

Mécanismes endogènes et traitement de la douleur

Formation des résidents du programme de médecine de la douleur

MMD 8800

Serge Marchand, Ph.D.



Faculté de médecine et des sciences de la santé



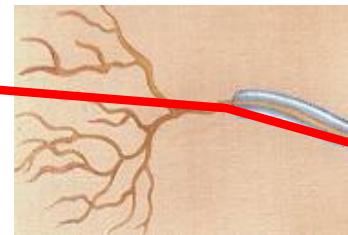
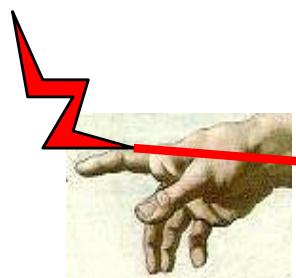
CENTRE DE
RECHERCHE



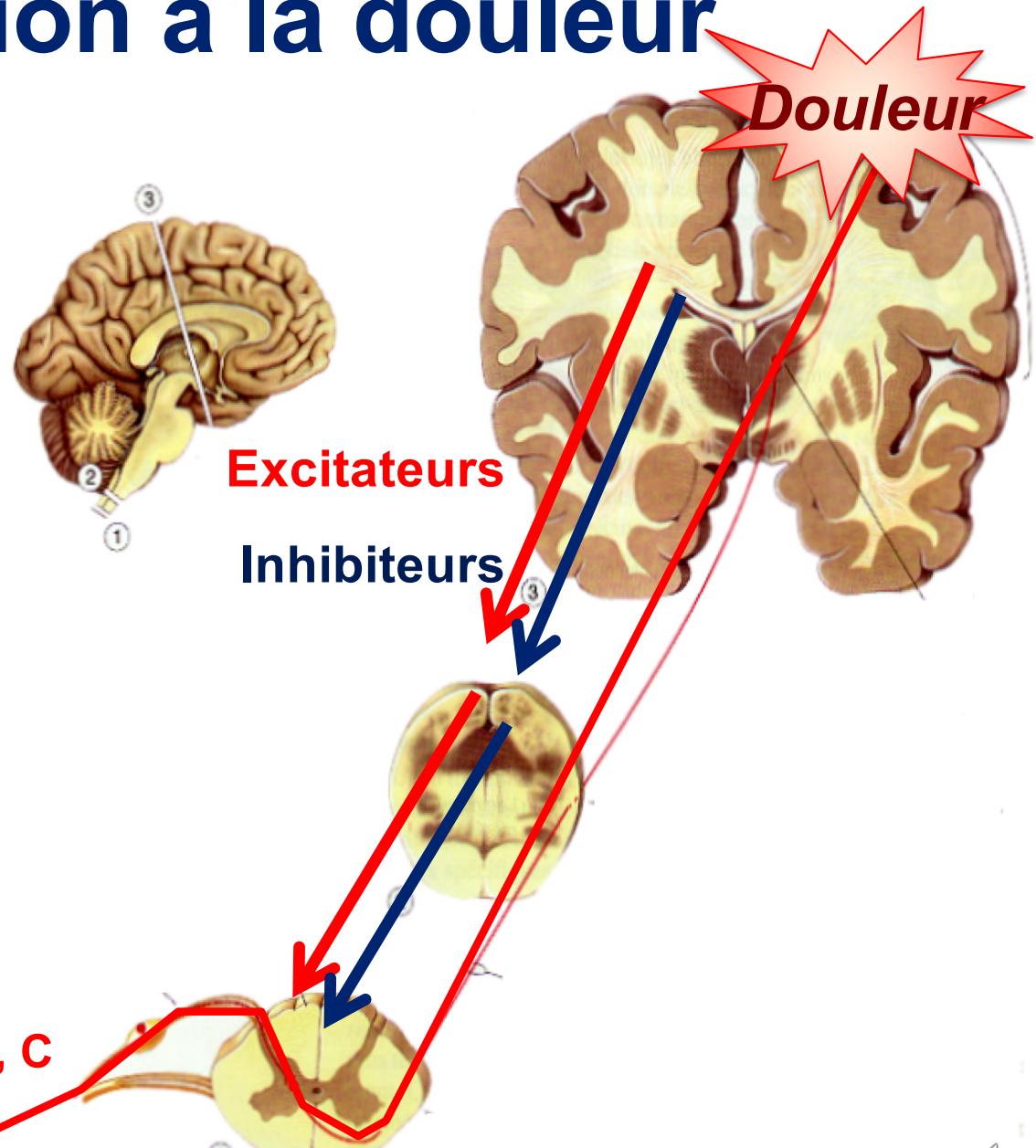
De la nociception à la douleur

Vision linéaire

Vision circulaire



A δ , C



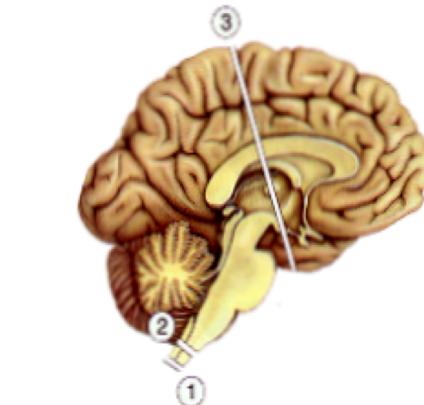
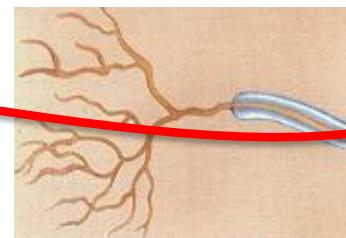
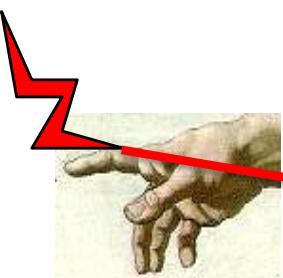
Mécanismes Excitateurs

Mécanismes:

Sensibilisation centrale
Glutamate: récepteurs NMDA
Canaux chlore (Cl^-) ...

Traitements:

Anticonvulsivants, ...

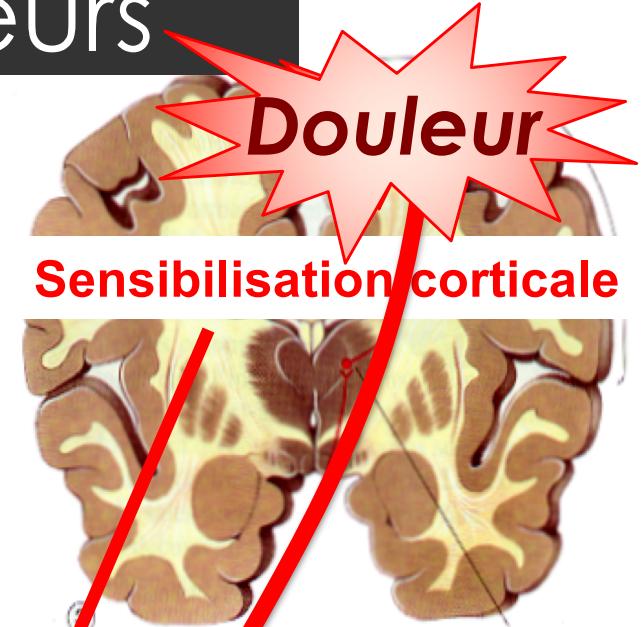


Exc descendante

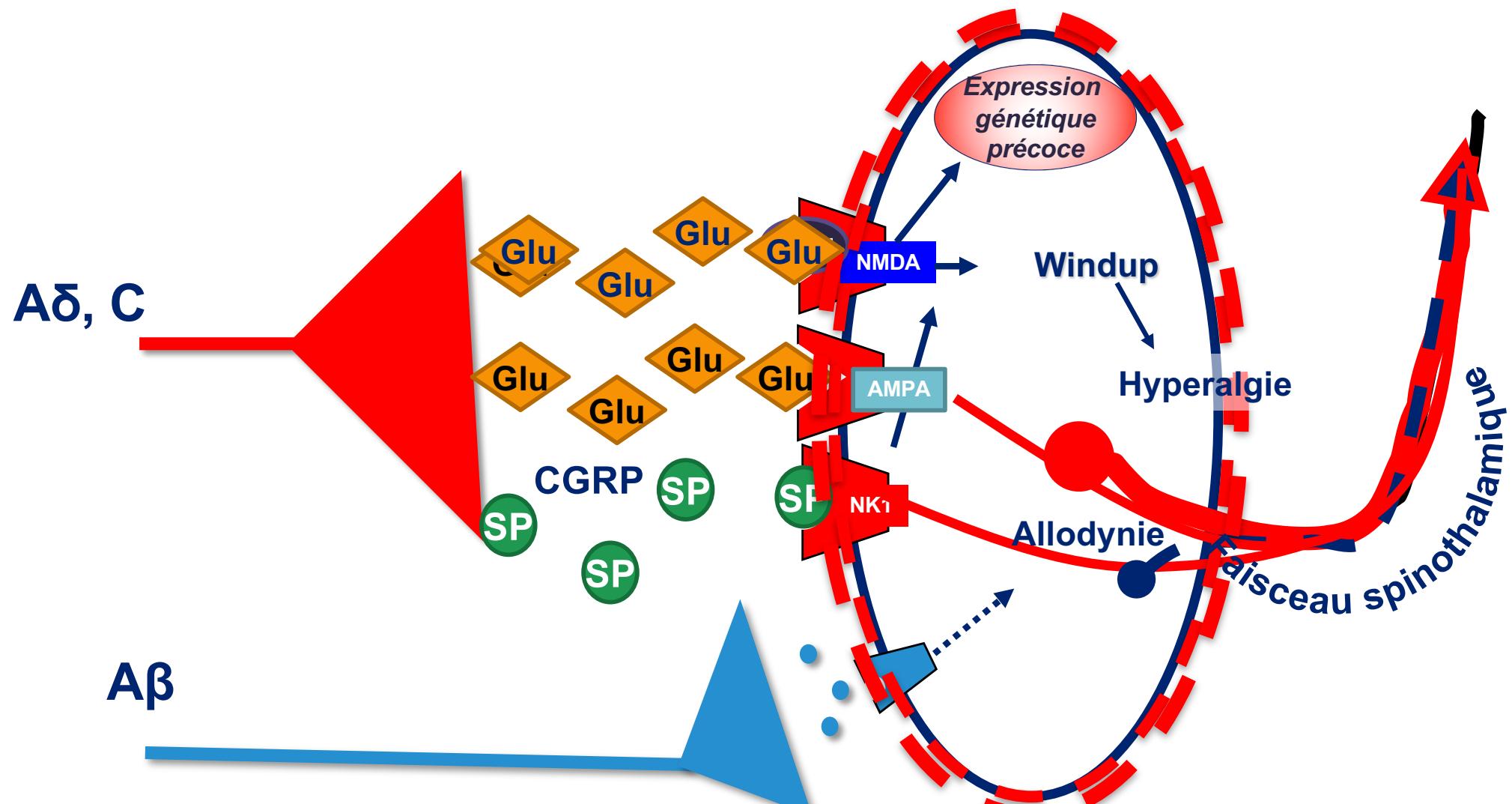
A δ , C



Sensibilisation spinale



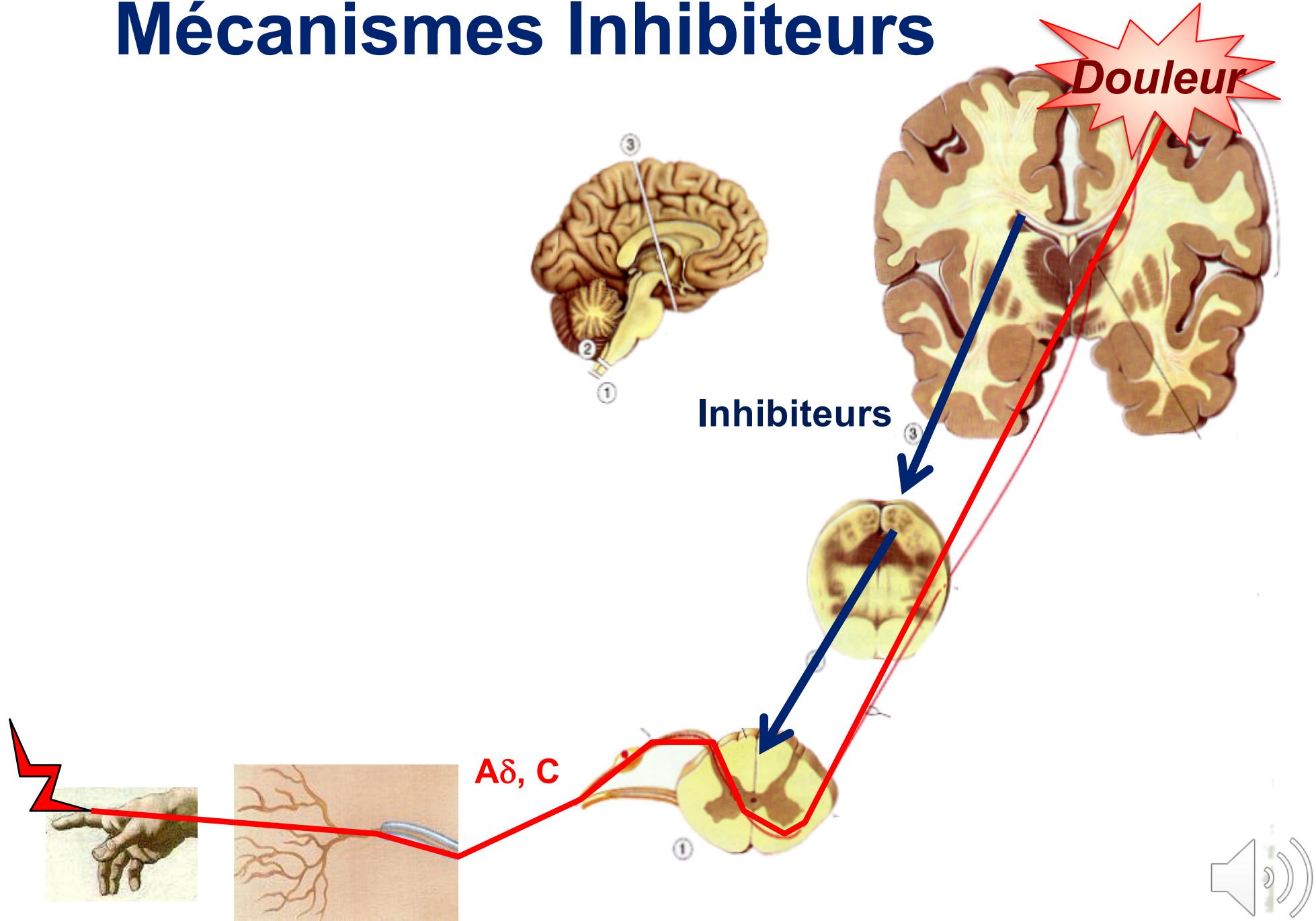
Sensibilisation centrale



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

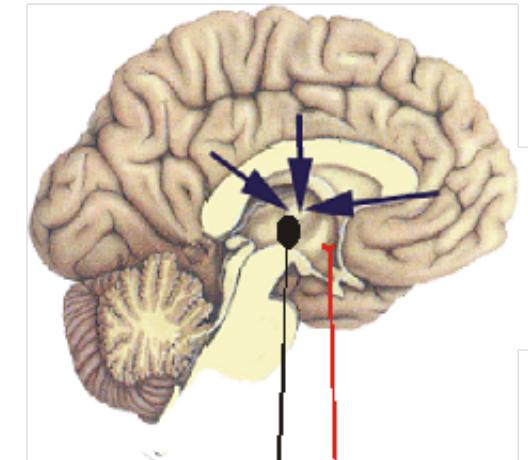


Mécanismes Inhibiteurs



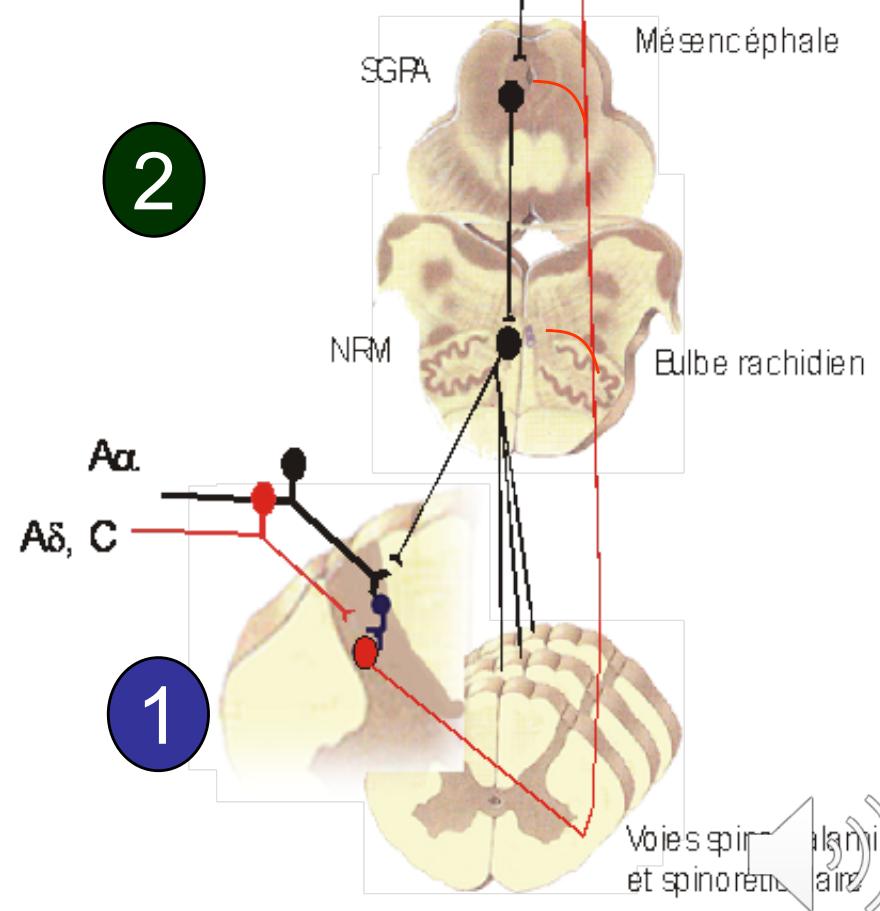
Systèmes endogènes de contrôle de la douleur

3



Centres supérieurs

2

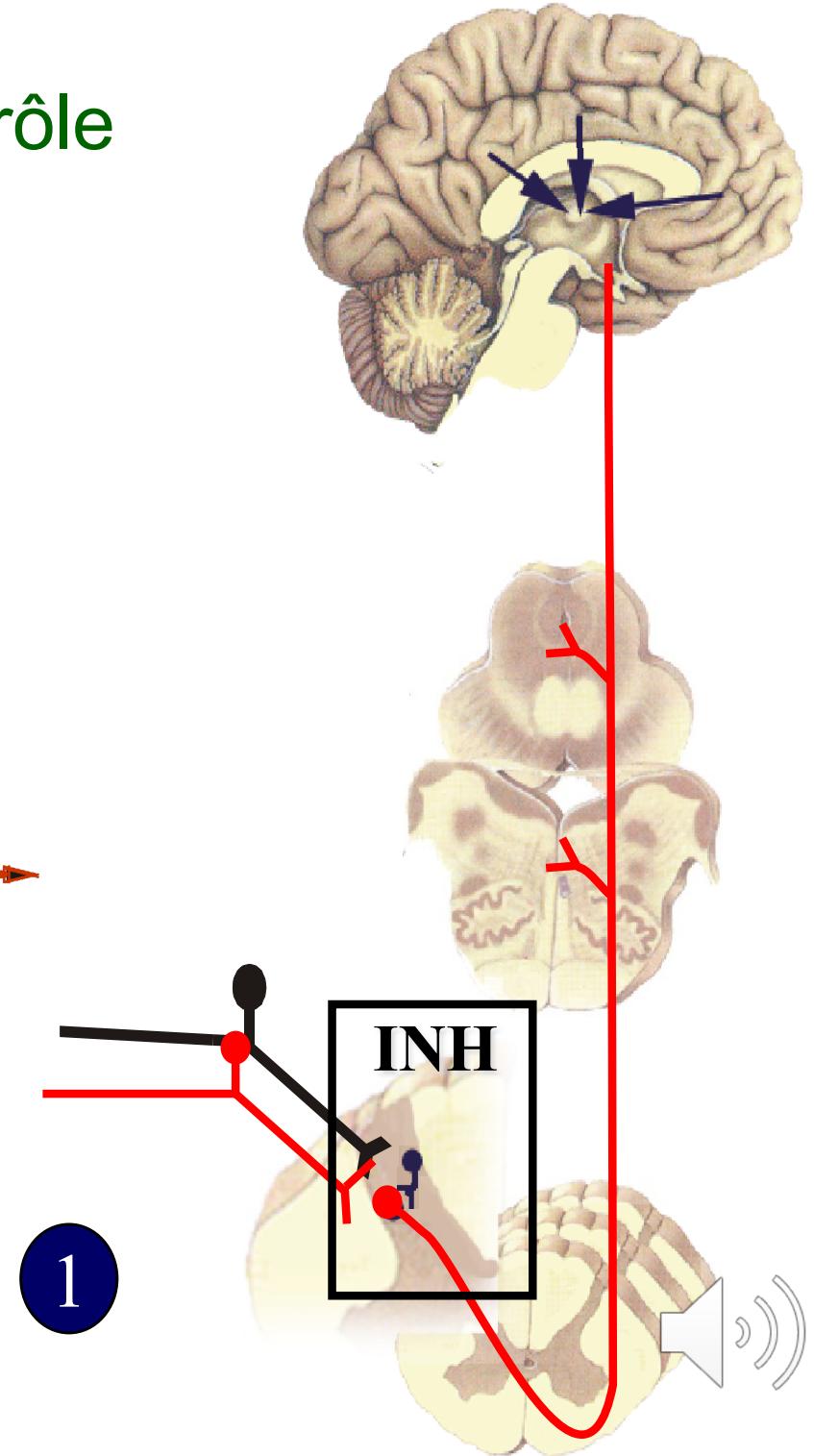
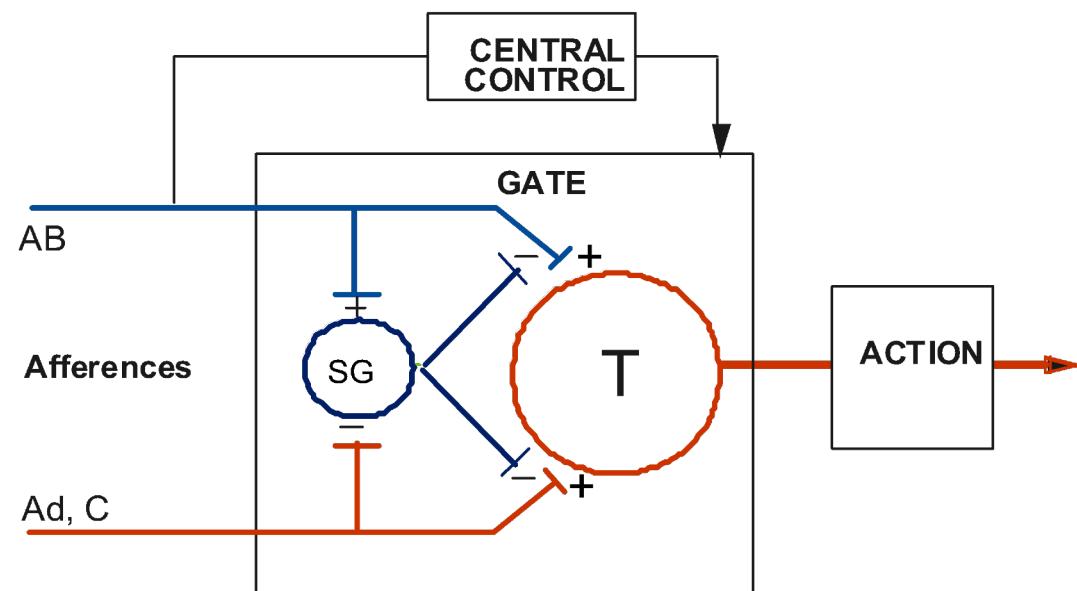


Descendant : CIDN

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



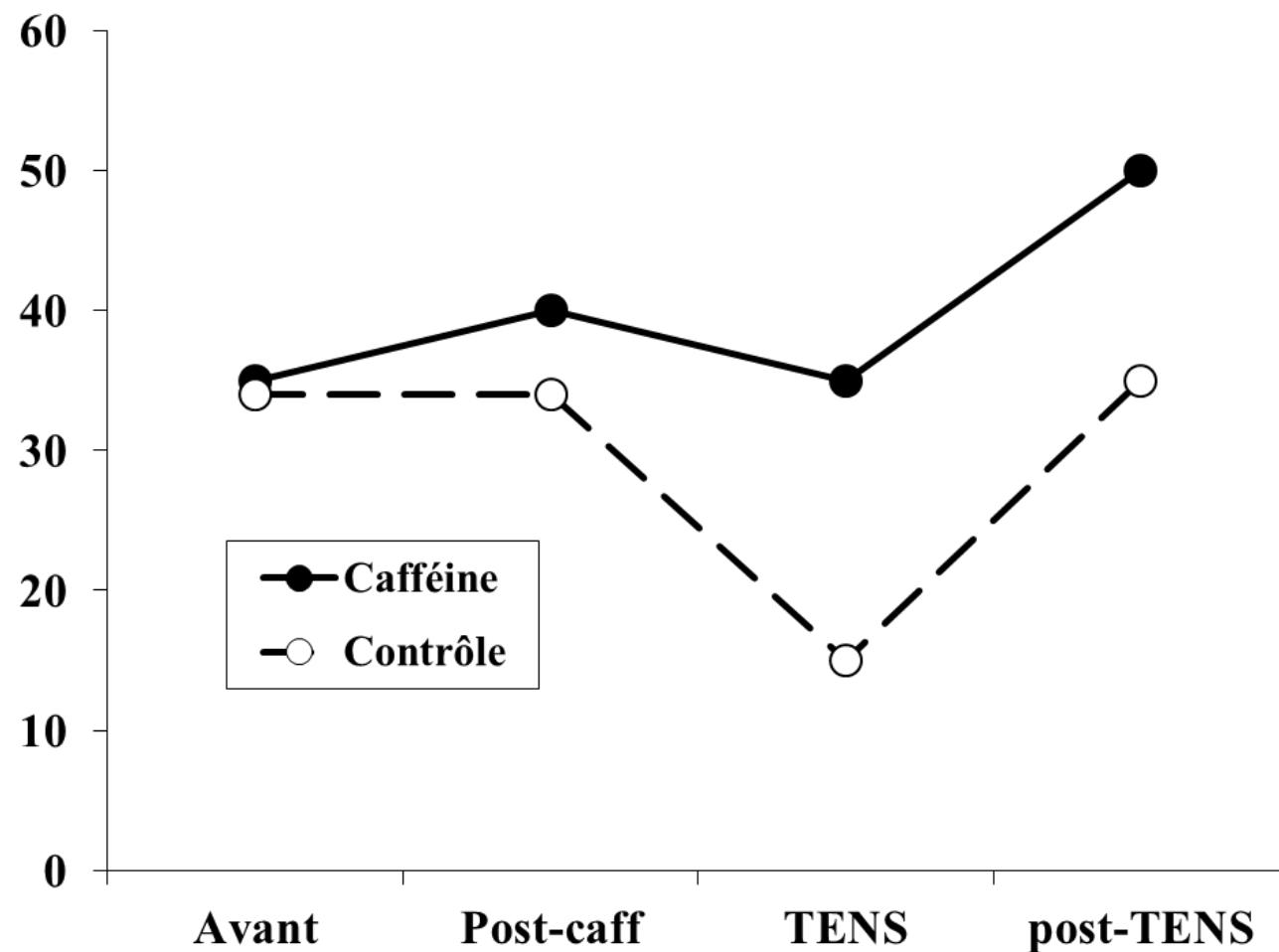
TENS et Caféine

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

Non-Opioidergique?



TENS acupuncture

Opioidergique?



Types de TENS

TENS conventionnel

- Stimulation des fibres A β
- Inhibition de la douleur au niveau de la moelle épinière (théorie du portillon)
- Récepteurs opioïdes δ

TENS acupuncture

- Stimulation des fibres A δ
- Analgésie par contre-irritation
- Récepteurs opioïdes μ

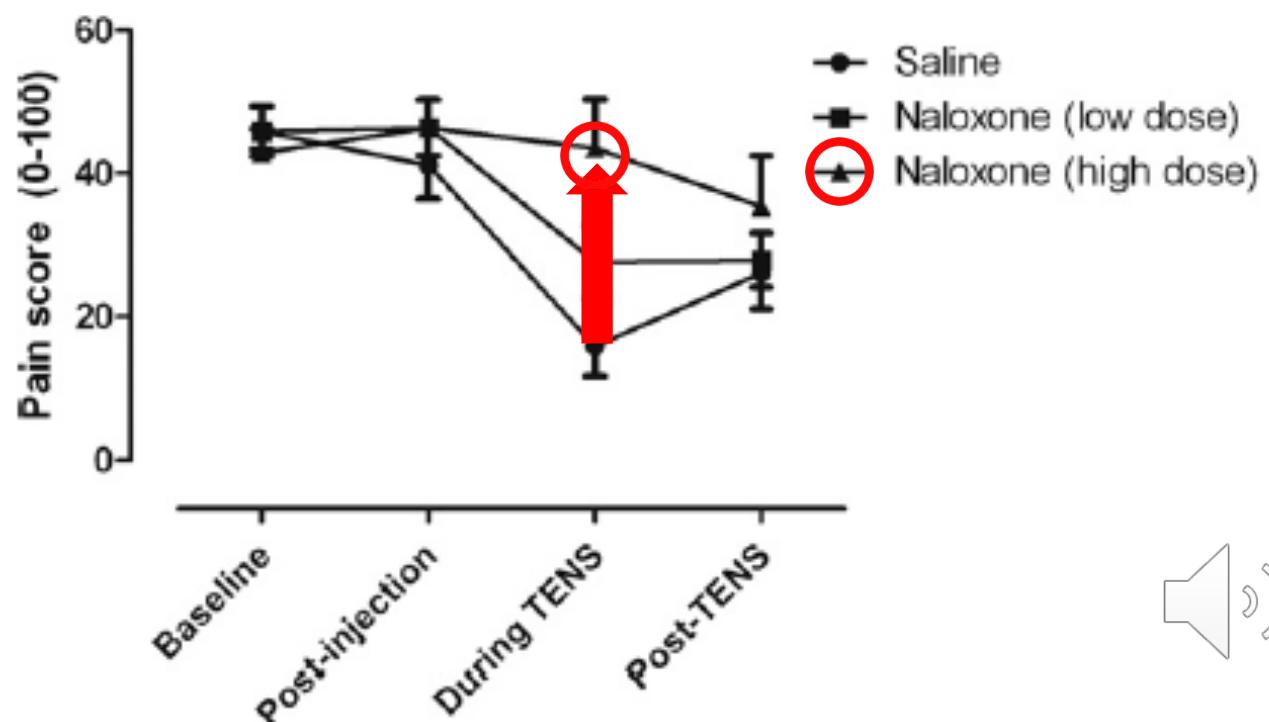
L'effet analgésique du TENS repose sur le relâchement d'opioïdes endogènes
(Sluka et al., 1999; Kalra et al., 2001; Léonard et al., 2008)



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

Guillaume Leonard, Philippe Goffaux, Serge Marchand *

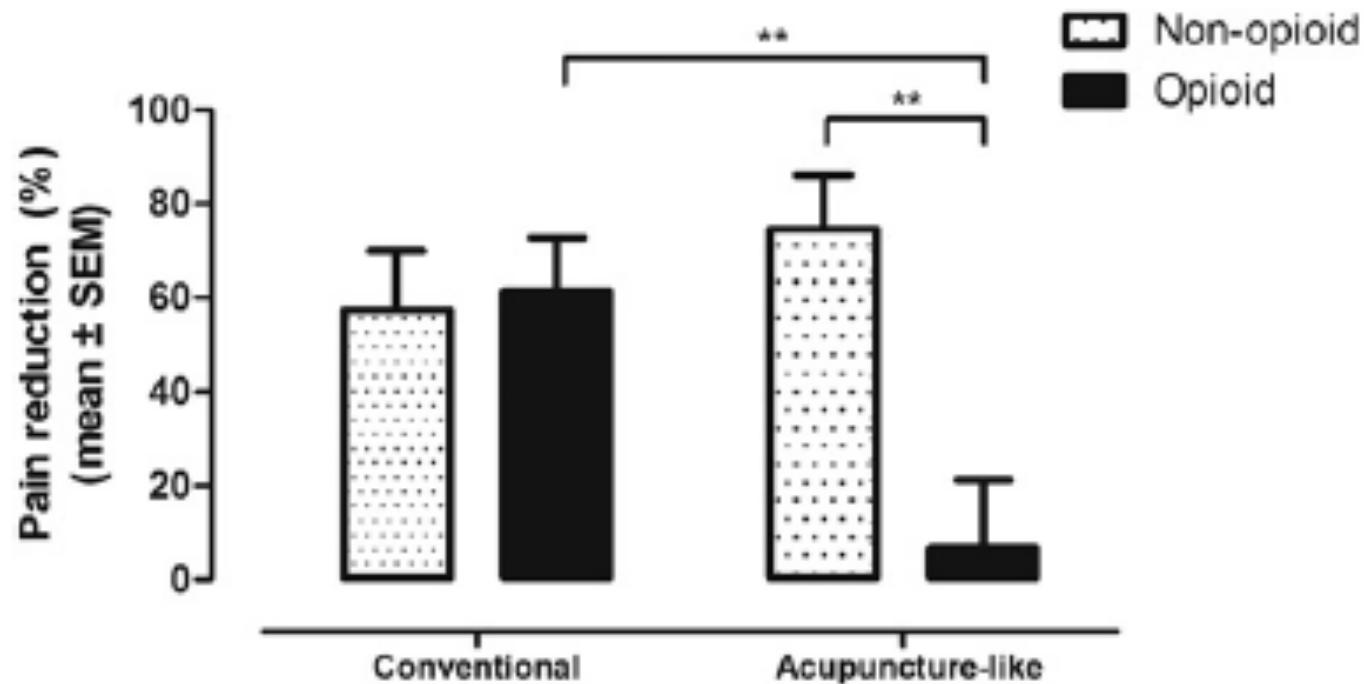
Université de Sherbrooke, Faculté de médecine, Sherbrooke, Québec, Canada J1H 5N4



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



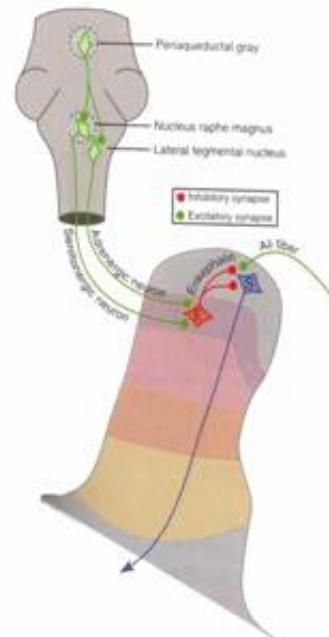
Système Inhibiteur

Système descendant

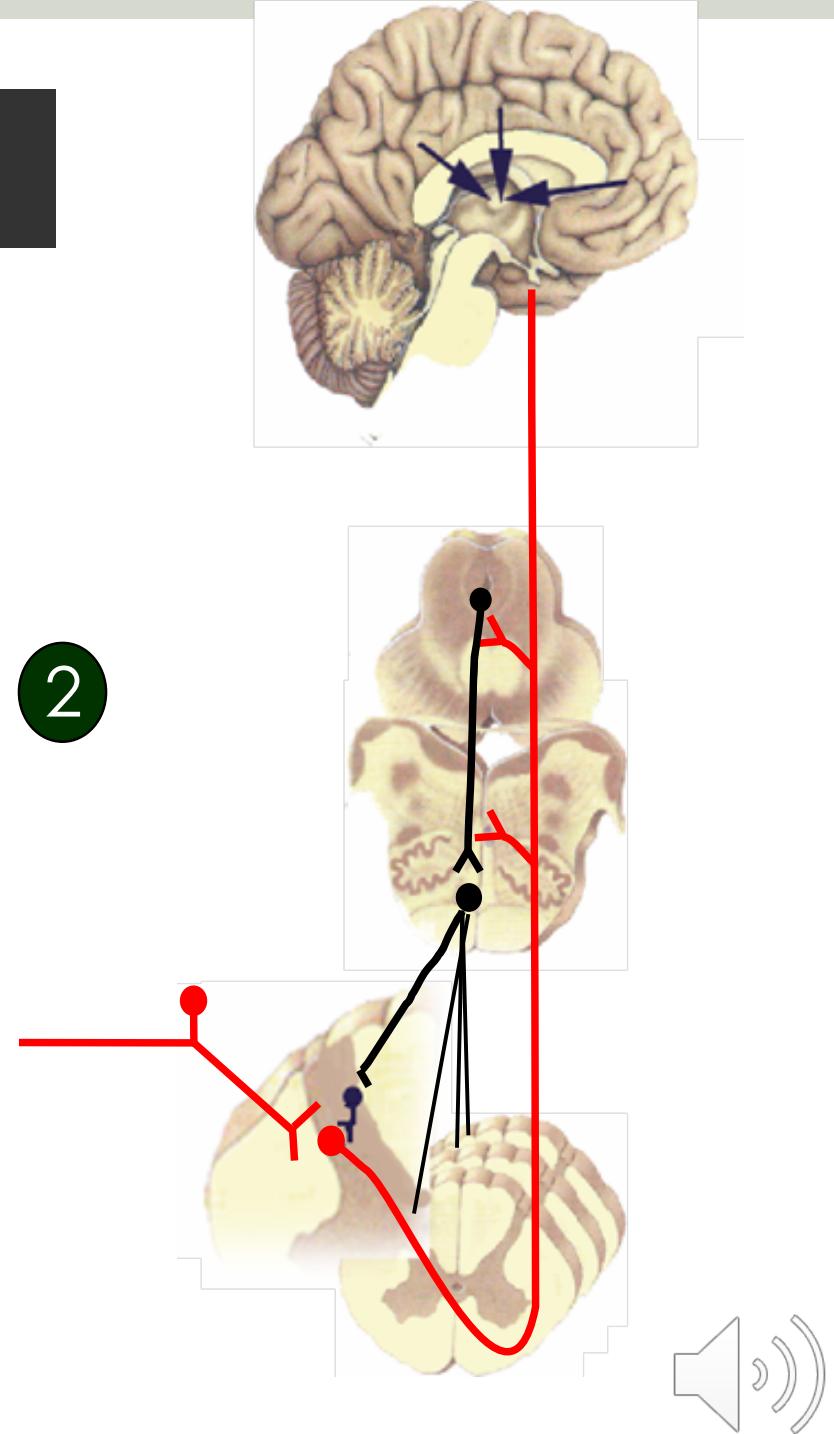
Contrôle
Inhibiteur
Diffus
Nociceptif

ou

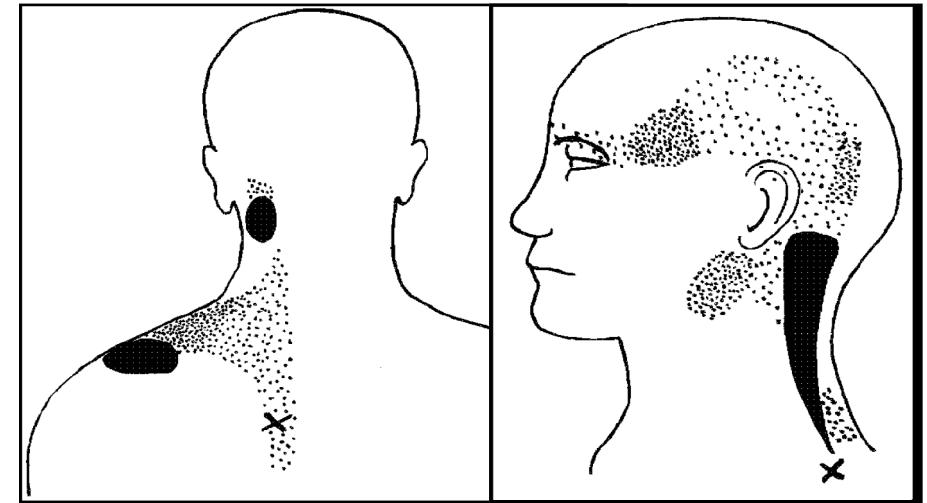
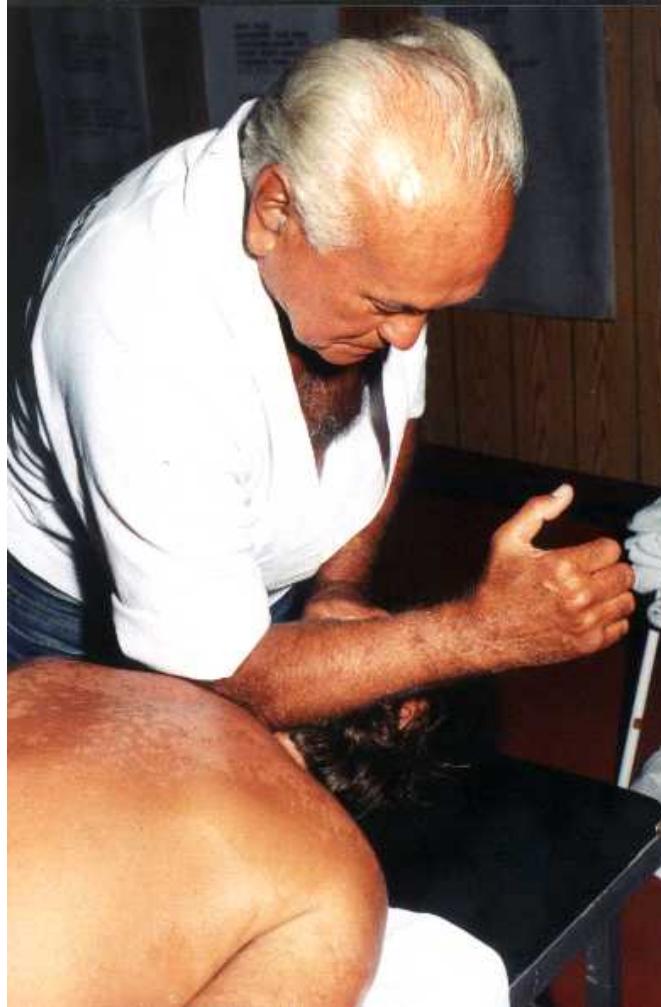
Conditioned
Pain
Modulation



2



Massages profonds



**Zones
gâchettes**





ELSEVIER

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



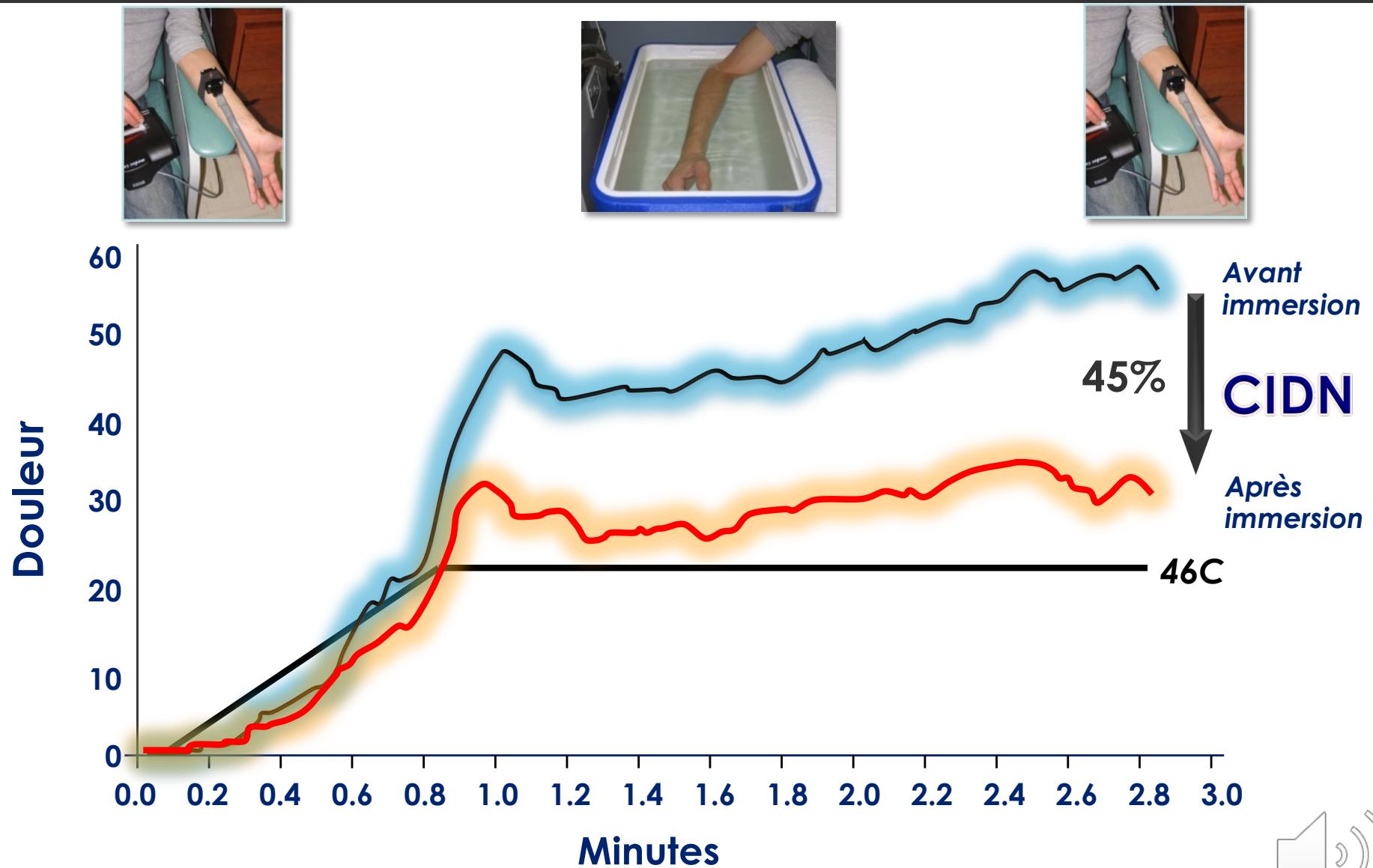
Conditionnement



Après



Sujets sains



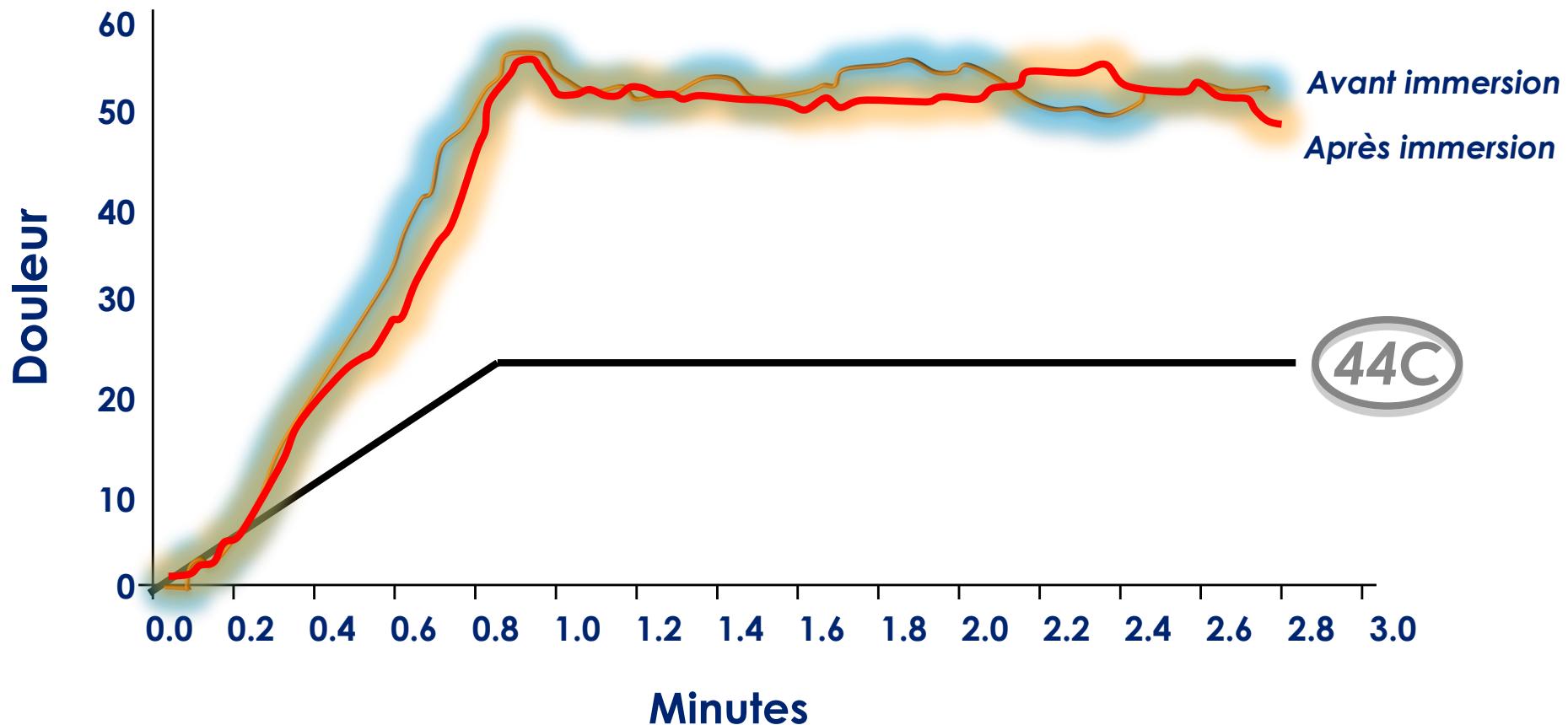
Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit
of endogenous pain inhibition

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





IASP®

PAIN® 147 (2009) 217–223

PAIN®

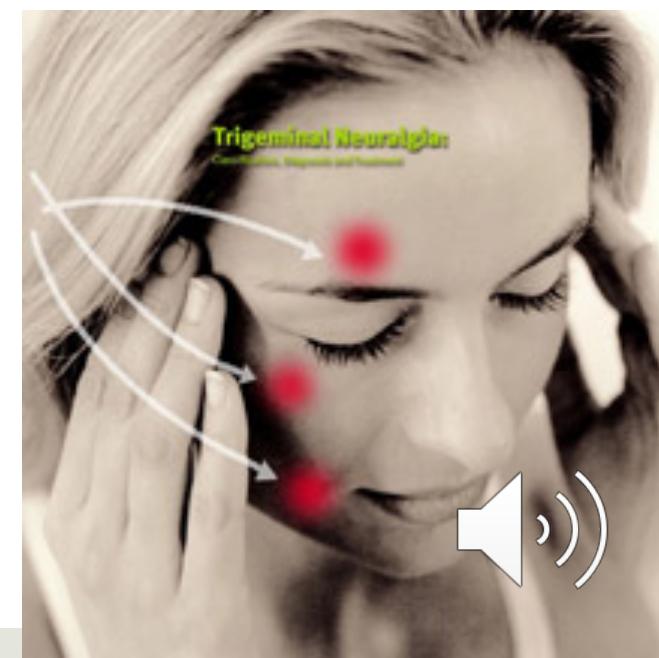
www.elsevier.com/locate/pain

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,*}

^aUniversité de Sherbrooke, Faculté de médecine, Sherbrooke, Quebec, Canada J1H 5N4

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



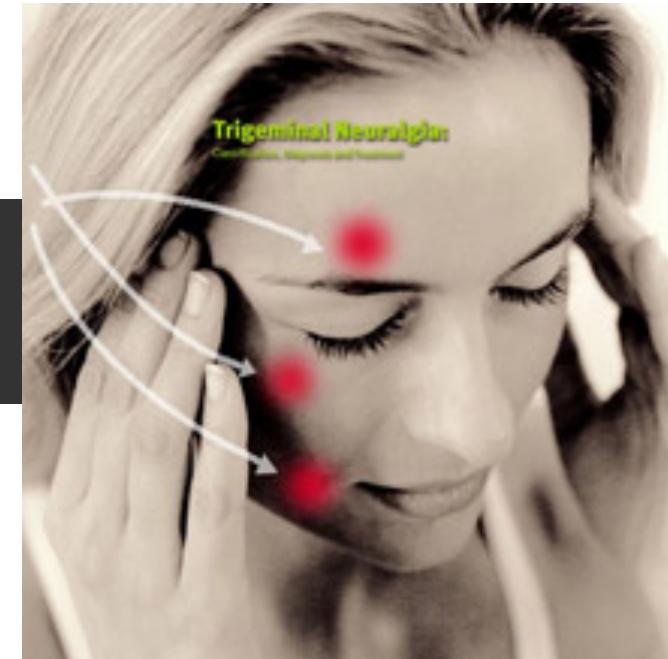
Névralgie du Trigumeau

- Classique:
 - Douleur aigue qui dure quelques minutes

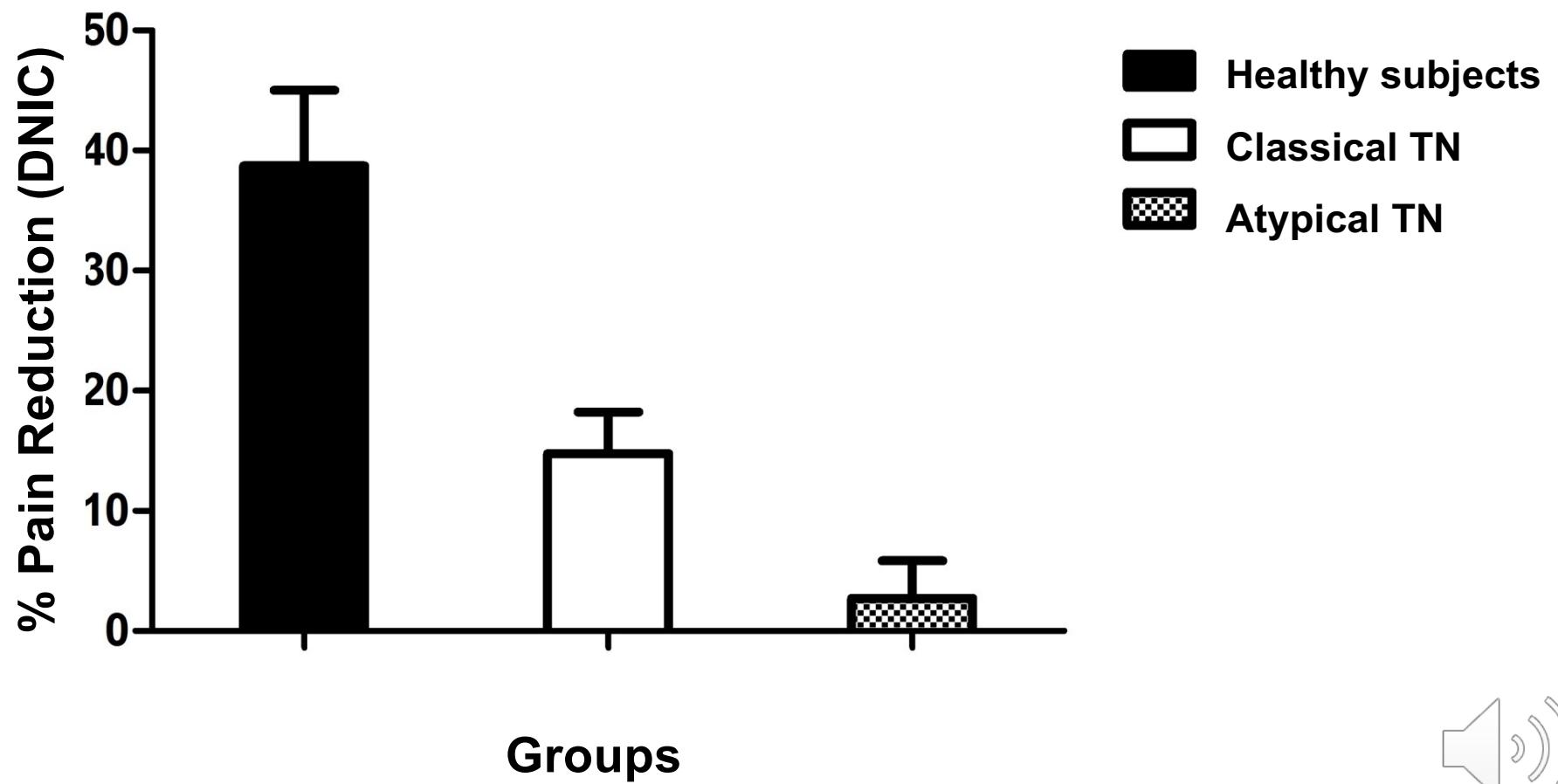
périodes réfractaires et sans douleurs

- Atypique:
 - Douleur aigue qui dure quelques minutes

Douleur de fond en continue



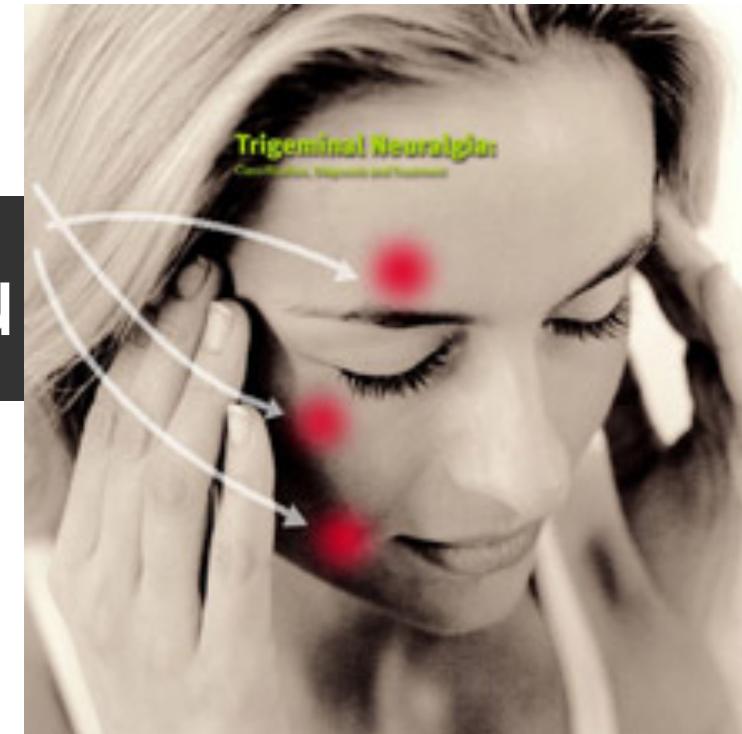
Trijumeau et Inhibition Endogène



Névralgie du Trigumeau

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

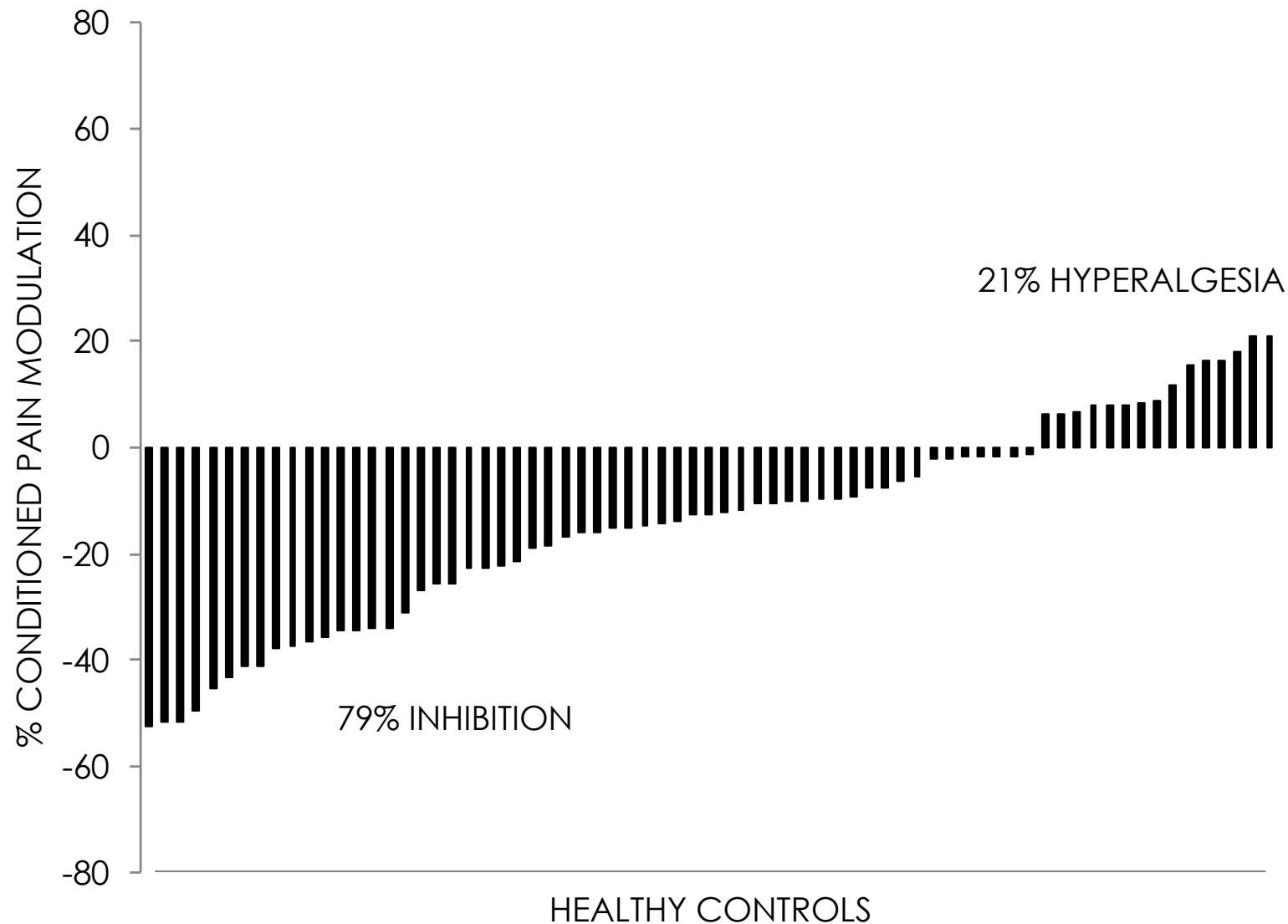
Pain facilitation and pain inhibition during conditioned pain modulation in fibromyalgia and in healthy controls

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

Variabilité des mécanismes endogènes



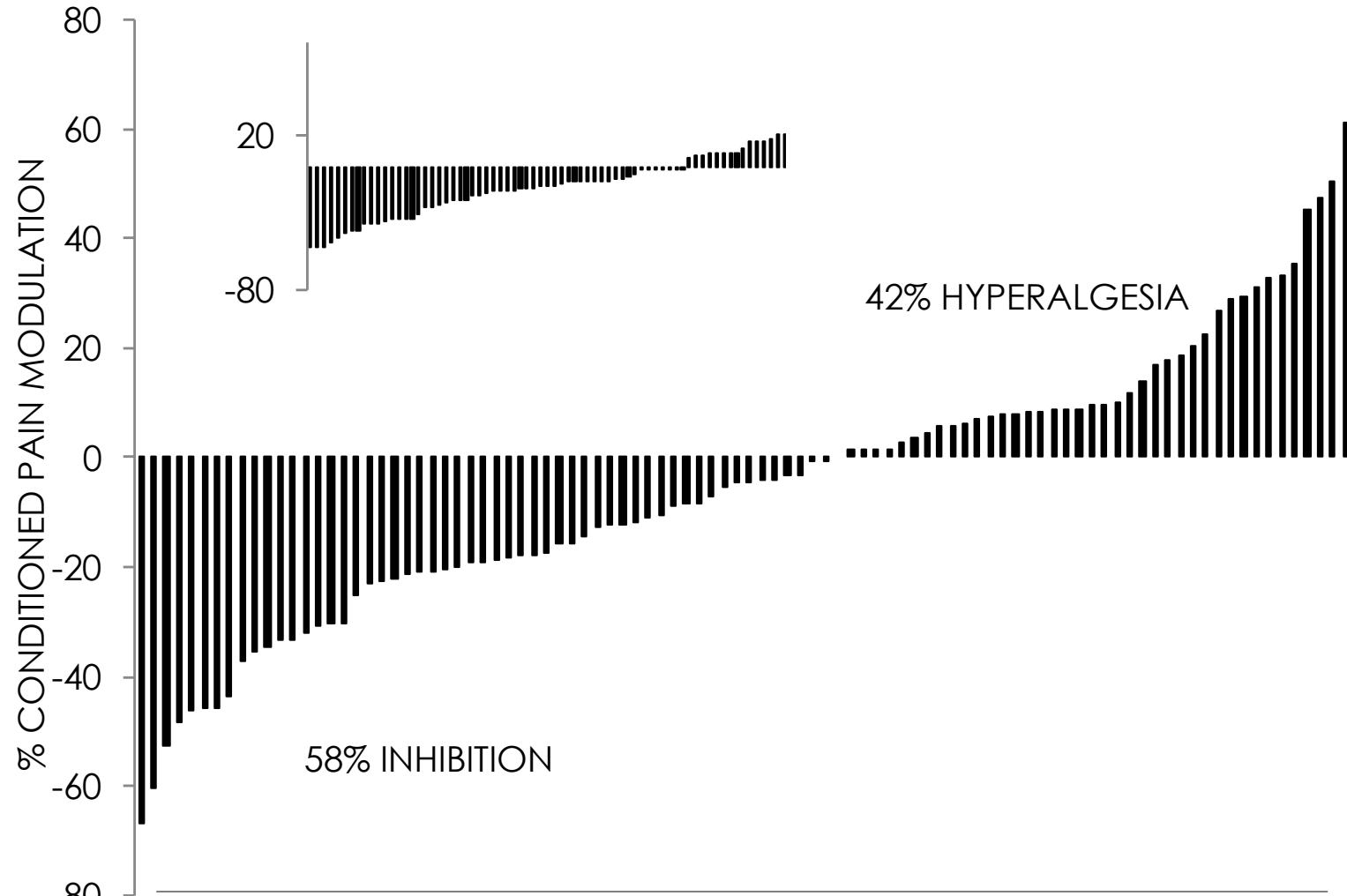
Conditioned Pain Modulation % changes in HS



Potvin, Marchand. PAIN 2016



Conditioned Pain Modulation % changes in fibromyalgia



FIBROMYALGIA PATIENTS

Potvin, Marchand. PAIN 2016



Activité Autonomique et CPM

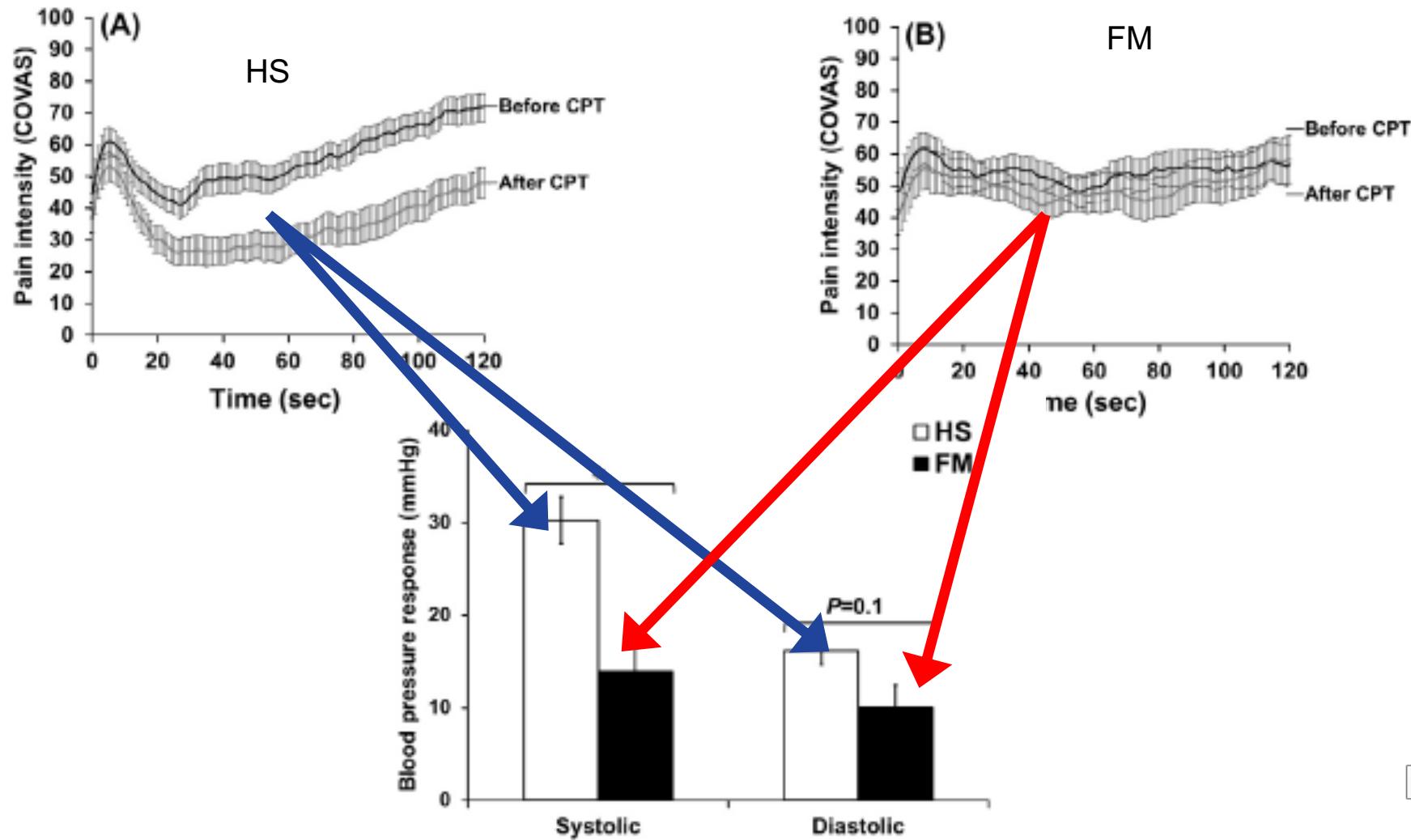


Research papers

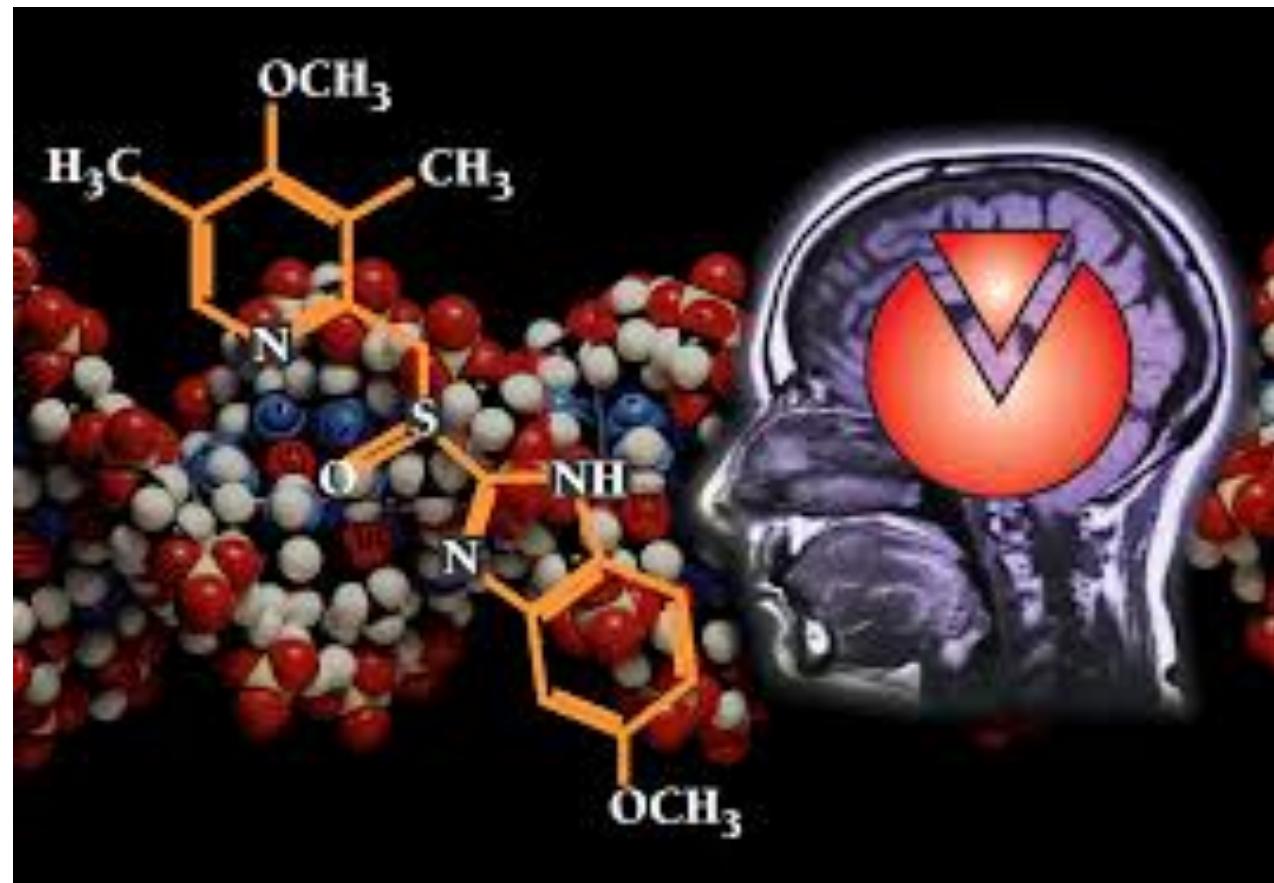
The role of cardiovascular activity in fibromyalgia and conditioned pain modulation



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



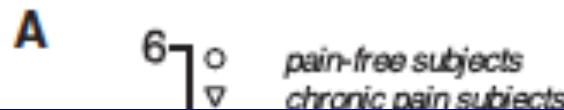
Biomarqueurs



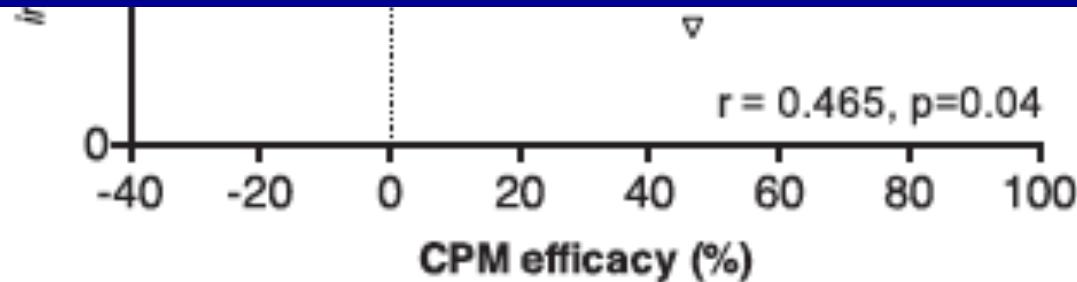
Relationship Between Blood- and Cerebrospinal Fluid-Bound Neurotransmitter Concentrations and Conditioned Pain Modulation in Pain-Free and Chronic Pain Subjects

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 †



Biomarqueurs de l'efficacité de l'inhibition endogène ?



Mécanismes Inhibiteurs: Traitement

- Serotonergique/Noradrenergique

- Antidépresseur

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

- ...

La noradrénaline semble être importante



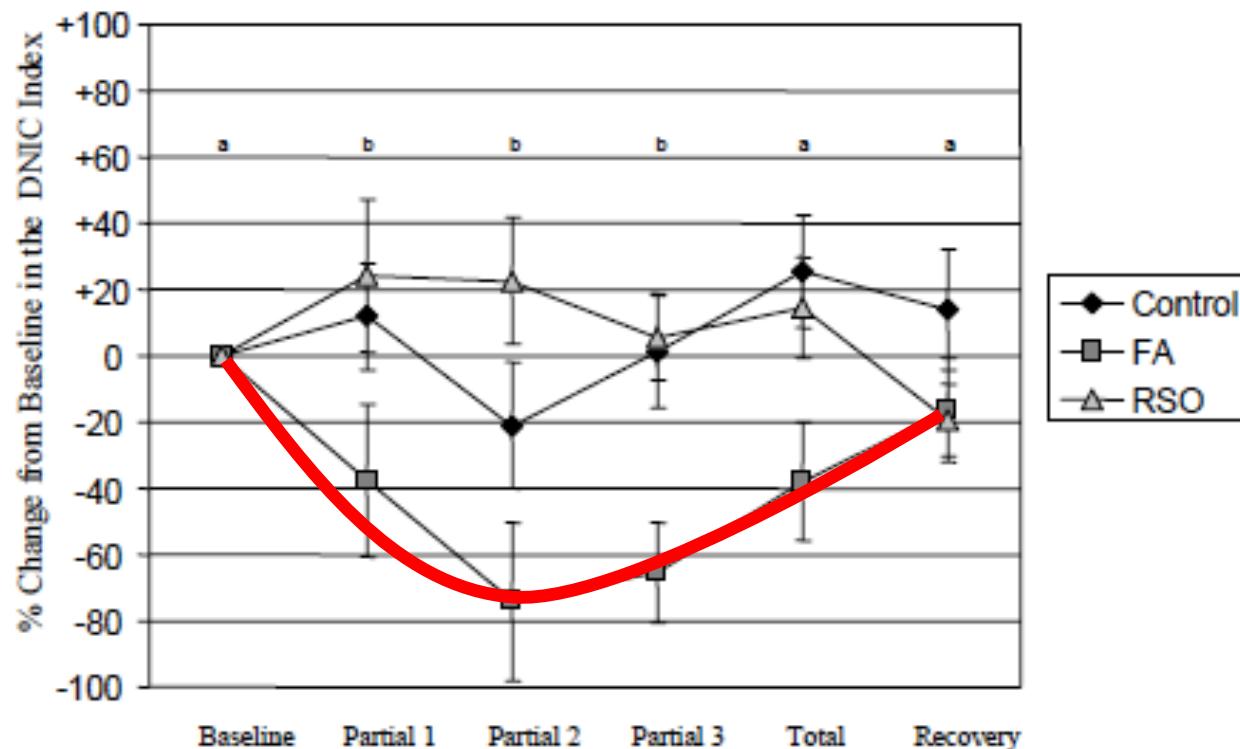
Sommeil et CIDN



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 :

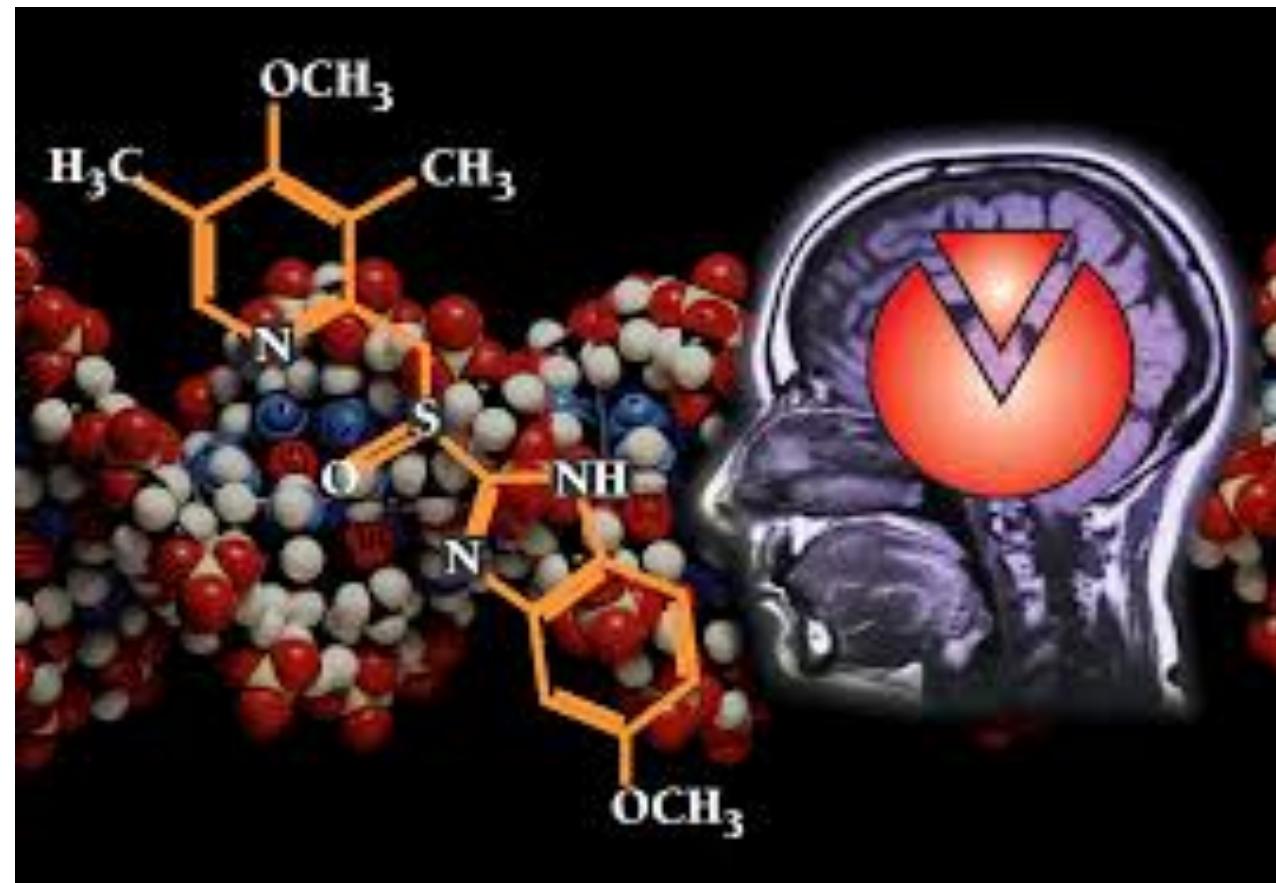
- Thermode + bain circulant (complexe et dispendieux, pas un bon outil clinique)

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

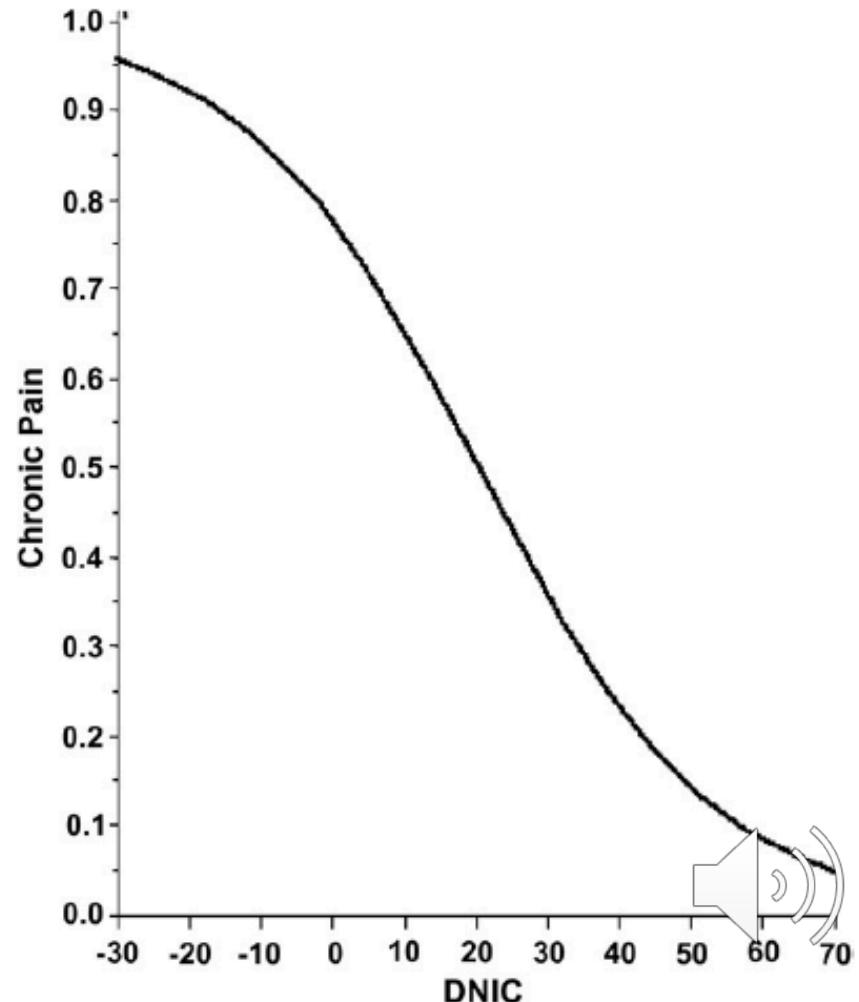




Prediction of chronic post-operative pain: Pre-operative DNIC testing identifies patients at risk

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

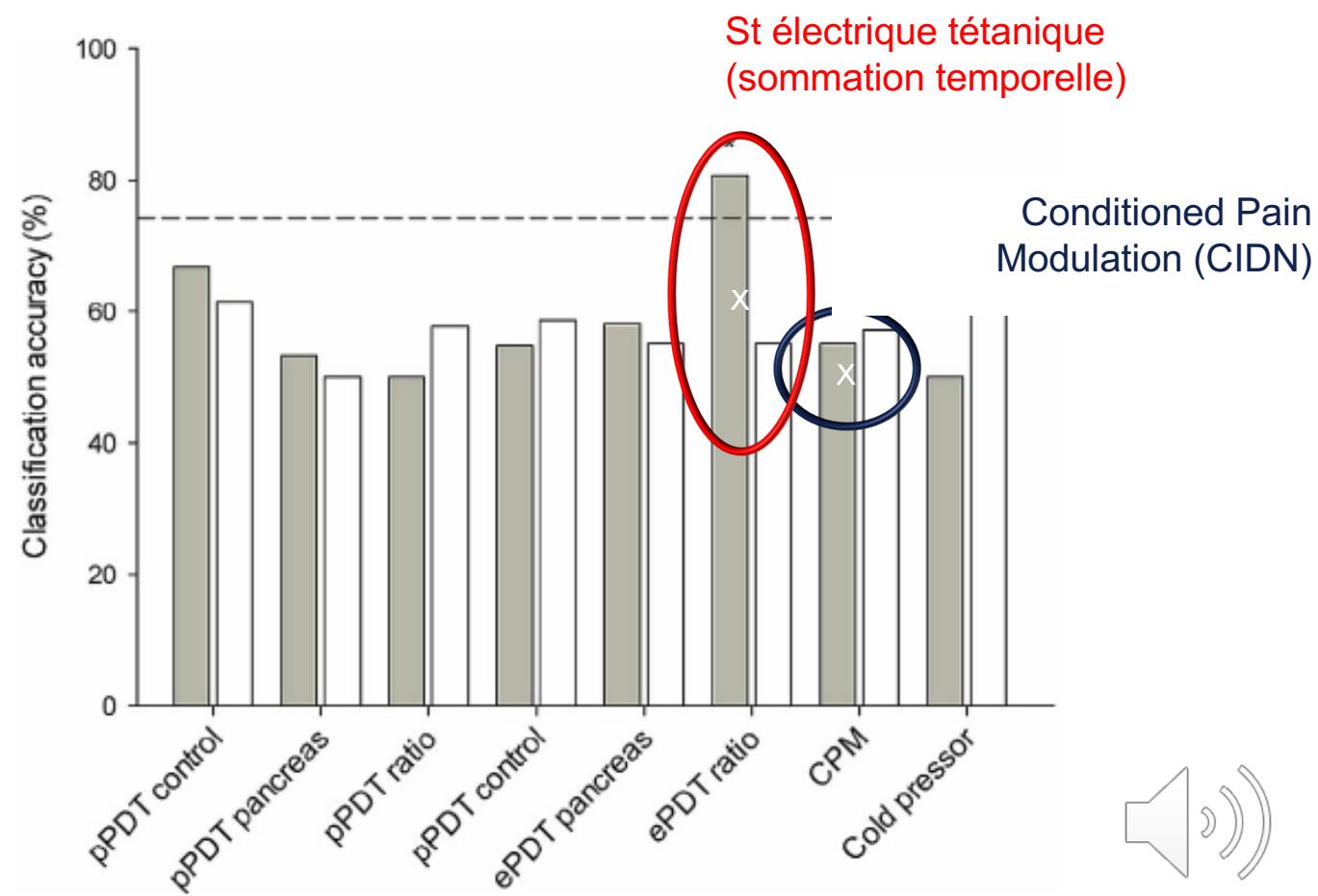
L'inefficacité des CIDN est
l'un des meilleurs
prédicteurs du risque de
développer une douleur
chronique postopératoire!



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

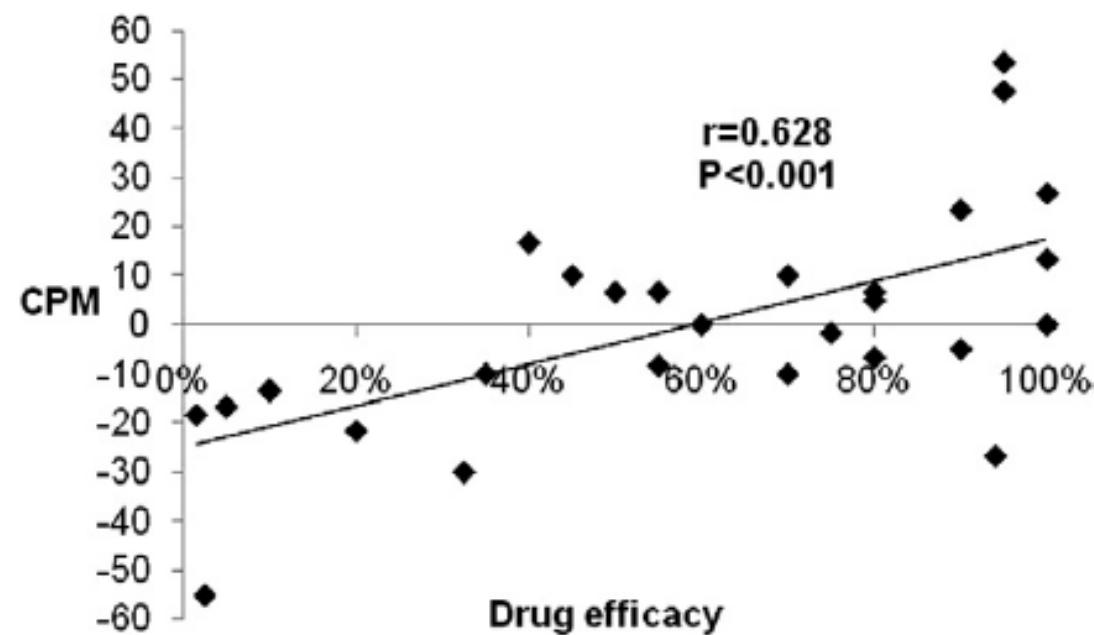
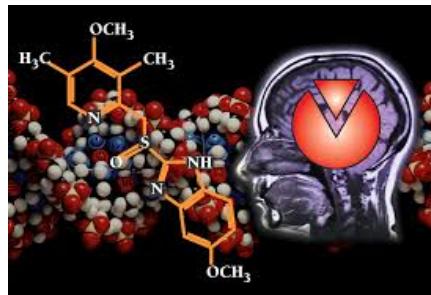


Fig. 1. Drug efficacy and pretreatment CPM. Patients with less efficient CPM (positive scores) reported higher drug efficacy and vice versa.



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 excitateur), 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.

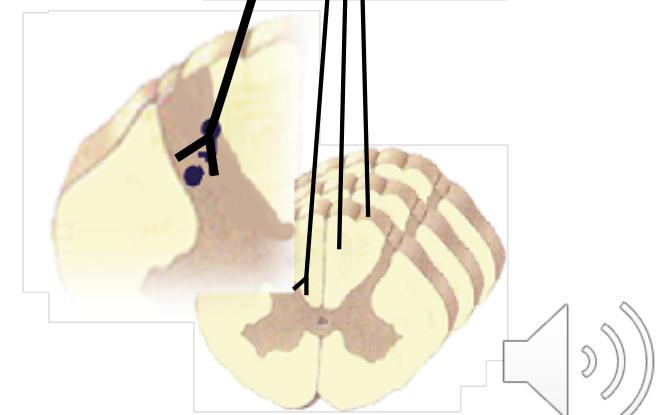
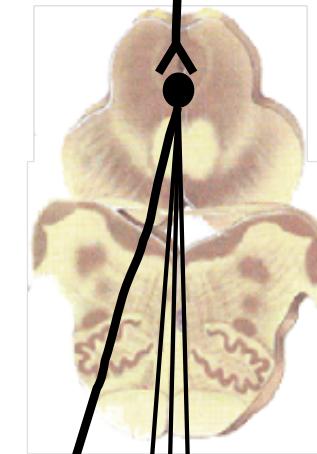
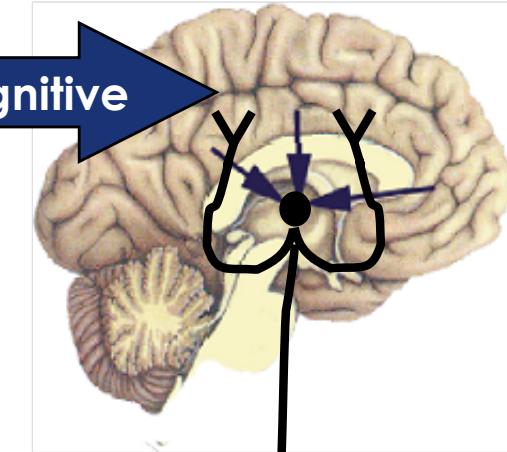
1. Olesen, S et al. Quantitative sensory testing predicts pregabalin efficacy in painful chronic pancreatitis. *PLoS One*, 2013
2. Yarnitsky, et al. Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2012.
Niesters, et al. Tapentadol potentiates descending 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



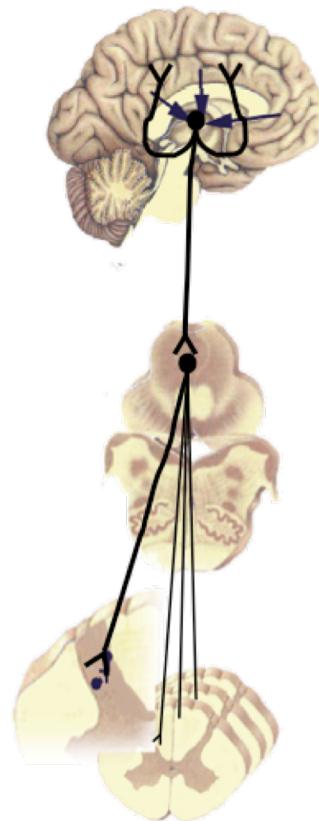


Descending analgesia – When the spine echoes what the brain expects

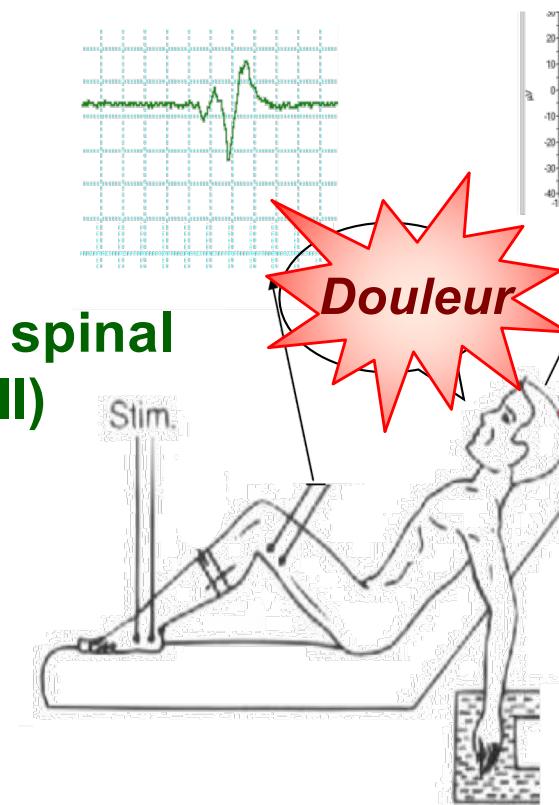
Philippe Goffaux ^a, William John Redmond ^a, Pierre Rainville ^b, Serge Marchand ^{a,*}

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)**



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

PES

La st. électrique va faire moins mal après cette immersion

La st. électrique va faire plus mal après cette immersion



Descending analgesia – When the spine echoes what the brain expects

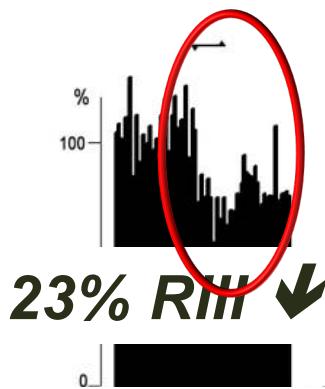
Philippe Goffaux ^a, William John Redmond ^a, Pierre Rainville ^b, Serge Marchand ^{a,*}

Pain 130 (2007) 137–143

Réflexe nociceptif: RIII

Attente
D'analgésie

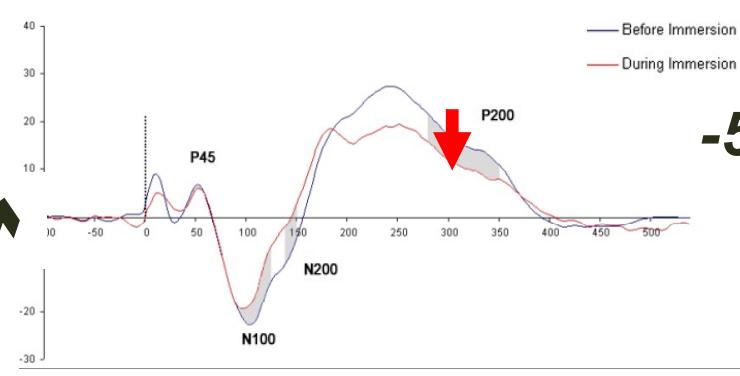
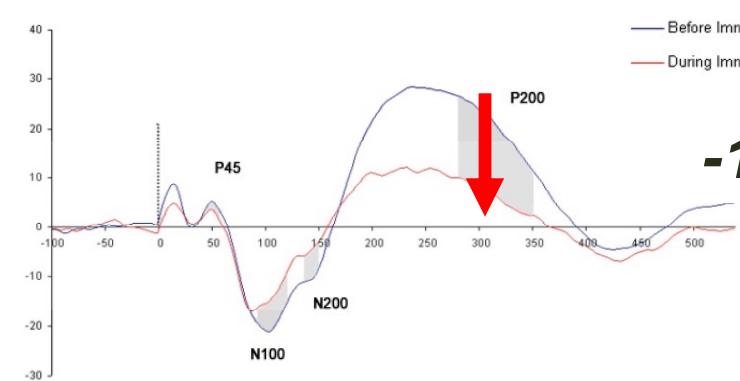
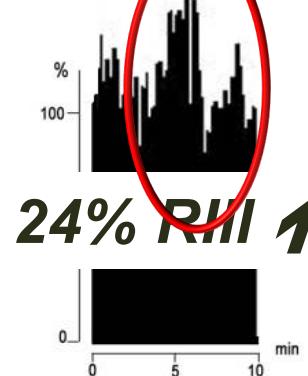
Douleur 77% ↓



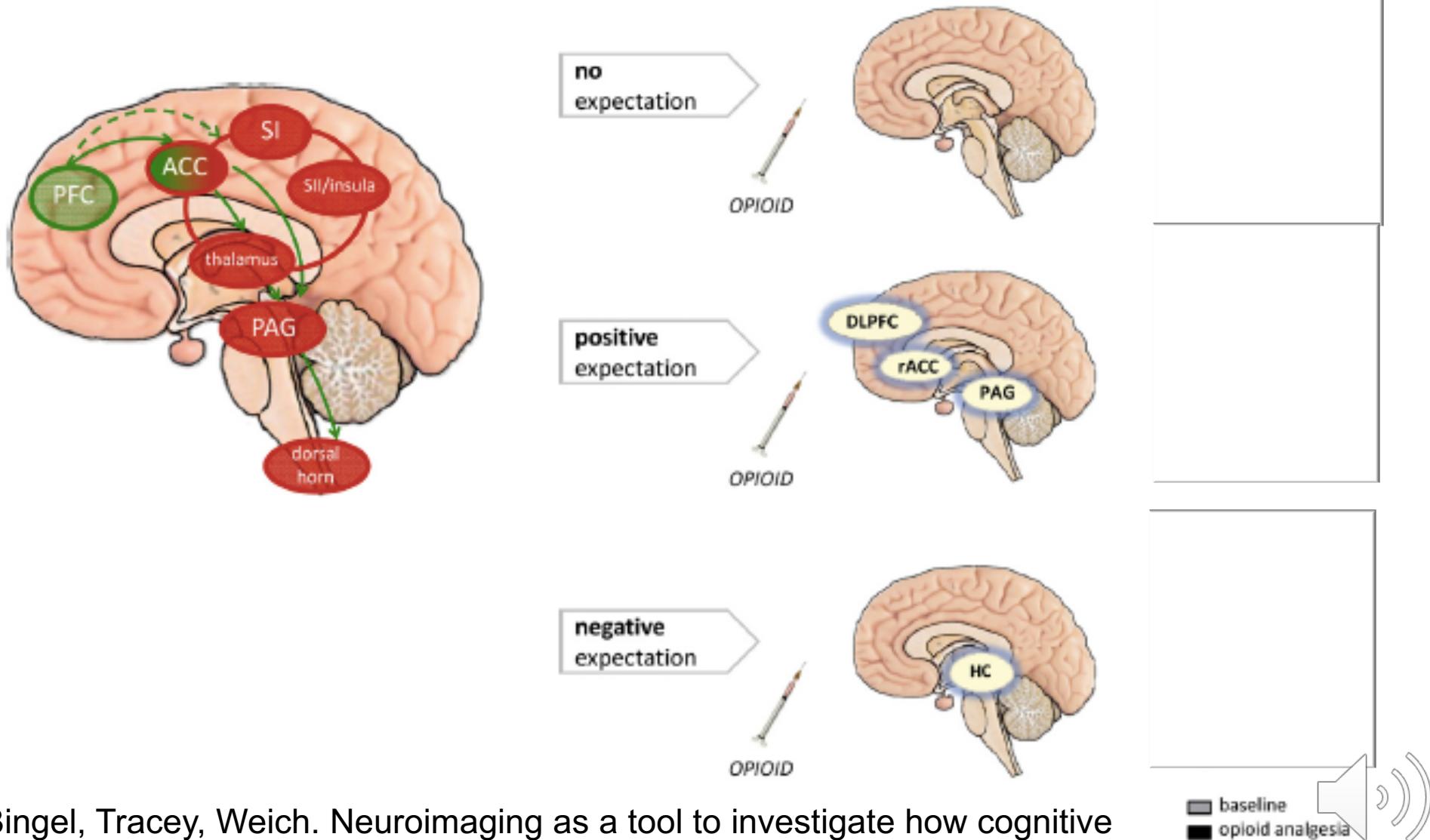
Potentiels évoqués somesthésiques

Attente
hyperalgesie

Douleur 0% ↓

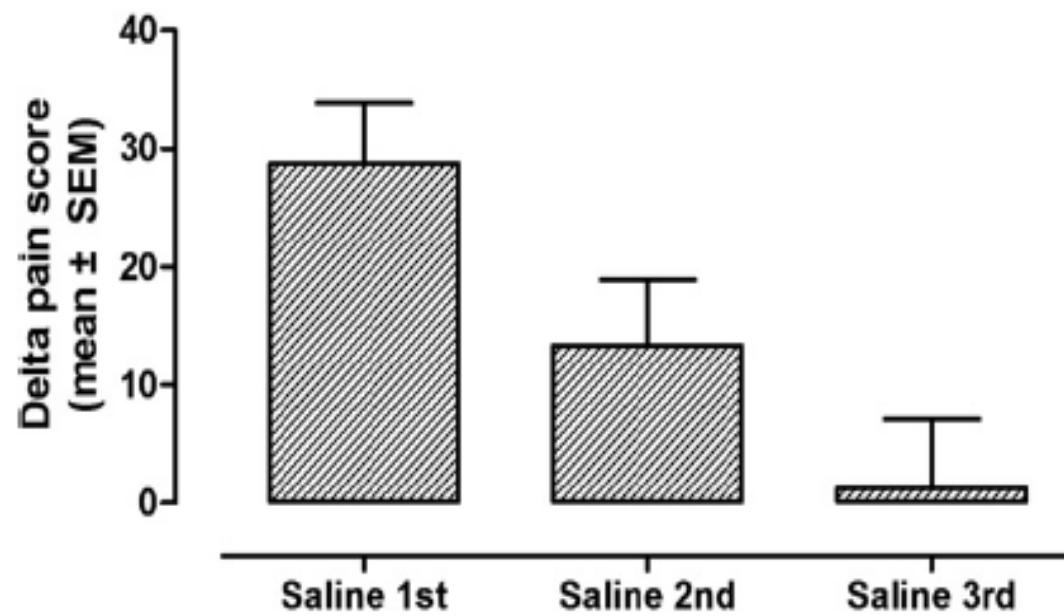


Attentes et réponses aux opioïdes



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

Conditionnement et réponse au traitement

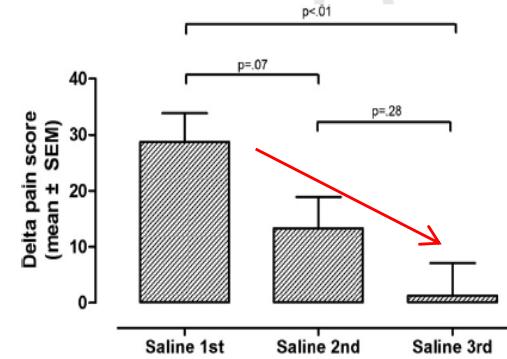


Léonard, Goffaux, Marchand. Deciphering the role of endogenous opioids in high-frequency TENS using low and high dose of naloxone. PAIN 2012

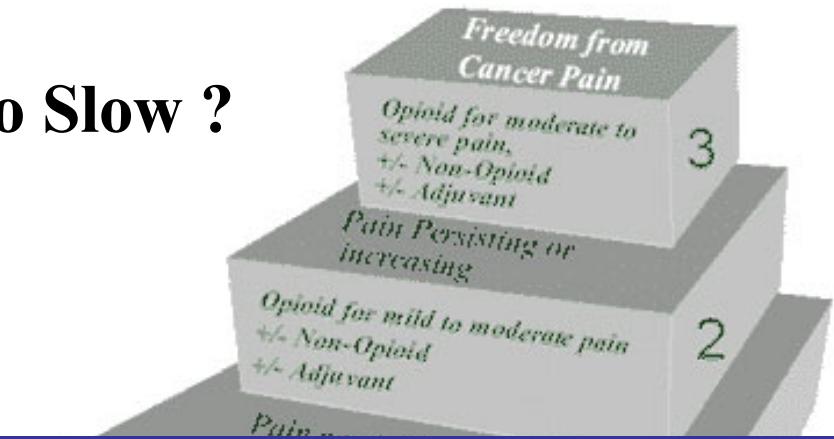


Conclusion

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



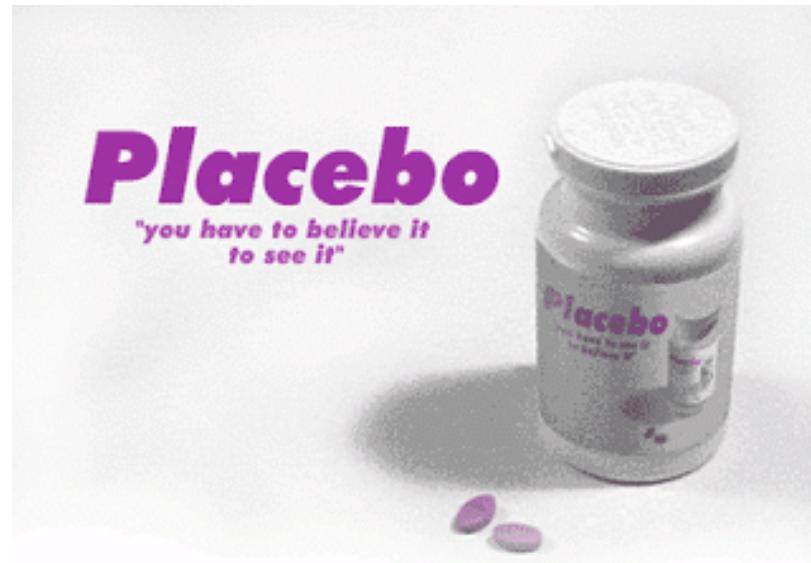
Start Low go Slow ?



- Is the WHO ladder a pre-exposition to ineffective treatments?

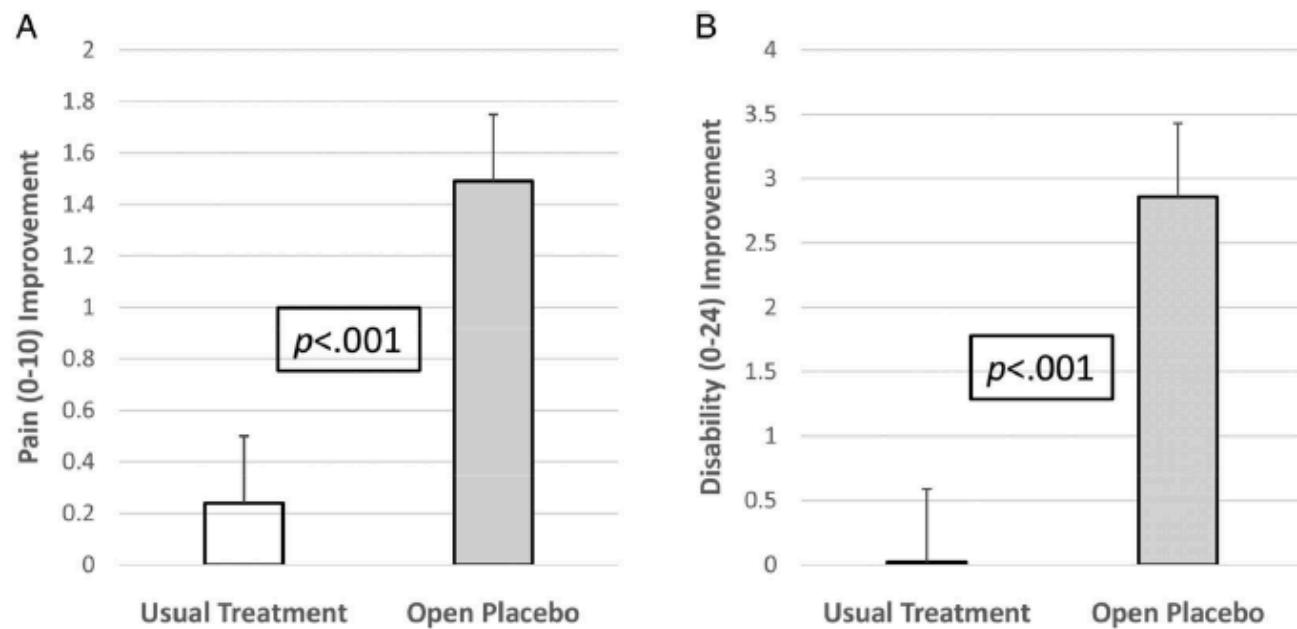


Placebo efficace = à l'insu du patient ?



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

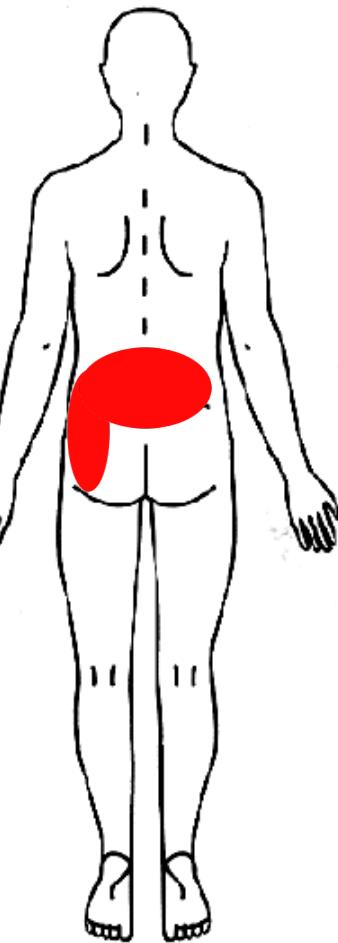
- Lombalgie= 10 ans
- Irradiation fesse

-Rx:

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

-Activité:

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



Louis

45 ans

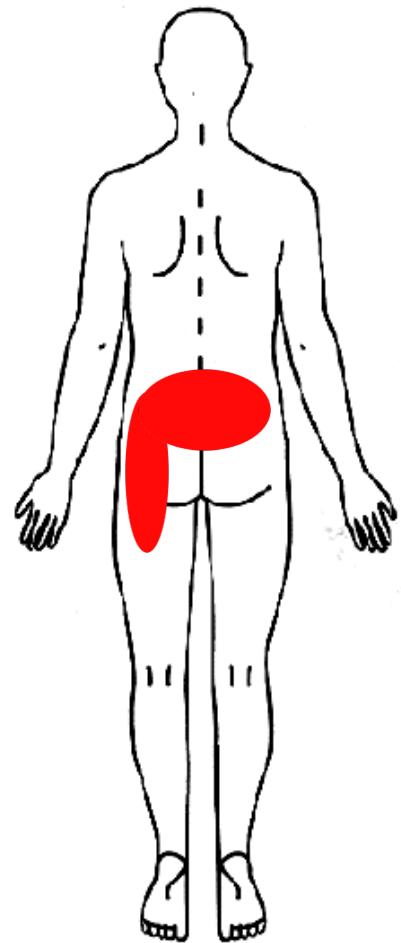
- Lombalgie = 8 years
- Irradiation fesse et jambe

-Rx:

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

-Activité:

Rien de spécifique

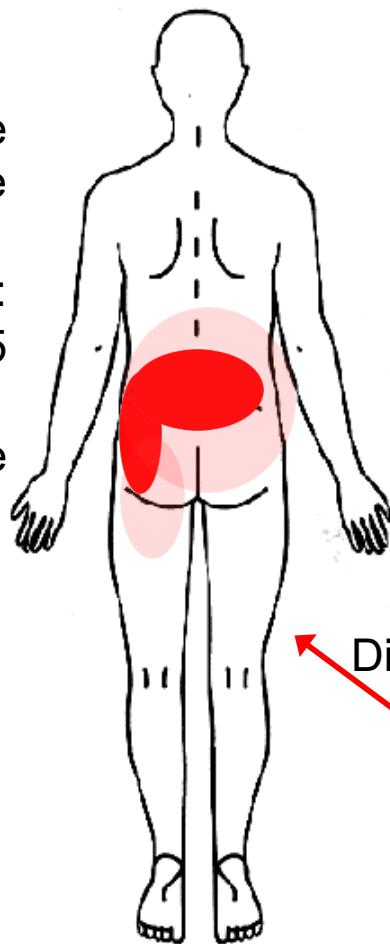


Further clinical exam

DN4= positive
Douleur Neuropathique

Autres douleurs:
Sensibilité L1-L5

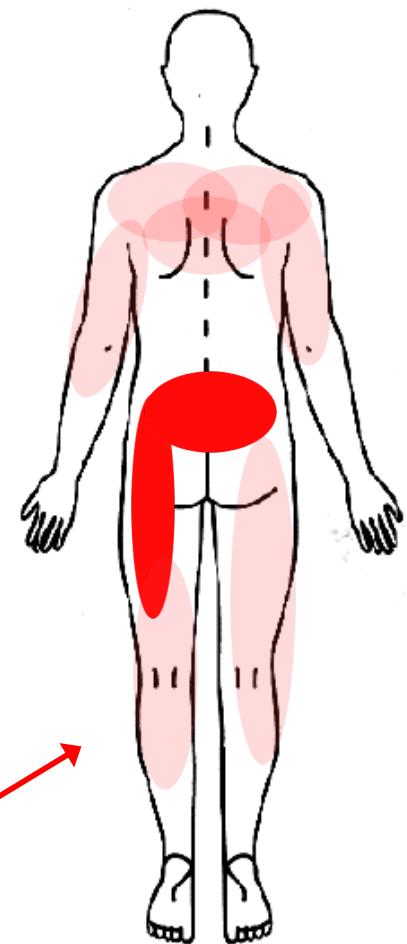
Dx: LBP: radiculopathie



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
Opioïdes

...

1



$A\alpha$
 $A\delta, C$

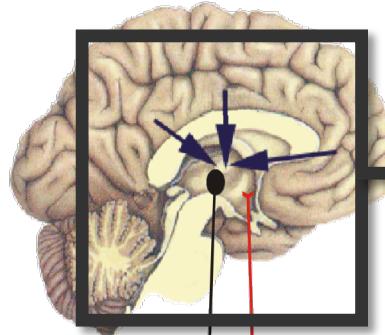
2



Voies spinothalamique
et spinoréticulaire

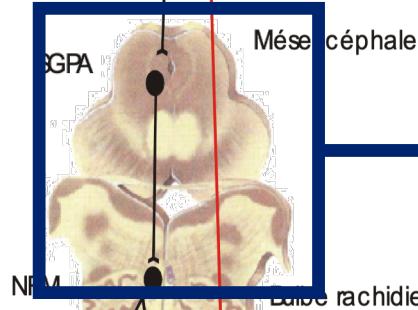
Anticonvulsivants
Antagonistes -NMDA
AINS, COXIB
Opioïdes
Tricycliques
Cannabinoïdes

4



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

3



Antidépresseurs
SNRIs
(venlafaxine,
duloxetine)
...



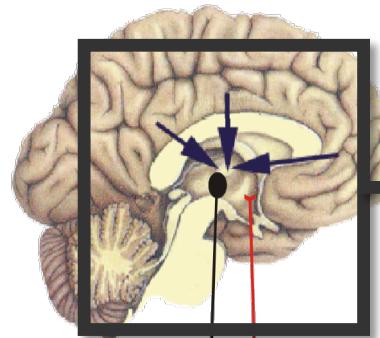
Approches non-pharmacologiques

**CHAUD
FROID
MASSAGE**
...

1

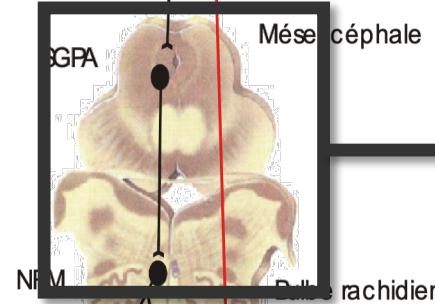


4



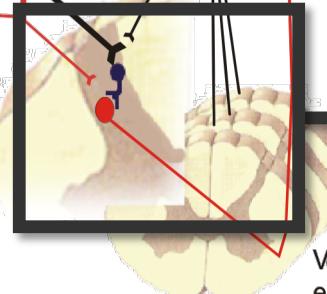
**Relaxation
Exercices
Approches cognitives**
...

3



**TENS-
Acupuncture
Massages profonds
Trigger Points**
...

2



$A\alpha$
 $A\delta, C$

Voies spinothalamique et spinoréticulaire

**TENS-conventionnel
Massages**
...



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

