

3 millions de résultats sur  
google

3% de la  
population

Fibromyalgie  
124 posters  
IASP MILAN 2012

14 millions en Europe





Une affection **psycho somatique**  
affaire de psychiatres...

Approche **multidimensionnelle**  
seule efficace (CAD...)

**Les neurosciences : CIDN imagerie  
cérébrale, génétique,  
neuromédiateurs :**

- communauté de mécanismes entre douleur et souffrance
- La douleur chronique modifie le cerveau
- la psychologie (anticipation empathie, placebo, hypnose...) influe sur la



**EVOLUTION DES IDEES**  
Multiples niveaux

## Critères ACR 1990

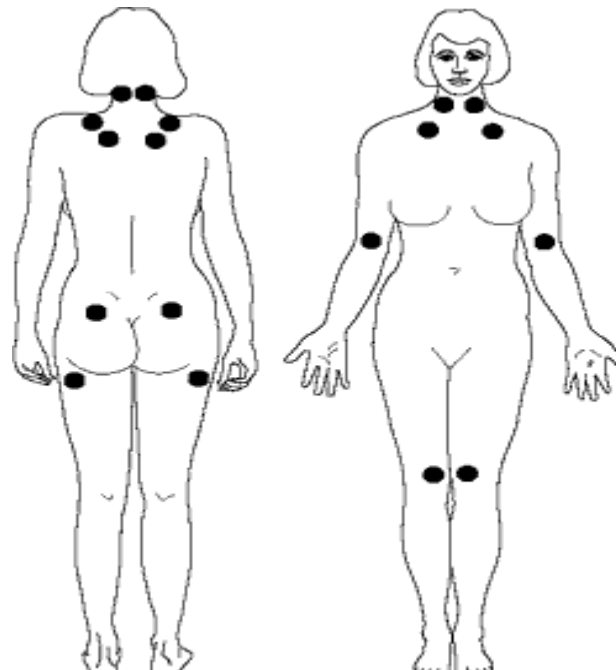
### Tableau de douleur diffuse

Une douleur est considérée comme diffuse si tous les éléments suivants sont présents :

- douleur du côté gauche du corps
- douleur du côté droit du corps
- douleur au dessus de la taille
- douleur en dessous de la taille
- de plus, une douleur squelettique axiale (colonne cervicale ou paroi antérieure de la colonne dorsale ou lombalgie) doit être présente.

### Douleur à la palpation digitale de 11 des 18 points sensiblessuivants :

- occiput : bilatéral, à l'insertion des muscles sous occipitaux
- cervical bas : bilatéral, à la partie antérieure des espaces intertransversaux au niveau C5-C7
- trapézien : bilatéral à la partie moyenne du bord supérieur [du muscle]
- sus-épineux : bilatéral, à l'insertion au dessus de l'épine de l'omoplate, près de son bord interne
- 2° côte : bilatéral, à la seconde jonction chondrocostale, juste à côté de la jonction à la surface supérieure
- épicondylien latéral : bilatéral, à 2 cm au dessous des épicondyles
- fessier : bilatéral, au quadrant supéro-externe de la fesse, au pli fessier antérieur
- trochantérien : bilatéral, en arrière de la saillie du grand trochanter
- genou : bilatéral, vers le coussinet graisseux médian, proche de l'interligne



> 11pts avec doula à  
4kg/cm<sup>2</sup>

La palpation digitale doit être faite avec une force approximative de 4 kg. Pour qu'un point douloureux soit considéré comme présent, le sujet doit signaler que cette palpation est douloureuse. Sensible n'est pas considéré comme douloureux.

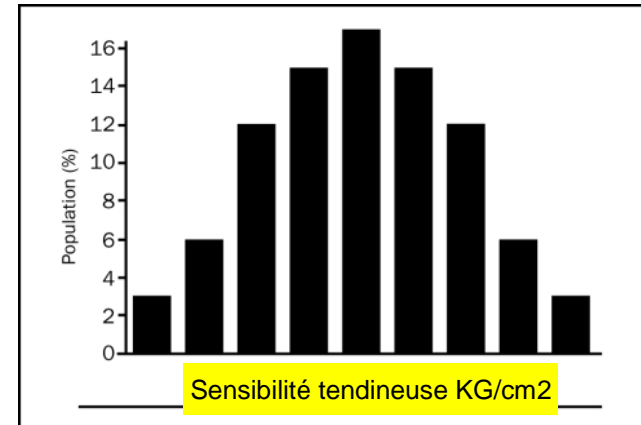
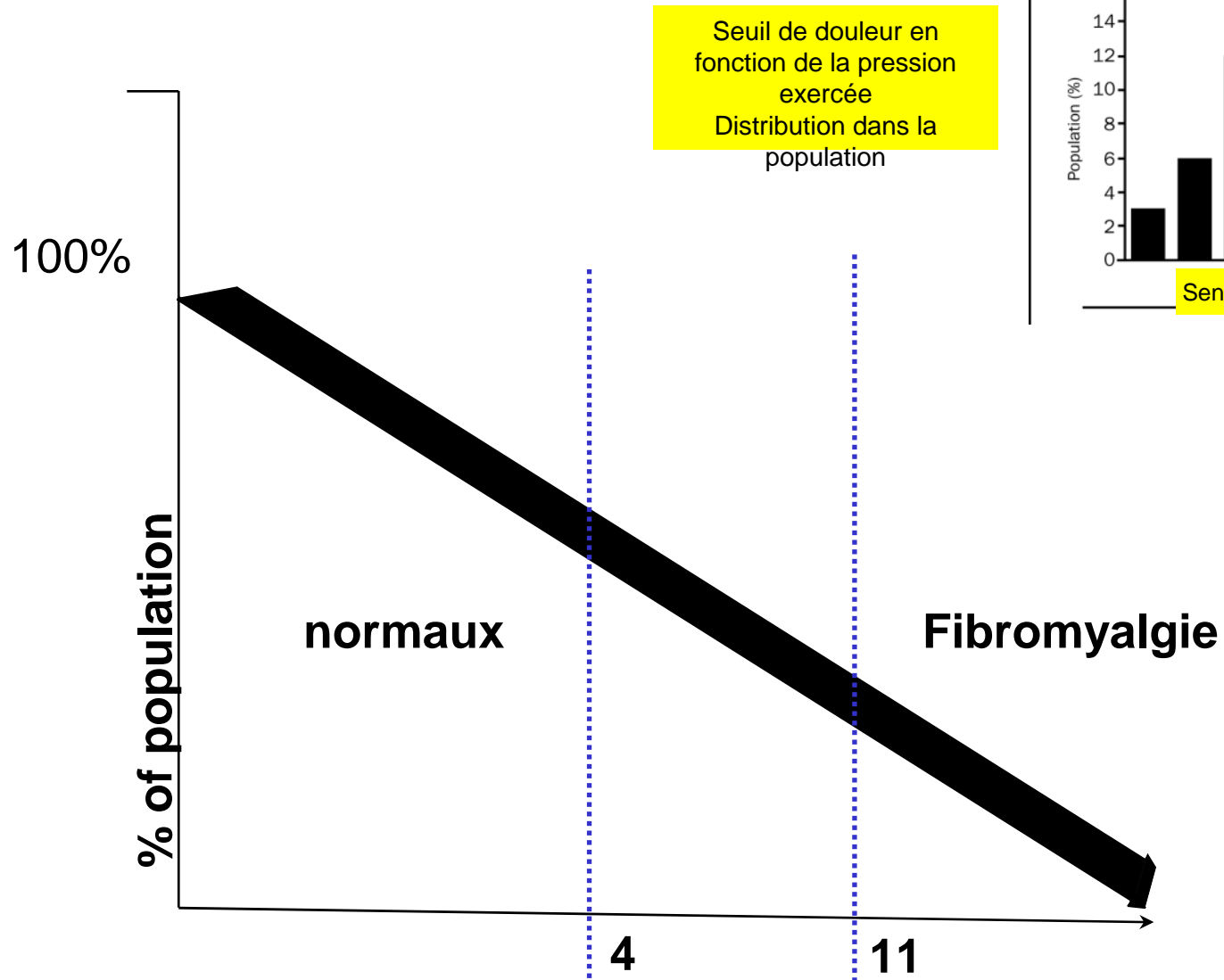
Pour satisfaire l'objectif de classification, les patients seront tenus pour avoir une fibromyalgie d'associer les 2 critères. La douleur diffuse doit avoir été présente au moins 3 mois. La présence d'un tableau clinique associé n'exclut pas le diagnostic de fibromyalgie.

# SOMA

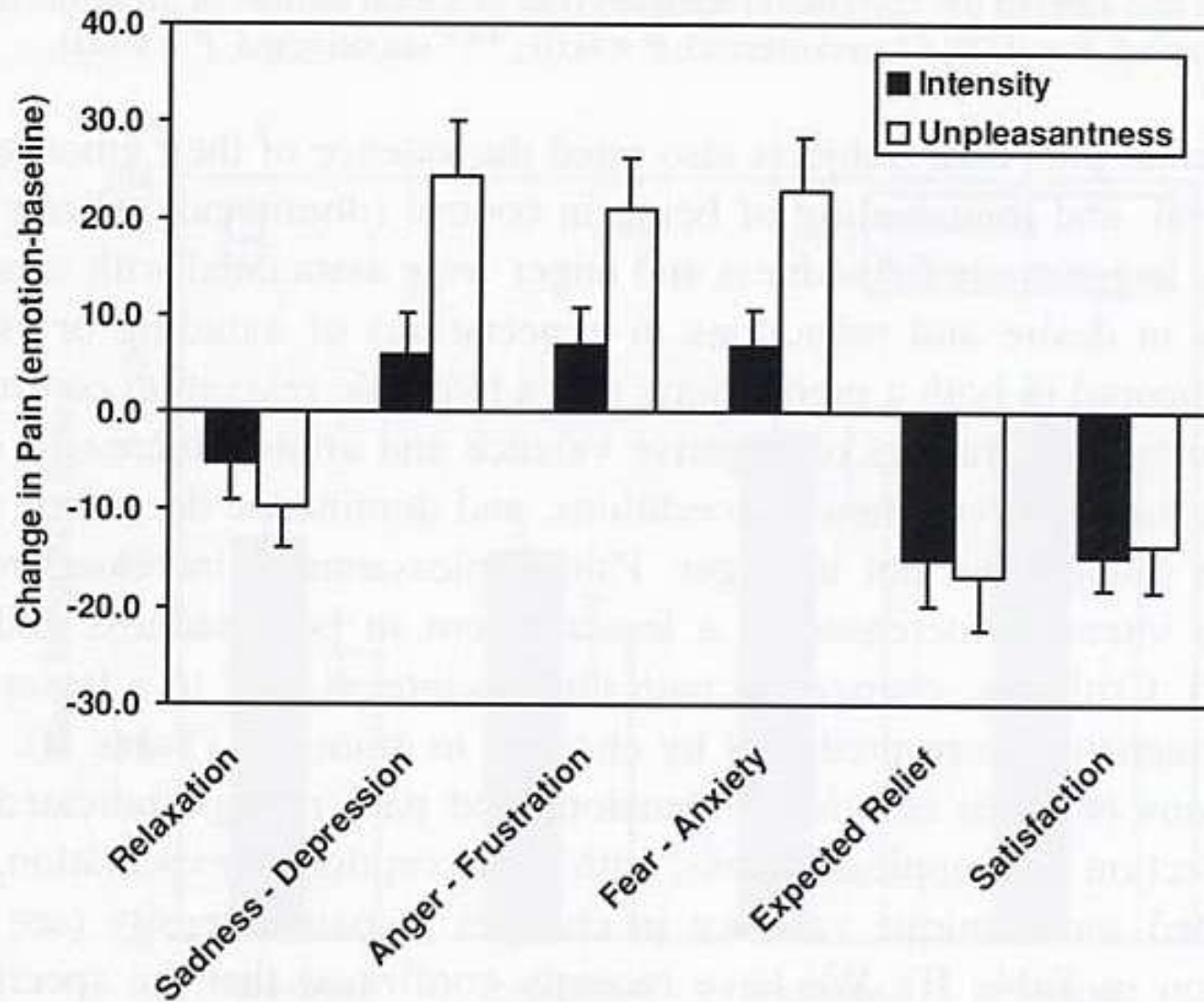
# PSYCHE

Troubles du sommeil  
Fatigue musculaire  
Céphalées de tension  
Colopathie fonctionnelle  
Troubles génito-urinaires  
Acrosyndrome vasomoteur

Troubles psychiques:  
état anxio-dépressif



continuum dans la population normale sur le nombre de pts douloureux



Induction hypnotique de différents sentiments chez le normal : changements de la perception douloureuse en intensité ou en désagrément

# LES FORMES SECONDAIRES :

10 à 40 % des LEAD

10 à 30 % des PR, Gougerot

Sevrage cortisonique

Lyme, virus VHC, VIH

Apnées du sommeil

Endocrinopathie

Neoplasies

antiaromatases

Wolf F. - 1983

Middleton G.D. - 1994

Gordman D.D. - 1997

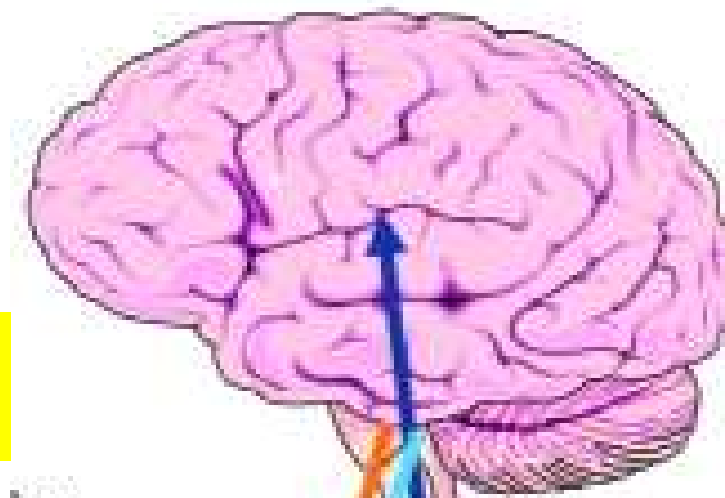
% d'ACAN +> N  
chez les sujets FM



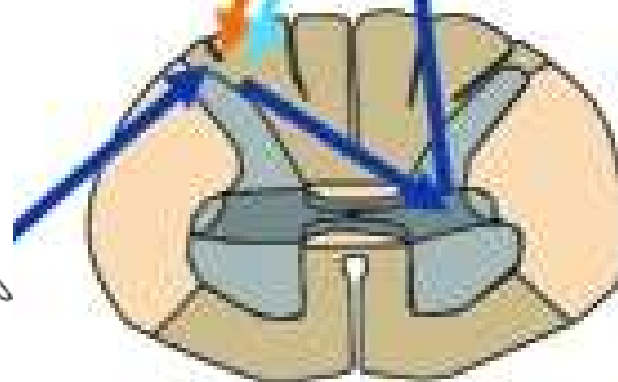
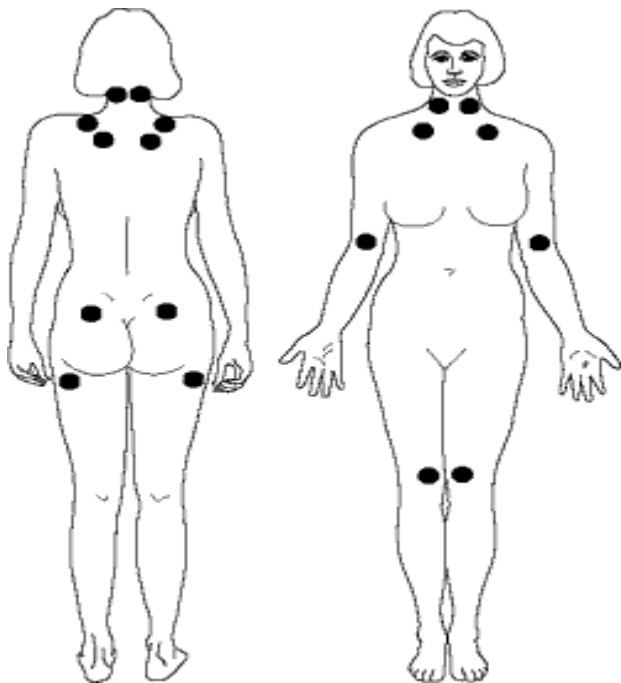
EMOTION  
Cognition  
Culture  
société

Histoire  
individuelle

Hyper algésie  
Sensibilisation  
CENTRALE



tor



Inflammation  
auto immunité  
Déficit de CIDN  
Génétique

sensibilisation périphérique de  
nocicepteurs  
zones



Stress présent ou  
ancien

## Traumatisme

?

psychisme

Quelle  
représentation de la  
FM ? De la  
médecine ?

Internet...  
associations...

ATCD douloureux personnel et familial  
Hérédité : 51% ? *IASP 2012*  
histoire : Récente/ancienne ?



## Pistes

« organiques »

Céphalées

Lombalgie

SEP

autoimmunité

Médicaments

Abus addiction

Résistance...

Quels examens  
complémentaire

s ?

10% de FM  
symptomatique  
e  
LEAD (30%)  
Sjogren  
PR (20%)

Les récepteurs périphériques  
des muscles  
5HT3, DA, NMDA, BZD,  
mu opioïdes, COMT...

### Fibres musculaires :

accumulation de glycogène, lipides  
atrophie type II, dommages  
mitochondriaux... anomalies du  
collagène ...fragmentation de  
l'ADN , mitochondries ligne Z :  
collagène de la peau et muscle  
(RibellMadsen 2005); anomalie  
MTB : phosphorylation oxygène  
tissulaire .accumu de No fasceite  
à macrophages

### Petites fibres :

Études systématiques des  
biopsies cutanées  
Neurophysiologie des petites  
fibres  
Nerfs de la cornée



### •...inflammation

- Sérotonine ; subst  
inflammatoires... récepteurs  
vanilloïdes, ioniques, purines
- Immunité : activité anormale  
des interleukines :
- IL6 hyperalgésie de la  
fatigue et de la dépression
- IL8 stimulation  
sympathique, TNF alpha...  
baisse de cytokines  
antiinflammatoires;  
autoanticorps sur le muscle  
??
- Résultats variables :  
Cause ou conséquence  
de type reflexe d'axone...

Mais quid des contractures de  
l'immobilité ?

**[PW 100] IS FIBROMYALGIA A SPECIAL TYPE OF SMALL FIBER NEUROPATHY? A MICRONEUROGRAPHY STUDY** Romà Solà, Jordi Serra,

No clear underlying pathophysiology or etiology is known. However, similar to patients with small fiber neuropathy, the clinical picture may include positive sensory phenomena such as burning pain, tingling or pins and needles. **DN4 ?**

We investigated a cohort of fibromyalgia patients (n=32) using conventional nerve conduction studies (NCS), quantitative thermotest (QTT), skin biopsy and **microneurography** : nociceptors for the occurrence of **spontaneous activity, multiple spikes, abnormal sensitization, and abnormalities in activity-dependent slowing of conduction velocity**. We compared findings in fibromyalgia patients to those from a cohort of **patients with painful small fiber neuropathy (n=21)**.

**Results:** All fibromyalgia patients had normal conventional NCS, while 2 patients with small fiber neuropathy had slight signs of large myelinated fiber involvement.

**Microneurography was abnormal in 53.5% (15/28) of fibromyalgia patients, and in 61.9% (13/21) of small fiber neuropathy patients.** Extreme activity-dependent slowing of conduction velocity was only detected in a subgroup of fibromyalgia patients.

**QTT** was abnormal in 81% of small fiber neuropathy (17/21), and **37% of fibromyalgia (10/27) patients**. The mean intraepidermal nerve fiber density was lower in patients with small fiber neuropathy compared to fibromyalgia ( $10.1 \pm 2/\text{mm}$  vs.  $15.1 \pm 4/\text{mm}$ ).

**Conclusions: A subgroup of patients with fibromyalgia has abnormal signs of C-nociceptor function similar to those found in small fiber neuropathy. However, extreme activity-dependent slowing of conduction velocity was only detected in fibromyalgia patients, and may constitute a distinctive feature of this disease. Ce serait donc un type de fibres sensibles type 3 amyeliniques mechanorecepteurs sensibles à l'activité (tétanisation à 2 Hz)**

Un sous groupe de FM (53%) a une pathologie des petites fibres avec une anomalie de la microneurographie et sans doute une spécificité : fatiguabilité de conduction à après tétanisation à 2Hz (fibres C mechanosensibles de type 3) ; le QST n'est modifié que dans 37% des cas... par rapport aux neuropathies à petites fibres les résultats du QST ,de la biopsie de peau sont intermédiaires dans la FM

Garcia-Larrea et al., Brain2003 comment différencier la douleur  
« anorganique » par les Pe laser

Modification  
5HT  
sommeil

Contexte médicaments  
Sevrage cortisonique  
Médicaments (anti aromatase)  
Abus opiacés ou antalgiques

Hypersensibilité de  
corne post

Foyer nociceptif  
périphérique

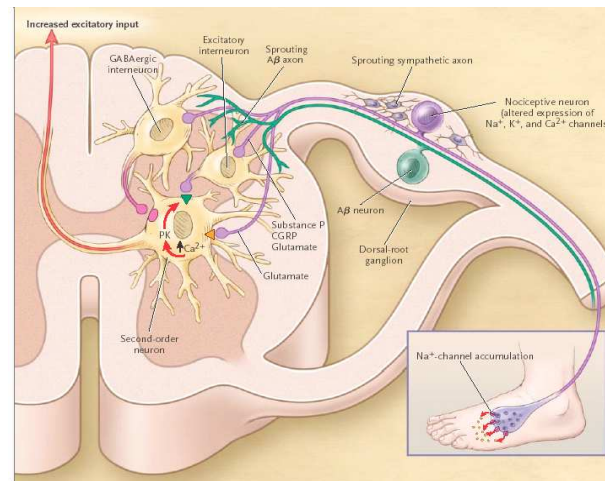
Lombalgie  
Cervicalgie  
CRPS (algodystrophie)  
Douleur neuropathique

Effet des blocs  
périphériques :  
hyperalgésie entretenue  
par des inputs  
périphériques Staud et al  
Pain 2009.

Neuropathie des petites  
fibres

Les neuromédiateurs  
et la génétique

5HT3, COMT, NMDA,  
mu opioïdes, ...



Modèle animal  
d'hyperalgésie

## **Arguments d'hyperalgésie centrale dans la FM**

Abaissement des seuils thermique et mécanique assez généralisé avec augmentation de l'amplitude des réponses au pot ev laser

Gibson et al Pain 1994 58,185-193.      Lorentz et al Electroencephalog Clin Neurophysiol 1996

Ketamine peut modifier le seuil nocif des points FM      Sorensen et al 1995

Hyperalgésie à la stimulation répétée et à l'injection de salé hypertonique... avec atténuation sous kétamine Arendt Nielson Pain 2000

Sommation temporelle douloureuse à la pression à bas seuil et basse fréquence et aftersensation durable... Staud et al Pain 2003

Phénomène diffus en dehors des points FM stricts ; Staud et al Pain 2007

Hyper réponse IRMf de la matrice à la stimulation thermique Staud et al 2008

Abaissement des seuils et hyper réponse RIII      Desmeules et al 2003

Hyper réponses des pot ev à la douleur      Diers et al 2008

## PF 295] A RODENT MODEL OF FIBROMYALGIA FOR PHARMACOLOGICAL STUDY OF ANALGESICS

Kristen B. Nelson, .

. A study in fibromyalgia patients reported that, compared to normal subjects, decreased cerebrospinal fluid levels of the metabolites of biogenic amines- serotonin, norepinephrine, and dopamine (Russell et al, 1992). Nagakura et al (2009) developed a putative animal model of fibromyalgia using the above idea **of reserpine depletion** of biogenic amines in the rat and subsequently analyzing pain behavior. We have confirmed the findings reported by Nagakura and colleagues and have expanded the behavioral assessment to include grip strength measurement.

Methods: Rats received daily injections of reserpine (1 mg/kg, s.c.) over a three-day period to deplete central biogenic amine stores. To characterize the onset and duration of sensitivity, mechanical hyperalgesia, mechanical allodynia and grip strength were determined over a 2 week period. For subsequent pharmacological characterization, **pregabalin (3-60 mg/kg) or duloxetine (3-60 mg/kg)** were administered and mechanical sensitivity was assessed 2, 4, and 24 hours post-administration.

Results: **Mechanical allodynia** was observed over the first 4 days following reserpine injections, but mechanical hyperalgesia in the gastrocnemius was observed over a 9 day period following reserpine treatment. No significant alterations were observed in front or hind limb grip strength thresholds at any time point tested. Analysis of the brain levels of serotonin, norepinephrine, and dopamine from these rats indicated that reserpine treatment produced a profound and sustained decrease of these transmitters. Orally administered pregabalin (3-60 mg/kg) significantly and dose-dependently decreased mechanical allodynia and mechanical hyperalgesia 4 days after reserpine injections. Orally administered duloxetine (3-60 mg/kg) also significantly and dose-dependently decreased mechanical hyperalgesia and mechanical allodynia 4 days after reserpine injections. Pregabalin demonstrated generally greater efficacy in terms of anti-allodynia compared to mechanical hyperalgesia whereas duloxetine was a generally more efficacious anti-hyperalgesic agent than an anti-allodynic agent.

Conclusions: This model of fibromyalgia produces physiological and behavioral changes that mimic some aspects of the condition observed in humans. This model is amenable to screening of novel compounds and represents another addition to the "disease-based" models of chronic pain.

Un modèle animal avec la réserpine qui déplete les monoamines 5HT, DA et NA

Déclenche une allodynie généralisée mécanique ; *effet correcteur de la pregabaline et de la duloxetine avec un effet davantage antiallodynique de la prégabaline et antihyperalgésique de la duloxétine*



?? 90%  
de  
femmes

**DNIC**  
**Moins**  
**durable**

**Seuils musculaires à**  
**la douleur abaissés**  
**algometer**  
**Injection de serum**  
**salé**  
**Irradiations**  
**différentes**

## Seuils D thermiques

femme < homme • **Influence hormonale**



- Récepteurs douleur
- influencés par les hormones  
:
- NMDA, glutamate GABA
- mu opioïdes
- somatostatine
- 5 HT3 DA(COMT) BZD
  
- Pharmacologie
- Anesthésiques locaux
- Opiacés
- AINS
  
- THYROÏDE,
- AXE CORTICOTROPE
- OESTROGENE:PROGEST,  
accentuation prémenstruelle et  
préfolliculaire ;  
Formes péri-ménopausiques :  
déficit oestrogènes

# Explications socio et psychologiques

Stress; ergomanie ?

doubles activités professionnelles et  
familiales

ambiance professionnelle : inégalité H/F ...

culte du jeunisme, de la performance  
physique

## Pain 2004 Ge et al 72-78

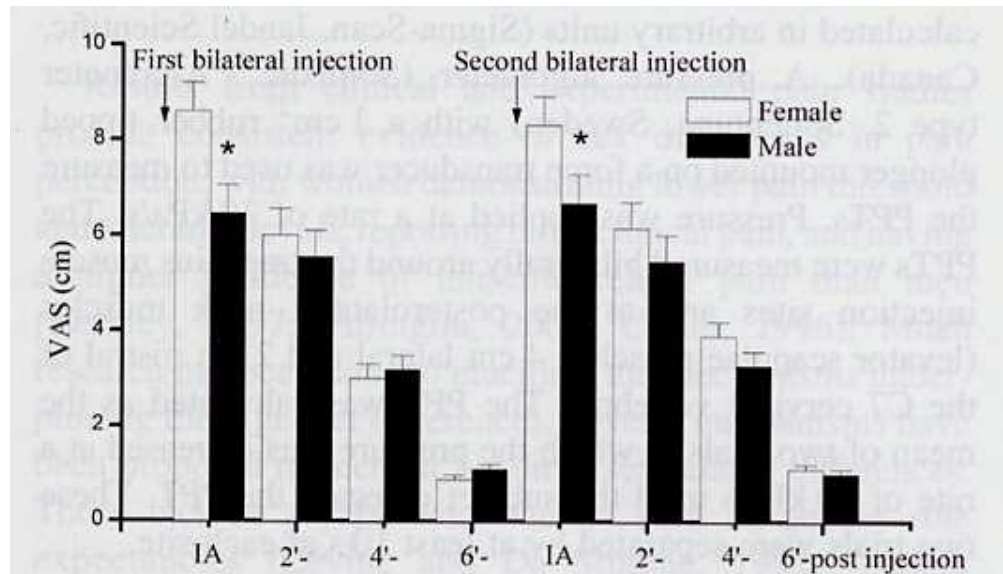


Fig. 1. Sex differences in the maximal pain intensities and pain profiles following the first and the second bilateral injections (two identical boluses of 0.5 ml of 5.8% hypertonic saline into the right and left trapezius muscles for each bilateral injection) with females reporting higher pain scores than males (\* $P = 0.007$ ). IA represents immediately after injection.

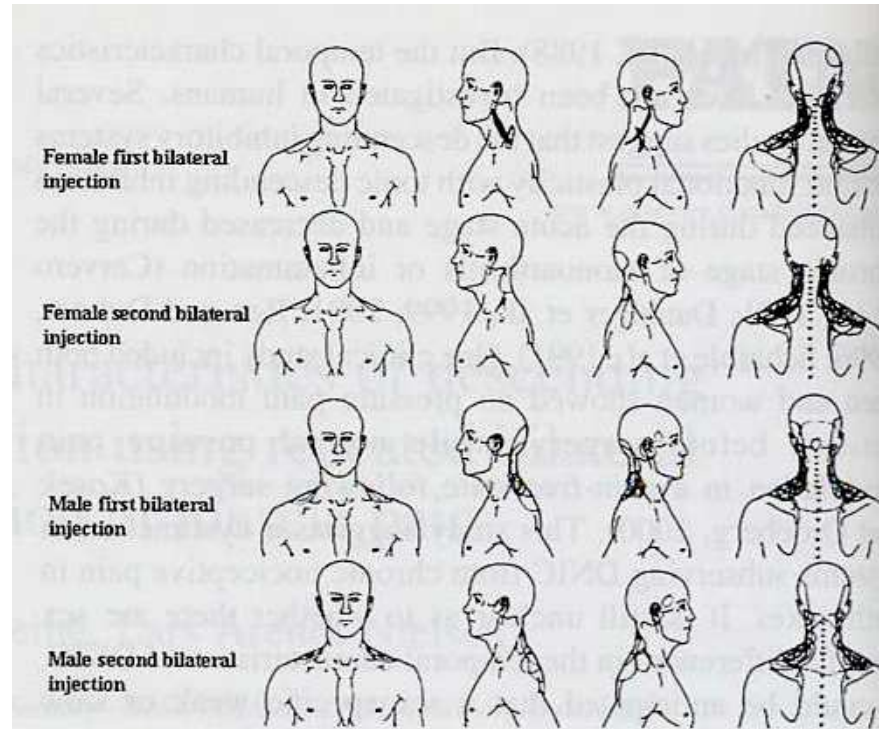
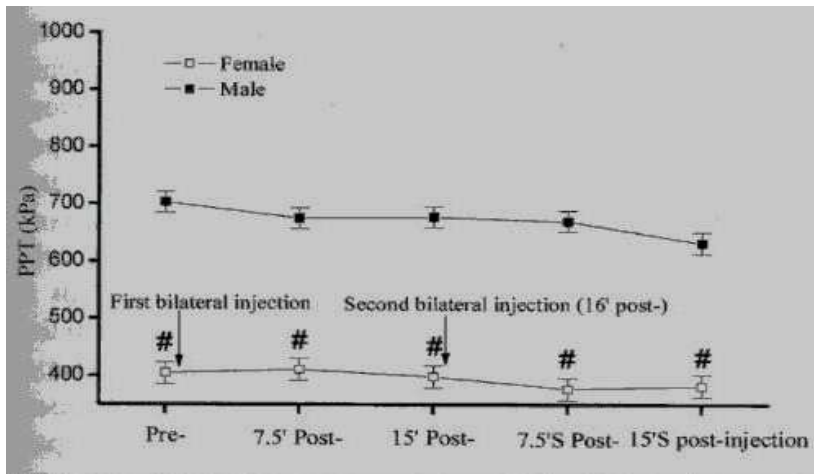


Fig. 2. Referred pain patterns between sexes following the first and second bilateral injections (two identical boluses of 0.5 ml of 5.8% hypertonic saline into the right and left trapezius muscles for each bilateral injection).

Injection dans le trapèze et mesure de l'EVA, et des seuils de douleur à la pression au niveau du trapèze et dans le splenius (DNIC)  
différence entre les sexes



Seuils du trapèze stables  
Hyperalgésie chez la femme

Seuils pression  
du splenius  
après inj de  
salé  
hypertonique

**CIDN peu  
durable chez la  
femme**

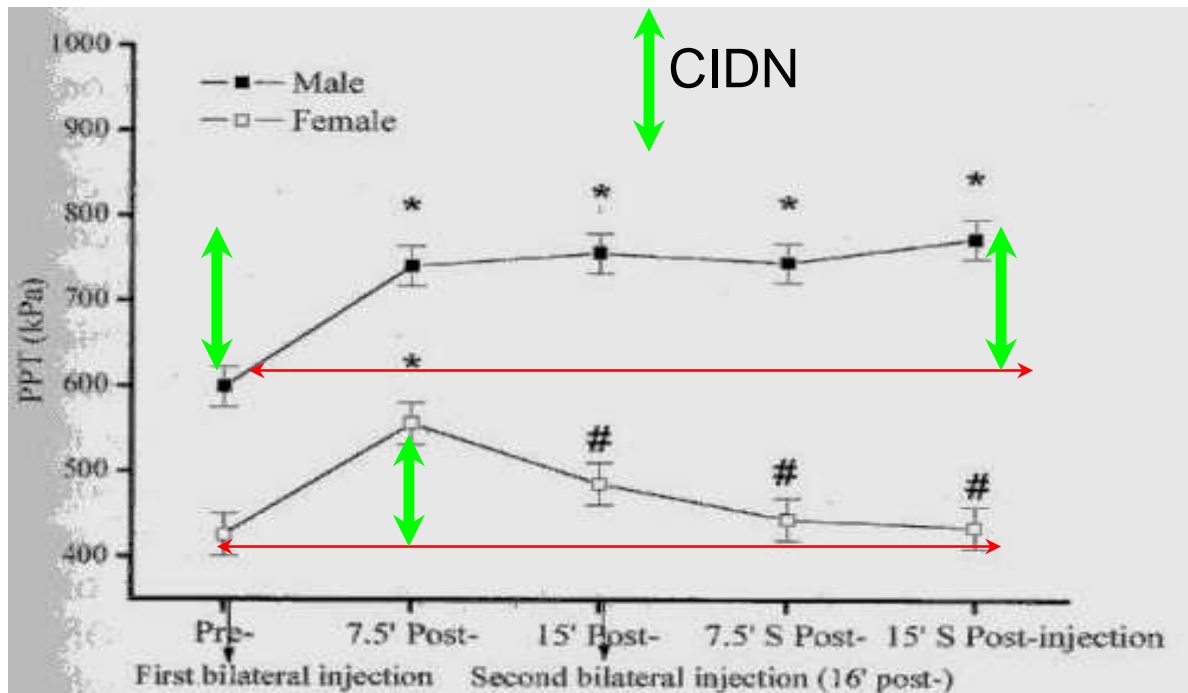


Fig. 4. Sex differences in pressure pain thresholds (PPTs) in the posterolateral neck muscle (referred pain area to injection of hypertonic saline into the trapezius muscle) over time following the first and the second

Drugs	Neurochemicals/Receptors
Anticonvulsants	Gamma-aminobutyric acid (GABA)
Antidepressants	Serotonin/5-hydroxytryptamine (5-HT)
Clonidine	Angiotensin
Cortisol	Corticotropin-releasing hormone
	Adrenocorticotrophic hormone
Ketamine	N-methyl-D-aspartate (NMDA)
	Glutamate
Opioids	Enkephalins
	Pre-proenkephalin
Somatostatin analogues	Somatostatin
Tetrahydrocannabinol	Cannabinoids

Table 1

Médicaments sur des récepteurs où l'influence hormonale est démontrée

progesterone et estradiol modifient la pharmacocinétique des AL, opioïdes, AINS



# Genetique

- Strong familial predisposition
  - Most recent work by Arnold et al suggests >8 odds ratio (OR) for first-degree relatives, as compared to much less familial aggregation (OR 2) with affective disorders
- Factors that may be involved
  - 5-HT<sub>2A</sub> receptor polymorphism T/T phenotype
  - Serotonin transporter
  - Dopamine D<sub>4</sub> receptor exon III repeat polymorphism
  - Interleukines , BDNF
  - NMDA
  - **COMT (catechol-O-methyltransferase) VAL-MET**

Arnold et al. *Arthritis Rheum.* 2004;50:944-952.

Bondy et al. *Neurobiol Dis.* 1999;6:433-439.

Offenbaecher et al. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2482-2488.

Buskila et al. *Mol Psychiatry.* 2004;9:73.

Gürsoy et al. *Rheumatol Int.* 2003;23:104-107

Zubieta 2003, Gürsoy 2003 Rakvag 2005 pour Val 158 Met dans douln musculosqueletiques

# Quels canaux ?

Les canaux sodiques. *« Il s'agit de protéines essentielles à la genèse des potentiels d'action, c'est-à-dire l'outil de communication des neurones. En inhibant l'activité de ces canaux (présents dans les nocicepteurs), on doit pouvoir empêcher la naissance du message douloureux »*

*cette classe de canaux est découverte après des travaux génétiques réalisés dans les années 2000 sur une famille de fakirs pakistanais mangeurs de sabres et amateurs du confort brutal des tapis de clous. En décodant leur ADN, les scientifiques ont découvert que pas moins de dix mutations diminuent, voire suppriment, l'activité d'un canal sodium particulier, connu sous le nom de Nav1.7, qui est étudié depuis par des dizaines de laboratoires.*

*A la clef, sans doute le jackpot du siècle : le marché mondial de la douleur se chiffre aujourd'hui à 55 milliards de dollars par an.*



# Gain of Function $\text{Na}_v1.7$ Mutations in Idiopathic Small Fiber Neuropathy

Catharina G. Faber, MD, PhD,<sup>1</sup> Janneke G. J. Hoeijmakers, MD,<sup>1</sup> Hye-Sook Ahn, PhD,<sup>2,3</sup>  
Xiaoyang Cheng, PhD,<sup>2,3</sup> Chongyang Han, PhD,<sup>2,3</sup> Jin-Sung Choi, PhD,<sup>2,3\*</sup>  
Mark Estacion, PhD,<sup>2,3</sup> Giuseppe Lauria, MD, PhD,<sup>4</sup> Els K. Vanhoutte, MD,<sup>1</sup>  
Monique M. Gerrits, PhD,<sup>5</sup> Sulayman Dib-Hajj, PhD,<sup>2,3</sup> Joost P. H. Drenth, MD, PhD,<sup>6</sup>  
Stephen G. Waxman, MD, PhD,<sup>2,3</sup> and Ingemar S. J. Merkies, MD, PhD<sup>1,7</sup>

**Objective:** Small nerve fiber neuropathy (SFN) often occurs without apparent cause, but no systematic genetic studies have been performed in patients with idiopathic SFN (I-SFN). We sought to identify a genetic basis for I-SFN by screening patients with biopsy-confirmed idiopathic SFN for mutations in the *SCN9A* gene, encoding voltage-gated sodium channel  $\text{Na}_v1.7$ , which is preferentially expressed in small diameter peripheral axons.

**Methods:** Patients referred with possible I-SFN, who met the criteria of  $\geq 2$  SFN-related symptoms, normal strength, tendon reflexes, vibration sense, and nerve conduction studies, and reduced intraepidermal nerve fiber density (IENFD) plus abnormal quantitative sensory testing (QST) and no underlying etiology for SFN, were assessed clinically and by screening of *SCN9A* for mutations and functional analyses.

**Results:** Twenty-eight patients who met stringent criteria for I-SFN including abnormal IENFD and QST underwent *SCN9A* gene analyses. Of these 28 patients with biopsy-confirmed I-SFN, 8 were found to carry novel mutations in *SCN9A*. Functional analysis revealed multiple gain of function changes in the mutant channels; each of the mutations rendered dorsal root ganglion neurons hyperexcitable.

**Interpretation:** We show for the first time that gain of function mutations in sodium channel  $\text{Na}_v1.7$ , which render dorsal root ganglion neurons hyperexcitable, are present in a substantial proportion (28.6%; 8 of 28) of patients meeting strict criteria for I-SFN. These results point to a broader role of  $\text{Na}_v1.7$  mutations in neurological disease than previously considered from studies on rare genetic syndromes, and suggest an etiological basis for I-SFN, whereby expression of gain of function mutant sodium channels in small diameter peripheral axons may cause these fibers to degenerate.

# HCN2 Ion Channels Play a Central Role in Inflammatory and Neuropathic Pain

Edward C. Emery,<sup>1\*</sup> Gareth T. Young,<sup>1\*</sup> Esther M. Berrocoso,<sup>1,2</sup> Lubin Chen,<sup>1</sup> Peter A. McNaughton<sup>1†</sup>

The rate of action potential firing in nociceptors is a major determinant of the intensity of pain. Possible modulators of action potential firing include the HCN ion channels, which generate an inward current,  $I_h$ , after hyperpolarization of the membrane. We found that genetic deletion of HCN2 removed the cyclic adenosine monophosphate (cAMP)-sensitive component of  $I_h$  and abolished action potential firing caused by an elevation of cAMP in nociceptors. Mice in which HCN2 was specifically deleted in nociceptors expressing Na<sub>v</sub>1.8 had normal pain thresholds, but inflammation did not cause hyperalgesia to heat stimuli. After a nerve lesion, these mice showed no neuropathic pain in response to thermal or mechanical stimuli. Neuropathic pain is therefore initiated by HCN2-driven action potential firing in Na<sub>v</sub>1.8-expressing nociceptors.

**T**he HCN ion channel family comprises four isoforms, HCN1 to HCN4, which carry an inward current called  $I_h$  (also  $I_c$  or  $I_f$ ) (1, 2).  $I_h$  is activated by hyperpolarization in the range of membrane potentials between -60 and -90 mV, and the activation of this inward current is pro-

posed to be a major driver of the pacemaker potential in cardiac muscle (3, 4). The dependence of the activation of HCN2 and HCN4 on the cell membrane potential is shifted in the positive direction when cyclic adenosine monophosphate (cAMP) binds to a domain in the C-terminal tail,

but HCN1 and HCN3 are relatively insensitive to cAMP (1, 2).  $I_h$  is important in driving repetitive firing in some CNS neurons (5-8) and also in primary nociceptive neurons (9-15).

HCN1 and HCN2 are the isoforms most strongly expressed in primary somatosensory neurons (12, 15-20). Large non-nociceptive sensory neurons express a fast, cAMP-insensitive  $I_h$ , attributable mainly to HCN1 (14, 15, 19, 21). HCN1 is not functionally expressed in small neurons, the majority of which are nociceptors, apart from in a small subpopulation of cold-sensitive neurons (14, 22). Consistent with this, deletion of HCN1 has little effect on most modalities of pain (14). In the majority of small neurons,  $I_h$  has slower kinetics and is sensitive to intracellular cAMP,

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, University of Cambridge, Cambridge CB2 1PD, UK. <sup>2</sup>Department of Neuroscience, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), School of Medicine, University of Cádiz, 11003 Cádiz, Spain.

\*These authors contributed equally to this work.

†To whom correspondence should be addressed. E-mail: pam42@cam.ac.uk

# Chronic pain as a manifestation of potassium channel-complex autoimmunity

Christopher J. Klein, MD  
Vanda A. Lennon, MD, PhD  
Paula A. Aston, MD  
Andrew McKeon, MD  
Sean J. Pittock, MD

Correspondence & reprint requests to Dr. Klein  
klein.christopher@mayo.edu

## ABSTRACT

**Objective:** Autoantibodies targeting voltage-gated potassium channel (VGKC) complexes cause a spectrum of neuronal hyperexcitability disorders. We investigated pain as a manifestation of VGKC-complex autoimmunity.

**Methods:** We reviewed the prevalence and characteristics of pain in VGKC-complex-immunoglobulin G (IgG)-seropositive patients in 25 months of comprehensive service testing for neural autoantibodies, subtyped positive sera for LGI1-IgG and CASPR2-IgG specificities, and reviewed pain prevalence in autoimmune control patients.

**Results:** VGKC-complex-IgG was identified in 1,992 patients of 54,853 tested (4%). Of 316 evaluated neurologically at Mayo Clinic, 159 (50%) had pain, in isolation (28%) or with accompanying neurologic manifestations (72%), and not attributable to alternative cause. Pain was subacute in onset, chronic in course, neuropathic, nociceptive, regional, or diffuse and sometimes attributed to fibromyalgia (6%) or psychogenic cause (13%). Most patients had normal peripheral nervous system function, measured by neuropathy impairment scores and nerve conduction. Evidence of neuronal hyperexcitability (hyperhidrosis, quantitative heat-pain hyperalgesia, or electromyographic excitability) was 25-fold more common in pain patients. Pain management required multiple medications in 70% (narcotics, 30%); 13 of 16 patients reported pain relief with immunotherapy. Pain was significantly associated with CASPR2-IgG-positivity (16% positive with pain, 7% without pain;  $p = 0.014$ ) but not with LGI1-IgG. Less than 10% of 167 patients with neural autoantibodies other than VGKC-complex-IgG reported pain.

**Conclusions:** Chronic idiopathic pain is a syndromic manifestation of VGKC-complex autoimmunity. Hyperexcitability of nociceptive pathways is implicated. CASPR2-IgG significantly associates with pain, but in most patients the antigenic VGKC-complex molecule remains to be determined. VGKC-complex autoimmunity represents an important new direction for pain research and therapy. *Neurology*® 2012;79:1136-1144

# Epigenetique une piste pour les changements de structure liée à l'environnement

- Code génétique modifié par la methylation du DNA (plasticité neuronale): fluctuation en fonction des thérapeutiques ,expériences traumatiques, douleur chronique, stress...
- Modification du gène codant pour le recepteur mu (ORPM1) en cas d'utilisation prolongée des opiacés (Doehring Pain 154 2013) valproate, cancer...
- Modification de methylation DNA du gène CBS dans le gglion rachidien post après indiction d'une douleur inflammatoire (Qi et al)

# Effect Sizes in Experimental Pain Produced by Gender, Genetic Variants and Sensitization Procedures

Alexandra Doehring<sup>1</sup>, Nele Küsener<sup>2</sup>, Karin Flühr<sup>1</sup>, Till J. Neddermeyer<sup>1</sup>, Gaby Schneider<sup>2</sup>, Jörn Lötsch<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>pharmazentrum frankfurt/ZAFES, Institute of Clinical Pharmacology, Goethe-University, Frankfurt am Main, Germany, <sup>2</sup>Department of Computer Science and Mathematics, Goethe-University, Frankfurt am Main, Germany

## Abstract

**Background:** Various effects on pain have been reported with respect to their statistical significance, but a standardized measure of effect size has been rarely added. Such a measure would ease comparison of the magnitude of the effects across studies, for example the effect of gender on heat pain with the effect of a genetic variant on pressure pain.

**Methodology/Principal Findings:** Effect sizes on pain thresholds to stimuli consisting of heat, cold, blunt pressure, punctuate pressure and electrical current, administered to 125 subjects, were analyzed for 29 common variants in eight human genes reportedly modulating pain, gender and sensitization procedures using capsaicin or menthol. The genotype explained 0–5.9% of the total interindividual variance in pain thresholds to various stimuli and produced mainly small effects (Cohen's *d* 0–1.8). The largest effect had the TRPA1 rs13255063T/rs11988795G haplotype explaining >5% of the variance in electrical pain thresholds and conferring lower pain sensitivity to homozygous carriers. Gender produced larger effect sizes than most variant alleles (1–14.8% explained variance, Cohen's *d* 0.2–0.8), with higher pain sensitivity in women than in men. Sensitization by capsaicin or menthol explained up to 63% of the total variance (4.7–62.8%) and produced largest effects according to Cohen's *d* (0.4–2.6), especially heat sensitization by capsaicin (Cohen's *d* = 2.6).

**Conclusions:** Sensitization, gender and genetic variants produce effects on pain in the mentioned order of effect sizes. The present report may provide a basis for comparative discussions of factors influencing pain.

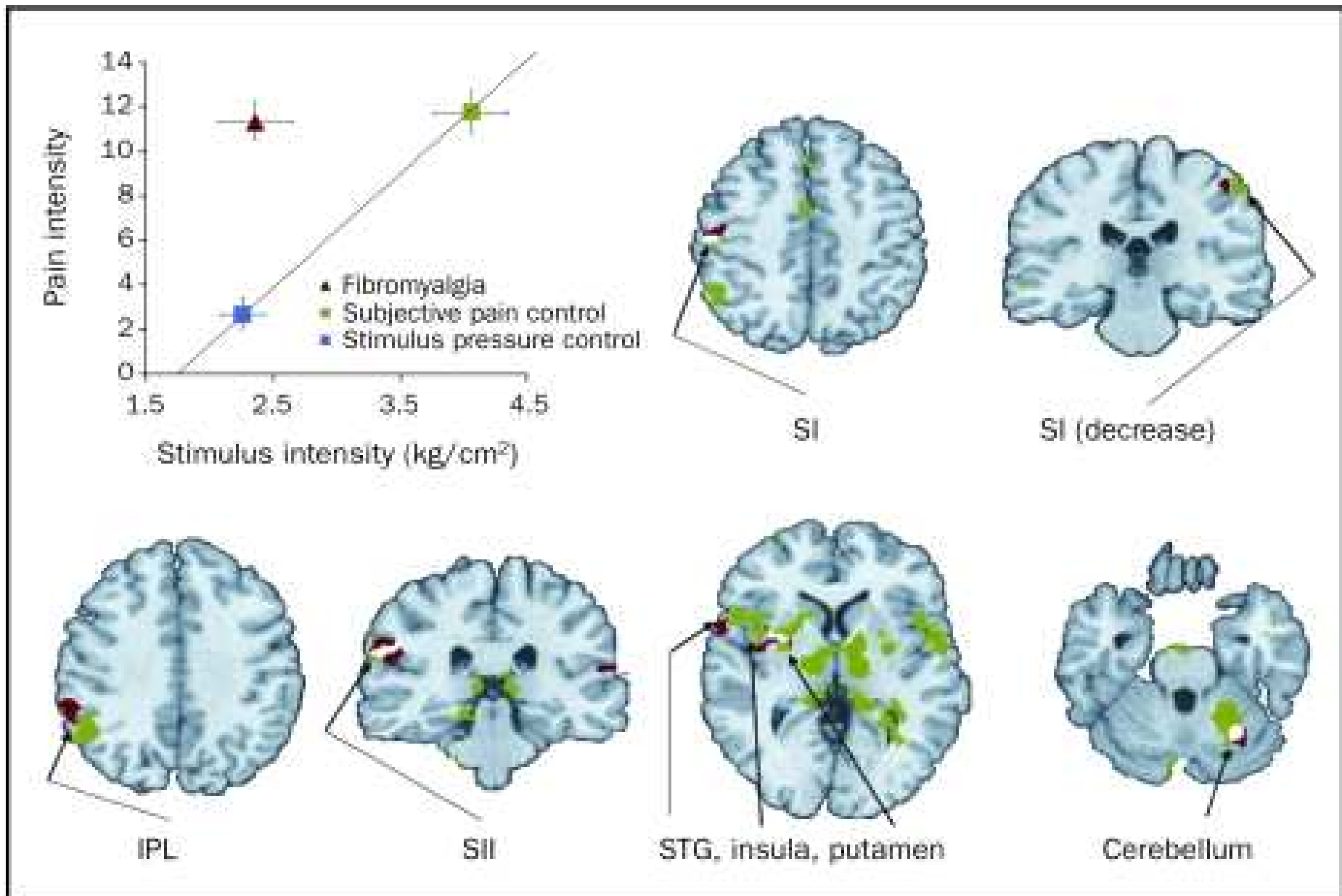
Genotype TRPA1 = 5% de la variance du seuil douloureux ; **le genre nettement plus que les variances d'allèles (jusqu'à 15%)...**

*mais le maximum est la sensitization par la capsaicine ou le menthol (62%)*

# IMAGERIE CEREBRALE

Quelles matrices de douleur-émotion-  
cognition sont touchées ?

Quelle spécificité ?



Pression sur le pouce G en bleu cotée 3/100 chez Nx et 11 /100 chez FM (équivalent de 4 Kg/cm2 chez Nx) overlap des activations sur la matrice douleur

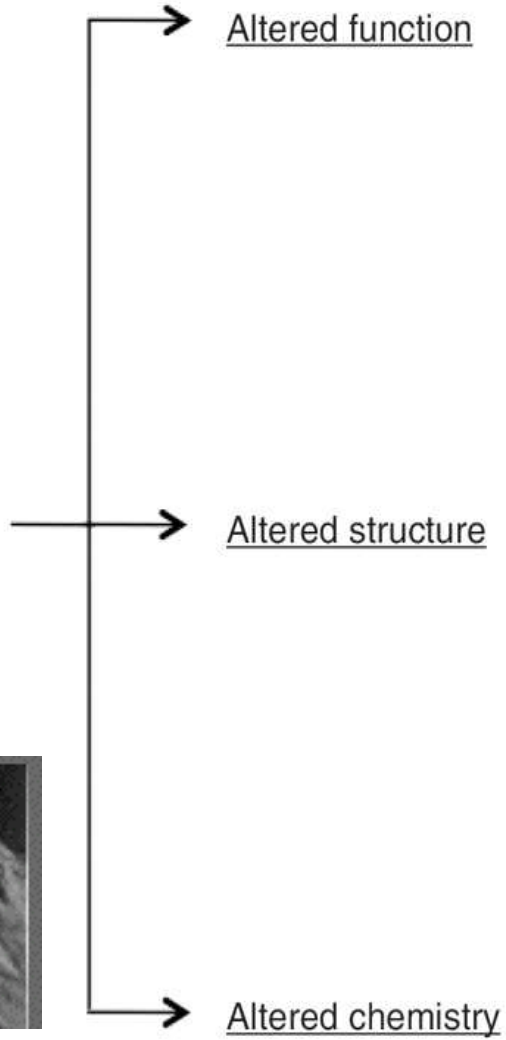
Mayo Clin Proc. 2011 September; 86(9): 907–911  
 Une hyperréponse à la pression... attendue....



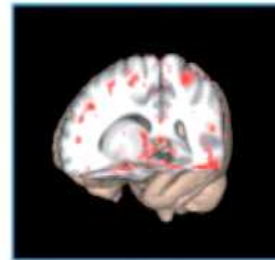
NMR Measures



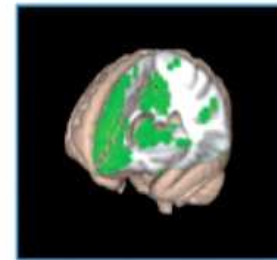
Chronic pain brain



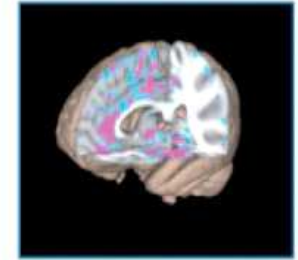
Altered function



Evoked activation to a stimulus (fMRI)

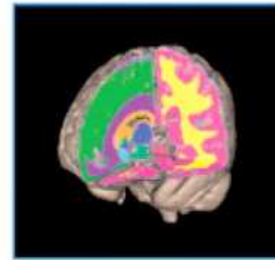


Resting state networks functional connectivity

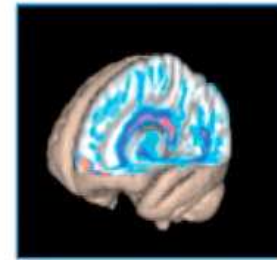


Arterial spin labeling functional connectivity

Altered structure

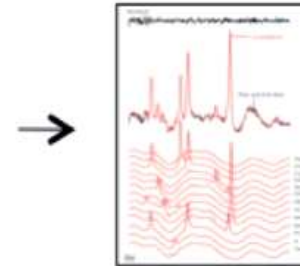
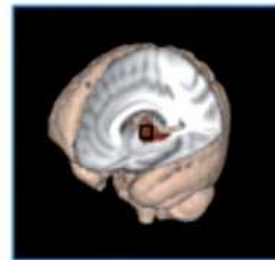


Voxel based morphometry

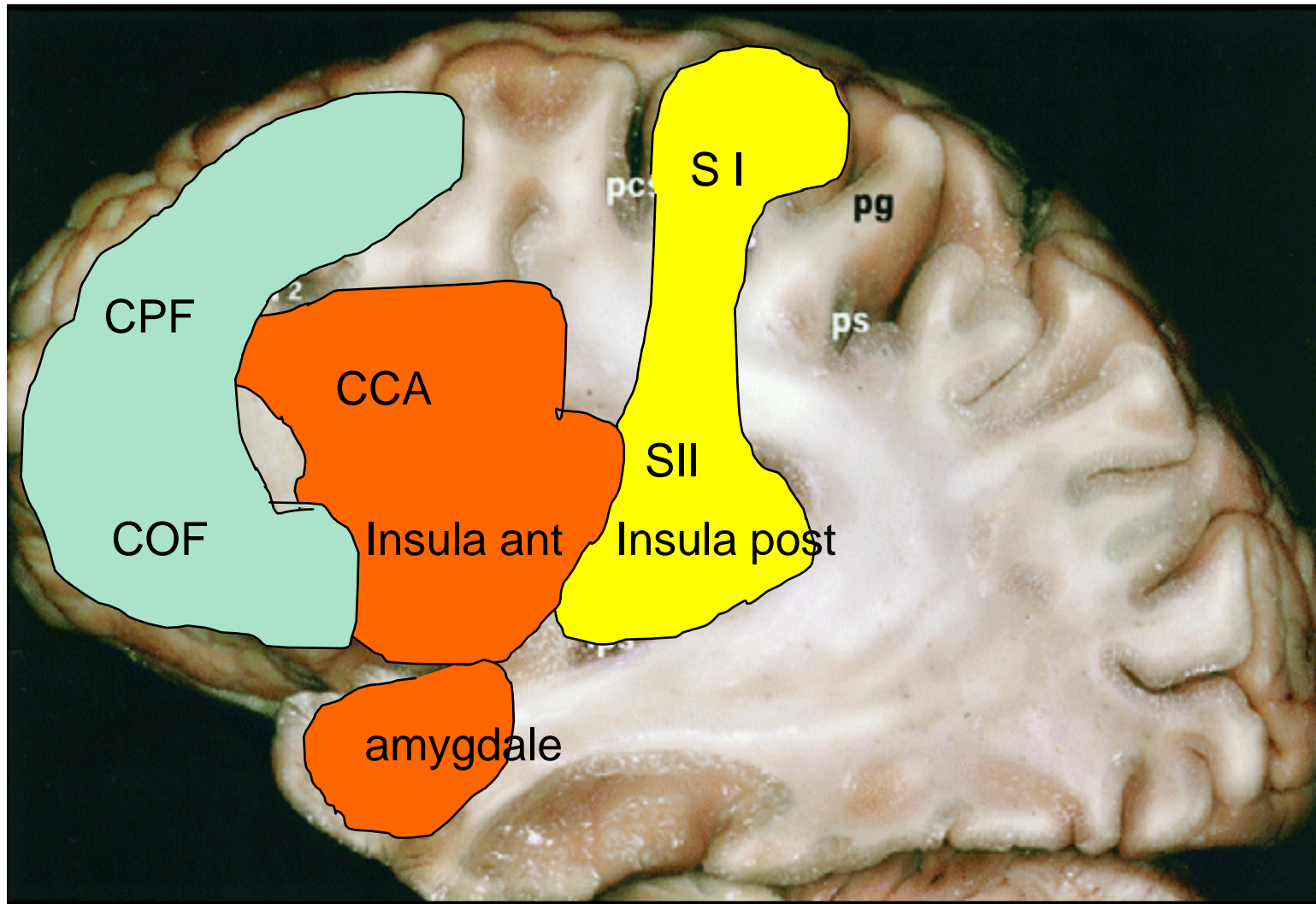


DTI/white matter integrity (fa)

Altered chemistry



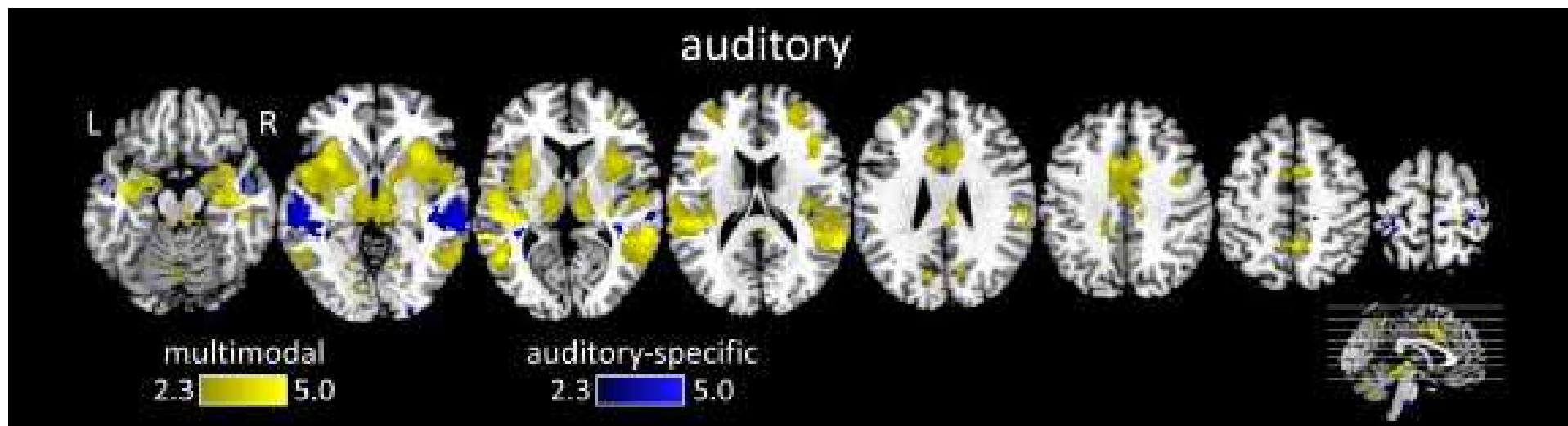
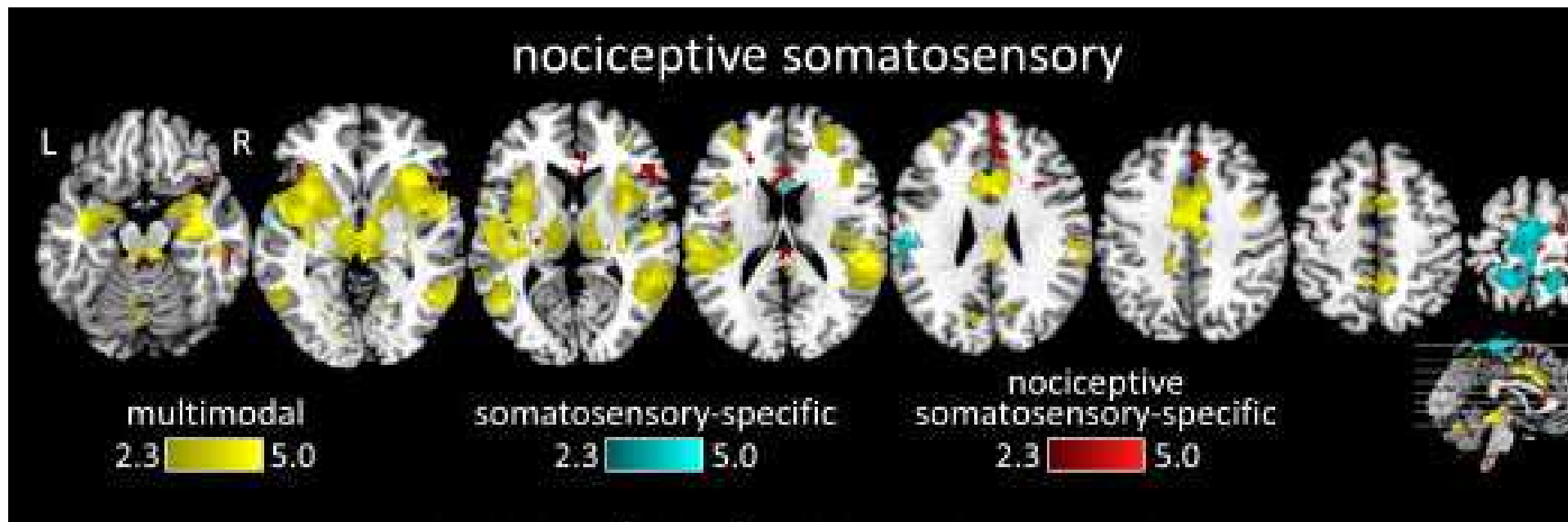
Magnetic resonance spectroscopy



Matrice primaire  
 SI SII  
 Insula post  
 (partie nociceptive)

Matrice secondaire  
 Émotion corporelle  
 Insula ant amygdale  
 Cingulaire ant

Matrice tertiaire  
 non spécifique  
 Fronto limbique



Specificité d'entrée sensorielle...  
 indistinction dans les matrices émotionnelles et cognitives (Mouraux et al)

A microscopic image of neural tissue, likely a spinal cord section, stained with hematoxylin and eosin (H&E). The image shows various cellular structures, including what appears to be a central canal or a large cell body. Two black arrows point from text labels to specific areas. One arrow points to a region with a reddish-brown stain, labeled 'Pain integration'. Another arrow points to a region with a lighter, more diffuse stain, labeled 'Downregulation CIDN'. The overall background is a mix of purple and brownish tones.

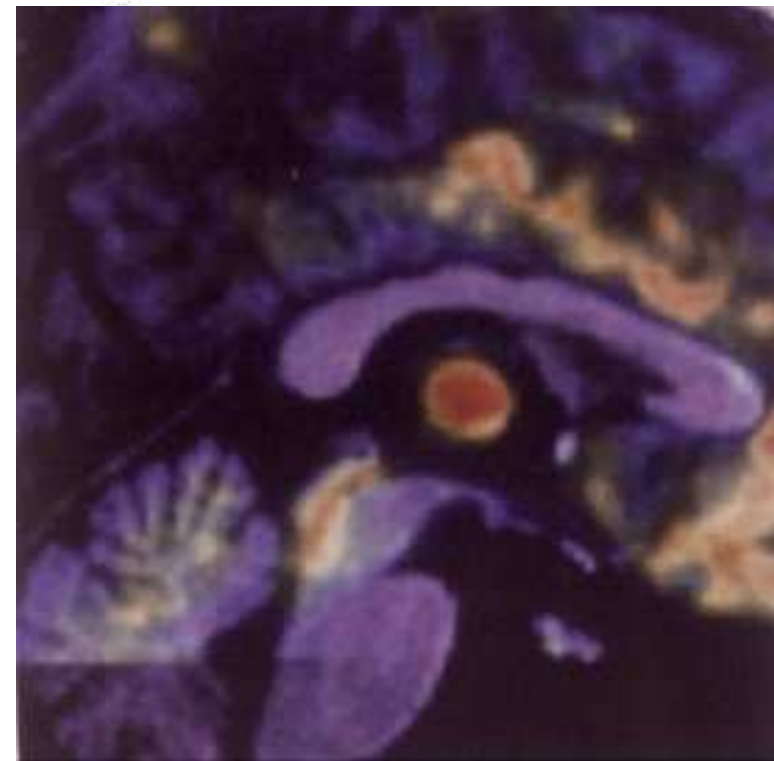
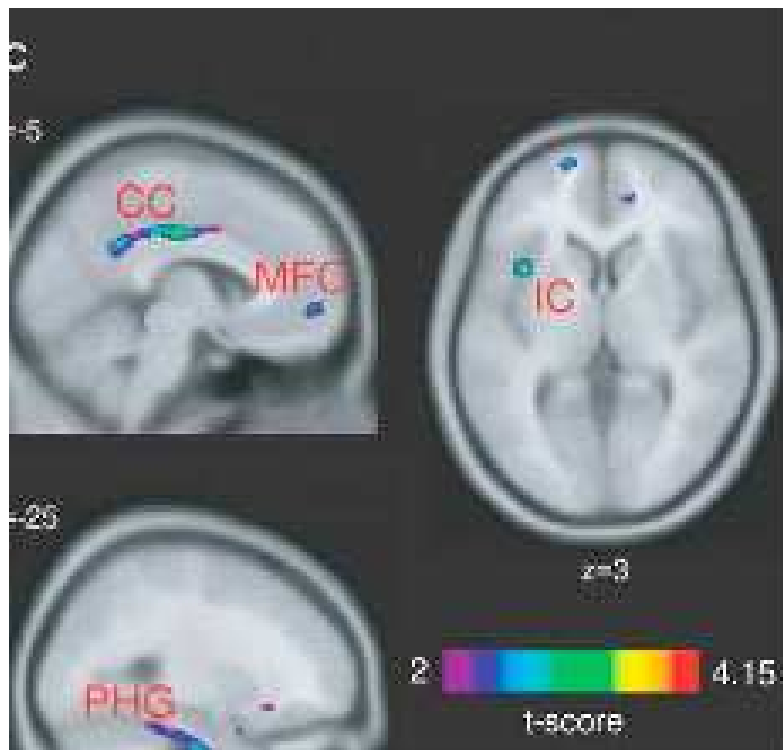
Pain integration

Downregulation  
CIDN

Brief Communications

## Accelerated Brain Gray Matter Loss in Fibromyalgia Patients: Premature Aging of the Brain?

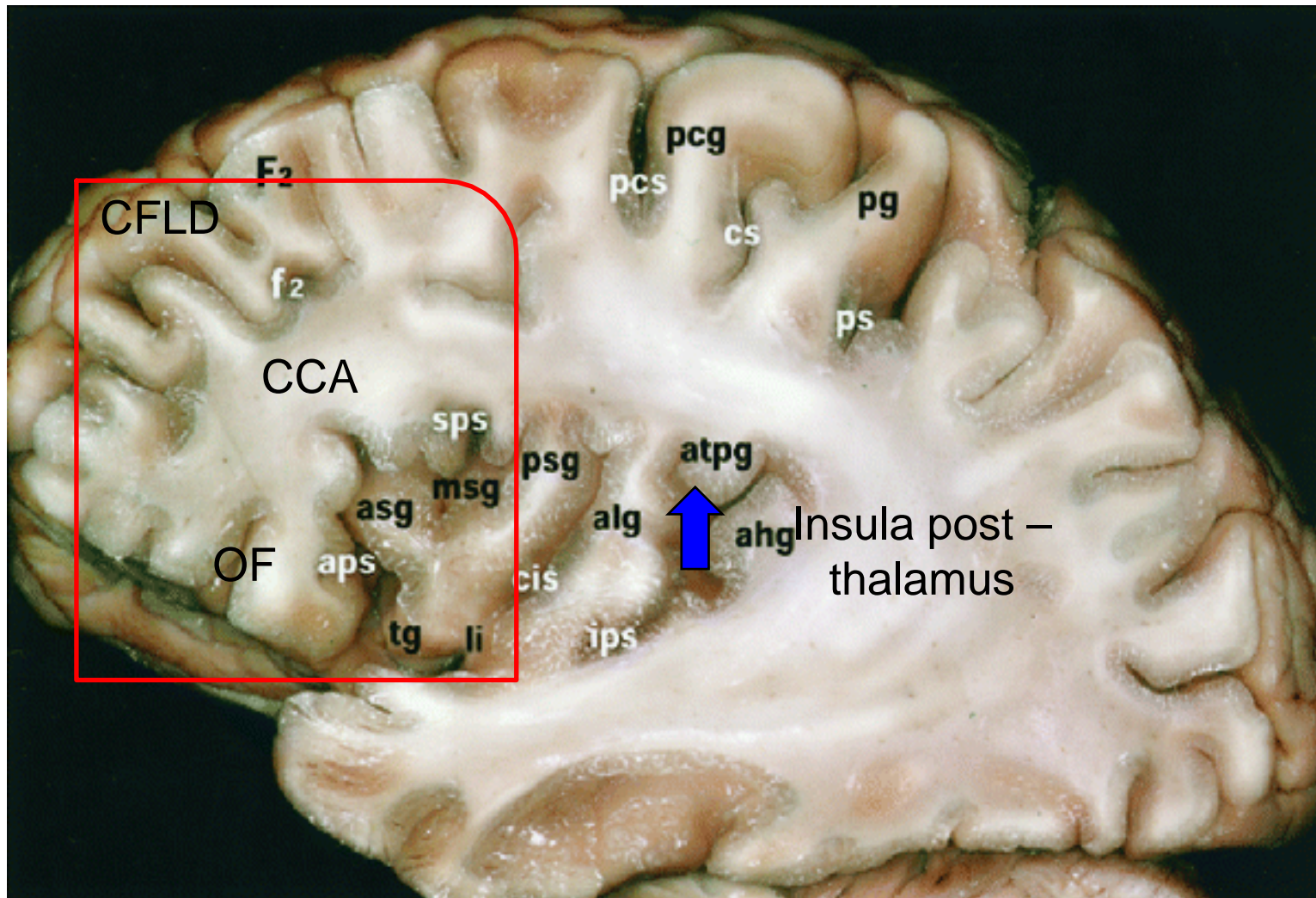
J. NEUROSCI., APRIL 11, 2007 • 27(15):4004–4007 • 4005



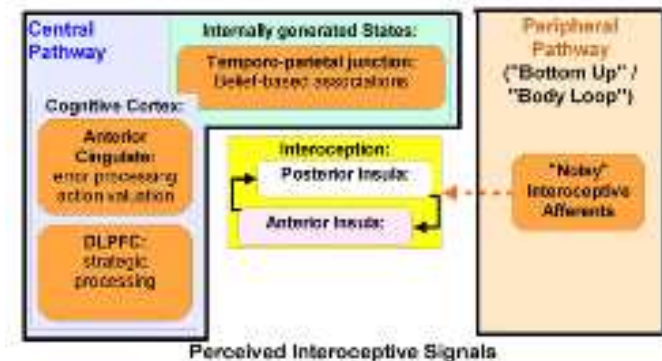
patients had less GM in the MPFC/anterior cingulate cortex, right PMC, left inferior frontal gyrus (IFG), right posterior cingulate cortex, and right temporo-occipital gyrus.

Douleur ou /et cognition ?





Superposition entre les aires cognitives attention mémoire F.exécutives ...et celles du contrôle de la douleur et de la réponse émotionnelle





Quelle histoire ancienne ?  
Quels traumatismes ?

Stress  
présent ou  
ancien

Hypervigilance

ergomanie  
Kinésiophobie

Insatisfaction

catastrophisme?

Auto empathie  
?

Faire face... coping ?



Anxiété ?

Dépression ?

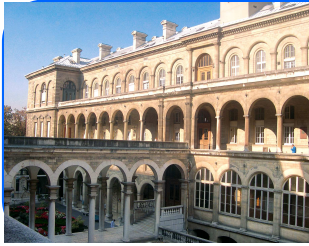
Alexithymie ?

Image négative du corps

**LE MESSENGER BOITEUX AF ALLAZ**  
Ed medecine et hygiene

*« L'homme fait sa douleur - comme il fait une maladie, ou comme il fait son deuil - bien plutôt qu'il ne la reçoit ou ne la subit » (Canguilhem,).*

La douleur est pour l'individu la confrontation d'un événement corporel à un univers *de sens et de valeur*. Le ressenti algique n'est pas l'enregistrement d'une affection, mais la résonance en soi d'une atteinte *réelle ou symbolique*. L'affectivité est toujours première dans le ressenti de la douleur, elle en mesure l'intensité et la tonalité. Une douleur qui ne serait que de « corps » est une abstraction comme le serait une souffrance qui ne serait



# Pain symptoms and Quantitative Sensory Testing in women treated by aromatase inhibitors for breast cancer: a prospective multicenter cohort study of 138 women with breast cancer

Serge PERROT<sup>1</sup>, Terkia MEDKOUR<sup>1</sup> and Françoise LAROCHE<sup>2</sup>.

1-Pain Clinic, INSERM U 987 Hotel Dieu Hospital Paris Descartes University, 2-Pain Clinic Saint Antoine Hospital, Paris, France

## Background

Women with breast cancer treated with aromatase inhibitors (AI) may develop pain syndromes, related to the complete blockade of oestrogen synthesis by AIs in up to 47% of the cases, mostly within the first year of treatment.

The most frequent AI-induced pain syndromes are musculoskeletal pain syndromes, with joint pain and tenosynovitis involving hands, finger, knees and feet. These pains are frequently associated with joint stiffness and hot flushes.

Since breast cancer represents the most frequent cancer in women, with around 421 000 new cases per year in Europe (Ferlay, Eur J Cancer, 2010; 46: 765-81), where up to 40% of the patients will be prescribed AIs, and among them 40% will develop pain, this may represent 70000 newly painful women each year, thus a major health problem, for pain medicine and management.

Different risk factors of pain during AI treatment have already been proposed in observational studies: previous chemotherapy, previous hormone replacement therapy, duration since menopause, hormone receptors positivity, obesity, vitamin D (Crew 2009, Sestak 2008, Mao 2009, Robidoux 2011), but these studies have not investigated extensively risks factors together in a prospective design.

## Materials & Methods

We carried out a prospective multicenter cohort study of women with breast cancer starting long-term AI treatment. Women with breast cancer who gave informed consent were included just before the start of AI treatment, provided they had no pre-existing pain. They were followed at 1, 3, 6 and 12 months of AI treatment.

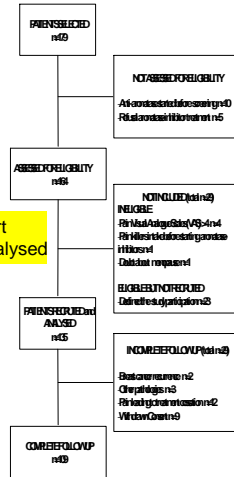
At each visit, patients were examined by a physician and asked to complete self-reported pain (Brief Pain Inventory and McGill Pain Questionnaire) questionnaires. Patients were considered with a significant pain when pain VAS > 30 mm.

At each visit, Quantitative Sensory Testing was performed with mechanical and thermal stimuli in 3 body areas: hand, thigh and cervical muscles.

Patients referred for severe or end-stage organ involvement and those with concomitant pain syndromes were excluded.

## Results

Studyflow-chart  
 N= 135 patients analysed



In total, 138 women with breast cancer, from four cancer centers, were enrolled.

Spontaneous significant pain (<30 mm) was observed at least at one follow-up visit, in 55% of patients, with an average onset at 95 days of treatment.

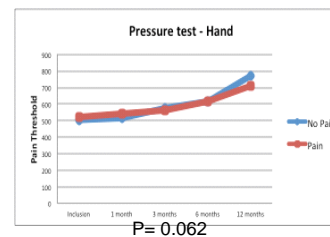
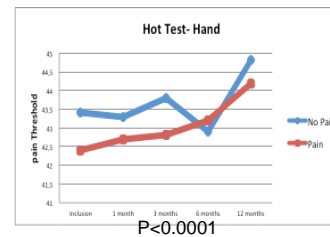
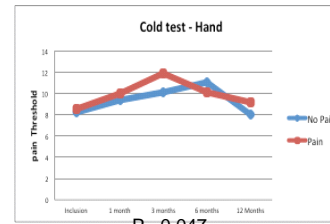
Patients self-reported significant pain symptoms

at 1 month in 15% of the cases, at 3 months in 35%, at 6 months in 31%, and at 1 year in 22%.

Different pain symptoms were reported:

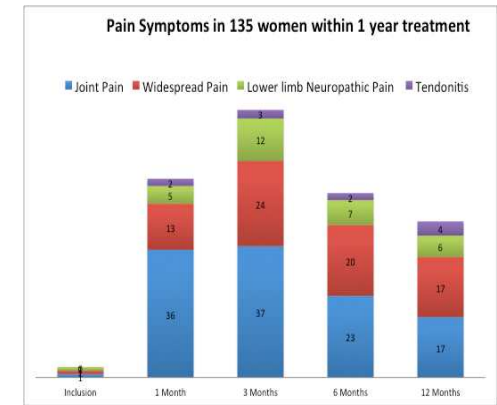
(i) hand and limb joint pain, early (within the first 3 months), in 21% of the patients, (ii) isolated joint stiffness, lately (from month 6 to month 12) in 13% of the patients, (iii) widespread pain with hot flushes and sleep disorders, fulfilling ACR 1990 fibromyalgia criteria in 17.4% of the patients (between month 3 and month 6), (iv) neuropathic pain in the legs, in 8.6% of the patients (between month 3 and month 6).

## QST analyses



Women developing pain under AI treatment have initial lower pain threshold to heat stimulus, but not to cold and pressure stimuli. Heat and pressure sensitivity is significantly decreased after 1 year of AI treatment.

## Pain syndromes



## Conclusion

Pain is frequent in women with breast cancer after

les facteurs de risque les douleurs arthrosiques sont la qualité de vie. Pour les douleurs neuropathiques, l'anxiété est un facteur prédictif. Pour les douleurs diffuses de type fibromyalgie, les éléments du questionnaire de personnalité...

## References

- Presant CA, Bosserman L, Young T, et al. Aromatase inhibitor associated arthralgia and/or bone pain: frequency and characterization in non-clinical trial patients. Clin Breast Cancer 2007;7:775-8.
- Sestak I, Cuzick J, Sapunar F, et al. Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis. Lancet Oncol 2008;9:866-72.

Laurent G né en 1976

Douleurs des fesses face post des cuisses mollets et dessous des pieds; dysesthésies des MS et électricité brulures pour les MI

adartrel inefficace

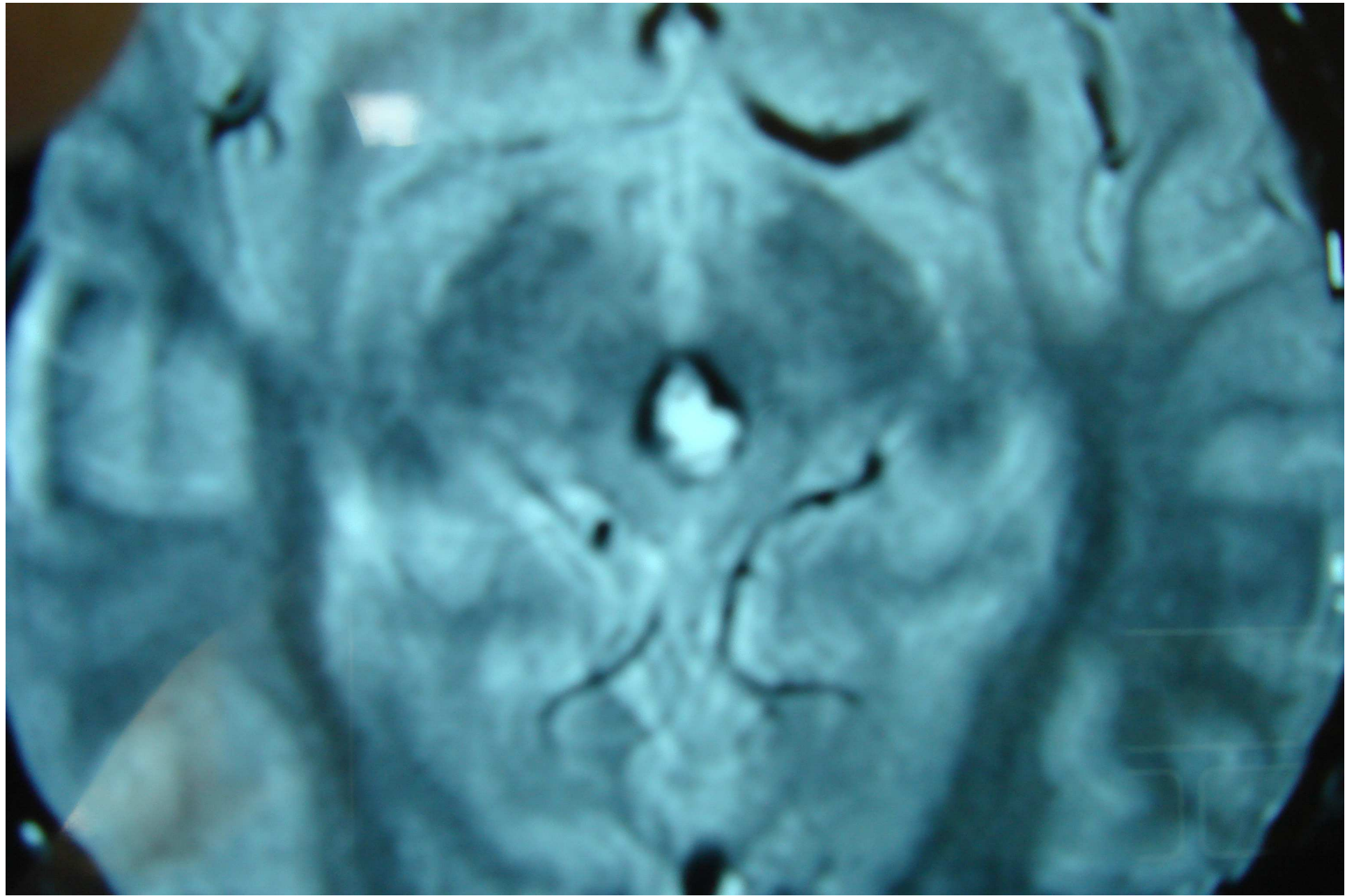
Thermotest normal pied main avec allodynie au froid

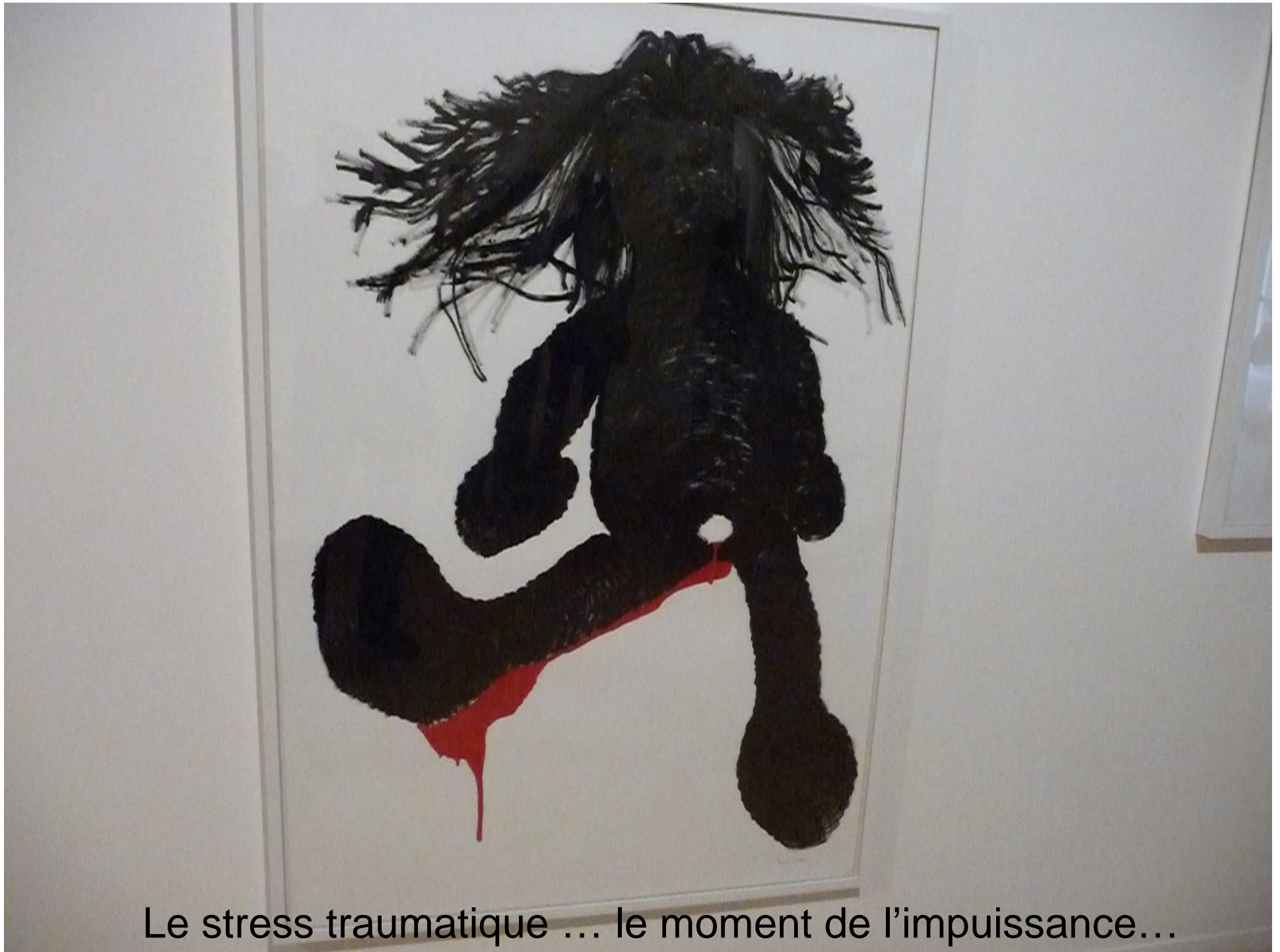
PES normaux ; PEL Nx sans modulation subj par pied droit eau glacé (petite baisse ampl C3)

RIII Nal mais non modulé par la main G dans bain glacé

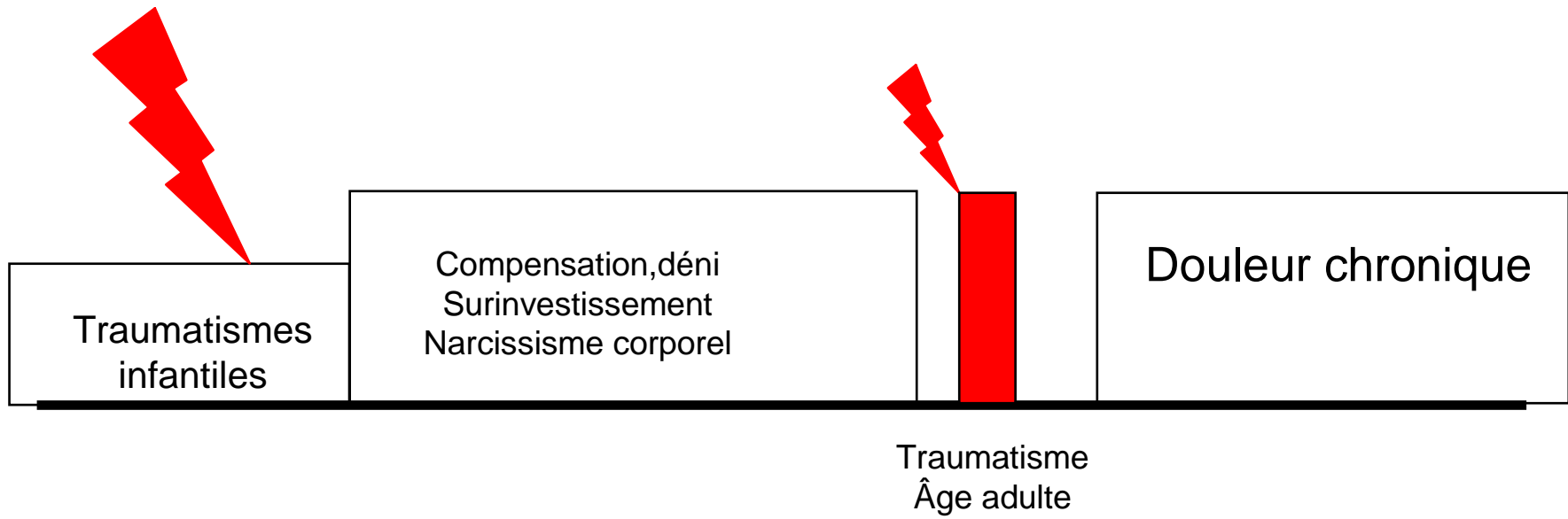
Mais révélation du tableau à l'occasion d'un dépit amoureux



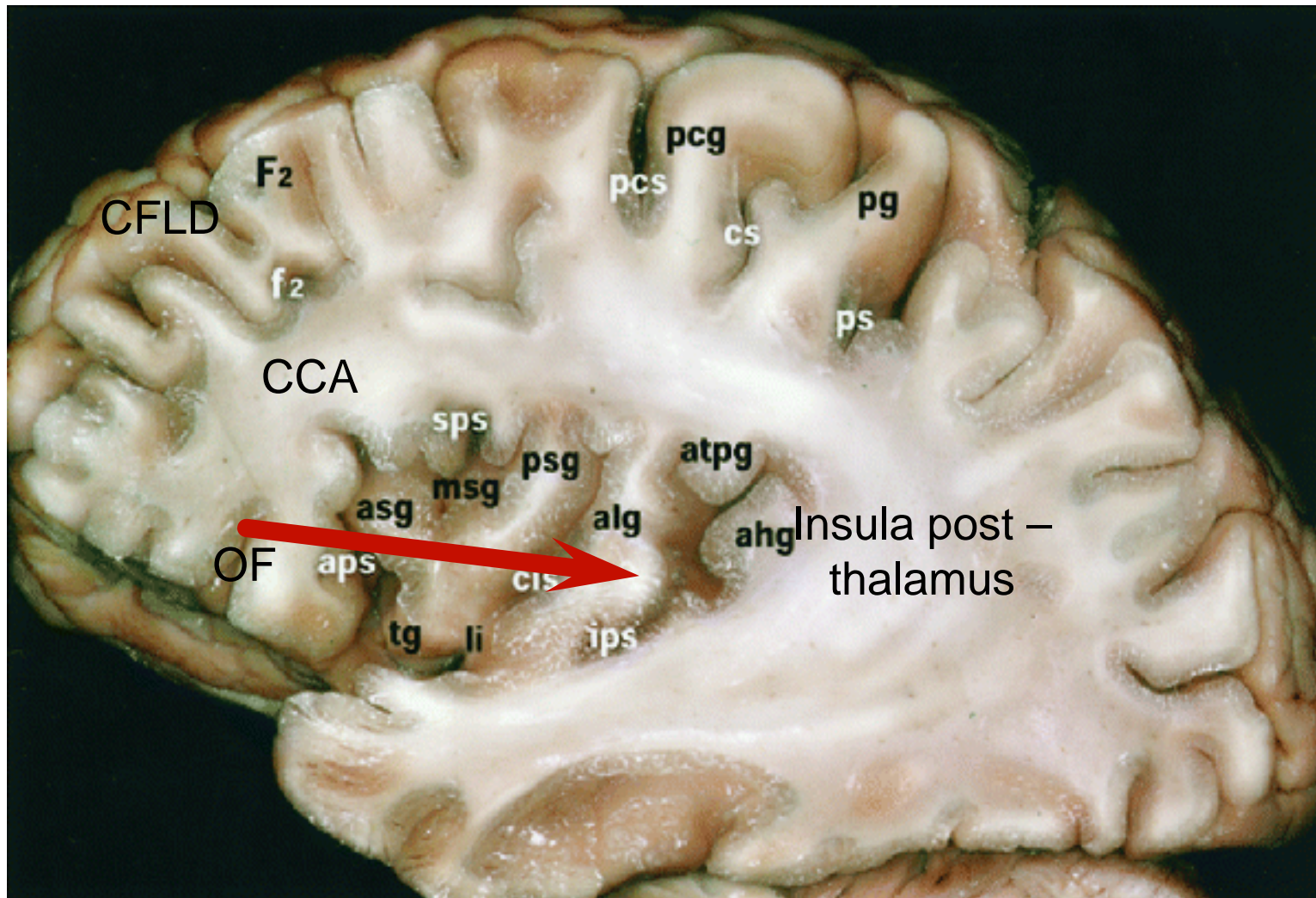




Le stress traumatique ... le moment de l'impuissance...







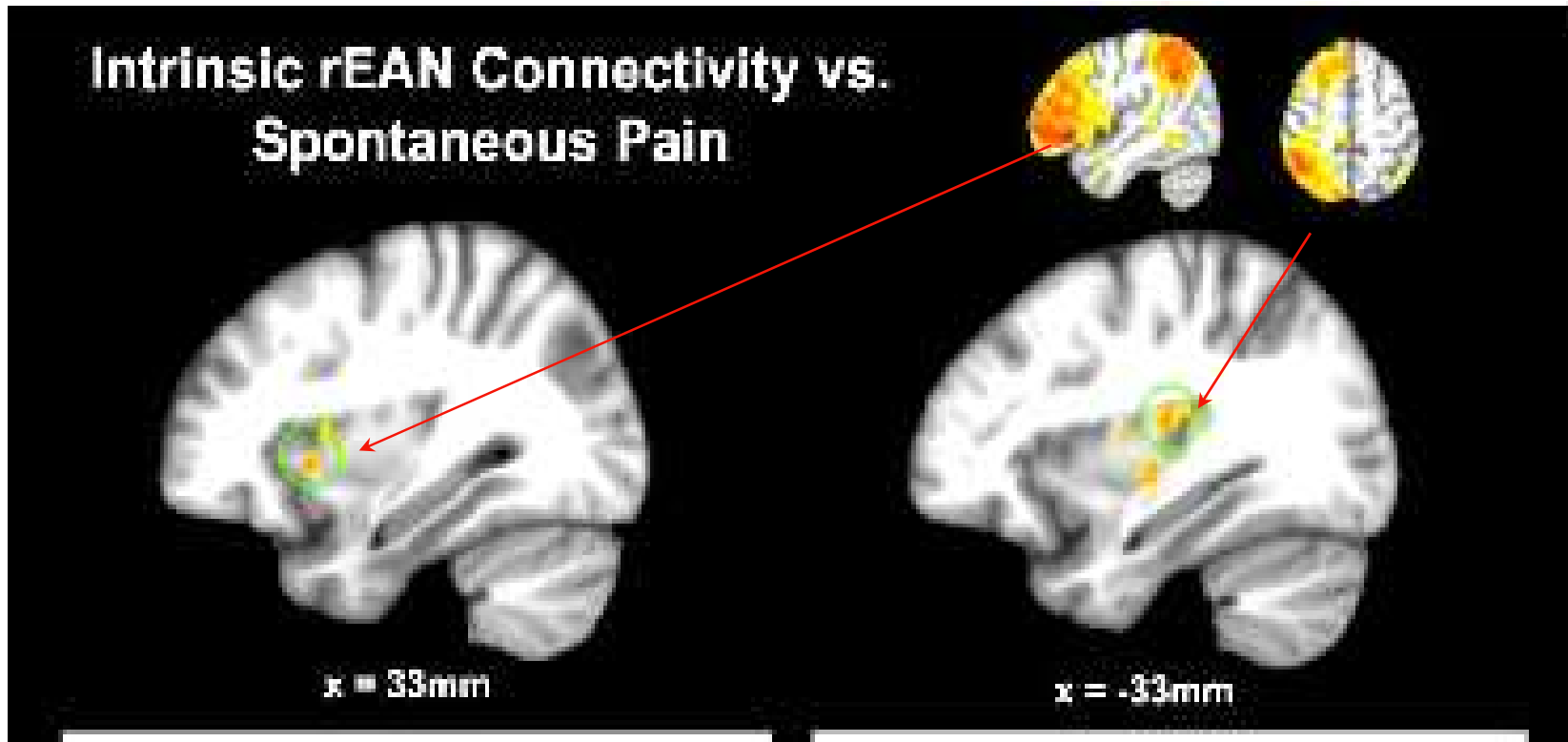
Connectivité (taux de glutamate et glutamine) de l'insula postérieure avec le lobe orbitofrontal augmentée et diminuée avec le thalamus

**PREGABALIN MODULATES POSTERIOR INSULA COMBINED GLUTAMATE AND GLUTAMINE (GLX) AND CONNECTIVITY TO DEFAULT MODE NETWORK (DMN) IN FIBROMYALGIA (FM)**

*Richard E. Harris, Michigan*



## Intrinsic rEAN Connectivity vs. Spontaneous Pain



### Rôle du cortex pariétal et frontal dans l'auto ajustement et la self regulation

Optimal network dynamicOptiNet

Organisation fonctionnelle en réseau pour contenir les perturbations internes et l'arrivée des stimuli extérieurs; processus inconscients ou conscients : par ex comment lutter contre une douleur/émotion aigue (cortex frontal dorsolatéral et médian) focus attentionnel...contrôle sur l'insula post et ant

En cas de « breaking point » nécessité d'une intervention externe ( médicaments neurostimulation, plasticité cognitive, neurofeedback

Nevrose hysterique  
Interdits sexuels  
Sur-moi hyper valorisé



Debut  
XX eme s

Spasmophilie  
Tétanie  
Anxiété somatisée



Camptocormi  
e 14/18

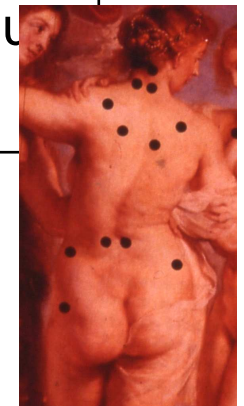


milieu  
XX eme s

Douleur chronique et  
culte du corps,  
de la performance...

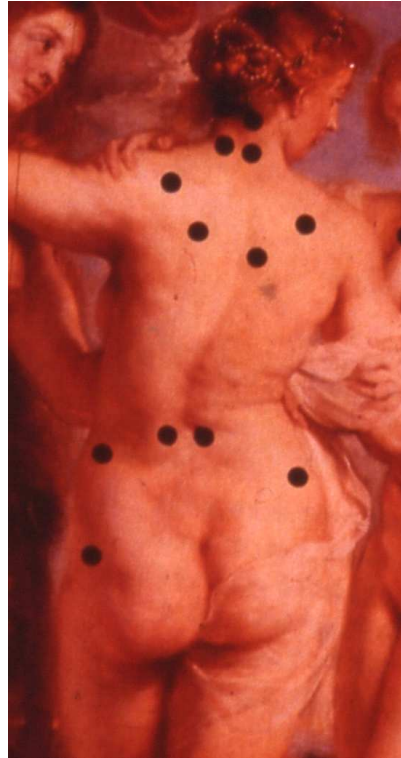
Consult antidouleur  
internet

Fin du  
XX eme s



LAURENT FATU  
JULIEN BOGOUSSLAWSKY  
**La folie au front**  
*La grande bataille des névroses de guerre*  
(1914-1918)

**Disease**  
Maladie vue par  
Les traités de médecine



**Illness**  
Maladie vue par  
Le patient

**sickness**  
Maladie vue par  
La société

# Un syndrome de présentation clinique « homogène » avec plusieurs mécanismes

F **symptomatiques** 10% LEAD, Sjögren, PR, neuropathie petites fibres...

*F iatrogène « pseudo » (« anomalies subnormales » biologie de connectivité ?, IRM thermotest-potentiels, apnée de sommeil... ) iatrogénèse d'une médecine du doute ...*

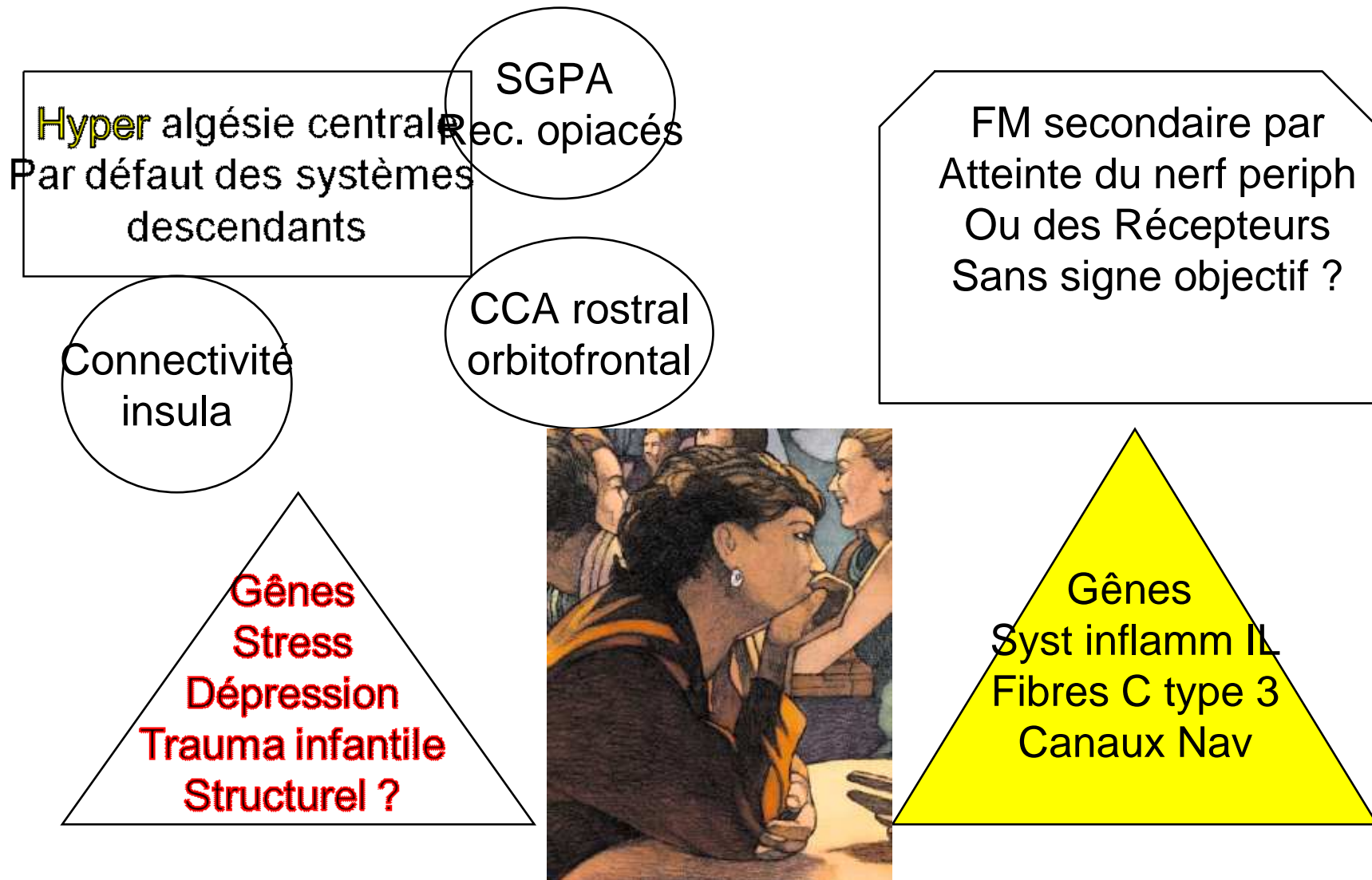
*La fabrique des malades" (Éditions du Cherche-Midi), le Dr Sauveur Boukris*

F classique **post traumatique** : soma et non soma 88%; rien= 12% traumatismes psychiques 51%...(Cedraschi 2003)

F **post douleur localisée prolongée** : lombalgie céphalée cervicalgie : Hyperalgésie locale puis généralisée...

F sur **abus d'antalgiques, hyperalgésie de la morphine, antiaromatases**

# Plusieurs fibromyalgies avec combinaisons variables :



Re-entraînement  
à l'effort

balneothérapie

Approches corporelles  
TENS massages

TCC cognitivo  
comportementale

rTMS

relaxation



hypnose

PREGABALINE  
ANTIDEPRESSEURS

EMDR



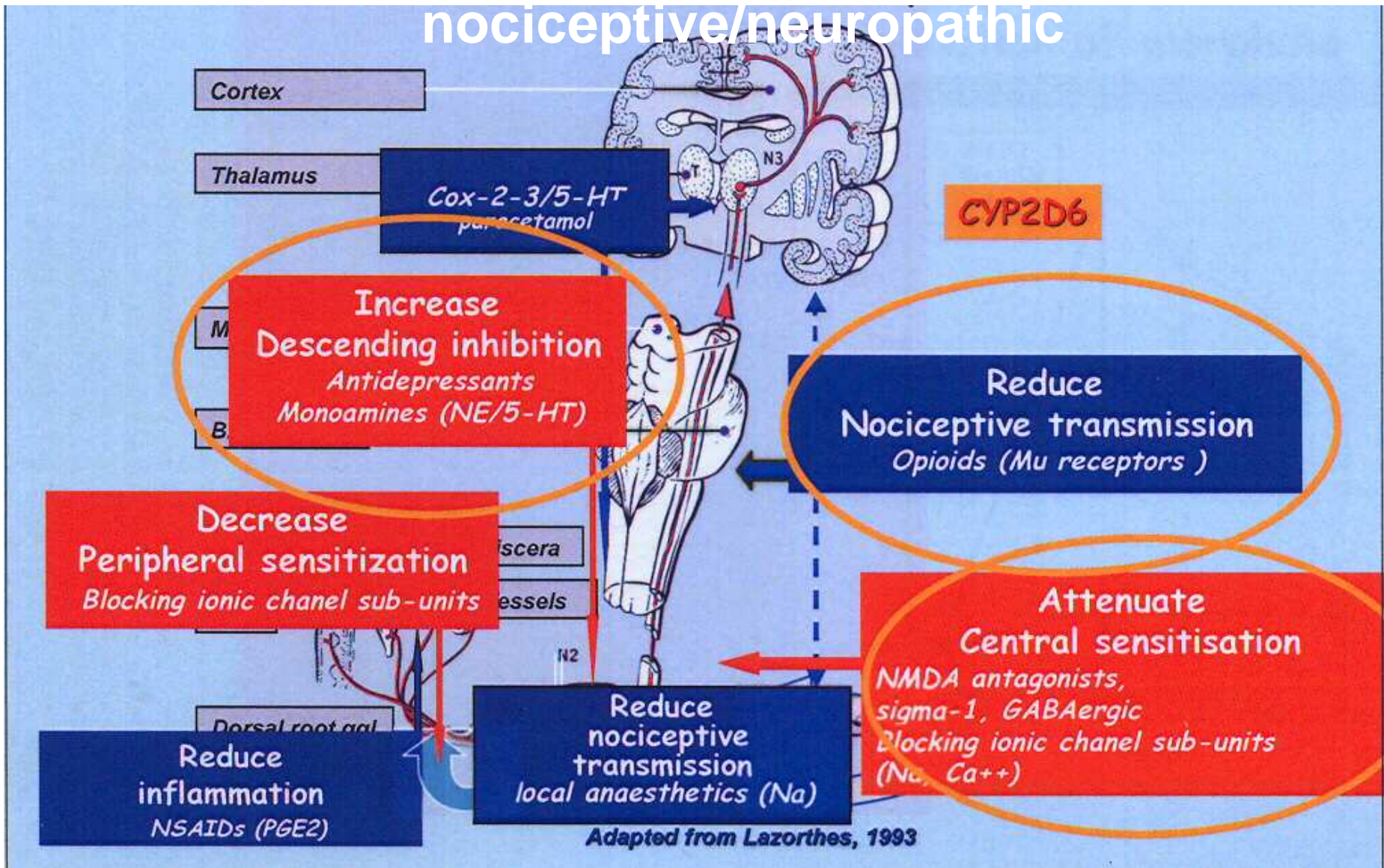
psychothérapie

Thérapies de groupes

psychanalyse



# nociceptive/neuropathic

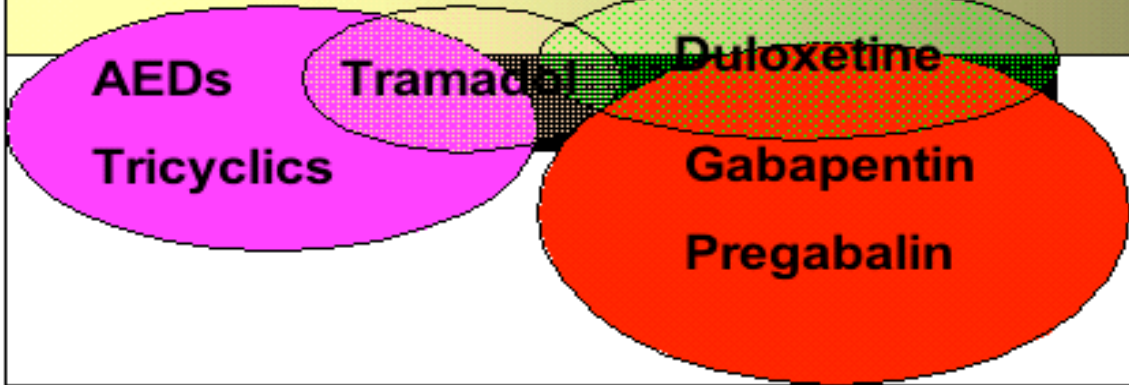




**Niveau d'efficacité**

100%

**Domaine à couvrir**



0%

**Faible**

**Excellent**

**Sécurité et tolérabilité**

- *«Je maintiens que le mystère de l'homme est incroyablement diminué par le réductionnisme scientifique et sa prétention matérialiste à rendre compte du monde de l'esprit en termes de simple activité neuronale.»*
- John C. Eccles, Prix Nobel de Médecine