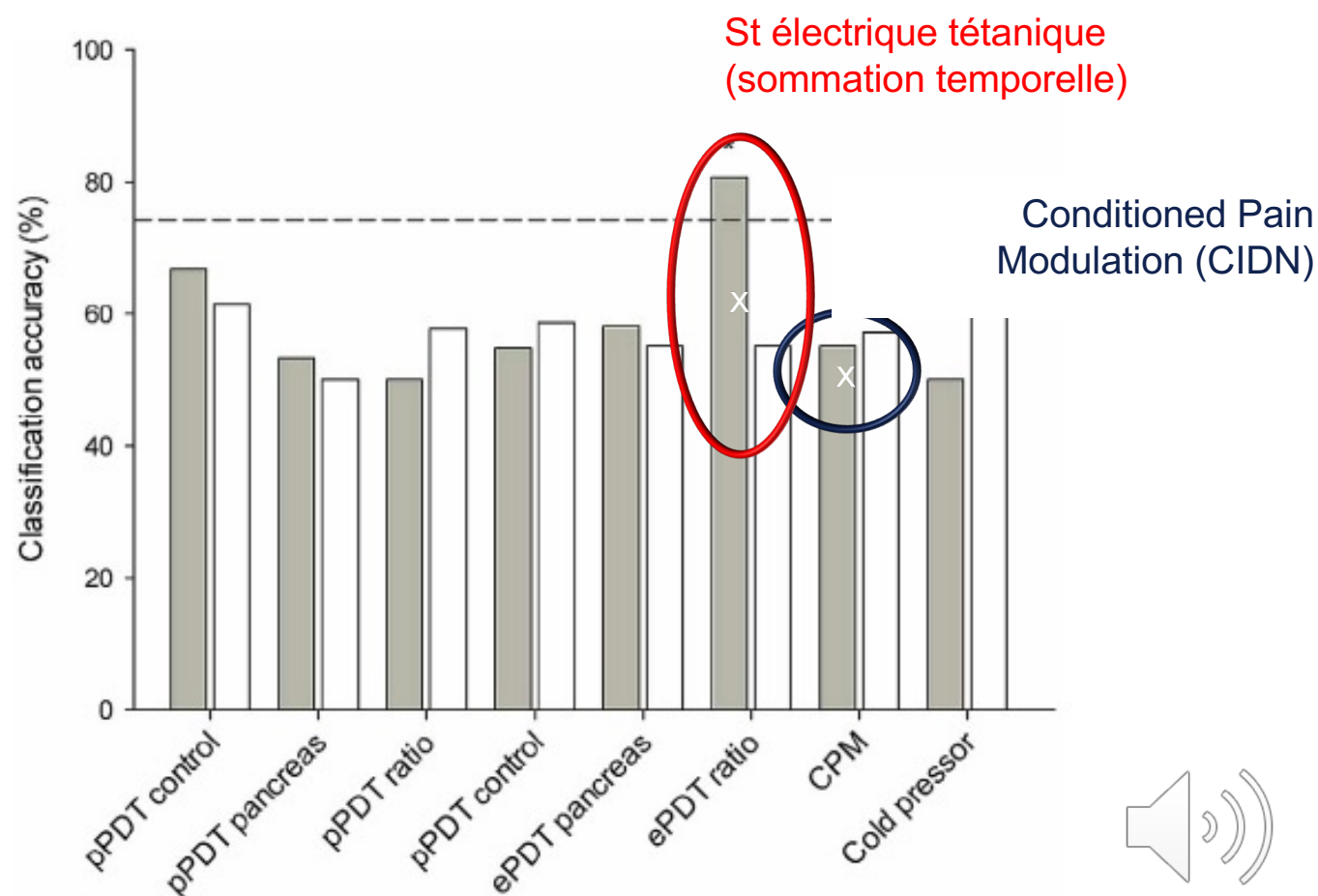
L'inefficacité des CIDN est
l'un des meilleurs
prédicteurs du risque de
développer une douleur
chronique postopératoire!



Quantitative Sensory Testing Predicts Pregabalin Efficacy in Painful Chronic Pancreatitis

Søren S. Olesen^{1*}, Carina Graversen^{1,2,3}, Stefan A. W. Bouwense⁴, Harry van Goor⁴, Oliver H. G. Wilder-Smith^{5,6}, Asbjørn M. Drewes^{1,6}

La sensibilisation centrale
mais pas le CIDN (CPM) est
un bon prédicteur de
l'efficacité thérapeutique de
la prégabaline



Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy

David Yarnitsky^{a,b,*}, Michal Granot^c, Hadas Nahman-Averbuch^b, Mogher Khamaisi^d, Yelena Granovsky^{a,b}

Pain 153(6), 1193-1198 (2012).

Un déficit des CPM
est un bon prédicteur
de l'efficacité de la
Duloxetine

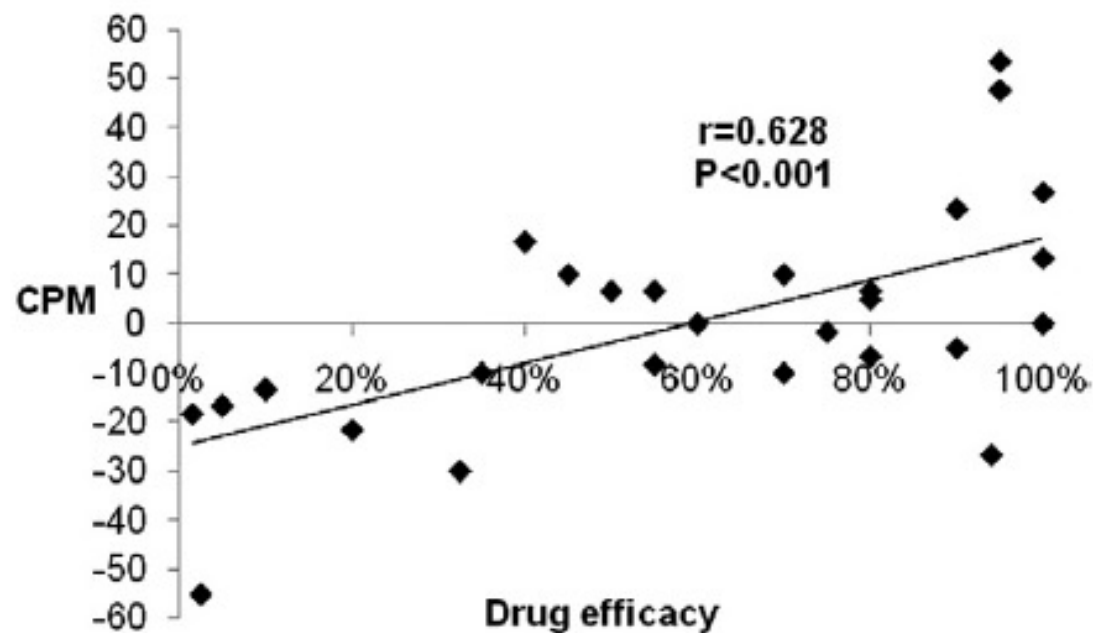
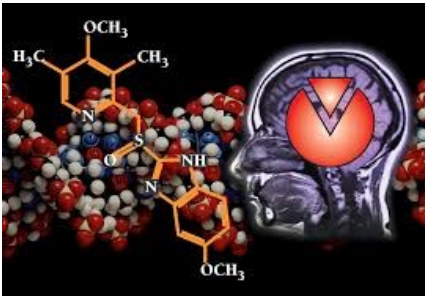


Fig. 1. Drug efficacy and pretreatment CPM. Patients with less efficient CPM (positive scores) reported higher drug efficacy and vice versa.



Est-ce que l'évaluation des mécanismes endogènes a une valeur clinique pour l'orientation du traitement ?



1. L'efficacité d'un anticonvulsivant (prégabaline) est prédictible par **l'augmentation de la sommation temporelle** (mécanisme exciteur), mais pas un déficit des CPM (mécanismes inhibiteurs) !
2. L'efficacité de la Duloxetine est prédictible par **une réduction des CPM** (mécanismes inhibiteurs), mais pas par l'augmentation des mécanismes excitateurs.

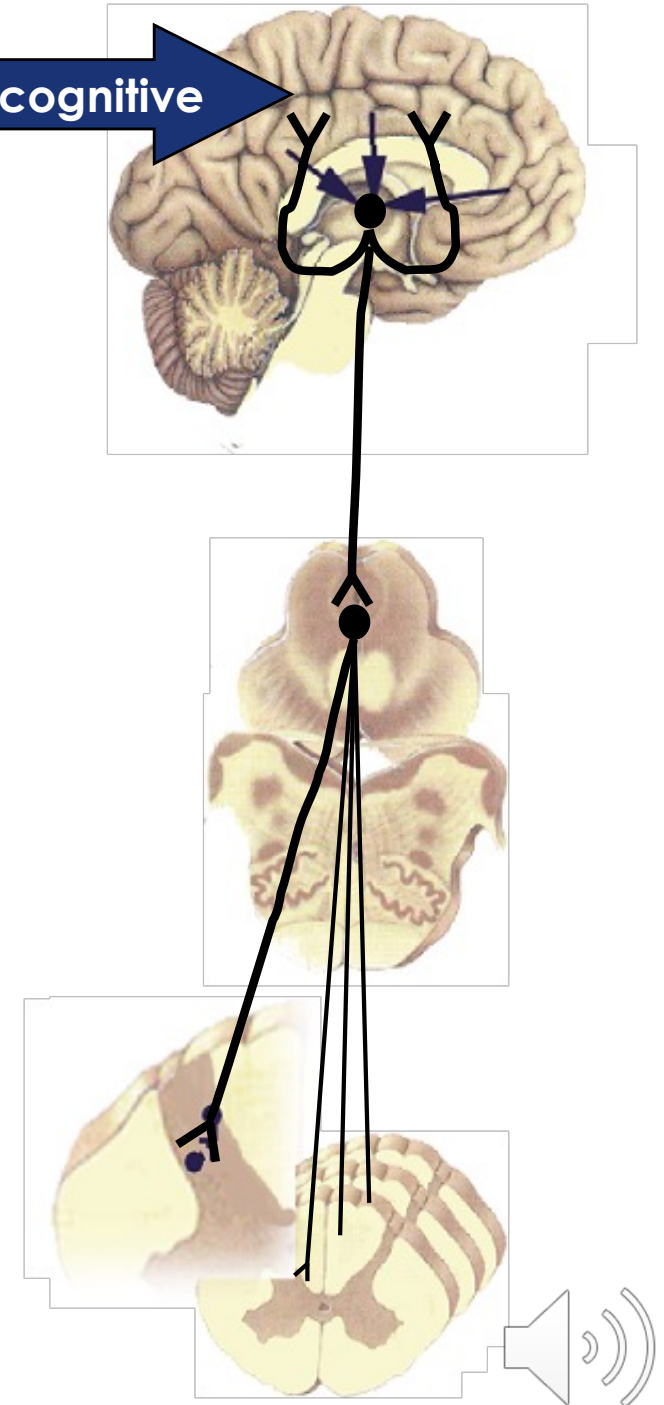
1. Olesen, S et al. Quantitative sensory testing predicts pregabalin efficacy in painful chronic pancreatitis. *PLoS One*, 2013
2. Yarnitsky, et al. Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2012.
Niesters, et al. Tapentadol potentiates descending pain inhibition in chronic pain patients with diabetic polyneuropathy. *Br J Anaesth*, 113(1), 148-156, 2014.



Systèmes endogènes de contrôle de la douleur

Contrôle des centres supérieurs

Information cognitive



Les approches numériques (Digital Therapeutics – DTx)

Exemple de la réalité virtuelle (RV)

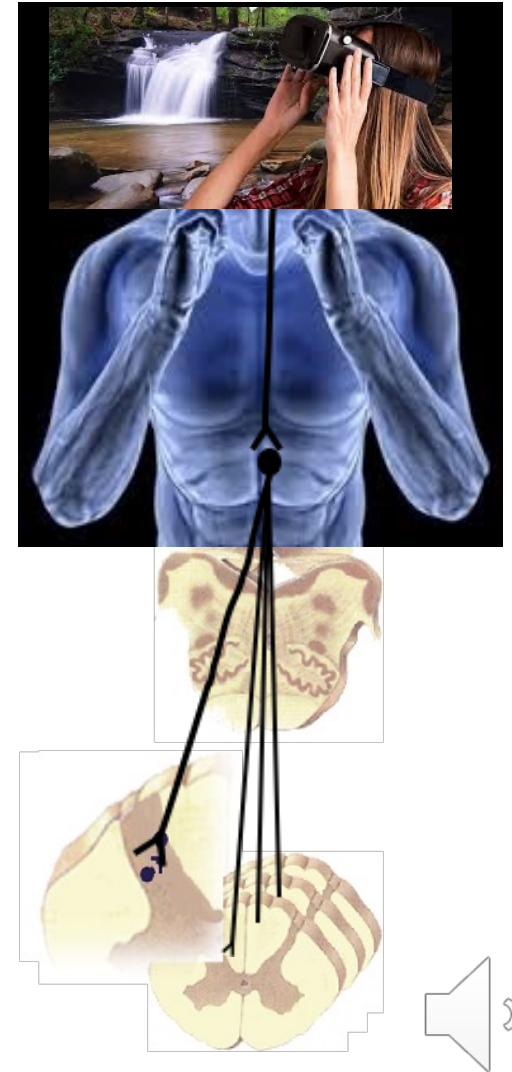
Immersion - Émotions - Distraction

Réalité virtuelle :

Ensemble d'images et de sons représentés dans un lieu réel ou fictif, 3D et 360°

Réalité augmentée:

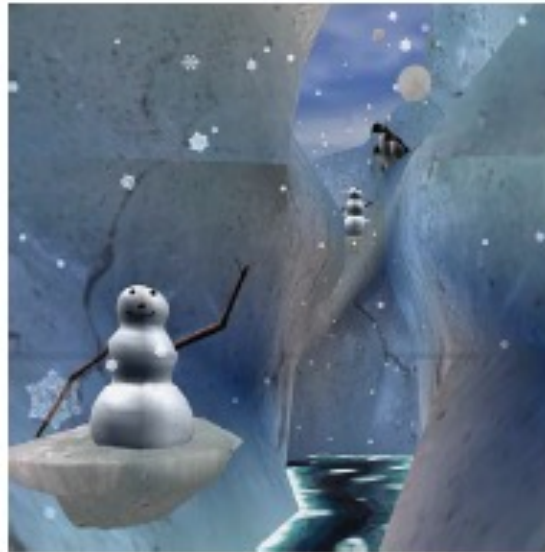
superposition d'éléments dans le monde réel



Virtual Reality Pain Control During Burn Wound Debridement in the Hydrotank

Hunter G. Hoffman, PhD, David R. Patterson, PhD,† Eric Seibel, PhD,*
Maryam Soltani, MEd,† Laura Jewett-Leahy, BA,† and Sam R. Sharar, MD‡*

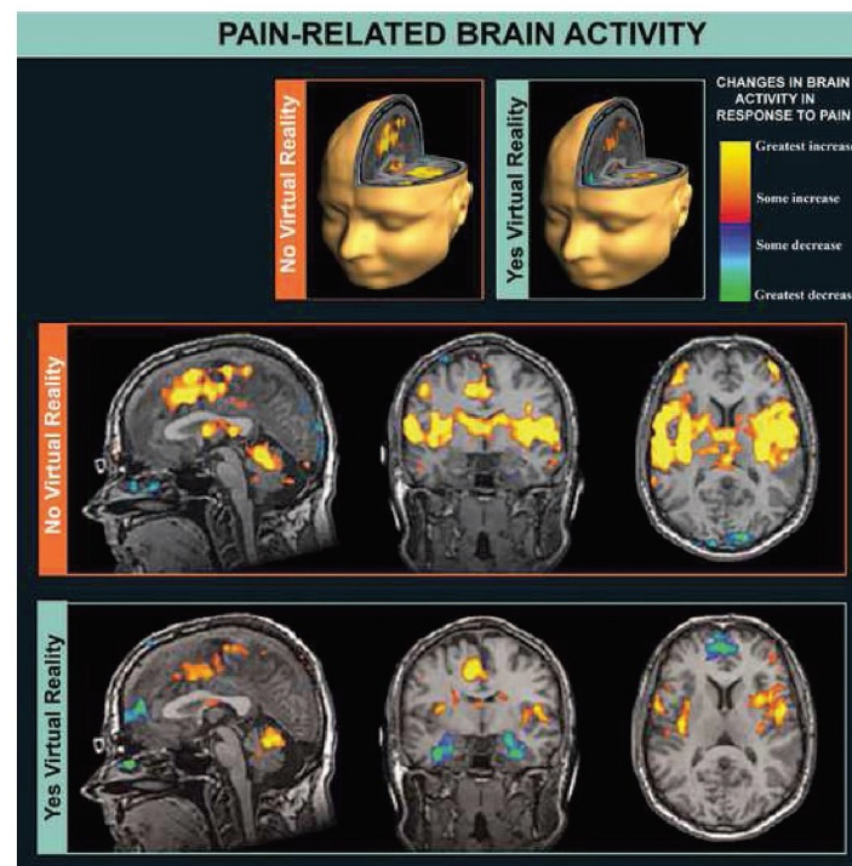
Clin J Pain • Volume 24, Number 4, May 2008



Virtual Reality to Relieve Pain in Burn Patients Undergoing Imaging and Treatment

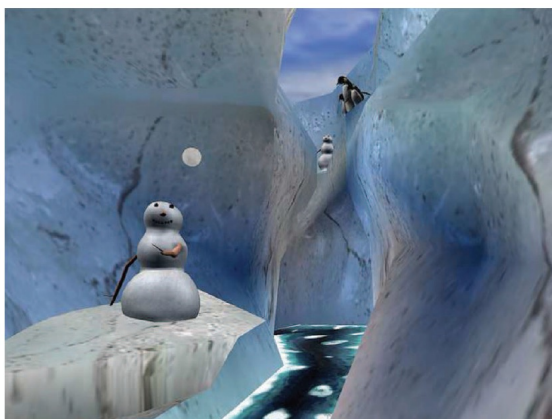
Mohammed S. Bermo, MD,* David Patterson, MD,[†] Sam R. Sharar, MD,[†]
Hunter Hoffman, PhD,[†] and David H. Lewis, MD[†]

Topics in Magnetic Resonance Imaging • Volume 29, Number 4, August 2020



Modulation of thermal pain-related brain activity with virtual reality: evidence from fMRI

Hunter G. Hoffman,^{CA} Todd L. Richards,¹ Barbara Coda,² Aric R. Bills,⁴ David Blough,³
Anne L. Richards¹ and Sam R. Sharar⁴



La RV diminue significativement l'activité de régions cérébrales corrélés avec la douleur

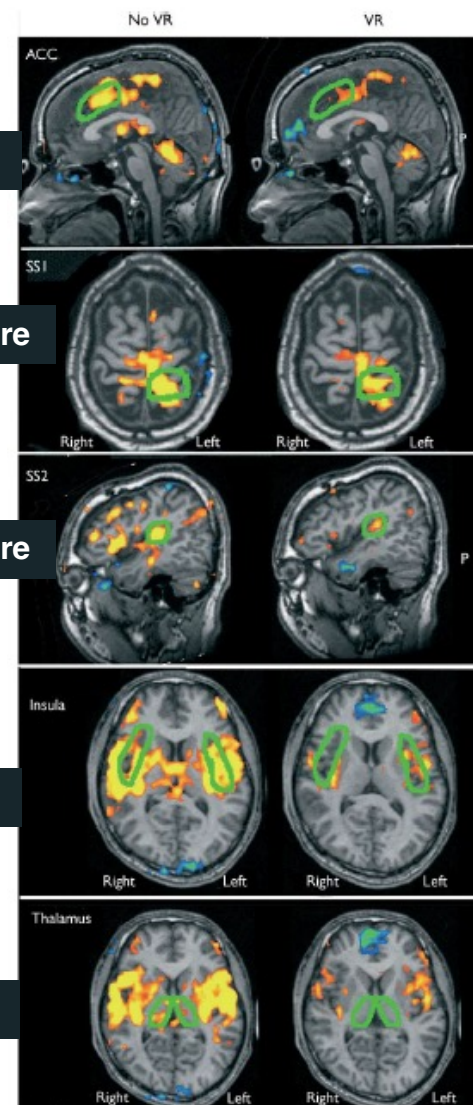
Cortex cingulé antérieur

Cortex somatosensoriel primaire

Cortex somatosensoriel secondaire

Insula

Thalamus

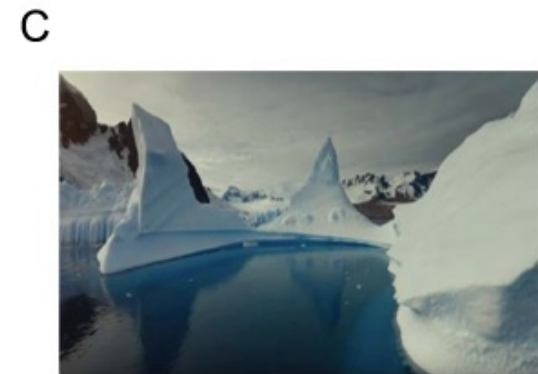
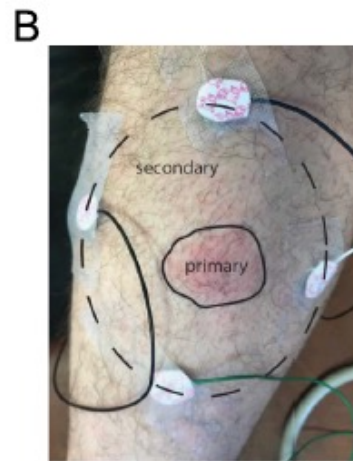
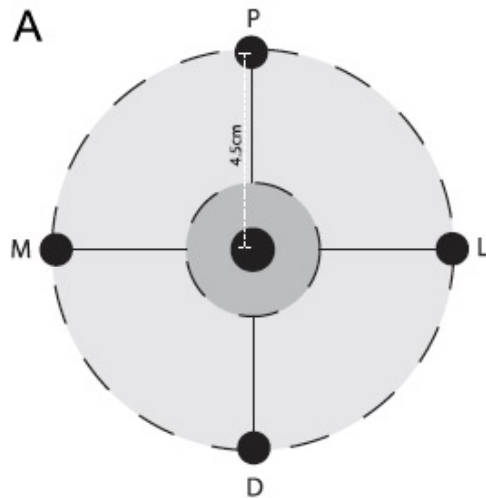
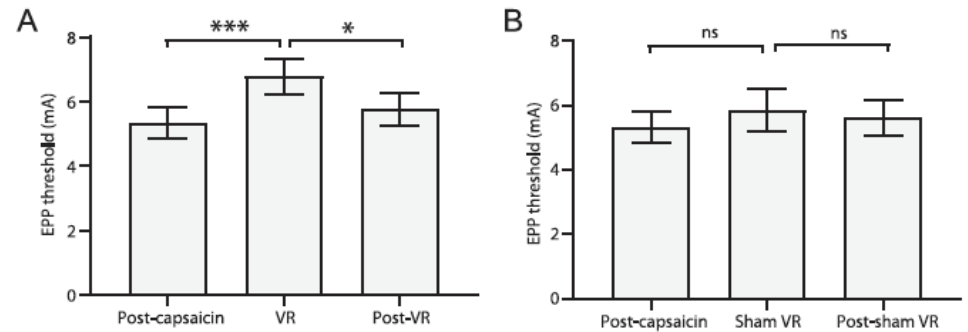




Attenuation of capsaicin-induced ongoing pain and secondary hyperalgesia during exposure to an immersive virtual reality environment

Sam W. Hughes*, Hongyan Zhao, Edouard J. Auvinet, Paul H. Strutton

Effet de la RV sur la douleur
secondaire (centrale)

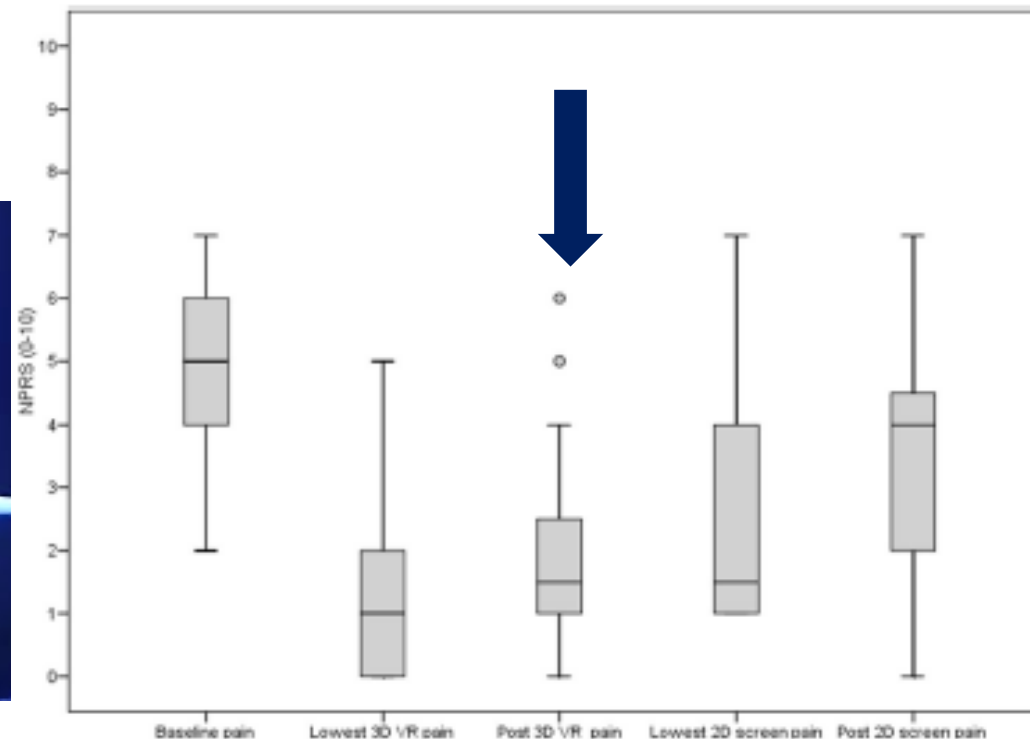




The short-term effects of head-mounted virtual-reality on neuropathic pain intensity in people with spinal cord injury: a randomised cross-over pilot study

Philip D. Austin¹ · Ashley Craig² · James W. Middleton² · Yvonne Tran³ · Daniel S. J. Costa^{4,5,6,7,8} · Paul J. Wrigley^{4,5,8,9} · Philip J. Siddall^{1,6}

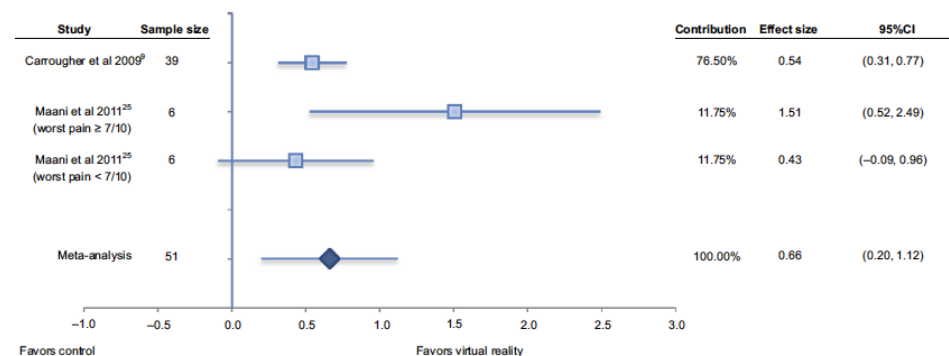
Received: 5 May 2020 / Revised: 29 September 2020 / Accepted: 1 October 2020
© The Author(s), under exclusive licence to International Spinal Cord Society 2020



Virtual reality as an analgesic for acute and chronic pain in adults: a systematic review and meta-analysis

Brian Mallari¹
Emily K Spaeth²
Henry Goh³
Benjamin S Boyd⁴

Journal of Pain Research 2019:12 2053–2085



La majorité des études supportent l'efficacité de la RV pour les douleurs aiguës mais il manque d'évidence pour un effet persistant pour la douleur chronique

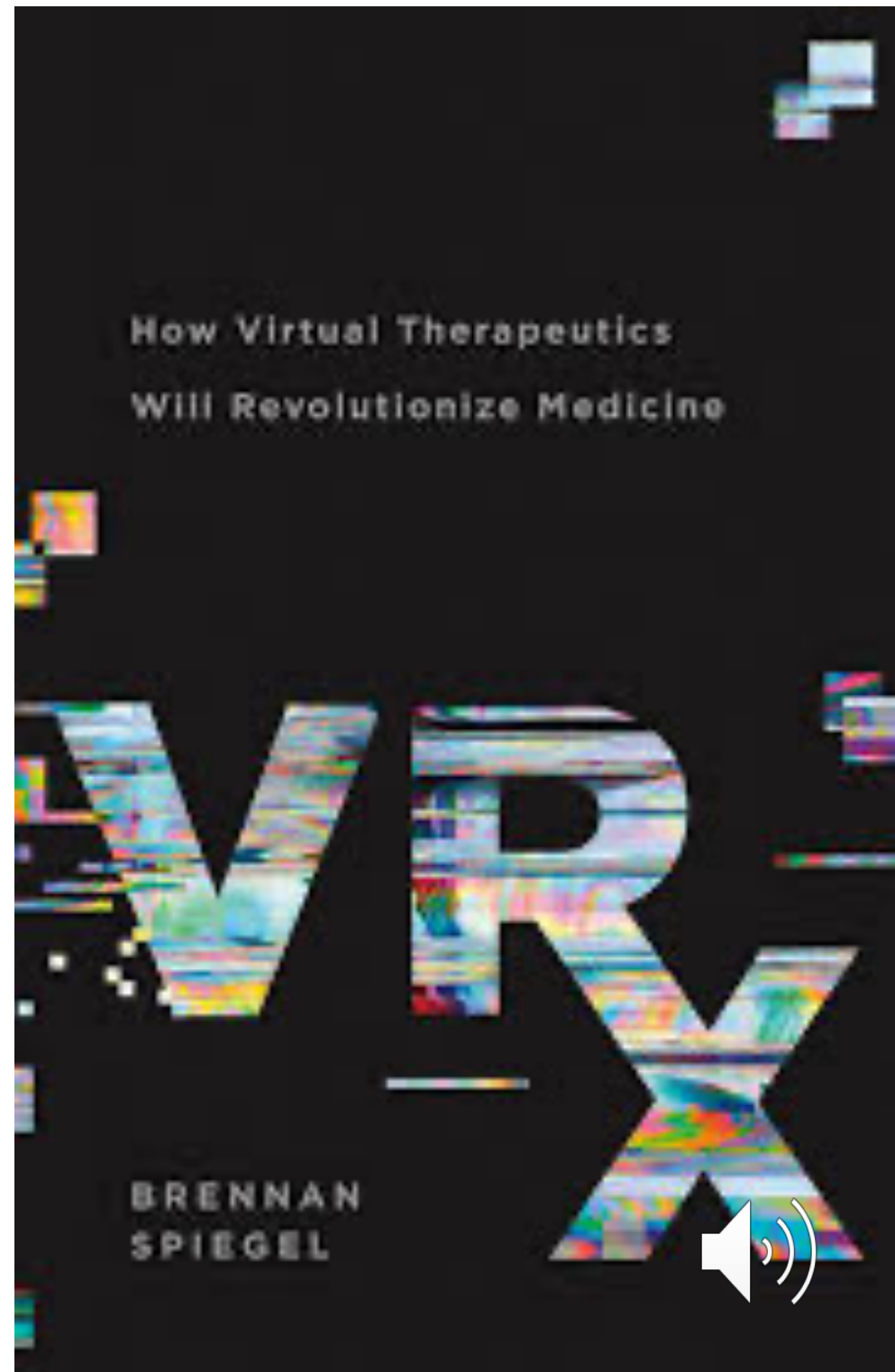


CONCLUSION

- La RV a fait ses preuves pour réduire de façon significative les douleurs aiguës
- Elle fonctionne aussi pour les douleurs chroniques, mais il reste encore de la recherche à faire pour voir les effets long-terme
- Plusieurs industries de DTx travaillent à mettre au point des solutions de type RV comme alternatives ou complémentaires à la pharmacologie



À lire sur la RV en médecine



A person is shown from the waist up, wearing a red garment, and is suspended by a metal frame. The background is dark and out of focus. Three speech bubbles are overlaid on the image. The first bubble, at the top left, contains the text "Oups !". The second bubble, in the center, contains the text "Très puissant cet analgésique!". The third bubble, at the bottom right, contains the text "Vous êtes dans le groupe placebo !".

Oups !

**Très puissant cet
analgésique!**

**Vous êtes dans le
groupe placebo !**

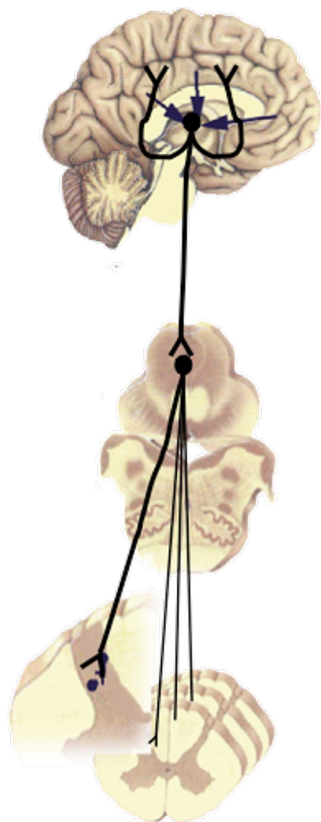


Descending analgesia – When the spine echoes what the brain expects

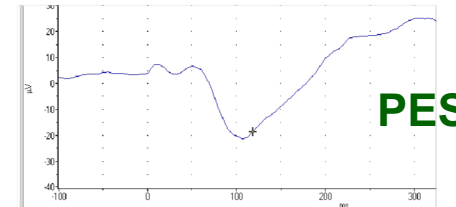
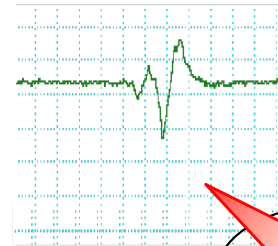
Philippe Goffaux ^a, William John Redmond ^a, Pierre Rainville ^b, Serge Marchand ^{a,*}

Pain 130 (2007) 137–143

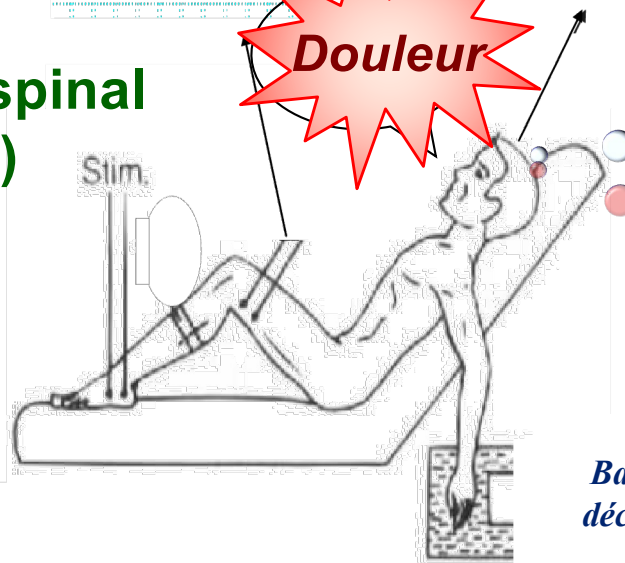
Qu'arrive-t-il aux mécanismes inhibiteurs si on s'attend à une hyperalgie au lieu d'une analgésie?



Réflexe spinal
(RIII)



Douleur



La st. électrique
va faire **moins**
mal après cette
immersion

La st. électrique
va faire **plus**
mal après cette
immersion

*Bain d'eau froide pour
déclencher l'activité des
CIDN*



Descending analgesia – When the spine echoes what the brain expects

Philippe Goffaux ^a, William John Redmond ^a, Pierre Rainville ^b, Serge Marchand ^{a,*}

Pain 130 (2007) 137–143

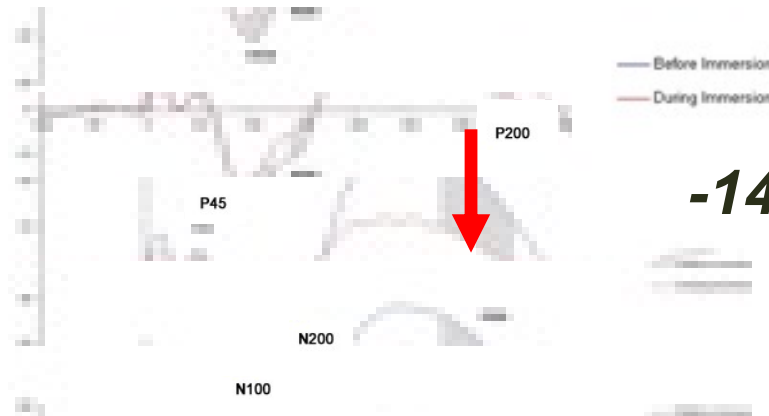
Réflexe nociceptif: RIII

Attente
D'analgésie

Douleur 77% ↓

23% RIII ↓

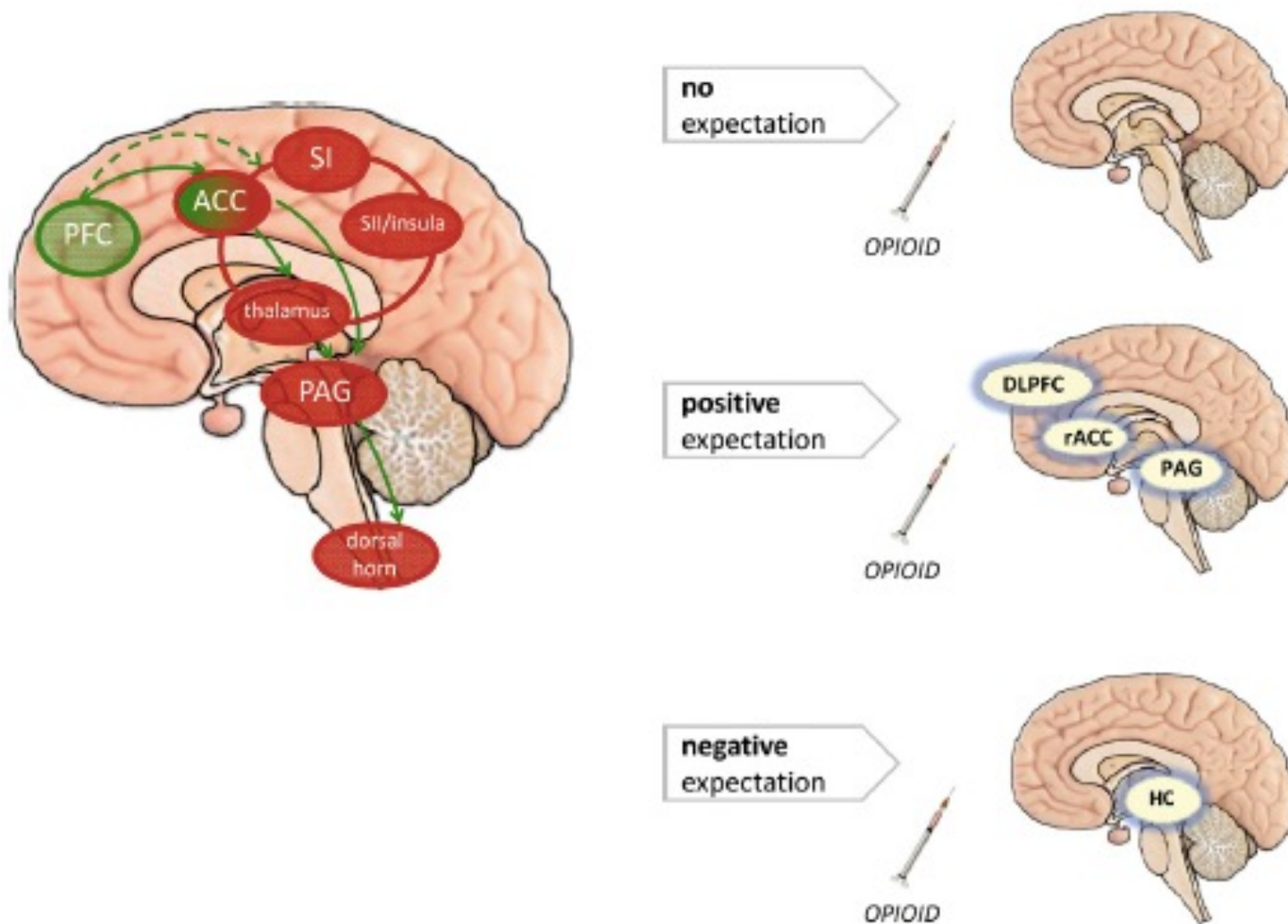
Potentiels évoqués somesthésiques



-14 μ v



Attentes et réponses aux opioïdes

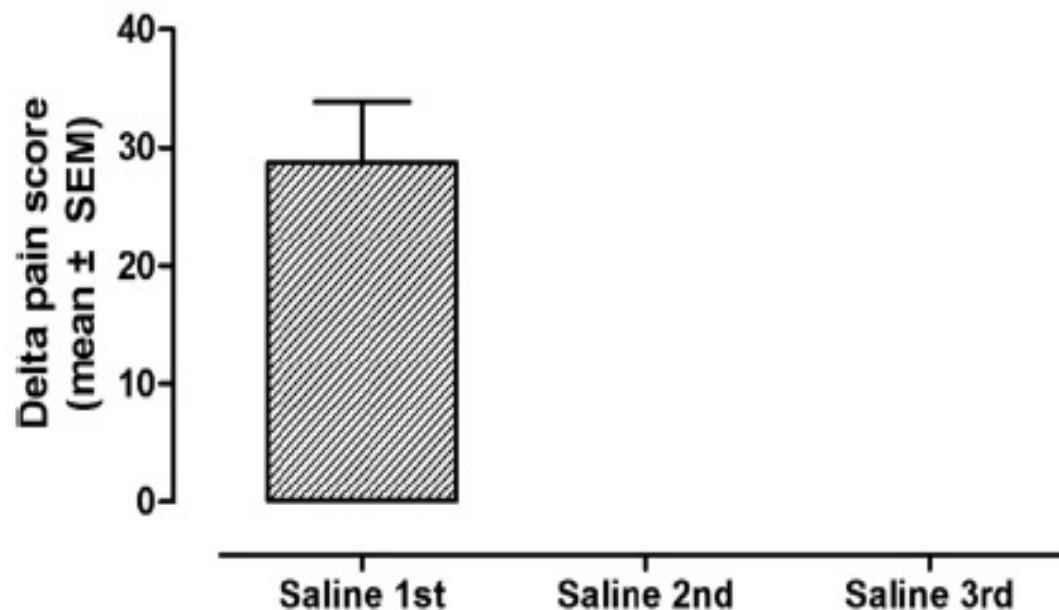


Bingel, Tracey, Weich. Neuroimaging as a tool to investigate how cognitive factors influence analgesic drug outcomes. Neurosc Lett, 2012

■ baseline
■ opioid analgesia



Conditionnement et réponse au traitement

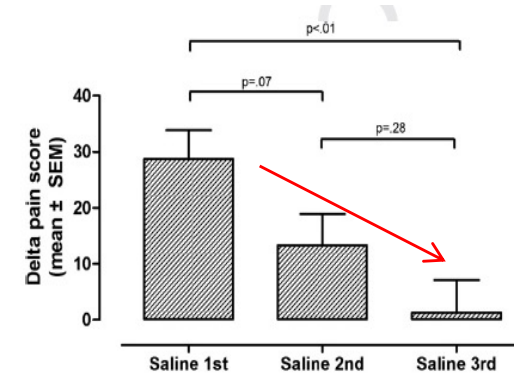


Léonard, Goffaux, Marchand. Deciphering the role of endogenous opioids in high-frequency TENS using low and high dose of naloxone. PAIN 2012



Conclusion

- Une préexposition à un traitement inefficace connu (solution saline) bloque l'analgésie attendue (placebo) **et** à un traitement efficace (TENS).



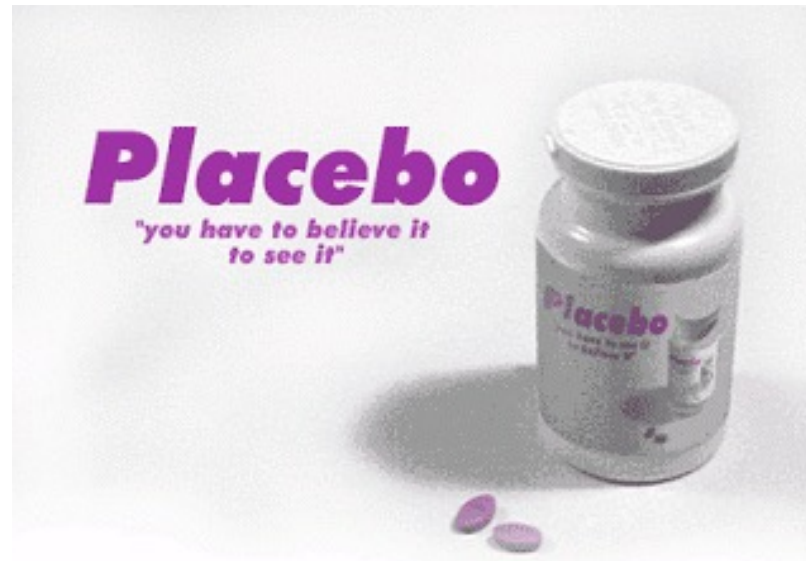
Start Low go Slow ?



• Est-ce que l'échelle de l'OMS est une préexposition à des traitements inefficaces qui conditionnent un effet nocebo ?

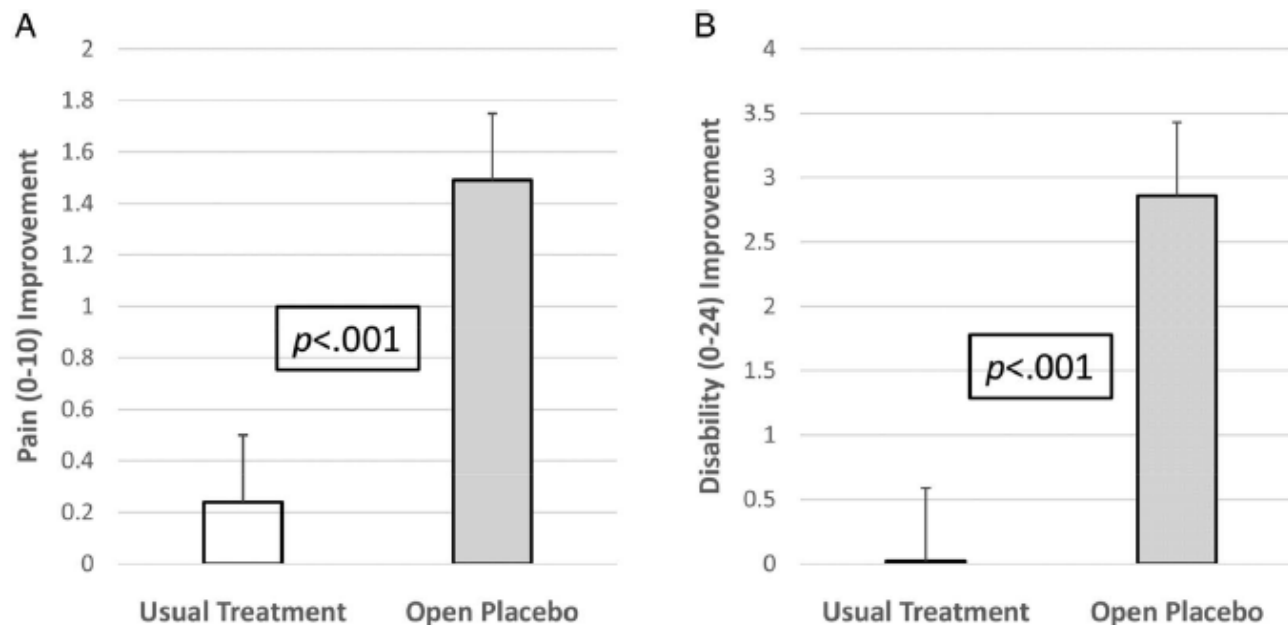


Placebo efficace = à l'insu du patient ?



Open-label placebo treatment in chronic low back pain: a randomized controlled trial

Cláudia Carvalho^{a,*}, Joaquim Machado Caetano^b, Lidia Cunha^c, Paula Rebouta^c, Ted J. Kaptchuk^d, Irving Kirsch^d



5. Conclusions

Our data suggest that harnessing placebo effects without deception is possible in the context of a plausible rationale. More research on this possibility is warranted in cLBP and other conditions defined by self-appraisal.



Cas apparemment similaires

Jean

43 ans

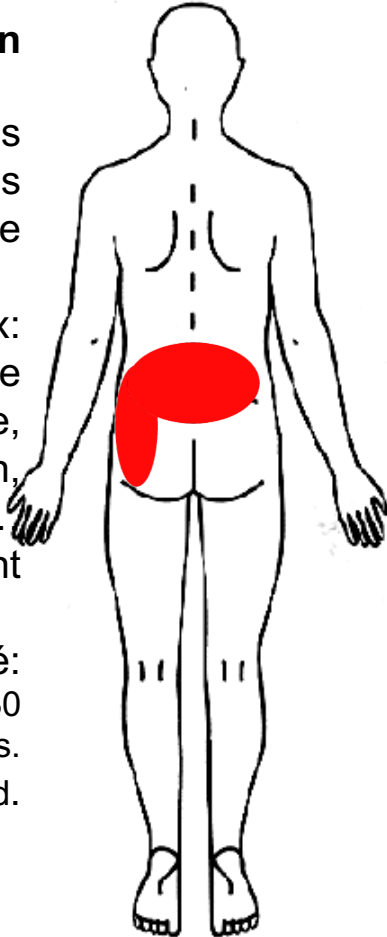
- Lombalgie= 10 ans
- Irradiation fesse

-Rx:

- Acétaminophène
- Relaxant musculaire,
 - Infiltration,
 - Opioïdes ...
- Rien pour le moment

-Activité:

- Marche/cours 15 à 30 minutes / jours.
- Vélo le weekend.



Louis

45 ans

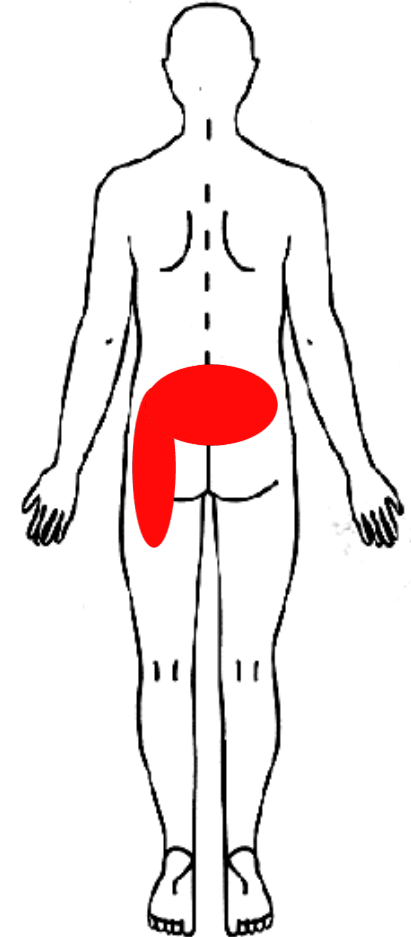
- Lombalgie = 8 years
- Irradiation fesse et jambe

-Rx:

- Acétaminophène
- Relaxant musculaire,
- infiltration, opioïdes ...
 - Continue Acétaminophène et opioïdes

-Activité:

Rien de spécifique

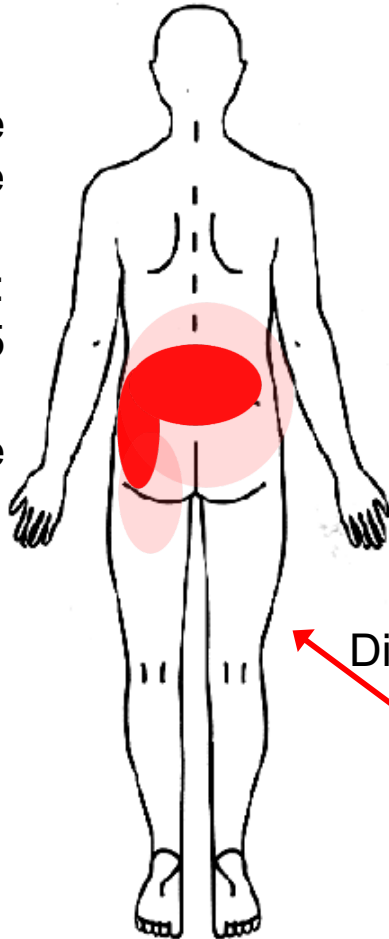


Further clinical exam

DN4= positive
Douleur Neuropathique

Autres douleurs:
Sensibilité L1-L5

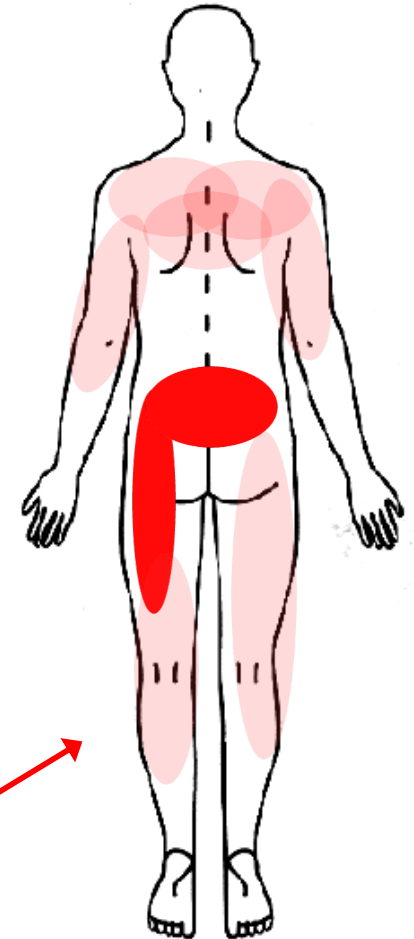
Dx: LBP: radiculopathie



DN4= positive
Douleur Neuropathique

Autres douleurs:
Sensibilité L1-L5

Dx: LBP: radiculopathie



Différents Traitements ?

Anticonvulsivants

INRS



Facteurs potentiels de l'hyperalgésie: Traitements liés aux mécanismes

■ Augmentation de l'activité excitatrice

- spinale (wind-up, sensibilisation)
- Cortical (amplification, réorganisation corticale)
- **TRAITEMENTS: réduire l'hyperactivité (ex: anticonvulsivants, ...)**

■ Diminution de l'activité inhibitrice

- Spinal (perte des interneurones inhibiteurs)
- Supraspinale (perte de l'inhibition descendante)
- **TRAITEMENTS : Augmenter inhibition endogène (ex: IRNS, ...)**



Approches pharmacologiques

AINS
COXIB
Stéroïdes
Capsaïcine
Opiïdes
...

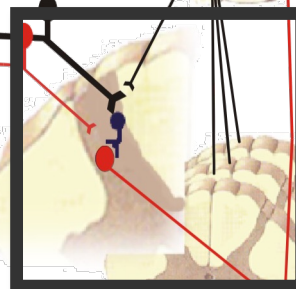
1



A α

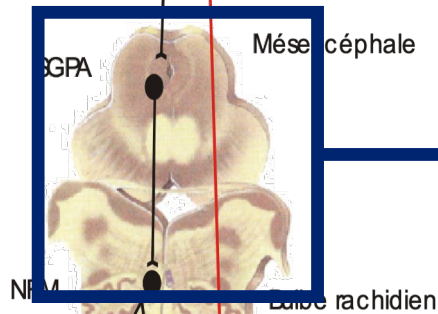
A δ , C

2



Voies spinothalamique
et spinoréticulaire

3



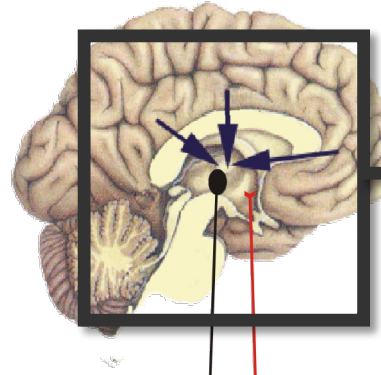
GP

Méscéphale

NP 4

Tronc rachidien

4



Tricycliques
(expl : amitriptyline)
ou
SNRIs (venlafaxine,
duloxetine)
Cannabinoïdes
...

Antidépresseurs
SNRIs
(venlafaxine,
duloxetine)
...

Anticonvulsivants
Antagonistes -NMDA
AINS, COXIB
Opiïdes
Tricycliques
Cannabinoïdes



Approches non-pharmacologiques

CHAUD
FROID
MASSAGE
...

1



A α

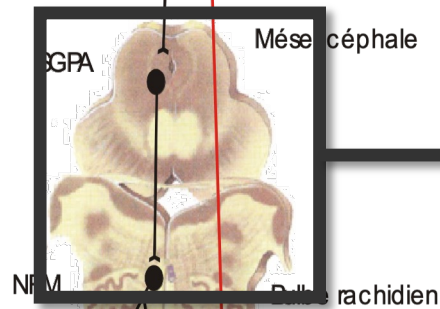
A δ , C

2



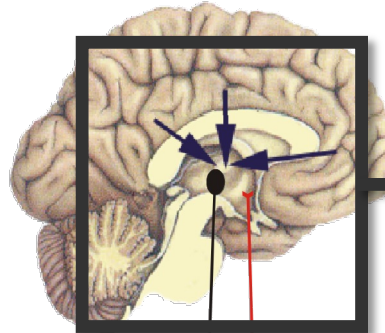
Voies spinothalamique
et spinoréticulaire

3



TENS-
Acupuncture
Massages
profonds
Trigger Points
...

4



Relaxation
Exercices
Approches
cognitives
...



Niveaux	Cibles Moléculaires	Effets Physiologiques	Classes de Médicaments
Périphérique	COX-1/2	↓ Prostaglandines → ↓ sensibilisation	AINS, COXIBs
	Na ⁺ channels (Nav1.7–1.8)	Réduit activité neuronale	Anesthésies locales
	Récepteur des glucocorticoïdes	↓ Médiateurs inflammatoires	Corticostéroïdes
	TRPV1	Désensibilisation des nocicepteurs	Capsaïcine
Spinal	NMDA	↓ Wind-up / central Sensibilisation	Kétamine
	Ca ²⁺ channels ($\alpha 2\delta$)	↓ Libération de glutamate	Gabapentinoïdes
	Récepteur μ -opioïde	↓ Libération de neurotransmetteurs	Opioïdes
	COX-2 (central)	↓ Prostaglandines spinales	AINS (effet mineur)
Tronc cérébral (SGPA–RVM–LC)	SERT / NET	↑ Inhibition descendante	Tricycliques (TCA), IRSN
	Récepteur $\alpha 2$ -adrénergique	Renforcer l'inhibition spinale	Clonidine, Dexmedetomidine
	Récepteur μ -opioïde(PAG)	Contrôle descendant désinhibé	Opioïdes
Cortical	NMDA	Modulation de la plasticité corticale	Kétamine
	Monoamines	Composante d'humeur affective	TCAs, SNRIs
	GABA-A	↓ Anxiété	Benzodiazépines



Conclusion

- ✓ La douleur chronique peut résulter:
 - ✓ d'une augmentation des mécanismes excitateurs (sensibilisation centrale)
 - ✓ D'une diminution de l'efficacité des mécanismes inhibiteurs (Conditioned Pain Modulation – CPM)
- ✓ Comprendre l'importance de ces mécanismes dans le développement de la douleur chronique et dans son traitement
 - ✓ Tenter d'identifier les mécanismes impliqués pour adapter le traitement

