



Des ondes millimétriques au soulagement de la douleur

Livre Blanc | Volume 1

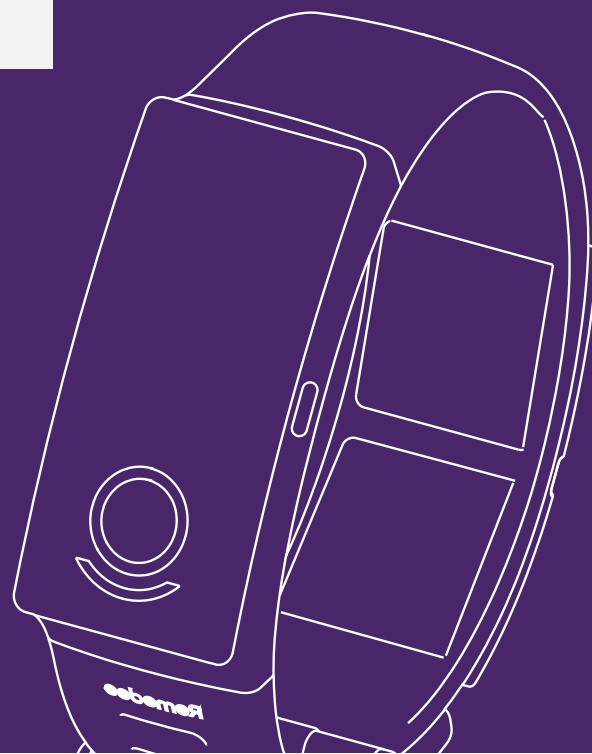


TABLE DES MATIÈRES

1. Les endorphines	3
1.1 Description générale.....	3
1.2 Régulation : l'implication de la stimulation périphérique.....	3
1.3 Processus physiologiques.....	3
1.3.1 Au niveau cellulaire : neurotransmission et fonction hormonale	3
1.3.2 Au niveau systémique : modifications de l'équilibre sympathique /parasympathique.....	3
1.4 Résultats fonctionnels	4
1.4.1 Gestion de la douleur.....	4
1.4.2 Régulation du stress et de l'humeur	4
1.4.3 Induction du sommeil.....	5
1.4.4 Neuroplasticité	5
2. Thérapies par ondes millimétriques	5
2.1 Contexte historique.....	5
2.2 Principe de fonctionnement	6
2.3 Données scientifiques et cliniques	6
2.4 Remedee : une avancée technologique	7
3. Démonstration de la sécurité, des effets hypoalgésiques et parasympathiques.	8
3.1 Innocuité : Analyse de la littérature	8
3.2 Hypoalgésie et effets parasympathiques : essai clinique	8

Préambule

La douleur chronique est un problème mondial dont la prévalence est estimée à 19% en Europe (Breivik et al., 2006) et jusqu'à 30,7% aux Etats-Unis (Johannes et al., 2010). Ces chiffres, qui ne cessent de croître avec le vieillissement de la population, ont un impact économique significatif dû, d'une part, à la baisse de productivité des personnes en âge de travailler et, d'autre part, au coût des soins médicaux. La douleur chronique a également un impact profond sur le mode de vie et la qualité de vie des gens, la moitié des personnes souffrant de douleur chronique étant constamment en souffrance et un tiers considérant leur douleur comme sévère. Une étude menée aux États-Unis (Breivik et al., 2006) rapporte que 61 % des patients sont moins capables ou incapables de travailler en dehors de leur domicile, 19 % ont perdu leur emploi à cause de leur maladie, que 3 % ont changé d'emploi à cause de leur douleur et que 21 % ont reçu un diagnostic de dépression à cause de leur douleur.

Pendant longtemps, la douleur n'avait que deux causes identifiées : la douleur nociceptive, c'est-à-dire l'activation des nocicepteurs résultant d'une lésion des tissus non nerveux, ou la douleur neuropathique, c'est-à-dire une lésion ou une maladie du système nerveux somatosensoriel. Afin de soulager ces types de douleur, les opioïdes peuvent se montrer très utiles pour les patients souffrant de douleurs aiguës sévères. Toutefois, c'était sans tenir compte d'autres causes et mécanismes de la douleur et de l'inefficacité subséquente des opioïdes ayant conduit à un mauvais usage de ces médicaments.

Ce n'est qu'en 2016 que la terminologie "douleur nociplastique", faisant référence à une nociception altérée, a été introduite par l'Association internationale pour l'étude de la douleur. Les observations cliniques de "conditions douloureuses inexplicables" ont été mises en lien avec des données neuroscientifiques récentes montrant des perturbations du système de la douleur, maintenant nommée « sensibilisation centrale ». Par la suite, la "douleur primaire" a été incluse dans la nouvelle version de la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-11, 2019) et des thérapies pertinentes ont donc pu être recommandées.

Reconnue comme résultant de facteurs biopsychosociaux, la douleur chronique nociplastique fait appel à des thérapies multifactorielles : thérapies médicamenteuses, psychothérapies, thérapies physiques, etc. Les thérapies médicamenteuses font appel aux opioïdes, mais aussi aux antidépresseurs et aux anticonvulsivants pour leurs effets neuromodulateurs. Les thérapies qui s'appuient sur le système opioïde propre à l'organisme ont été privilégiées : la libération d'opioïdes endogènes étant déclenchée par la stimulation du système nerveux périphérique, des traitements tels que les massages, les cures thermales, l'acupuncture et la cryothérapie sont souvent proposés aux patients. Ces solutions, bien qu'efficaces, nécessitent une dépense importante de temps, d'argent et d'efforts. Le premier traitement non médicamenteux recommandé aux patients souffrant de douleurs chroniques est "l'activité physique", mais il est extrêmement difficile pour les personnes concernées de faire de l'exercice physique lorsque même les simples mouvements quotidiens sont douloureux.

C'est dans ce contexte que Remedee Labs développe une solution sûre, pratique et autogérée qui a le potentiel de soulager les gens non seulement du fardeau de la douleur chronique, mais aussi de pathologies comme l'insomnie, le stress chronique, les perturbations de l'humeur et du circuit de la récompense. La solution Remedee repose sur l'émission d'ondes millimétriques (OMM) qui stimulent le système nerveux périphérique et ont des effets neuromodulateurs, par la libération intracérébrale de divers neurotransmetteurs (principalement des endorphines, mais aussi de la sérotonine et de la dopamine) ainsi que des effets parasympathiques.

Dans cette première partie du Livre Blanc, nous présentons un résumé sur les endorphines et la thérapie par ondes millimétriques justifiant l'approche de Remedee Labs, ainsi que la portée des projets en cours de développement. Dans la seconde partie du Livre Blanc, nous démontrons le potentiel de notre dispositif en tant que tremplin facilitant le changement holistique nécessaire pour surmonter la douleur nociplastique. Nous montrons comment la Solution Remedee, combinant le dispositif et un programme digital interdisciplinaire, améliorent considérablement la qualité de vie des patients.

1. Les endorphines

1.1. Description générale

Les endorphines sont des neuropeptides sécrétés par l'organisme et agissant comme des opioïdes. Leur nom vient de la contraction entre "endogène", qui signifie "provenant de l'intérieur" et "morphine", de "Morphée", le dieu grec du sommeil et des rêves. Les propriétés analgésiques et sédatives des opioïdes sont connues depuis l'Antiquité : l'opium était extrait de la fleur de pavot en Mésopotamie et utilisé à la fois pour ses propriétés médicinales et relaxantes. Les endorphines sont aujourd'hui considérées comme des "analgésiques naturels", des "hormones de bien-être" ou des "substances chimiques de bien-être".

L'existence du système opioïde dans le système nerveux central a été mise en évidence par l'identification de récepteurs opioïdes dans le cerveau (Pert & Snyder, 1975 ; Simon et al., 1973) et plus tard de leurs ligands endogènes appelés Met- et Leu-enképhaline (Kosterlitz & Hughes, 1977 ; Smith et al., 1976). Depuis lors, de nombreux autres opioïdes endogènes ont été identifiés, à savoir : l'enképhaline, la dynorphine et les β -endorphines.

Les endorphines sont un type d'opioïdes dérivés de la protéine précurseur proopiomélanocortine (POMC, Mains et al., 1977). Elles sont produites en continu dans diverses parties du corps, mais surtout dans le système nerveux et l'hypophyse. Les endorphines interagissent principalement avec les récepteurs du système nerveux responsables du blocage de la douleur et de son traitement émotionnel. Leur production varie considérablement d'un individu à l'autre et pour un même individu, en fonction de son âge, ses activités, son humeur ou même l'heure de la journée.

Après s'être liées à des récepteurs spécifiques, les endorphines sont dégradées par des enzymes appelées enképhalinases après environ une heure (Chen et al., 2001 ; Hersh, 1985). Malgré cette dégradation rapide, les effets biologiques des endorphines demeurent pendant une plus longue durée en raison du déclenchement d'une chaîne de seconds messagers conduisant à une activation globale du système parasymphatique.

1.2. Régulation : l'implication de la stimulation périphérique

L'augmentation des niveaux d'endorphines associée à une tension ou à un stress des tissus corporels, notamment une stimulation douloureuse, un exercice physique ou un accouchement, a conduit à l'hypothèse que les **niveaux d'endorphines intracérébrales dépendent des stimulations nerveuses périphériques**. Corroborant cette idée, plusieurs déclencheurs ont été identifiés. L'**activation des nocicepteurs** entraîne une augmentation du taux de β -endorphines dans le plasma sanguin (Aloisi et al., 1995 ; Facchinetti et al., 1984) qui est corrélée négativement avec le score de douleur du patient (Szyfelbein et al., 1985). De plus, l'injection intracérébrale de β -endorphines exogènes entraîne un effet analgésique environ 30 fois plus fort que celui de la morphine (Loh et al., 1976). L'activation des **récepteurs spécifiques de la température** conduit à une libération d'endorphines et sous-tend les effets de bien-être de certaines techniques, notamment le sauna (Vescovi et Coiro, 1993) et les bains de source chaude (Kubota et al., 1992), la cryothérapie (Algaflly & George, 2007), ainsi que l'utilisation de la capsaïcine (Lee et al., 2012) : la substance chimique

"épicée" présente dans les piments et les patchs utilisés pour le traitement de la douleur neuropathique. Il a été montré que l'**activation des récepteurs mécaniques et/ou des ergorécepteurs** lors de massages des tissus conjonctifs (Kaada & Torsteinbø, 1989), lors de l'activité physique (Harber & Sutton, 1984; Goldfarb & Jamurtas, 1997, pour une revue, voir Harber, 1997), lors de la grossesse (Berkley et al., 1993 ; Cogan & Spinnato, 1986 ; Smith et al., 1990 ; Steinman et al., 1992 ; Whipple et al., 1990) conduisent à la libération d'endorphines. Enfin, l'exposition à la lumière entraîne une augmentation de la production d'endorphines médiée par les **kératinocytes épidermiques** (Fell et al., 2014 ; Jussila et al., 2016). Dans une expérience sur des souris, des signes de sevrage ont été observés après l'arrêt d'une exposition prolongée aux rayons UV, confirmant le rôle hédonique des β -endorphines qui contribuent aux troubles affectifs saisonniers pendant les saisons moins lumineuses (c'est-à-dire l'automne et l'hiver, Fell et al., 2014).

1.3. Processus physiologiques

1.3.1. Au niveau cellulaire : neurotransmission et fonction hormonale

Les endorphines sécrétées dans les systèmes nerveux central et périphérique se comportent comme des neuromodulateurs. Dans le système nerveux périphérique, les endorphines se lient aux récepteurs membranaires pré- et post-synaptiques et réduisent la transmission du signal interne (Goldstein, 1976 ; Sprouse-Blum et al., 2010) en particulier celle de la substance P, un neurotransmetteur nociceptif. Dans le système nerveux central, les endorphines participent à la régulation descendante de la douleur, en inhibant la libération de GABA, ce qui entraîne une libération abondante de dopamine (Devine et al., 1993).

Les endorphines sont également synthétisées par l'hypophyse (qui se trouve en dehors de la barrière hémato-encéphalique) et sont libérées dans le système circulatoire de la même manière que les hormones (Li et al., 1976). Les endorphines ainsi libérées circulent dans tout le corps et leur action est similaire à celle des opioïdes exogènes (par exemple, la morphine) en matière de nociception/analgésie (Dickenson & Suzuki, 2005 ; Zöllner & Stein, 2007).

1.3.2. Au niveau systémique : modifications de l'équilibre sympathique/parasymphatique.

L'homéostasie est un équilibre dynamique qui permet à l'organisme de fonctionner de manière optimale dans diverses situations. Le système nerveux autonome est divisé en deux sous-systèmes ayant des effets opposés sur l'homéostasie. D'une part, le système nerveux sympathique régule la réponse adaptative au stress, appelée "réaction de combat ou de fuite" (Jansen et al., 1995) qui prépare le corps à réagir à des situations menaçantes. D'autre part, le système nerveux parasymphatique favorise les activités de "repos et de digestion" (McCorry, 2007). L'interaction fonctionnelle entre les systèmes nerveux sympathique et parasymphatique vise à ramener l'organisme à l'état d'homéostasie.

Le rôle des opiacés endogènes dans l'interaction avec le système autonome a été décrit de manière exhaustive dans une revue par Holaday (1983). Cette revue fait part d'une population dense de récepteurs opioïdes dans l'hypothalamus, l'hypophyse, le tronc cérébral, et à proximité des centres cardiovasculaires, ce qui est un indicateur fort du rôle des opiacés endogènes dans l'équilibre

émotionnelle (Hsu et al., 2013). Cependant, un stress prolongé conduit à une diminution progressive des niveaux de peptides et de β -endorphine au fil du temps.

Des relations entre les niveaux d'endorphines et plusieurs pathologies liées à l'humeur ont été mises en évidence. Par exemple, une diminution des niveaux d'endorphines est observée dans les populations souffrant d'anxiété et du syndrome de stress post-traumatique (SSPT), en particulier le SSPT lié au combat chez les soldats (Hoffman et al., 1989). Des études menées chez l'homme et l'animal suggèrent un lien entre la physiopathologie du trouble dépressif majeur (TDM) et la β -endorphine, les personnes souffrant de TDM ayant des niveaux plus faibles de β -endorphines par rapport aux personnes en bonne santé (Hegadoren et al., 2009). L'administration d'agonistes opioïdes est utilisée avec succès à des fins thérapeutiques pour soulager l'anxiété et la dépression (pour une revue, voir Tenore, 2008).

Plusieurs mécanismes par lesquels les endorphines sont impliquées dans la régulation de l'humeur ont été identifiés. Les endorphines régulent les stratégies d'adaptation au stress par une interaction avec l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA). Elles modulent l'hédonie, la récompense et la satisfaction en interagissant avec les systèmes sérotoninergiques (Merenlender-Wagner et al., 2009 ; Zangen et al., 1999) et dopaminergiques (Roth-Deri et al., 2008). Ces aspects se révèlent fortement affectés chez les patients atteints de TDM. L'interaction entre la β -endorphine et la dopamine serait bidirectionnelle, les effets neuronaux de la β -endorphine se produisant à la fois en aval et en amont de la synapse dopaminergique dans le noyau accumbens (Steinman et al., 2009 ; Berkley et al., 1993).

1.4.3. Induction du sommeil

Bien que la "Morphine", l'opioïde le plus célèbre, ait été nommée d'après le dieu du sommeil Morphée, les mécanismes par lesquels les opioïdes induisent le sommeil sont peu étudiés et décrits dans la littérature.

Les endorphines ont des propriétés anticholinergiques. En effet, le taux de libération d'acétylcholine est significativement plus élevé pendant l'éveil et le sommeil paradoxal que pendant le sommeil profond (Gadea-Ciria et al., 1973 ; Jasper & Tessier, 1971) et cette libération est régulée par le système opioïde endogène (Lapchak et al., 1989). Ce mécanisme fait partie de l'action modulatrice plus globale des endorphines dans l'équilibre entre les activations sympathique/parasympathique. Cette action modulatrice globale (décrite dans la section 1.3.2.) favorise en soi l'induction du sommeil.

L'effet somnifère des endorphines pourrait également être dû à leur action sur le noyau ventrolatéral préoptique (NVP), une partie du cerveau qui joue un rôle important dans le sommeil et l'éveil (Sherin et al., 1996). Chez l'animal, de fortes doses de morphine semblent induire le sommeil par l'intermédiaire de la projection opioïde du NVP. (Greco et al., 2008; Tissot, 1980).

La douleur, le stress et le (manque de) sommeil sont étroitement liés et interagissent dans toutes les directions (Abell et al., 2016 ; Gatchel et al., 2007 ; Harvey, 2002 ; Leproult et al., 1997 ; Moldofsky, 2001). Le dysfonctionnement de l'une de ces dimensions a un impact négatif sur les deux autres, tout comme l'amélioration de l'une d'entre elles a un effet bénéfique sur le fonctionnement des autres.

1.4.4. Neuroplasticité

Les personnes qui souffrent de stress chronique (Conrad, 2008 ; Mizoguchi et al., 2001), de privation de sommeil (Leproult et al., 1997)/ou d'insomnie chronique (Abell et al., 2016) et de douleur chronique (par exemple : migraine chronique (Peres, 2001), lombalgie chronique (Vachon-Preseau Presseaut et al., 2013), troubles temporomandibulaires (Korszun et al., 2002)) ont des niveaux basaux de glucocorticoïdes plus élevés que les personnes qui n'en souffrent pas.

Parmi les dommages que l'activation continue de l'axe HPA sur le corps peut infliger, l'exposition prolongée aux glucocorticoïdes nuit au cerveau. L'effet néfaste des glucocorticoïdes sur la neuroplasticité a été démontré au niveau moléculaire (Foy et al., 1987; Kim & Yoon, 1998), cellulaire (Magarinos et al., 1997; Schoenfeld & Gould, 2012) et structurel de l'organisme (Bremner, 1999; Maleki et al., 2012).

Comme décrit ci-dessus, les endorphines ont des effets analgésiques (1.4.1.), modifient l'équilibre sympathique/parasympathique en faveur d'un état de repos (1.3.2), interviennent dans la réponse au stress (1.4.2) et favorisent le sommeil (1.4). En tant que telles, les endorphines contribuent à rétablir les conditions naturelles améliorant la neuroplasticité. En outre, les interactions entre les systèmes sérotoninergique et endorphinique sont bien établies (Zangen et al., 1999) et la sérotonine entraîne une augmentation de la neuroplasticité (Ming & Song, 2005 ; Santarelli, 2004). Enfin, les endorphines ont fait l'objet de recherches sur la neurogenèse dans des études récentes. Des études *in vitro* ont montré que les endorphines et l'activation des récepteurs cibles des endorphines augmentent la prolifération des progéniteurs de l'hippocampe (Persson, Thorlin, Bull, & Eriksson, 2003) tandis que le blocage des récepteurs cibles diminue la prolifération (Persson, Thorlin, Bull, Zarnegar, et al., 2003). Koehl et al. (2008) ont testé l'effet de l'exercice sur des souris contrôles (non modifiées) et des souris déficientes en β -endorphine. Leurs résultats ont montré qu'un manque de β -endorphine chez les souris déficientes bloquait complètement l'augmentation de la prolifération cellulaire induite par la course à pied par rapport aux souris contrôles, ce qui montre que la β -endorphine libérée par l'exercice chez les souris est impliquée dans leur prolifération cellulaire accrue.

2. Thérapies par ondes millimétriques

2.1. Contexte historique

La thérapie par ondes millimétriques (OMM) a été développée dans les années 1970, dans les pays du bloc de l'Est, à l'intersection de la biophysique, de la radioélectronique et de la médecine. Des équipes de chercheurs ayant conduit diverses expériences sur les effets biologiques de l'exposition aux ondes millimétriques ont constaté des effets analgésiques (Betskii & Lebedeva, 2004). A l'époque, cela nécessitait l'utilisation d'imposantes machines, au sein de centres spécialisés où les gens devaient se rendre pour recevoir leur traitement. En Europe de l'Est, plus de 3 millions de patients ont reçu une thérapie par OMM pour diverses pathologies, dans environ 1000 centres (Pakhomov & Murthy, 2000).

Toutefois, le coût et l'encombrement de ces dispositifs les rendaient peu pratiques pour un usage thérapeutique et empêchaient toute utilisation ambulatoire. Leur utilisation était

essentiellement empirique, aucune explication scientifique claire du mécanisme d'action n'ayant été identifiée. Pour ces raisons, ainsi que le développement concomitant de traitements pharmaceutiques, la thérapie par ondes millimétriques a cessé d'être utilisée comme traitement de première intention.

Après l'effondrement du Bloc de l'Est, plusieurs équipes de recherche ont continué à étudier la thérapie par OMM pour différentes applications, telles que la cicatrisation des plaies (Korpan & Saradeth, 1995), le diabète (Moazezi et al., 2008b), le cancer (Pakomov et al., 1998) et le traitement des douleurs chroniques (Usichenko et al., 2006). Depuis, l'action des OMM sur la matière organique ainsi que les mécanismes physiologiques par lesquels les OMM conduisent à des effets analgésiques ont été mieux compris.

2.2. Principe de fonctionnement

Il existe différents récepteurs sensoriels situés dans les couches superficielles de la peau, le visage, la paume des mains et des pieds étant plus densément innervés que les autres. L'activation de ces récepteurs envoie des signaux nerveux de la périphérie vers le cerveau, en passant par la moelle épinière. Les endorphines sont libérées au niveau central en réponse aux stimulations des récepteurs nerveux sensoriels, généralement comme mécanisme d'adaptation à la douleur, même si la douleur n'est pas essentielle pour déclencher cette réponse (voir section 1.3).

La profondeur de pénétration des ondes électromagnétiques dépend de leur fréquence : la profondeur de pénétration diminue à mesure que la fréquence d'ondes augmente (figure 2). Les ondes millimétriques se situent dans la gamme de fréquences de 30 à 300 GHz et ne pénètrent pas la peau au-delà d'une fraction de millimètre (0,3 à 0,5 mm), ce qui correspond à la profondeur des récepteurs sensoriels cutanés. Lors de l'exposition aux OMM, l'énergie transportée par les ondes est suffisante pour activer les récepteurs sensoriels, c'est-à-dire les terminaisons nerveuses thermiques, mais pas suffisante pour causer de lésion. Le "bruit de fond thermique" génère des flux ioniques et des courants locaux capables de stimuler les récepteurs voltage-dépendants, et en particulier les canaux calciques voltage-dépendant (VGcc). La torsion des 4 chaînes intramembranaires des VGcc ouvre le canal comme un diaphragme optique. Il en résulte un afflux net de calcium, qui déclenche à lui seul des activités physiologiques de manière non thermique, telle que la libération de neurotransmetteurs. Cette stimulation nerveuse indolore entraîne une augmentation de la sécrétion d'endorphines intracérébrales, qui ont des effets hypoalgésiques.

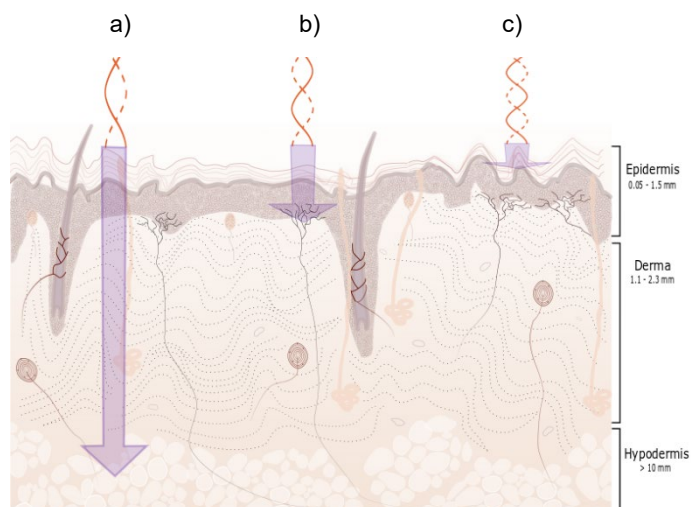


Figure 2. Peau exposée à des ondes de fréquence (a) inférieure à 30GHz, (b) 61GHz, (c) supérieure à 300GHz. Les flèches violettes représentent l'absorption d'énergie par la peau.

Ainsi, une série d'expériences menées par Radziewsky et ses collègues de l'Université Temple (Pennsylvanie, USA), a contribué à mieux comprendre le mécanisme de la thérapie par OMM. Après avoir démontré la suppression de la sensation de douleur chez des humains exposés aux OMMs dans une étude croisée en double aveugle (Radziewsky et al., 1999), ils ont démontré que l'hypoalgésie induite par OMM est produite par la libération d'opioïdes endogènes en bloquant cet effet avec de la naloxone, un antagoniste des récepteurs opioïdes (Rojavin, 2000). Ils ont également démontré que l'effet dépend de la densité d'innervation de la zone exposée, les zones les plus innervées donnant les meilleurs résultats (Radziewsky et al., 2000). D'autres études ont confirmé le rôle du système nerveux périphérique en montrant que la désafférentation de la zone exposée au OMM abolit totalement l'hypoalgésie systémique (Radziewsky et al., 2001). Enfin, ils ont montré que les effets hypoalgésiques ne peuvent être reproduits avec la seule augmentation de température par laser (Radziewsky et al., 2004), que les effets hypoalgésiques sont dépendants de la puissance et de la fréquence des ondes et que les différents types de douleur ne répondent pas de la même manière à la thérapie OMM. En effet, dans leurs études, une seule exposition aux OMM (15 min, fréquence de 61,22 GHz et puissance incidente moyenne de 13,3 mW/cm²) réduit significativement la sensation douloureuse de douleurs aiguës et chroniques non neuropathiques, mais 10 expositions sont nécessaires dans un modèle de douleur neuropathique (Radziewsky et al., 2008).

2.3. Données scientifiques et cliniques

Après l'effondrement du bloc de l'Est, des équipes de recherche du monde entier ont poursuivi des recherches afin d'apporter une compréhension des mécanismes sous-jacents à l'hypoalgésie induite par OMM. Plusieurs revues de littérature portent sur "les applications médicales des ondes millimétriques" (Rojavin et al., 1998), leurs effets en "biologie et en médecine" (Betskii & Lebedeva, 2004), leur interaction avec le corps humain (Zhadobov et al., 2011), pour le traitement de la douleur (Usichenko et al., 2006). Ces revues, ainsi que d'autres articles reportant des études contrôlées,

soutiennent l'efficacité des thérapies par OMM, en l'absence d'effets secondaires associés, utilisées soit *loco dolenti*, soit par exposition cutanée, à distance du point d'origine de la douleur.

Concernant la **douleur aiguë**, Radziewsky et al. (1999) et Partyla et al. (2017) ont mené des essais randomisés et contrôlés par placebo sur des participants sains en utilisant le test de pression à froid. Leurs résultats montrent des effets hypoalgésiques après exposition au OMM par rapport à l'exposition à un dispositif placebo.

Les effets des OMM ont été démontrés dans la **douleur post-opératoire**. Des patients souffrant de **plaies infectées postopératoires** et exposés à des séances de 30 minutes d'OMM ont montré une élimination 1,8 fois plus rapide de leur plaie, un début de granulation 1,7 fois plus précoce et un début d'épithélialisation 1,8 fois plus rapide. La diminution quotidienne moyenne de la surface de la plaie chez les patients traités était deux fois supérieure à celle des sujets exposés à un dispositif factice (Korpan & Saradeth, 1995). Pradahn, et al. (2014) ont réalisé une étude sur 120 patientes ayant subi une **césarienne**. Ils ont montré que pour 30 patientes exposées aux OMM pendant 3 sessions consécutives de traitement de 30 minutes, sur 3 jours, le score d'intensité de la douleur postopératoire et la morbidité postopératoire étaient significativement réduits, tandis que la mobilité postopératoire était augmentée, par rapport aux 90 patientes d'un groupe témoin.

Concernant la douleur neuropathique, Moazezi et al. (2008) ont testé des patients atteints de polyneuropathie sensorielle diabétique et ont observé une diminution significativement plus forte du Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS) pour les patients exposés aux OMM par rapport aux patients exposés à un dispositif factice. Megdiatov et al. (1995) ont étudié la **névralgie du nerf trijumeau**. Les patients étaient exposés soit à des OMM (27 patients), soit à un dispositif fictif (25 patients), pendant 10 séances dans chaque condition. Dix-neuf des 27 patients traités par OMM ont signalé une diminution de l'incidence et de la gravité des crises de douleur, contre 4/25 dans le groupe placebo.

Les avantages de l'exposition aux OMM ont également été démontrés sur les **douleurs articulaires**. Bakaliuk, et al. (1998) ont montré que des séances répétées de 30 minutes sur des patients souffrant d'**arthrose** entraînent une réduction de l'intensité de la douleur, exprimée par un indice de douleur articulaire, une diminution de la raideur articulaire et une baisse du niveau de protéine C-réactive par rapport aux patients ayant reçu un traitement habituel. Des effets similaires ont été observés chez des patients atteints de **polyarthrite rhumatoïde** (Usichenko et al., 2003) et les patients atteints de **maladies du tissu conjonctif** (Usichenko & Herget, 2003).

Debouzy et al. (2021 ; 2022) ont publié des études de cas relatives aux effets bénéfiques de l'exposition aux OMM, à savoir l'hypoalgésie et la récupération fonctionnelle après un traumatisme chirurgical ou sportif, la douleur et la réhabilitation physique sur une pancréatite chronique, ou encore dans la fibromyalgie.

La littérature médicale est riche en études montrant les effets hypoalgésiques des ondes millimétriques utilisées dans les mêmes conditions que le bracelet Remedee. Ces résultats,

publiés sous forme d'études de cas, d'études pilotes, ou d'essais cliniques, montrent une bonne efficacité sur plusieurs types de douleurs.

2.4. Remedee : une avancée technologique

Remedee Labs développe une technologie issue de deux axes de progrès : l'identification d'un mécanisme biologique de l'action des OMM, soutenue par la recherche scientifique et clinique, et une avancée majeure dans la technologie nécessaire à la fabrication de composants hyperfréquences intégrés.

Jusqu'au début du 21^e siècle, la taille des émetteurs et des batteries empêchait tout développement clinique important, particulièrement si l'on souhaitait une utilisation ambulatoire. Récemment, plusieurs applications utilisant des fréquences de l'ordre de quelques dizaines de GHz ont été développées et largement intégrées dans des produits et services. Les technologies de communication ont tiré parti de ces augmentations de fréquence, car une bande passante plus large correspond à des taux de transfert de données plus élevés. Le WiFi, par exemple, qui a longtemps été utilisé à 2,4 GHz et 5 GHz, a récemment adopté la norme 802.11ad qui utilise des fréquences de 57 GHz à 70 GHz. Les systèmes de routeur sans fil et de communication point à point utilisent également de plus en plus la bande 60GHz et bénéficient des débits de données très élevés qu'elle offre.

Les radars ont également bénéficié de l'augmentation de la fréquence, car les longueurs d'onde plus courtes permettent de détecter des objets plus petits et nécessitent des antennes plus petites. Les radars automobiles à longue portée fonctionnent désormais en 77 GHz et sont utilisés pour les applications de régulation de vitesse. De nouvelles applications utilisant des radars miniaturisés et personnels, ont été récemment développées et intégrées dans des produits de consommation, comme le smartphone Pixel 4 qui utilise la technologie radar Soli de Google comme détection des gestes de l'utilisateur. D'autres radars personnels utilisent la haute résolution offerte par les petites longueurs d'onde pour proposer de nouvelles fonctions telles que la surveillance sans contact de la fréquence respiratoire ou même la mesure sans contact du rythme cardiaque des nouveau-nés.

Ces nouvelles applications bénéficient d'une meilleure intégration des systèmes et d'une réduction de la taille des dispositifs, grâce à la faible consommation d'énergie des circuits intégrés miniaturisés. Les technologies de fabrication de la microélectronique permettent également de réduire le coût des composants de plusieurs ordres de grandeur. Les composants de base tels que les amplificateurs ou les oscillateurs dans la gamme des dizaines de GHz, qui coûtaient auparavant des milliers de dollars, sont maintenant disponibles pour quelques dollars seulement, et sont plus faciles et moins chers à intégrer dans les systèmes.

Ces progrès technologiques supportant les fréquences et les puissances nécessaires à l'usage thérapeutique ont permis à Remedee Labs de développer son module breveté MicroElectronic Endorphin Trigger (MEET). Ce module miniaturisé a été intégré dans un dispositif portable - le bracelet Remedee - rendant la thérapie par stimulation endorphiniques accessible pour une utilisation personnelle sûre et efficace.

3. Démonstration de la sécurité, des effets hypoalgésiques et parasympathiques.

3.1. Innocuité : Analyse de la littérature

L'innocuité de l'exposition aux OMM est bien établie et a été documentée dans de nombreuses études précliniques sur l'animal et des études cliniques sur l'homme. Pour le spectre électromagnétique allant de 0 à 300 GHz, aucune étude n'a montré d'effet cumulatif ou à long terme (Cardis et al., 2013).

En raison de la pénétration superficielle des champs électromagnétiques de la bande millimétrique, une attention particulière a été accordée aux éventuels effets cutanés et ophtalmiques. Il était indispensable de déterminer quelle densité de puissance était perceptible, et celle qui provoquerait des lésions. Ainsi, il a été montré chez le singe qu'un niveau d'énergie de 5J/cm² est nécessaire pour induire des lésions oculaires, alors que la perception se produit pour quelques mJ/cm² (Chalfin et al., 2002 ; Gandhi & Riaz, 1986 ; Kues et al., 1999). De même, un facteur de 100 a été identifié entre la perception/la douleur cutanée et les lésions tissulaires (Debouzy et al., 2007). *In vitro*, des niveaux d'exposition très élevés (770 W/kg) sont nécessaires pour induire une réponse inflammatoire (libération d'interleukine IL1 β), qui dépasse de plusieurs ordres de grandeur ceux permettant la perception *in vivo* (Novoselova & Fesenko, 2002). Des preuves définitives ont été tirées d'expériences sur l'homme visant à tester l'innocuité de l'*Active Denial System* (ADS), une arme non létale utilisée pour la dispersion de foules aux États-Unis. La spécificité de l'ADS, qui utilise des OMM à des niveaux de puissance nettement supérieurs à ceux utilisés pour le bracelet Remedee, est de provoquer des sensations de douleur afin de faire fuir les gens, sans aucun dommage tissulaire (Konno et al., s. d.).

3.2. Hypoalgésie et effets parasympathiques : essai clinique

La première étude clinique de Remedee Labs "Remedee 0" était une étude randomisée, contrôlée par placebo, croisée. L'objectif était d'évaluer l'existence d'effets hypoalgésiques et parasympathiques du dispositif émetteur d'ondes millimétriques de Remedee, lorsqu'il est appliqué sur le poignet - une zone du corps densément innervée.

La face interne des poignets de 10 participants en bonne santé était exposée à des ondes millimétriques (61,25 GHz, 17mW/cm²) pendant 30 minutes, 1h et 1h30, et 30 minutes d'exposition factice. Une douleur expérimentale était induite par le Cold Pressor Test, et les valeurs de seuil de douleur et de tolérance à la douleur étaient comparées à celles de la condition factice. La fréquence cardiaque et la pression artérielle des participants étaient mesurées avant et après les expositions. Enfin, l'innocuité du système d'exposition était contrôlée au travers d'une échelle d'examen visuel avant et après l'exposition et par mesure de la température de la peau avec une caméra thermique. L'exposition à 30 minutes, mais pas à 1h ou 1h30 d'OMM a conduit à une augmentation significative des seuils de douleur par rapport à la condition placebo, mais pas à une augmentation de la tolérance à la douleur. Toutes les conditions ont entraîné une diminution de la fréquence cardiaque, mais aucun changement de la pression artérielle n'a été observé. Aucune modification de l'état ou de la température de la peau n'a été observée pour aucune des conditions. Les OMM appliquées sur la

partie interne du poignet diminuent les sensations de douleur plus efficacement que le placebo, et semblent augmenter les activités parasympathiques, tout en restant inoffensives. Ces résultats justifient la conception et le développement d'un système miniaturisé d'émission d'ondes millimétriques à porter au poignet qui donnerait accès à une thérapie ambulatoire par ondes millimétriques pour le traitement de la douleur. L'étude est publiée dans la revue *Electromagnetic Biology and Medicine* (Minier et al., sous presse).

Conclusion

Remedee Labs développe une technologie permettant la neuromodulation par exposition du système nerveux périphérique aux ondes millimétriques. La sécrétion centrale de divers neurotransmetteurs provoque des effets hypoalgésiques quelle que soit l'origine anatomique de la douleur.

Au cours des trois dernières années, notre équipe multidisciplinaire, composée d'experts en génie électronique, en développement de logiciels, en apprentissage automatique, en design, en neurophysiologie et en médecine, a mis au point un dispositif facile à porter, semblable à une montre, qui stimule l'un des endroits les plus innervés du corps afin de maximiser la stimulation des endorphines.

Pour garantir l'utilisation correcte et efficace de notre dispositif, la première étape a été de s'assurer de sa sécurité. Une analyse rigoureuse de la littérature, incluant des études fondamentales menées sur des animaux et l'évaluation de l'*American Active Denial System* sur des volontaires humains, a montré l'absence d'effets nocifs de l'exposition aux ondes millimétriques. De plus, aucune étude scientifique ou norme internationale (IEEE, ICNIRP) ne rapporte d'effet à long terme des expositions aux ondes électromagnétiques millimétriques. Enfin, l'innocuité de notre dispositif a été confirmée par un essai clinique.

La libération des endorphines peut avoir plusieurs autres applications importantes au-delà de la gestion de la douleur, notamment la promotion du bien-être, la diminution de l'insomnie et la gestion du stress chronique. De plus, le bracelet Remedee peut avoir un effet de tremplin, en soulageant les patients douloureux chroniques alors qu'ils se préparent au changement multidisciplinaire requis pour améliorer leur qualité de vie (voir la Partie 2 du Livre blanc de Remedee Labs).

Références

- Abell, J. G., Shipley, M. J., Ferrie, J. E., Kivimäki, M., & Kumari, M. (2016). Recurrent short sleep, chronic insomnia symptoms and salivary cortisol: A 10-year follow-up in the Whitehall II study. *Psychoneuroendocrinology*, *68*, 91-99. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.02.021>
- Algaflly, A. A., & George, K. P. (2007). The effect of cryotherapy on nerve conduction velocity, pain threshold and pain tolerance. *British Journal of Sports Medicine*, *41*(6), 365-369. <https://doi.org/10.1136/bjsm.2006.031237>
- Bakaliuk, T. G., Zoria, L. V., & Pogorila, M. A. (1998). Microwave resonance therapy in primary osteoarthritis: The pathogenetic validation of its clinical use. *Patologicheskaia fiziologiya i eksperimental'naia terapiia*, *4*, 22-25.
- Berkley, K. J., Hubscher, C. H., & Wall, P. D. (1993). Neuronal responses to stimulation of the cervix, uterus, colon, and skin in the rat spinal cord. *Journal of Neurophysiology*, *69*(2), 545-556. <https://doi.org/10.1152/jn.1993.69.2.545>
- Betskii, O., & Lebedeva, N. (2004). Low-intensity millimeter waves in Biology and Medicine. *Clinical application of Bioelectromagnetic Medicine*, New-York, USA; Macel De-k Ker. Inc.
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., & Gallacher, D. (2006a). Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*, *10*(4), 287-287. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., & Gallacher, D. (2006b). Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*, *10*(4), 287-287. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
- Bremner, J. D. (1999). Alterations in brain structure and function associated with post-traumatic stress disorder. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, *4*(4), 249-255. <https://doi.org/10.1533/SCNP00400249>
- Cardis, E., Dore, J.-F., Marc-Vergnes, J.-P., Agnani, J.-B., Bruguiere, P., Crouzier, D., Debaz, J., Debuire, B., Deltour, I., LE Dreaun, Y., Ledoigt, G., Letertre, T., Marchand, D., Massardier-Pilonchery, A., Nadi, M., Pereira De Vasconcelos, A., Hours, M., Fite, J., Merckel, O., ... Saddoki, S. (2013). *Radiofrequency and health. Expertise update. Opinion of the ANSES. Collective expertise report* (INIS-FR-14-0365; Numéro INIS-FR-14-0365). Agence nationale de securite sanitaire de l'alimentation. http://inis.iaea.org/Search/search.aspx?orig_q=RN:45071163
- Chalfin, S., D'Andrea, J. A., Comeau, P. D., Belt, M. E., & Hatcher, D. J. (2002). Millimeter wave absorption in the nonhuman primate eye at 35 GHz and 94 GHz. *Health Physics*, *83*(1), Art. 1.
- Chen, H., Noble, F., Roques, B. P., & Fournié-Zaluski, M.-C. (2001). Long Lasting Antinociceptive Properties of Enkephalin Degrading Enzyme (NEP and APN) Inhibitor Prodrugs. *Journal of Medicinal Chemistry*, *44*(21), 3523-3530. <https://doi.org/10.1021/jm0102248>
- Cogan, R., & Spinnato, J. A. (1986). Pain and discomfort thresholds in late pregnancy. *Pain*, *27*(1), 63-68. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(86\)90223-X](https://doi.org/10.1016/0304-3959(86)90223-X)
- Conrad, C. D. (2008). Chronic Stress-Induced Hippocampal Vulnerability: The Glucocorticoid Vulnerability Hypothesis. *Reviews in the neurosciences*, *19*(6), 395-411.
- Debouzy, J.-C., Crouzier, D., Dabouis, V., Malabiau, R., Bachelet, C., & Perrin, A. (2007a). Effets biologiques des rayonnements millimétriques (94 GHz). Quelles conséquences à long terme? *Pathologie Biologie*, *55*(5), 246-255. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2006.02.006>
- Debouzy, J.-C., Crouzier, D., Rech, S., & Bachelet Campagne, C. (2021). Low Level Millimetric Waves Exposure in Post Traumatic Surgery Pain Relief : A 2 Cases Report. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, *34*(1), 2 6362-26365
- Debouzy, J.-C., Minier, L., Pierre, V., Del Vechio, F., Nouvellon, R., & Crouzier, D. (2022). Can local millimetric waves exposure be helpful for inflammatory rheumatism care? A 4 case report on rheumatoid arthritis, and ankylosing spondylitis. *Global Journal of Research Analysis*, *11*(7), 1-4
- Devine, D., P., Leone, P., Pocock, D., Wise, R., A., & Leone, P. (1993). Differential involvement of ventral tegmental mu, delta and kappa opioid receptors in modulation of basal mesolimbic dopamine release: In vivo microdialysis studies. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *266*(3), 1236-1246.
- Dickenson, A. H., & Suzuki, R. (2005). Opioids in neuropathic pain: Clues from animal studies. *European Journal of Pain*, *9*(2), 113-116. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.05.004>
- Egawa, M., Yoshimatsu, H., & Bray, G. A. (1993). Effect of beta-endorphin on sympathetic nerve activity to interscapular brown adipose tissue. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *264*(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1993.264.1.R109>
- Facchinetti, F., Sandrini, G., Petraglia, F., Alfonsi, E., Nappi, G., & Genazzani, A. R. (1984). Concomitant increase in nociceptive flexion reflex threshold and plasma opioids following transcutaneous nerve stimulation. *Pain*, *19*(3), 295-303. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(84\)90006-X](https://doi.org/10.1016/0304-3959(84)90006-X)
- Fell, G. L., Robinson, K. C., Mao, J., Woolf, C. J., & Fisher, D. E. (2014). Skin β -endorphin mediates addiction to ultraviolet light. *Cell*, *157*(7), Art. 7. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.04.032>
- Foy, M. R., Stanton, M. E., Levine, S., & Thompson, R. F. (1987). Behavioral stress impairs long-term potentiation in rodent hippocampus. *Behavioral and Neural Biology*, *48*(1), 138-149. [https://doi.org/10.1016/S0163-1047\(87\)90664-9](https://doi.org/10.1016/S0163-1047(87)90664-9)
- Gadea-Ciria, M., Stabler, H., Lloyd, K. G., & Bartholini, G. (1973). Acetylcholine Release within the Cat Striatum during the Sleep-Wakefulness Cycle. *Nature*, *243*(5409), Art. 5409. <https://doi.org/10.1038/243518a0>
- Gandhi, O. P., & Riazi, A. (1986). Absorption of Millimeter Waves by Human Beings and its Biological Implications. *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques*, *34*(2), 228-235. <https://doi.org/10.1109/TMTT.1986.1133316>
- Gatchel, R. J., Peng, Y. B., Peters, M. L., Fuchs, P. N., & Turk, D. C. (2007). The biopsychosocial approach to chronic pain: A scientific advances and future directions. *Psychological Bulletin*, *133*(4), 581-624. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.4.581>
- Goldfarb, A. H., & Jamurtas, A. Z. (1997). β -Endorphin response to exercise. *Sports Medicine*, *24*(11), 13-18.
- Goldstein, A. (1976). Opioid Peptides (Endorphins) in Pituitary and Brain. *Science*, *193*(4258), 1081-1086. JSTOR.
- Greco, M.-A., Fuller, P., Zhou, T. C., Martin-Schild, S., Zadina, J. E., Hu, Z., Shiromani, P., & Lu, J. (2008). Opioidergic projections to sleep-active neurons in the ventrolateral preoptic nucleus. *Brain research*, *1245*, 96-107. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.09.043>
- Haddad, G. G., Jeng, H. J., & Lai, T. L. (1986). Effect of endorphins on heart rate and blood pressure in adult dogs. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *250*(5), H796-H805. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1986.250.5.H796>
- Harber, V. J., & Sutton, J. R. (1984). Endorphins and Exercise. *Sports Medicine*, *1*(2), 154-171. <https://doi.org/10.2165/00007256-198401020-00004>
- Harvey, A. G. (2002). A cognitive model of insomnia. *Behaviour Research and Therapy*, *40*(8), 869-893. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(01\)00061-4](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(01)00061-4)
- Hegadoren, K. M., O'Donnell, T., Lanius, R., Coupland, N. J., & Lacaze-Masmonteil, N. (2009). The role of β -endorphin in the pathophysiology of major depression. *Neuropeptides*, *43*(5), 341-353. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2009.06.004>
- Hersh, L. B. (1985). Characterization of Membrane-Bound Aminopeptidases from Rat Brain: Identification of the Enkephalin-Degrading Aminopeptidase. *Journal of Neurochemistry*, *44*(5), 1427-1435. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1985.tb08779.x>
- Hoffman, L., Watson, P. B., Wilson, G., & Montgomery, J. (1989). Low plasma β -endorphin in post-traumatic stress disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, *23*(2), Art. 2.
- Holaday, J. W. (1983). Cardiovascular Effects of Endogenous Opiate Systems. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *23*(1), 541-541. <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.23.040183.002545>
- Hsu, D. T., Sanford, B. J., Meyers, K. K., Love, T. M., Hazlett, K. E., Wang, H., Ni, L., Walker, S. J., Mickey, B. J., Korycinski, S. T., Koeppel, R. A., Crocker, J. K., Langenecker, S. A., & Zubieta, J.-K. (2013). Response of the μ -opioid system to social rejection and acceptance. *Molecular Psychiatry*, *18*(11), 1211-1217. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.96>
- Jansen, A. S. P., Nguyen, X. V., Karpitskiy, V., Mettenleiter, T. C., & Loewy, A. D. (1995). Central Command Neurons of the Sympathetic Nervous System: Basis of the Fight-or-Flight Response. *Science*, *270*(5236), 644-646. <https://doi.org/10.1126/science.270.5236.644>
- Jasper, H. H., & Tessier, J. (1971). Acetylcholine Liberation from Cerebral Cortex during Paradoxical (REM) Sleep. *Science*, *173*(3983), 601-602. <https://doi.org/10.1126/science.172.3983.601>
- Johannes, C. B., Le, T. K., Zhou, X., Johnston, J. A., & Dworkin, R. H. (2010). The Prevalence of Chronic Pain in United States Adults: Results of an Internet-Based Survey. *The Journal of Pain*, *11*(11), 1230-1239. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.07.002>
- Jussila, A., Huotari-Orava, R., Ylianttila, L., Partonen, T., & Snellman, E. (2016). Narrow-band ultraviolet B radiation induces the expression of β -endorphin in human skin in vivo. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, *155*, 104-108. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.01.007>
- Kaada, B., & Torsteinbø, O. (1989). Increase of plasma beta-endorphins in connective tissue massage. *General Pharmacology*, *20*(4), 487-489. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(89\)90200-0](https://doi.org/10.1016/0306-3623(89)90200-0)
- Kim, J., & Yoon, K. (1998). Stress: Metaplastic effects in the hippocampus—ScienceDirect. *Trends in Neurosciences*, *21*(12), 505-509. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(98\)01322-8](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(98)01322-8)
- Koehl, M., Meerlo, P., Gonzales, D., Rontal, A., Turek, F. W., & Arous, D. N. (2008). Exercise-induced promotion of hippocampal cell proliferation requires β -endorphin. *The FASEB Journal*, *22*(7), 2253-2262. <https://doi.org/10.1096/fj.07-099101>
- Konno, T., Hanazawa, M., Watanabe, S., Taki, M., & Shirai, H. (s. d.). *A study of warmth sensation produced by millimeter wave exposure*. 4.
- Korpan, N. N., & Saradeth, T. (1995). Clinical effects of continuous microwave for postoperative septic wound treatment: A double-blind controlled trial. *The American Journal of Surgery*, *170*(3), Art. 3.
- Korszun, A., Young, E. A., Singer, K., Carlson, N. E., Brown, M. B., & Crofford, L. (2002). Basal circadian cortisol secretion in women with temporomandibular disorders. *Journal of Dental Research*, *279*-283.
- Kosterlitz, H. W., & Hughes, J. (1977). Opiate Receptors and Endogenous Opioid Peptides in Tolerance and Dependence. In M. M. Gross (Ed.), *Alcohol Intoxication and Withdrawal—IIIb: Studies in Alcohol Dependence* (p. 141-154). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-9038-5_10
- Kubota, K., Kurabayashi, H., Tamura, K., Kawada, E., Tamura, J., & Shirakura, T. (1992). A transient rise in plasma β -endorphin after a traditional 47°C hot-spring bath in Kusatsu-spa, Japan. *Life Sciences*, *51*(24), 1877-1880. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(92\)90039-R](https://doi.org/10.1016/0024-3205(92)90039-R)
- Kues, H. A., D'Anna, S. A., Osiander, R., Green, W. R., & Monahan, J. C. (1999). Absence of ocular effects after either single or repeated exposure to 10 mW/cm² from a 60 GHz CW source. *Bioelectromagnetics*, *20*(8), 463-473. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-186X\(199912\)20:8<463::AID-BEM1>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-186X(199912)20:8<463::AID-BEM1>3.0.CO;2-T)
- Lapchak, P. A., Araujo, D. M., & Collier, B. (1989). Regulation of endogenous acetylcholine release from mammalian brain slices by opiate receptors: Hippocampus, striatum

- and cerebral cortex of guinea-pig and rat. *Neuroscience*, 31(2), 313-325. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(89\)90376-X](https://doi.org/10.1016/0306-4522(89)90376-X)
- Lee, J.-S., Kim, S.-G., Kim, H.-K., Baek, S.-Y., & Kim, C.-M. (2012). Acute Effects of Capsaicin on Proopiomelanocortin mRNA Levels in the Arcuate Nucleus of Sprague-Dawley Rats. *Psychiatry Investigation*, 9(2), 187-190. <https://doi.org/10.4306/pi.2012.9.2.187>
- Leproult, R., Copinschi, G., Buxton, O., & Van Cauter, E. (1997). Sleep Loss Results in an Elevation of Cortisol Levels the Next Evening. *Sleep*, 20(10), 865-870. <https://doi.org/10.1093/sleep/20.10.865>
- Li, C. H., Chung, D., & Doneen, B. A. (1976). Isolation, characterization and opiate activity of β -endorphin from human pituitary glands. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 72(4), 1542-1547. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(76\)80189-1](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(76)80189-1)
- Loh, H. H., Tseng, L. F., Wei, E., & Li, C. H. (1976). Beta-endorphin is a potent analgesic agent. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 73(8), Art. 8.
- Minier, L., Debouzy, J.-C., Foerster, M., Pierre, V., Maindet, C., & Crouzier, D. (in press). Hypoalgesia and parasympathetic effects of millimeter waves on experimentally induced pain in healthy volunteers. *Electromagnetic Biology and Medicine*.
- Magarinos, A. M., Verdugo, J. M. G., & McEwen, B. S. (1997). Chronic stress alters synaptic terminal structure in hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(25), 14002-14008. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.25.14002>
- Mains, R. E., Eipper, B. A., & Ling, N. (1977). Common precursor to corticotropins and endorphins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 74(7), 3014-3018. <https://doi.org/10.1073/pnas.74.7.3014>
- Maleki, N., Becerra, L., Brawn, J., Bigal, M., Burstein, R., & Borsook, D. (2012). Concurrent functional and structural cortical alterations in migraine. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 32(8), 607-620. <https://doi.org/10.1177/0333102412445622>
- McCorry, L. K. (2007). Physiology of the Autonomic Nervous System. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 71(4). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1959222/>
- Megdiatov, R. S., Vasilenko, A. M., Arkhipov, V. V., Kislov, Vy., & Smirnov, V. F. (1995). Use of a 'Sharm' therapeutic-diagnostic system in complex therapy of trigeminal nerve neuralgia. 83-87.
- Merenlender-Wagner, A., Dikshstein, Y., & Yadid, G. (s. d.). *The beta-Endorphin Role in Stress-Related Psychiatric Disorders*. 14.
- Millan, M. J. (2002). Descending control of pain. *Progress in Neurobiology*, 120.
- Ming, G., & Song, H. (2005). ADULT NEUROGENESIS IN THE MAMMALIAN CENTRAL NERVOUS SYSTEM. *Annual Review of Neuroscience*, 28(1), 223-250. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.051804.101459>
- Mizoguchi, K., Yuzurihara, M., Ishige, A., Sasaki, H., Chui, D.-H., & Tabira, T. (2001). Chronic stress differentially regulates glucocorticoid negative feedback response in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 26(5), 443-459. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(01\)00004-X](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(01)00004-X)
- Moazezi, Z., Hojjati, S. M. M., & Ayrapetyan, S. (2008a). *Low Intensity Millimeter Wave as a Potential Tool in Treatment of Diabetic Sensorymotor Polyneuropathy*, 1, 6.
- Moazezi, Z., Hojjati, S. M. M., & Ayrapetyan, S. (2008b). Low-intensity millimeter wave as a potential tool in treatment of diabetic sensorymotor polyneuropathy. *Int. Dent. Med. Disord*, 1, 50-55.
- Moldofsky, H. (2001). Sleep and pain. *Sleep Medicine Reviews*, 5(5), 385-396. <https://doi.org/10.1053/smr.2001.0179>
- Nagi, K., Charfi, I., & Pineyro, G. (2015). Kir3 channels undergo arrestin-dependant internalization following delta opioid receptor activation. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 72(18), 3543-3557. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-1899-x>
- Novoselova, E., & Fesenko, E. E. (2002). Immunomodulating effects of EM Waves in EMF and human health. *Fundamental and Applied Research*.
- Ossipov, M. H. (2012). The Perception and Endogenous Modulation of Pain. *Scientifica*, 2012, 1-25. <https://doi.org/10.6064/2012/561761>
- Ossipov, M. H., Dussor, G. O., & Porreca, F. (2010). Central modulation of pain. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(11), 3779-3787. <https://doi.org/10.1172/JCI43766>
- Ossipov, M. H., Morimura, K., & Porreca, F. (2014). Descending pain modulation and chronification of pain. *Current opinion in supportive and palliative care*, 8(2), 143-151. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000055>
- Pakhomov, A. G., & Murthy, P. R. (2000). Low-intensity millimeter waves as a novel therapeutic modality. *IEEE transactions on plasma science*, 28(1), Art. 1.
- Pakhomov, A. G., Akyel, Y., Pakhomova, O. N., Stuck, B. E., & Murphy, M. R. (1998). Current state and implications of research on biological effects of millimeter waves : A review of the literature. *Bioelectromagnetics*, 19(7), 393-413.
- Partyla, T., Hacker, H., Edinger, H., Leutzow, B., Lange, J., & Usichenko, T. (2017). Remote Effects of Electromagnetic Millimeter Waves on Experimentally Induced Cold Pain : A Double-Blinded Crossover Investigation in Healthy Volunteers. *Anesthesia & Analgesia*, 124(3), Art. 3. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001657>
- Peres, M. F. P. (2001). Hypothalamic involvement in chronic migraine. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 71(6), 747-751. <https://doi.org/10.1136/jnnp.71.6.747>
- Persson, A. I., Thorlin, T., Bull, C., & Eriksson, P. S. (2003). Opioid-induced proliferation through the MAPK pathway in cultures of adult hippocampal progenitors. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 23(3), 360-372. [https://doi.org/10.1016/S1044-7431\(03\)00061-7](https://doi.org/10.1016/S1044-7431(03)00061-7)
- Persson, A. I., Thorlin, T., Bull, C., Zarnegar, P., Ekman, R., Terenius, L., & Eriksson, P. S. (2003). Mu- and delta-opioid receptor antagonists decrease proliferation and increase neurogenesis in cultures of rat adult hippocampal progenitors. *European Journal of Neuroscience*, 17(6), 1159-1172. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02558.x>
- Pert, C. B., & Snyder, S. H. (1975). Identification of opiate receptor binding in intact animals. *Life Sciences*, 16(10), 1623-1634. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(75\)90080-6](https://doi.org/10.1016/0024-3205(75)90080-6)
- Pradhan, M., Shao, Y., & Luo, Y. P. (2014). Millimeter wave therapy for abdominal incision wound : A clinical study. *Asian Journal of Medical Sciences*, 6(1), 43-48. <https://doi.org/10.3126/ajms.v6i1.10311>
- Radziewsky, A. A., Gordienko, O. V., Alekseev, S., Szabo, I., Cowan, A., & Ziskin, M. C. (2008). Electromagnetic millimeter wave induced hypoalgesia : Frequency dependence and involvement of endogenous opioids. *Bioelectromagnetics*, 29(4), 284-295. <https://doi.org/10.1002/bem.20389>
- Radziewsky, A. A., Rojavin, M. A., Cowan, A., Alekseev, S. I., Radziewsky, A. A., & Ziskin, M. C. (2001). Peripheral neural system involvement in hypoalgesic effect of electromagnetic millimeter waves. *Life Sciences*, 68(10), 1143-1151. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(00\)01016-X](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(00)01016-X)
- Radziewsky, A. A., Rojavin, M. A., Cowan, A., Alekseev, S. I., & Ziskin, M. C. (2000). Hypoalgesic effect of millimeter waves in mice : Dependence on the site of exposure. *Life Sciences*, 66(21), Art. 21. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(00\)00536-1](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(00)00536-1)
- Radziewsky, A. A., Rojavin, M. A., Cowan, A., & Ziskin, M. C. (1999). Suppression of pain sensation caused by millimeter waves : A double-blinded, cross-over, prospective human volunteer study. *Anesthesia & Analgesia*, 88(4), Art. 4.
- Radziewsky, A., Gordienko, O., Cowan, A., Alekseev, S. I., & Ziskin, M. C. (2004). Millimeter-Wave-Induced Hypoalgesia in Mice : Dependence on Type of Experimental Pain. *IEEE Transactions on Plasma Science*, 32(4), 1634-1643. <https://doi.org/10.1109/TPS.2004.830972>
- Rojavin, M. C. Z., A. A. Radziewsky, A. Cowan. (2000). Pain relief caused by millimeter waves in mice : Results of cold water tail flick tests. *International Journal of Radiation Biology*, 76(4), 575-579. <https://doi.org/10.1080/095530000138592>
- Rojavin, M. A., Cowan, A., Radziewsky, A. A., & Ziskin, M. C. (1998). Antipruritic effect of millimeter waves in mice : Evidence for opioid involvement. *Life sciences*, 63(18), Art. 18.
- Roth-Deri, I., Green-Sadan, T., & Yadid, G. (2008). β -Endorphin and drug-induced reward and reinforcement. *Progress in Neurobiology*, 84(1), 1-21. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.06.003>
- Santarelli, L. (2004). S8 The Neurobiology of anxiety and depression : Role of serotonin and hippocampal neurogenesis. *Behavioural Pharmacology*, 15(5), A3.
- Schoenfeld, T., & Gould, E. (2012). Stress, Stress Hormones, and Adult Neurogenesis. *Experimental neurology*, 233(1), 12-21. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.01.008>
- Sherin, J. E., Shiromani, P. J., McCarley, R. W., & Saper, C. B. (1996). Activation of Ventrolateral Preoptic Neurons During Sleep. *Science*, 271(5246), 216-219. <https://doi.org/10.1126/science.271.5246.216>
- Simon, E. J., Hiller, J. M., & Edelman, I. (1973). Stereospecific Binding of the Potent Narcotic Analgesic [3H]Etorphine to Rat-Brain Homogenate. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 70(7), 1947-1949. <https://doi.org/10.1073/pnas.70.7.1947>
- Smith, R., Cubis, J., Brinsmead, M., Lewin, T., Singh, B., Owens, P., Chan, E.-C., Hall, C., Adler, R., Lovelock, M., & others. (1990). Mood changes, obstetric experience and alterations in plasma cortisol, beta-endorphin and corticotrophin releasing hormone during pregnancy and the puerperium. *Journal of psychosomatic research*, 34(1), Art. 1.
- Smith, T. H., Hughes, J., Kosterlitz, H. W., & Sosa, R. P. (1976). Enkephalins : Isolation, distribution and function. In *Opiates and Endogenous Opioid Peptides* (Kosterlitz, H. W., p. 57-62). North-Holland Publishing Co.
- Sprouse-Blum, A. S., Smith, G., Sugai, D., & Parsa, F. D. (2010). Understanding Endorphins and Their Importance in Pain Management. *Hawaii Medical Journal*, 69(3), 70-71.
- Steinman, J. L., Carlton, S. M., & Willis, W. D. (1992). The segmental distribution of afferent fibers from the vaginal cervix and hypogastric nerve in rats. *Brain Research*, 575(1), Art. 1. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90418-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90418-9)
- Szyfelbein, S. K., Osgood, P. F., & Carr, D. B. (1985). The assessment of pain and plasma β -endorphin immunoactivity in burned children. *Pain*, 22(2), 173-182. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(85\)90177-0](https://doi.org/10.1016/0304-3959(85)90177-0)
- Tenore, P. L. (2008). Psychotherapeutic Benefits of Opioid Agonist Therapy. *Journal of Addictive Diseases*, 27(3), 49-65. <https://doi.org/10.1080/1050880802122646>
- Tissot, R. (1980). Opiate receptors and sleep. Effects of microinjections of morphine in the median thalamus and the periaqueductal gray matter of the rabbit (author's transl). *Neuropsychobiology*, 6(3), Art. 3.
- Usichenko, T. I., Edinger, H., Gizhko, V. V., Lehmann, C., Wendt, M., & Feyerherd, F. (2006). Low-Intensity Electromagnetic Millimeter Waves for Pain Therapy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 3(2), 201-207. <https://doi.org/10.1093/ecam/nel012>
- Usichenko, T. I., & Herget, H. F. (2003). Treatment of chronic pain with millimetre wave therapy (MWT) in patients with diffuse connective tissue diseases : A pilot case series study. *European Journal of Pain*, 7(3), 289-294. [https://doi.org/10.1016/S1090-3801\(02\)00125-8](https://doi.org/10.1016/S1090-3801(02)00125-8)
- Usichenko, T. I., Ivashkivsky, O. I., & Gizhko, V. V. (2003). Treatment of rheumatoid arthritis with electromagnetic millimeter waves applied to acupuncture points-a randomized double blind clinical study. *Acupuncture & electro-therapeutics research*, 28(1), 11-18.
- Vachon-Preseau, E., Roy, M., Martel, M.-O., Caron, E., Marin, M.-F., Chen, J., Albouy, G., Plante, I., Sullivan, M. J., Lupien, S. J., & Rainville, P. (2013). The stress model of chronic pain : Evidence from basal cortisol and hippocampal structure and function in humans. *Brain*, 136(3), 815-827. <https://doi.org/10.1093/brain/aws371>
- Vescovi, P. P., & Coiro, V. (1993). Hyperthermia and endorphins. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 47(8), Art. 8. [https://doi.org/10.1016/0753-3322\(93\)90078-Y](https://doi.org/10.1016/0753-3322(93)90078-Y)

- Whipple, B., Josimovich, J. B., & Komisaruk, B. R. (1990). Sensory thresholds during the antepartum, intrapartum and postpartum periods. *International Journal of Nursing Studies*, 27(3), 213-221. [https://doi.org/10.1016/0020-7489\(90\)90036-1](https://doi.org/10.1016/0020-7489(90)90036-1)
- Wong, T. M., & Shan, J. (2001). Modulation of sympathetic actions on the heart by opioid receptor stimulation. *Journal of Biomedical Science*, 8(4), Art. 4. <https://doi.org/10.1159/000054047>
- Zangen, A., Nakash, R., & Yadid, G. (1999). Serotonin-Mediated Increases in the Extracellular Levels of β -Endorphin in the Arcuate Nucleus and Nucleus Accumbens : A Microdialysis Study. *Journal of Neurochemistry*, 73(6), 2569-2574. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.0732569.x>
- Zhadobov, M., Chahat, N., Sauleau, R., Le Quement, C., & Le Drean, Y. (2011). Millimeter-wave interactions with the human body: State of knowledge and recent advances. *International Journal of Microwave and Wireless Technologies*, 3(02), Art. 02. <https://doi.org/10.1017/S1759078711000122>
- Zöllner, C., & Stein, C. (2007). Opioids. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 177, 31-63. https://doi.org/10.1007/978-3-540-33823-9_2