



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



OPINION

Effet antalgique potentiel des ondes électromagnétiques millimétriques : une possible application au traitement des douleurs nociplastiques

Potential analgesic effect of millimeter electromagnetic waves: A possible application to the treatment of nociplastic pain

Caroline Maindet^{a,*}, Jean-Claude Debouzy^c,
Mario Barmaki^d, Emilie Chipon^e, Rodrigue Deleens^f,
Anne Dumolard^a, Patrick Ginies^g, Antoine Lemaire^h,
Alberta Lorenziⁱ, Alain Serrie^j, David Cruzier^e

^a Centre d'évaluation et de traitement de la douleur, CHU de Grenoble, 38043 Grenoble cedex, France

^b ThEMAS Team, TIMC-4- 4- IMAG Laboratory, UMR CNRS-UGA, 5525 Grenoble, France

^c 7^e Centre médical des Armées, 76^e antenne médicale, Quartier Reyniès, 38760 Varcès, France

^d Département douleur et soins de support, MHM - Médipôle Lyon Villeurbanne, 69100 Villeurbanne, France

^e Remedee Labs, 99, rue de l'étoile, 38330 Montbonnot St Martin, France

^f Centre d'évaluation et de traitement de la douleur, CHU de Rouen, 76031 Rouen, France

^g Service douleur, maladie fonctionnelle, hôpital Saint Éloi, CHU de Montpellier, 34295 Montpellier, France

^h Centre d'évaluation et de traitement de la douleur, centre hospitalier de Valenciennes, 59300 Valenciennes, France

ⁱ Cabinet neurologie, 69440 Mornant, France

^j Service de médecine de la douleur et de médecine palliative, hôpital universitaire Lariboisière, 75475 Paris Cédex 10, France

Received 11 February 2022; accepted 24 November 2022

* Auteur correspondant.

E-mail address: cmainedet@chu-grenoble.fr (C. Maindet).

<https://doi.org/10.1016/j.douler.2022.11.007>

1624-5687/© 2023 Les Auteurs. Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

MOTS CLÉS

Douleurs;
Nociplastiques;
Hypoalgésie;
Ondes
millimétriques;
Endorphines;
Neuromodulation

Résumé Les effets antalgiques des ondes millimétriques (OMM) ont été mis en évidence et utilisés cliniquement sur diverses affections des années 1970 aux années 1990. Ce n'est que plus récemment que des mécanismes impliquant une stimulation périphérique locale et résultant en une réponse centrale sous forme de stimulation du système opioïde endogène a été identifiée. Ces effets impliquent aussi d'autres neuromédiateurs (Dopamine) ainsi que le système nerveux autonome (activation parasympathique). Dans ces conditions, ces thérapeutiques dénuées de toute toxicité pourraient être proposées dans le cadre de la prise en charge de douleurs nociplastiques. Après la présentation des phases « empiriques » et les résultats expérimentaux et cliniques validant la mécanistique des expositions aux OMM, les raisons d'une potentielle indication relevant des douleurs nociplastiques seront discutées.

© 2023 The Authors. Published by Elsevier Masson SAS. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

KEYWORDS

Pain;
Nociplastics;
Hypoalgesia;
Millimeter waves;
Endorphins,
Neuromodulation

Summary The analgesic effects of millimeter waves (MW) were demonstrated and used clinically on various conditions from the 1970s to the 1990s. It is only more recently that mechanisms involving local peripheral stimulation and resulting in a central response in the form of stimulation of the endogenous opioid system have been identified. These effects also involve other neuromediators (Dopamine) as well as the autonomic nervous system (parasympathetic activation). Under these conditions, these therapeutics, devoid of any toxicity, could be proposed in the management of nociplastic pain. After the presentation of the "empirical" phases and the experimental and clinical results validating the mechanistic of the OMM exposures, the reasons for a potential indication in nociplastic pain will be discussed.

© 2023 The Authors. Published by Elsevier Masson SAS. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introduction

Les ondes millimétriques (OMM) correspondent aux rayonnements électromagnétiques de fréquences comprises entre 30 et 100 GHz. Initialement employées dans des applications à visée militaire (radar et armes à létalité réduite de dispersion de foule), les ondes millimétriques ont progressivement gagné le domaine civil avec l'avènement de la téléphonie mobile 5G. Des applications médicales utilisant les mêmes fréquences ont cependant pu être identifiées dans les années 80 [1], spécifiquement autour de la prise en charge de la douleur. Tombées dans l'oubli, les évolutions technologiques ainsi qu'un ensemble de travaux mettant en avant une mécanistique plus claire amènent à envisager de nouveau cette approche thérapeutique et à en rechercher les indications les plus favorables.

Les connaissances et la reconnaissance de la douleur chronique ont également largement évolué au cours des dernières années.

La douleur n'est plus considérée comme un unique symptôme, mais gagne depuis la CIM-11 la dimension de pathologie chronique à part entière [2], qui doit être prise en charge dans toute ses dimensions selon le modèle biopsychosocial [3]. Ces évolutions sont fortement liées à la reconnaissance d'un troisième type de douleur sortant du schéma binaire classique nociceptif/neuropathique. Il s'agit des douleurs nociplastiques.

Décrites en 2017 par l'IASP (International Association for the Study of Pain). Ces douleurs résultent d'une altération de la nociception, malgré l'absence d'évidence claire de

lésion de tissu ou de menace de lésion causant l'activation des nocicepteurs périphériques ou d'évidence de maladie ou de lésion du système nerveux somatosensoriel causant la douleur [4].

La nature centrale des douleurs nociplastiques, leur faible réponse aux antalgiques, la présence de nombreux symptômes associés (trouble du sommeil, trouble de l'humeur, fatigue...) et des recommandations de prise en charge basées sur une stratégie multidisciplinaire non médicamenteuse, nous amènent à nous questionner sur l'apport potentiel des stimulations par ondes millimétriques.

Des thérapeutiques « efficaces et courantes » mais empiriques, tombées dans l'oubli...

Le principe d'utilisation des OMM dans une visée thérapeutique remonte aux années 1970s, au sein des pays du bloc de l'Est [5,6]. Elles étaient alors utilisées dans un large panel d'applications telles que la prise en charge des ulcères digestifs, des neuropathies diabétiques, mais aussi d'infarctus du myocarde ou d'arthropathies inflammatoires. Parmi ces nombreuses indications, l'utilisation de ces rayonnements à visée antalgique représentait la principale préconisation d'usage [7].

Ce sont ainsi plus de 1000 centres de traitements par ondes millimétriques qui ont vu le jour sous l'impulsion des



Figure 1. Dispositifs d'émission d'ondes millimétriques utilisés en clinique-Modèle Yav-1.

autorités de l'époque, ayant permis la prise en charge de millions de patients [1,8]. De faible puissance (10 mW/cm²) et appliquées de façon externe et très localement, ces traitements ne montraient aucun effet adverse.

Cependant, le coût et l'encombrement de tels dispositifs (Fig. 1) les rendaient peu pratiques pour un usage thérapeutique et empêchaient toute utilisation hors de l'environnement hospitalier.

En outre, il convient d'indiquer que si les résultats semblaient convaincants, l'utilisation et les connaissances liées à ces techniques restaient principalement empiriques, sans explication scientifique claire du mécanisme d'action.

Pour ces raisons, ainsi qu'une meilleure accessibilité aux solutions pharmacologiques, les thérapies par OMM ont cessé d'être utilisées comme traitement de première intention au début des années 1990.

L'effondrement de l'ex-URSS a conduit à la disparition quasi totale de cette technologie en pratique clinique.

De l'identification d'un mécanisme d'action à une première phase de validation clinique

Malgré une perte d'intérêt en clinique pour les traitements par ondes millimétriques, quelques équipes de recherche ont continué à explorer les mécanismes fondamentaux pouvant expliquer les effets de ces thérapies.

Les équipes Ziskin et al. du centre de physique biomédicale de la Temple University Medical en Pennsylvanie, États-Unis, et l'équipe de Pakomov et al. du laboratoire de l'US air force de San Antonio ont réalisé un travail extensif sur le sujet. Ces auteurs ont publié deux larges revues [1,9] et ont ainsi pu mettre en avant un mécanisme en

deux étapes, conduisant à la stimulation du système opioïde endogène.

Une première phase d'interaction « Biophysique »

La profondeur de pénétration des ondes électromagnétiques dépend de leur fréquence. Plus la fréquence augmente, moins les ondes pénètrent (Fig. 2). Les ondes millimétriques, de fréquences de 30 à 300 GHz ne pénètrent pas la peau au-delà d'une fraction de millimètre (0,3 à 0,5 mm) [10,11].

L'énergie transportée par le rayonnement électromagnétique est ainsi quasi exclusivement absorbée au niveau des terminaisons nerveuses sous cutanées. En réponse à l'absorption de cette énergie s'ensuit une augmentation des stimulations nerveuses périphériques sans pour autant être suffisante pour entraîner une quelconque dégradation tissulaire.

Une deuxième phase de réponse « Physiologique »

La concentration intracérébrale des opioïdes endogènes est bien corrélée aux stimulations nerveuses périphériques. Plusieurs déclencheurs de la stimulation de la sécrétion d'opioïdes endogènes ont pu être identifiés [12]. Il s'agit de la douleur bien sûr, mais aussi des stimulations périphériques moins intenses telles que l'activité physique [13], la température chaude [14] ou froide intense [15], la grossesse [16,17], le contact cutané [18] ou même certaines molécules comme la capsaïcine [19,20]. Ce même mécanisme est également évoqué pour expliquer l'effet des dispositifs de neurostimulation électrique transcutanée TENS, dans leur configuration basse fréquence [21].

En synthèse, les ondes millimétriques ne pénètrent pas la peau au-delà de 0,5 mm. L'énergie transportée par le rayonnement est absorbée par les terminaisons nerveuses sous cutanées et augmente ainsi le flux nerveux périphérique. Cette augmentation de stimulations périphériques va entraîner une réponse centrale en augmentant la production d'opioïdes endogènes intracérébraux.

Cette hypothèse a pu être clairement validée par une série d'expérimentations réalisées chez l'animal. L'équipe de Radziewsky et al. a démontré d'une part que l'effet est bien lié à une conduction nerveuse périphérique depuis la peau [22,23] et d'autre part que cette conduction se traduit par la sécrétion d'enképhalines intracérébrales [24,25] dont découle l'effet antalgique observé. Ces derniers sont annihilés soit par la section des afférences nerveuses [23], soit par l'injection de naloxone [24]. Les zones les plus innervées étant celles qui présentent le plus d'effets [26] évoquant une médiation possible par nocicepteurs (fibres A-delta et C) dans la transmission de l'information d'une zone localisée vers des effets généraux. Anton et al. ont confirmé en 2014 que les récepteurs sous cutanés sont à l'origine de ce signal nerveux [27]. Il a en outre été clairement montré que cette stimulation par les ondes millimétriques se distingue d'un simple chauffage thermique [28,29].

L'étape suivante a été l'identification des neuromédiateurs impliqués dans les effets cliniques observés.

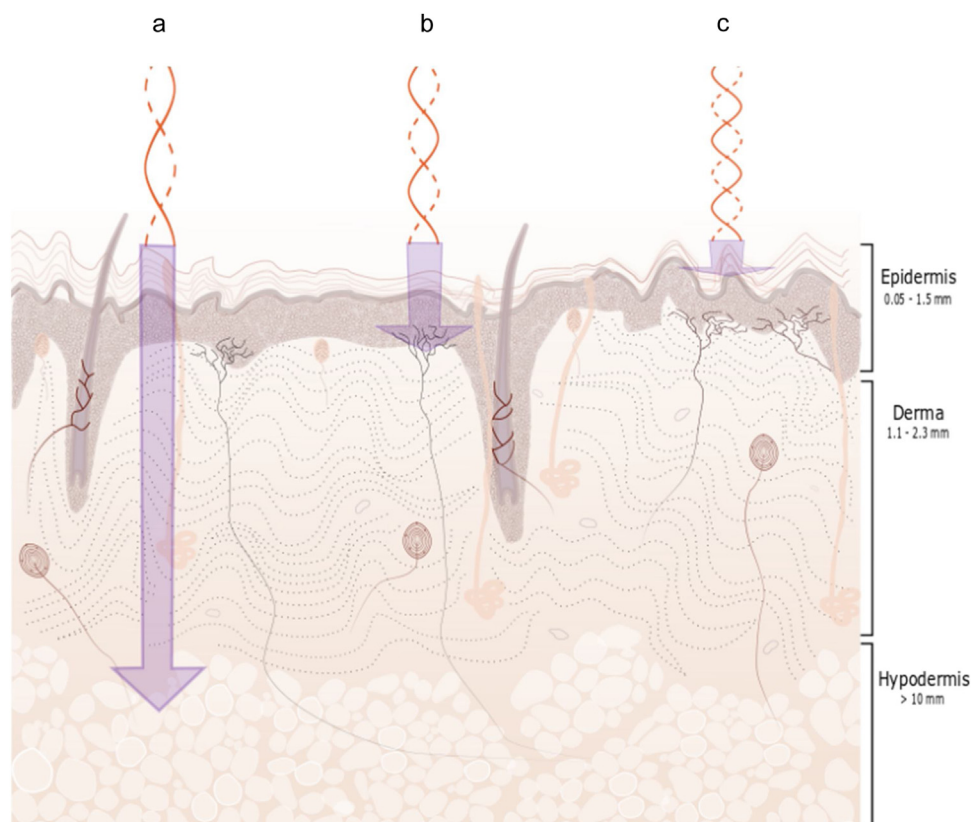


Figure 2. Peau exposée à des ondes de fréquence (a) inférieure à 30 GHz, (b) 61,2 GHz, (c) supérieure à 300 GHz. Les flèches violettes représentent l'absorption d'énergie par la peau.

Au premier plan, les opioïdes endogènes (endorphines) sont les principaux impliqués que ce soit au niveau de leur régulation [24,30] ou par augmentation de l'activité fonctionnelle du système peptidique de régulation de ces opioïdes. Dans ces travaux, les auteurs corrélient directement l'effet analgésique à la sécrétion d'opioïdes endogènes, les animaux exposés voyant leur taux d'enképhalines intracérébrales augmenter. À côté du rôle déterminant joué par la voie opioïdérique, de nombreuses publications mentionnent également l'implication d'autres neuromédiateurs. Ainsi Chuyan et al. [31] étudient l'influence des inhibiteurs des différentes voies neurophysiologiques sur l'analgésie induite par les OMM lors de stress douloureux (formalin). Ils observent, qu'en phase précoce, le rôle principal est joué par les voies opioïdériques, dopaminergiques, noradrénergiques et la mélatonine, puis le système sérotoninergique jouerait un rôle majeur durant la seconde phase tonique de la douleur. Cette implication surtout opioïde et sérotoninergique est également relevée par Gura et al. [32–34] sur des modèles de douleurs somatiques, viscérales ou de brûlures.

Les travaux réalisés chez l'animal mettent cependant en évidence une différence de réponse selon le modèle de douleurs étudiées, les douleurs neuropathiques semblant les moins réceptives au traitement par OMM [35].

Au-delà de ces travaux précliniques, plusieurs études solides ont exploré, sur sujet humain, le bénéfice du traitement par ondes millimétriques sur la douleur.

Sur volontaires sains, Radziewsky et al. [36] puis Partyla et al. [37] ont pu mettre en évidence une augmentation significative du temps de retrait au test de provocation algique du cold pressure test. Dans cette étude, après une session d'exposition de 30 min à 20 mW/cm², 60 % des sujets exposés ont montré une augmentation de 120 à 315 % de seuil de tolérance de la douleur.

Sur des patients atteints de douleurs variées, les résultats se sont également montrés positifs. Moazezi et al. [38] ont réalisé une étude portant sur 51 patients atteints de douleurs neuropathies diabétiques, et ont pu observer une baisse significative du score TCNS (Toronto Clinical Neuropathy Score) de 2,08 points pour les patients placebo contre 4,26 pour les patients exposés. Usichenko et al. [39] publient également une étude pilote réalisée chez 12 patients, montrant l'effet bénéfique de ce traitement sur les douleurs des patients atteints de connectivite. L'équipe montre une baisse significative du score de douleur sur une échelle visuelle analogique (EVA) chez les patients traités mais également une augmentation de l'amplitude des mouvements au niveau des articulations douloureuses associée à une baisse de consommation des traitements allopathiques. Des résultats de même nature avaient été précédemment obtenus, par cette même équipe, chez le patient atteint de polyarthrite rhumatoïde [40]. Un article de revue paru en 2006 compilant les résultats de 13 études cliniques, conclut sur l'efficacité de ce type de prise en charge tout en mettant en avant l'absence d'effet secondaire associé à cette

thérapie [7]. L'auteur précise cependant que si les données semblent prometteuses des études à grande échelle sont nécessaires.

Quel apport potentiel des OMM à l'heure de l'identification des douleurs nociplastiques ?

Avant la publication de la CIM-11 en 2017 [41], les douleurs chroniques primaires sans support physiologique ou étiologique clairement identifiable, se retrouvaient regroupées sous une série d'appellations telles que douleurs non spécifiques, douleurs fonctionnelles, douleurs dysfonctionnelles, douleurs somatoformes ou encore douleurs idiopathiques. Cet ensemble de dénominations ambiguës ne permettait pas de rattacher l'existence de ces douleurs à une cause bien définie.

Plus qu'une nouvelle classification, l'émergence de la notion de douleurs nociplastiques apporte un éclaircissement sur un possible mécanisme physiopathologique, permettant de mieux comprendre et ainsi mieux prendre en charge la douleur en tant que maladie.

Dans la revue médicale Suisse, Allaz et Suter (2021) [42] caractérisent les douleurs nociplastiques comme une hypersensibilité centrale dont le mécanisme est attribuable à une modification des systèmes de contrôle et de modulation de la douleur. La réponse à une stimulation devient disproportionnée par rapport au niveau des stimulations nociceptives périphériques. Cette forte augmentation de sensibilité est notamment attribuée aux traces laissées par le passage de la douleur dans les circuits nociceptifs. Des facteurs génétiques, des antécédents de douleurs prolongées, une histoire personnelle traumatique et le stress font également partie de ces prédispositions reconnues. Ce modèle tient compte de la coexistence de facteurs physiologiques, psychologiques, sociaux, et oriente donc vers un modèle pluridimensionnel de la douleur ne pouvant répondre qu'à une prise en charge elle-même multidimensionnelle.

Ainsi, la plasticité neuronale impliquée dans la sensibilisation centrale permet d'expliquer la persistance de la douleur et ceci de manière dissociée des stimulations périphériques.

Cette sensibilisation centrale est l'une des principales hypothèses de compréhension de la fibromyalgie. Plusieurs auteurs évoquent ainsi des perturbations des processus neuroplastiques, source d'un déséquilibre des systèmes inhibiteurs et d'un mécanisme de sensibilisation [43–46]. Pour Wallace et al. [47], le déclin de l'activité inhibitrice descendante est directement corrélé à un dérèglement de la dopamine, de la sérotonine, de la noradrénaline, de l'épinéphrine et des opioïdes endogènes.

Ce même mécanisme est envisagé dans d'autres pathologies [4] comme les douleurs pelvi-périnéales, les troubles fonctionnels intestinaux, certaines formes de céphalées chroniques et plus récemment dans les symptômes persistant du COVID [48,49]. Cette composante nociplastique peut également être associée à des pathologies chroniques douloureuses où les composantes nociceptives (arthrose, rhumatisme inflammatoire) ou neuropathiques dominant



Figure 3. Dispositif Remedee Well, www.remedee.com, source Remedee Labs SA.

[50]. Elle peut évoluer même en cas de contrôle de la pathologie initiale.

L'action de neuromodulation centrale des ondes millimétriques, agissant tout particulièrement sur le système inhibiteur descendant via la voie du système opioïde endogène, mais également par son action sur les systèmes dopaminergique et sérotoninergique, représenterait donc un intérêt manifeste dans le cadre de la prise en charge des douleurs nociplastiques.

Perspectives

Face à un arsenal thérapeutique et des molécules non dénuées d'effets secondaires, la recherche de solutions non invasives et non médicamenteuses répond à un réel besoin et à une attente récurrente des patients.

L'activité physique adaptée est le traitement de première intention reconnu pour son efficacité et présentant un niveau de preuve satisfaisant dans la prise en charge des douleurs nociplastiques [51]. Sa mise en œuvre n'est pas toujours accessible et peut faire l'objet d'une certaine réticence de la part des patients [52–54].

Comme démontré dans les chapitres précédents, un traitement non médicamenteux d'action centrale, ayant un effet de neuromodulation et agissant sur la plasticité cérébrale apparaît comme une voie prometteuse. En ce sens, l'exposition locale aux ondes millimétriques à faible intensité se positionne comme une méthode pertinente. Depuis peu, la miniaturisation poussée des systèmes d'émission millimétrique rend cette approche utilisable en ambulatoire. Ce type de dispositif activable directement par le patient prend la forme d'un bracelet et est aujourd'hui commercialisé comme dispositif non médical de bien-être anti-stress et d'amélioration du sommeil (Fig. 3). Cette même solution est en cours de validation dans plusieurs essais cliniques en vue d'évaluer le potentiel de cette approche dans la prise en charge de pathologies dont la fibromyalgie [55].

Cependant, comme toutes douleurs chroniques, ces pathologies nociplastiques ont des répercussions psychosociales lourdes associées à une qualité de vie très dégradée.

Afin d'apporter un bénéfice pérenne, la prise en charge de ces patients ne peut se résumer à une approche uniquement orientée vers la physiologie et la mécanistique. Une approche globale sera un élément clé et ne pourra se limiter à l'unique usage d'un dispositif ou à l'administration d'un traitement médicamenteux. La compréhension et l'adhésion du malade à son traitement sont un point crucial, qui nécessite de l'accompagnement, tout comme la lutte contre la sédentarité et la re socialisation.

Sous couvert de validation clinique, l'utilisation des ondes millimétriques pourrait représenter un espoir dans le traitement des douleurs nociplastiques, tout particulièrement en s'insérant dans les premières phases d'un parcours patient multidisciplinaire.

Déclaration de liens d'intérêts

David Cruzier est associé fondateur de la société Remedee Labs et exerce la fonction de Directeur General.

Emilie Chipon est salariée de Remedee Labs.

Remedee labs participe au financement de recherches cliniques au CHU de Grenoble.

References

- [1] Pakhomov AG, Akyel Y, Pakhomova ON, Stuck BE, Murphy MR. Current state and implications of research on biological effects of millimeter waves: a review of the literature. *Bioelectromagnetics* 1998;19:393–413.
- [2] Perrot S, Cohen M, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede R-D. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary musculoskeletal pain. *Pain* 2019;160:77–82.
- [3] Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *The Lancet* 2021;397:2082–97.
- [4] Fitzcharles M-A, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *The Lancet* 2021;397:2098–110.
- [5] Betskii O, Lebedeva N. Low-intensity millimeter waves in Biology and Medicine. *Clinical Application of Bioelectromagnetic Medicine*. New-York, USA: Macel De-k Ker Inc; 2004.
- [6] Rojavin MA, Ziskin MC. Medical application of millimeter waves. *Qjm* 1998;91:57–66.
- [7] Usichenko TI, Edinger H, Gizhko VV, Lehmann C, Wendt M, Feyrerherd F. Low-intensity electromagnetic millimeter waves for pain therapy. *Evidence-based complementary and alternative medicine* 2006;3:201–7, 10.1093/ecam/nel012.
- [8] Ziskin MC. Millimeter waves: Acoustic and electromagnetic. *Bioelectromagnetics* 2013;34:3–14, <http://dx.doi.org/10.1002/bem.21750>.
- [9] Ziskin MC. Physiological mechanisms underlying millimeter wave therapy. *BIOELECTROMAGNETICS Current Concepts*. Springer; 2006. p. 241–51.
- [10] Alekseev SI, Radzievsky AA, Logani MK, Ziskin MC. Millimeter wave dosimetry of human skin. *Bioelectromagnetics* 2008;29:65–70, <http://dx.doi.org/10.1002/bem.20363>.
- [11] Zhadobov M, Chahat N, Sauleau R, Le Quemant C, Le Drean Y. Millimeter-wave interactions with the human body: state of knowledge and recent advances. *Int J Microw Wirel Technol* 2011;3:237–47, <http://dx.doi.org/10.1017/S1759078711000122>.
- [12] Hartwig AC. Peripheral beta-endorphin and pain modulation. *Anesthesia Progress* 1991;38:75.
- [13] Goldfarb AH, Jamurtas AZ. β -Endorphin response to exercise. *Sports Med* 1997;24:8–16.
- [14] Kubota K, Kurabayashi H, Tamura K, Kawada E, Tamura J, Shirakura T. A transient rise in plasma β -endorphin after a traditional 47°C hot-spring bath in Kusatsu-spa, Japan. *Life Sciences* 1992;51:1877–80.
- [15] Algaflly AA, George KP. The effect of cryotherapy on nerve conduction velocity, pain threshold and pain tolerance. *Br J Sports Med* 2007;41:365–9.
- [16] Gintzler AR. Endorphin-mediated increases in pain threshold during pregnancy. *Science* 1980;210:193–5.
- [17] Whipple B, Josimovich JB, Komisaruk BR. Sensory thresholds during the antepartum, intrapartum and postpartum periods. *Int J Nurs Stud* 1990;27:213–21.
- [18] Kaada B, Torsteinbø O. Increase of plasma beta-endorphins in connective tissue massage. *General Pharmacol* 1989;20:487–9.
- [19] Bach FW, Yaksh TL. Release of β -endorphin immunoreactivity into ventriculo-cisternal perfusate by lumbar intrathecal capsaicin in the rat. *Brain Res* 1995;701:192–200.
- [20] Jones VM, Moore KA, Peterson DM. Capsaicin 8 % topical patch (Qutenza)—a review of the evidence. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2011;25:32–41.
- [21] Vance CG, Dailey DL, Rakel BA, Sluka KA, Using TENS. for pain control: the state of the evidence. *Pain Management* 2014;4:197–209.
- [22] Alekseev SI, Gordienko OV, Radzievsky AA, Ziskin MC. Millimeter wave effects on electrical responses of the sural nerve in vivo. *Bioelectromagnetics* 2009, <http://dx.doi.org/10.1002/bem.20547>.
- [23] Radzievsky AA, Rojavin MA, Cowan A, Alekseev SI, Ziskin MC. Peripheral neural system involvement in hypoalgesic effect of electromagnetic millimeter waves. *Life Sciences* 2001;68:1143–51.
- [24] Radzievsky AA, Gordienko OV, Alekseev S, Szabo I, Cowan A, Ziskin MC. Electromagnetic millimeter wave induced hypoalgesia: Frequency dependence and involvement of endogenous opioids. *Bioelectromagnetics* 2008;29:284–95, <http://dx.doi.org/10.1002/bem.20389>.
- [25] Rojavin MA, Cowan A, Radzievsky AA, Ziskin MC. Antipruritic effect of millimeter waves in mice: evidence for opioid involvement. *Life Sciences* 1998;63:PL251–7.
- [26] Radzievsky AA, Rojavin MA, Cowan A, Alekseev SI, Ziskin MC. Hypoalgesic effect of millimeter waves in mice: Dependence on the site of exposure. *Life Sciences* 2000;66:2101–11.
- [27] Anton E, Aurel S, Gabriela S, Ciobica A, Bruma Si, Anton C. The involvement of cutaneous receptors in the biological effects of electromagnetic millimeter waves. *Arch Biol Sci* 2014;66:1575–80, <http://dx.doi.org/10.2298/ABS1404575A>.
- [28] Romanenko S, Siegel PH, Wagenaar DA, Pikov V. Effects of millimeter wave irradiation and equivalent thermal heating on the activity of individual neurons in the leech ganglion. *J Neurophysiol* 2014;112:2423–31, <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00357.2014>.
- [29] Shapiro MG, Priest MF, Siegel PH, Bezanilla F. Thermal mechanisms of millimeter wave stimulation of excitable cells. *Biophysical Journal* 2013;104:2622–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpj.2013.05.014>.
- [30] Chuyan EN, Makhonina MM, Zayachnikova TV. Effects of the blockade of the system of opioid peptides on changes in emotional/behavioral reactions of rats induced by the action of extrahigh-frequency electromagnetic radiation in the norm and under conditions of hypokinetic stress. *Neurophysiology* 2006;38:45–52.
- [31] Chuyan EN, Dzheldubayeva É. Roles of different neurochemical systems in mechanisms underlying the antinociceptive effect of extrahigh-frequency electromagnetic radiation. *Neurophysiology* 2007;39:147–55.

- [32] Gura YV, Bagatskaya YV. Analgesic effects of preliminary microwave irradiation of an acupuncture point on visceral pain in mice. *Neurophysiology* 2012;1–6.
- [33] Gura YeV, Bagatskaya YeV. Role of the serotonergic system in suppression of visceral pain induced in mice by preliminary microwave irradiation of an acupuncture point. *Neurophysiology* 2015;47:238–43, <http://dx.doi.org/10.1007/s11062-015-9527-9>.
- [34] Nesin E. Suppression of synthesis of serotonin: Effect on antinociception induced by microwave irradiation and analgesic remedies. *Neurophysiology* 2006;38:427–8.
- [35] Radziewsky A, Gordiienko O, Cowan A, Alekseev SI, Ziskin MC. Millimeter-wave-induced hypoalgesia in mice: dependence on type of experimental pain. *IEEE Transactions on Plasma Science* 2004;32:1634–43.
- [36] Radziewsky AA, Rojavin MA, Cowan A, Ziskin MC. Suppression of pain sensation caused by millimeter waves: a double-blinded, cross-over, prospective human volunteer study. *Anesthesia & Analgesia* 1999;88:836–40.
- [37] Partyła T, Hacker H, Edinger H, Leutzow B, Lange J, Usichenko T. Remote effects of electromagnetic millimeter waves on experimentally induced cold pain: a double-blinded crossover investigation in healthy volunteers. *Anesthesia & Analgesia* 2017;124:980–5, <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000001657>.
- [38] Moazezi Z, Hojjati SMM, Ayrapetyan S. Low-intensity millimeter wave as a potential tool in treatment of diabetic sensorymotor polyneuropathy. *Int Dent Med Disord* 2008;1:50–5.
- [39] Usichenko TI, Herget HF. Treatment of chronic pain with millimetre wave therapy (MWT) in patients with diffuse connective tissue diseases: a pilot case series study. *Eur J Pain* 2003;7:289–94, [http://dx.doi.org/10.1016/S1090-3801\(02\)00125-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1090-3801(02)00125-8).
- [40] Usichenko TI, Ivashkivsky OI, Gizhko VV. Treatment of rheumatoid arthritis with electromagnetic millimeter waves applied to acupuncture points - a randomized double blind clinical study. *Acupuncture & Electro-Therapeutics Research* 2003;28:11–8, <http://dx.doi.org/10.3727/036012903815901723>.
- [41] Mokaddem Y, Melin N, Bensadon M, Dubois J, Rey G. Traduction française de la 11e révision de la Classification internationale des maladies (CIM-11). *Rev Epidémiol Santé Publique* 2020;68:538.
- [42] Allaz A-F, Suter M. De l'activation des nocicepteurs à la douleur centrale: un changement de paradigme. *Rev Med Suisse* 2021;17:1191–2.
- [43] Harte SE, Harris RE, Clauw DJ. The neurobiology of central sensitization. *J Appl Biobehav Res* 2018;23:e12137.
- [44] Cardinal TM, Antunes LC, Brietzke AP, Parizotti CS, Carvalho F, De Souza A, et al. Differential neuroplastic changes in fibromyalgia and depression indexed by up-regulation of motor cortex inhibition and disinhibition of the descending pain system: an exploratory study. *Front Human Neurosci* 2019;13:138.
- [45] Mezhov V, Guymier E, Littlejohn G. Central sensitivity and fibromyalgia. *Intern Med J* 2021;51:1990–8.
- [46] Nijs J, George SZ, Clauw DJ, Fernández-de-las-Peñas C, Kosek E, Ickmans K, et al. Central sensitisation in chronic pain conditions: latest discoveries and their potential for precision medicine. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e383–92.
- [47] Wallace DJ, Gotto J. Hypothesis: bipolar illness with complaints of chronic musculoskeletal pain is a form of pseudofibromyalgia. Elsevier; 2008. p. 256–9, vol. 37.
- [48] Clauw DJ, Häuser W, Cohen SP, Fitzcharles M-A. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain* 2020;161:1694.
- [49] Fernández-de-Las-Peñas C, Herrero-Montes M, Cancela-Cilleruelo I, Rodríguez-Jiménez J, Parás-Bravo P, Varol U, et al. Understanding sensitization, cognitive and neuropathic associated mechanisms behind post-COVID Pain: a network analysis. *Diagnostics* 2022;12:1538.
- [50] Trouvin A-P, Perrot S. New concepts of pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2019;33:101415.
- [51] Ferro Moura Franco K, Lenoir D, dos Santos Franco YR, Jandre Reis FJ, Nunes Cabral CM, Meeus M. Prescription of exercises for the treatment of chronic pain along the continuum of nociceptive pain: A systematic review with meta-analysis. *Eur J Pain* 2021;25:51–70.
- [52] Baillet A, Soulard J, Gastaldi R, Baillieux S. Activité physique au cours des rhumatismes inflammatoires. *Rev Rhumatisme Monographies* 2021;88:187–93.
- [53] Favre C, Cedraschi C. La psychothérapie cognitive dans le traitement de la douleur chronique. *Médecine et Hygiène* 2003;1358–63.
- [54] Tekaya AB, Abbes M, Athimni S, Selma B, Olfa S, Tekaya R, et al. Activité physique dans la polyarthrite rhumatoïde: peurs et croyances. *Rev Med Intern* 2020;41:A198.
- [55] Chipon E, Bosson J-L, Minier L, Dumolard A, Vilotitch A, Crouzier D, et al. A drug free solution for improving the quality of life of fibromyalgia patients (Fibrepik): study protocol of a multicenter, randomized, controlled effectiveness trial. *Trials* 2022, <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-022-06693-z>. Under press.