



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Douleur et immunité*

Xavier Guillot^{a,b,*}, Luca Semerano^{a,b}, Patrice Decker^{a,c},
Géraldine Falgarone^{a,b}, Marie-Christophe Boissier^{a,b}

^a Sorbonne Paris-Cité, université Paris-13, EA4222, Li2P, 93000 Bobigny, France

^b Service de rhumatologie, hôpital Avicenne, AP-HP, 125, rue de Stalingrad, 93009 Bobigny cedex, France

^c Inserm, université Paris-13, EA4222, Li2P, 93000 Bobigny, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 20 septembre 2011

Disponible sur Internet le 17 novembre

2011

Mots clés :

Nocicepteurs

Douleur neuropathique

Allodynie

TLR

IL-1 β

TNF- α

Résolvines

Synapse neuro-immune

RÉSUMÉ

La douleur chronique neuropathique et inflammatoire représente un problème de santé publique majeur. Elle résulte d'une sensibilisation périphérique, puis centrale des nocicepteurs mettant en jeu des interactions neuro-immunes entre neurones, cellules gliales (microglie et astrocytes) et cellules immunitaires. Ces interactions peuvent avoir des effets aggravants ou bénéfiques sur la douleur et l'inflammation qui s'équilibrent à l'état physiologique. En cas de stimulus plus intense ou prolongé, certains profils d'activation microgliale, puis astrocytaire dans la corne dorsale, jouent un rôle majeur dans la plasticité neuronale et la transition vers la douleur chronique. La compréhension croissante de ces interactions entre les systèmes nerveux et immunitaire permet d'envisager de nombreuses cibles thérapeutiques potentielles, par inhibition ciblée ou orientation de la réaction neuro-immune vers son versant anti-inflammatoire et antalgique.

© 2011 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

La prise en charge de la douleur chronique représente un enjeu majeur en matière de santé publique, mais ses mécanismes sont encore imparfaitement connus [1,2]. La douleur aiguë nociceptive résulte de l'activation par des stimuli intenses ou nocifs de neurones sensitifs spécialisés (nocicepteurs A δ et C) à seuil d'activation élevé, du transfert de potentiels d'action à la moelle épinière, puis de signaux de danger au cerveau. Par opposition, la douleur neuropathique, à rapprocher de la notion de douleur chronique fait suite à une lésion nerveuse centrale ou périphérique d'origine traumatique, inflammatoire ou dysmétabolique et survient de manière plus retardée en l'absence de stimulus, suite à une sensibilisation des nocicepteurs abaissant leur seuil d'activation. La douleur s'autonomise et perd alors ses fonctions adaptative et favorable à la récupération tissulaire. Son équivalent animal est l'hypersensibilité douloureuse comportementale prolongée. Elle met en jeu une intégration centrale et implique non seulement des voies neuronales, mais également les cellules de Schwann, les cellules satellites dans les ganglions spinaux, des acteurs de l'immunité innée et adaptative du système nerveux périphérique et central et aboutit à

l'activation neuro-immune de la microglie et les astrocytes spinaux. Cette douleur neuropathique se manifeste par l'hypersensibilité douloureuse à la chaleur et de manière plus caractéristique par l'allodynie mécanique, qui est une réponse douloureuse inadaptée à un stimulus normalement non pathologique se répandant aux tissus adjacents, voire controlatéraux non blessés. Les cellules immunitaires, outre leur rôle dans l'inflammation et son contrôle, initient également la sensibilisation des nocicepteurs périphériques et participent à l'intégration centrale du message douloureux en agissant sur la plasticité synaptique spinale. Elles produisent des molécules analgésiques (peptides opioïdes...), anti-inflammatoires, ou des molécules lipidiques favorisant la résolution de la réaction douloureuse [3]. Par la sécrétion de médiateurs de l'inflammation et l'interaction avec certains neurotransmetteurs et leurs récepteurs, les cellules immunitaires, les cellules gliales et les neurones forment ainsi un réseau intégré qui coordonne les réponses immunes et modulent l'excitabilité des voies de la douleur, avec de nombreuses cibles thérapeutiques potentielles notamment pour la douleur chronique [4]. Ce texte est centré sur les aspects physiopathologiques, les développements thérapeutiques étant résumé en deux tableaux (Tableaux 1 et 2).

2. Inflammation et sensibilisation des nocicepteurs périphériques

Des interactions synergiques neuro-immunes, au cours desquelles de multiples médiateurs solubles peuvent amplifier la

* Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* ([doi:10.1016/j.jbspin.2011.10.008](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.10.008)).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : xavier.guillot@yahoo.fr (X. Guillot).

Tableau 1

Cibles thérapeutiques – stimulation des mécanismes naturels anti-inflammation et douleur.

Cellule	Cible fonction	Effet	Médicaments/essais thérapeutiques	Références
Leucocytes, kératinocytes, synoviale de PR/arrose (LT, macrophages, fibroblasts)	Synthèse d'opioïdes (β -endorphine) déclenchée par chimiokines (CX3CL1, CX3CL2)/récepteur à l'endotheline (kératinocytes)	Inhibe la production d'IL-6 et d'IL-8 synoviales Réduit les symptômes de l'arthrite au collagène (CIA)		[39]
Monocytes Cellules Th2 Glié activée	Sécrétion d'IL-10 et d'IL-4	Inhibe la douleur neuropathique dans les modèles mutins (constriction nerf sciatique) Survie neuronale	ADN plasmidique codant pour IL-10 encapsulé dans une microparticule de PGLA (injection intrathécale)	[40]
Cellules immunitaires (LT, macrophages) et gliales	Récepteurs canabinoïdes CB1 et CB2	Inhibent le chimiotactisme, la voie des MAP kinases, et donc la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires Diminuent la douleur spontanée (modèles animaux de lésion nerveuse périphérique)	Agonistes sélectifs de CB2	[41]
Microglie, macrophages	Récepteur purinergique (stimulé par l'ATP) P2RX7	Libération de TNF- α neuroprotecteur vis-à-vis du glutamate Inhibe la mort cellulaire excito-toxique Résolution de l'inflammation		[42]
Macrophages Cellules gliales	Phagocytose induite par l'activation des TLR SOCS-3	Clairance cellules apoptotiques Inhibe sécrétion cytokines pro-inflammatoires		[21–32]
PNN, cellules endothéliales, cellules immunitaires activées	Médiateurs lipidiques pro-résolution : Résolvines, Lipoxines, neuroprotectines	RvE1 : arthrite à l'adjuvant : diminution infiltrat intra-articulaire de PnN, gonflement articulaire, expression cytokines et chimiokines pro-inflammatoires, imbibé l'effet du TNF- α sur récepteurs TRPV I et NMD A, l'effet du TNF- α sur les neurones de la corne dorsale via l'inhibition de ERK RvD1 : imbibé la production d'IL-1 β dans la microglie RvD2 : diminue la migration des PNN en inhibant les interactions leucocyte/endothélium <i>in vivo</i> Respect des fonctions protectrices et adaptatives de l'inflammation (risque infectieux non augmenté) Ne modifient pas le seuil douloureux basal		[43]
Astrocites	Transporteurs du glutamate : GLT-1 et G LAST	Clairance du glutamate		[44]
				[30]

réponse et augmenter le recrutement de cellules immunitaires, facilitent la sensibilisation douloureuse et l'émergence d'un état de douleur chronique (Fig. 1). Des médiateurs vaso-actifs comprenant le *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), la substance P, la bradykinine et le NO sont libérés par les axones lésés, causant un œdème et une hyperhémie. Ces modifications vasculaires permettent l'invasion par des cellules immunitaires circulantes. Les voies de signalisation entre neurones sensitifs primitifs, cellules de Schwann et cellules immunitaires sont très intriquées et forment un réseau complexe mettant en jeu de nombreuses cytokines (pro- et anti-inflammatoires), prostaglandines et chimiokines.

2.1. Inflammation et mise en jeu de l'immunité innée

Après une blessure, l'inflammation est déclenchée en partie par les *toll-like receptors* (TLR), récepteurs de l'immunité innée qui reconnaissent et lient des agents pathogènes du « non-soi » ou des molécules endogènes issues de cellules endommagées. Les TLR sont exprimés par des cellules immunitaires (monocytes, macrophages, cellules dendritiques, neutrophiles) et certaines cellules apparentées comme les kératinocytes. Leur ligation entraîne une activation de la voie de signalisation NF- κ B et la libération de cytokines pro-inflammatoires [5].

2.2. Les mastocytes

La dégranulation des mastocytes nécessite une interaction cellulaire directe avec les terminaisons nerveuses périphériques, via la N-cadherine, molécule d'adhésion calcium-dépendante pouvant être clivée par la métalloprotéinase MT5-MMP des nocicepteurs peptidergiques du *dorsal root ganglion* (DRG ou ganglion spinal). L'absence d'hyperalgie thermique inflammatoire chez des souris déficientes dans le gène *MT5-MMP* dans le modèle d'arthrite à l'adjuvant montre que ce mécanisme joue un rôle essentiel dans la douleur inflammatoire et l'établissement de synapses dermiques neuro-immunes [6]. Parmi les produits issus de la dégranulation des mastocytes, l'histamine et la bradykinine jouent un rôle important dans l'activation des nocicepteurs [7,8].

2.3. Les macrophages

Les macrophages (résidents ou issus des monocytes circulants) ont un rôle prédominant dans la réaction inflammatoire initiale faisant suite à la lésion d'un nerf périphérique. Leur nombre augmente sur le site d'une lésion nerveuse, et est corrélé avec le développement de l'allodynie mécanique. Le recrutement et l'activation des macrophages sont orchestrés par l'interaction des chimiokines CCL-2 et 3 avec leurs récepteurs CCR2, CCR1 et CCR5. Ainsi,

Tableau 2

Cibles thérapeutiques – inhibition des mécanismes pro-inflammation et douleur.

Cellule	Cible/fonction	Effet	Médicaments/essais thérapeutiques	Références
Cellules microgliales	TLR4	Contrôle la sécrétion cytokinique pro-inflammatoire et la phagocytose Inhibition du TLR4 dans les modèles animaux de douleur neuropathique : inhibe la douleur neuropathique liée à une lésion du nerf sciatique, inhibe l'activation gliale par les opioïdes, limitant les risques de tolérance et d'effets indésirables respiratoires	Antagonisation du TLR4	[23] [25]
	Récepteurs purinergiques (stimules par l'ATP) P2RX4	Mort cellulaire Inhibition de P2RX4 : diminue l'allodynie mécanique après une lésion nerveuse	Inhibition du récepteur P2RX4	[42–45]
	P2RX2, P2RX3, P2RX7	Inhibition de P2RX2, P2RX3, P2RX7 : diminue la réponse des neurones sensitifs primaires, la libération de cytokines pro-inflammatoires et l'hypersensibilité mécanique post-lésion nerveuse Limite : n'agit pas sur l'hypersensibilité douloureuse post-lésion nerveuse	Inhibiteurs sélectifs des hétéro-multimères P2RX2-P2RX3, de P2RX3, de P2RX7	[46,47]
	Inhibition MMP, iNOS microgliale, phosphorylation de la MAP-kinase p38, nécrose et apoptose neuronales Inhibition du métabolisme glial	Diminution sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et de la douleur neuropathique dans les modèles animaux	Minocycline	[48]
	Inhibition de la phosphodiésterase	Inhibe douleur récente et hypersensibilité établie Potentialise l'effet des opiacés chez le rat	Fluorocitrate MAC-1-saporine, Tétriflunomide	[49] [50]
	MAP kinase (p38, JNK, ERK) responsables de l'activation gliale	Inhibition de la MAP-kinase p38 (sous-unité fil : inhibe l'allodynie, les synthèses d'IL-1, IL-6, TNF-gliales dans le cordon spinal et la potentialisation des courants AMP A/NMD A dans des coupes spinales Inhibition de JNK-1 : inhibe l'allodynie mécanique ipsi- et contralatérale et la douleur chronique inflammatoire dans l'arthrite à l'adjuvant	Propentofylline AV4 II (ibudilast) : phase II	[21–28]
	Glutamine synthétase astrocytaire	Inhibiteur de JNK-1 Astrocytaire : D-JNK-1		[51]
Astocytes				
Macrophages, PNN, cellules de Schwann	Inhibition des cytokines pro-inflammatoires IL-15, endotheline	Sensibilisation noncépteur		[52]
Macrophages, PnN, cellules gliales, cellules de Schwann	IL-6 TNF- α IL-1 β	Inhibition : effet sur l'allodynie mécanique (modèles murins de douleur neuropathique centrale et périphérique) Inhibition : effet sur l'hyperalgie inflammatoire liée à l'injection de cristaux d'urate (cheville de souris) et dans la goutte Inhibition : soulage la douleur et l'inflammation liées à l'injection de C5a dans des coussinets de rat, inhibe le recrutement des PNN et la douleur dans l'arthrite au zymosan Mais pas d'effet sur l'inflammation synoviale dans la PR (sans précision concernant la douleur)	Transfert génique (fragment soluble TNF- α RI + vecteur viral) dans le DRG Rilonacept (Arcalyst $^{\circledR}$) : protéine de fusion domaine extracellulaire + protéine accessoire du récepteur humain à l'IL-1 PMX53 (antagoniste du récepteur au C5a)	[53][54,55]
PNN Neurones du DRG	Récepteur du C5 (C5aR)	Douleur (gonarthrose)		[11]
Cellules de Schwann Mastocytes	NGF	Inhibition : diminue l'hyperalgie dans les modèles d'arthrite au collagène et au zymosan	Tanezumab : anticorps anti-NGF – phase II ; essais de phase III en cours Vaccination : NGF murin recombinant + particule virale	[57] [58]
	Récepteur TRKA du NGF	Modèles murins de douleur inflammatoire et neuropathique	Anticorps anti-TrkA	[59]
	Canaux ionotropes calciques : Blocage de TRPA-1 Blocage de TRPV-1	Blocage : diminution de la douleur induite par le TNF- dans l'arthrite à l'adjuvant	AP-18 (injection locale) SB-366791 (injection intrathécale)	[60] [18]

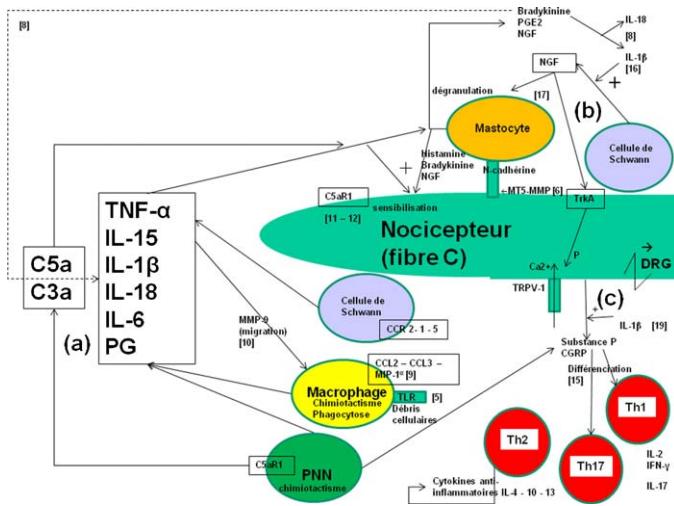


Fig. 1. Sensibilisation périphérique des nocicepteurs.

(a) Après une lésion tissulaire, les mastocytes et macrophages sont recrutés et activés, libérant des cytokines pro-inflammatoires, des chimiomokines, des effecteurs de la cascade du complément (C3a et C5a) et des vasodilatateurs (amines vasoactives, bradykinine) participant ainsi à la sensibilisation des nocicepteurs périphériques par des interactions cellulaires directes et indirectes. L'excitabilité des nocicepteurs peut être augmentée par la bradykinine, l'histamine, les neuropeptides, le glutamate, la sérotonine, la substance P, les prostaglandines, les protons, l'ion K⁺, l'ATP, les cytokines pro-inflammatoires (notamment IL-15, TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-18, IL-12) et le NGF produits à l'occasion d'une lésion tissulaire, d'un stress métabolique ou d'une inflammation. Le TNF-α libéré par les cellules de Schwann induit MMP9 (tout comme l'IL-15) qui favorise la migration des macrophages vers le site lésé, par une rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) [10] ; (b) : lors de l'inflammation, le NGF est sécrété par de nombreux types cellulaires et favorise via la fixation à son récepteur (TrkA) la phosphorylation du *transient receptor potential vanilloid receptor 1* (TRPV1), un canal ionique qui joue un rôle important dans l'hyperalgie. Il stimulate également la libération de médiateurs inflammatoires par dégranulation des mastocytes (bradykinine, histamine, PGE2, NGF), activant et sensibilisant ainsi les nocicepteurs de manière directe et indirecte selon une boucle activatrice [17]. L'IL-1β régule également l'augmentation de synthèse de NGF par les cellules de Schwann [16]. La production de bradykinine par le mastocyte induit une sécrétion de TNF-α, qui déclenche deux voies nociceptives : la voie de l'IL-1β et des prostanoïdes et celle des chimiokines CXC (CINC-1/IL-18) qui provoque la libération d'aminés du système sympathique [8] ; (c) : les neurones afférents primaires génèrent des impulsions qui se propagent aux terminaisons nerveuses voisines et entraînent la libération de neuropeptides vaso-actifs (substance P et calcitonin gene-related peptide [CGRP]), réalisant une inflammation neurogénique qui agit sur le recrutement des PNN et sur la dégranulation des mastocytes. L'IL-1 peut aussi se lier aux terminaisons nerveuses et induire la libération de substance P. L'endopeptidase neutre limite cette inflammation neurogénique en dégradant la substance P et le CGRP [19]. La substance P peut par ailleurs favoriser une différenciation de LT CD4+ mémoires humains en cellules Th17 ou Th1/Th17 [15].

l'expression de la chimiokine *Macrophage Inflammatory Protein-1α* (MIP-1α) et de ses récepteurs CCR1 et CCR5 est augmentée dans les macrophages et cellules de Schwann après ligature partielle du nerf sciatique, ce qui contribue au développement de la douleur neuropathique [9]. Outre leur rôle de sensibilisation des nocicepteurs, certaines cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF-α et l'IL-15 permettent le recrutement des macrophages après une lésion nerveuse [10]. Après leur recrutement et leur activation, les macrophages contribuent à la sensibilisation des nocicepteurs en libérant des médiateurs solubles. La phagocytose des axones en dégénérescence et des débris de myéline permet une réorganisation des cellules de Schwann et une régénération des axones lésés.

2.4. La cascade du complément

Le complément joue également un rôle important dans l'hyperalgie inflammatoire et la douleur neuropathique. L'injection de C5a et de C3a dans des coussinets de rats ou de souris induit

un comportement d'hyperalgie par attraction chimiotactique et stimulation des polynucléaires neutrophiles (PNN), porteurs du récepteur C5aR1 (effet indirect). Le C5a sensibilise les fibres C à une stimulation thermique chez la souris, et l'ARN messager du récepteur au C5a est exprimé par les neurones du DRG, suggérant une possible action directe sur les nocicepteurs [11,12].

2.5. Les polynucléaires neutrophiles

Les PNN participent très précocement à la réponse immune à une lésion nerveuse. La migration des PNN est associée à la douleur inflammatoire, et l'hyperalgie induite par le C5a est réduite chez les rats déplétés en PNN [11]. Bien que l'infiltration par les PNN soit limitée au voisinage immédiat du site lésé, et de courte durée, ils libèrent des cytokines, des espèces réactives de l'oxygène et des molécules chimiotactiques comme la *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1).

2.6. Les lymphocytes T (LT)

Ils contribuent également à la sensibilisation des nocicepteurs périphériques. Les LT infiltrent le nerf sciatique et le DRG après une lésion nerveuse. Chez les rats dépourvus de LT, l'hyperalgie et l'allodynie induites par les lésions nerveuses sont diminuées, voire abolies. Par ailleurs, la concentration d'IL-17 est augmentée dans le cordon spinal des rats après lésion nerveuse [13]. Les cellules Th1 favorisent la douleur neuropathique comportementale en libérant des cytokines pro-inflammatoires (IL-2 et interféron-γ (IFN-γ)) tandis que les cellules Th2 l'inhibent en libérant des cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10 et IL-13) [14]. Certains neuropeptides (substance P, bradykinine, CGRP) ont une influence sur les cellules immunitaires. Ainsi, la substance P a une expression accrue dans le liquide synovial de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) et des effets stimulants et pro-inflammatoires sur de nombreuses cellules immunitaires, via son récepteur *neurokinin-1 receptor* (NK-1R) [15].

2.7. Rôles des neurones et cellules de Schwann

Les cellules immunitaires interagissent avec les neurones et cellules de Schwann lésés. Ces dernières sécrètent des médiateurs tels que le *nerve growth factor* (NGF) [16] qui favorisent la croissance et la remyélinisation axonales, stimulent les récepteurs et canaux ioniques neuronaux voltage-dépendants, notamment de type TRP de manière directe et indirecte via la dégranulation des mastocytes [17]. Des expériences sur des souris déficientes dans le gène du *transient receptor potential vanilloid receptor-1* (TRPV1) ont montré que cette protéine joue par ailleurs un rôle central important dans l'hyperalgie thermique bilatérale au TNF-α, le *transient receptor potential ankyrin-1* (TRPA1) jouant lui un rôle périphérique clé dans l'hypersensibilité mécanique induite par le TNF-α dans l'arthrite à l'adjuvant [18]. Les cellules de Schwann (et microgliales satellites), ainsi que certains neurones sensitifs, expriment des récepteurs aux chimiokines. Les cellules de Schwann produisent des facteurs neurotrophiques, des prostaglandines et des cytokines. La cascade cytokinique pro-inflammatoire contribue aux lésions axonales, mais module également l'activité et la sensibilité des nocicepteurs [19]. L'activation des récepteurs du TNF des neurones sensitifs et le recrutement des *TNF receptor-associated factors* (TRAFs), protéines adaptatrices intracellulaires, entraîne la phosphorylation de la *mitogen-activated protein kinase p38* (MAP kinase p38) et de la *Jun N-terminal kinase* (JNK), activant les facteurs de transcription NFκB et Jun [20]. Cette signalisation induite par le TNF dans les neurones sensitifs agit en retour sur les cellules immunitaires, en induisant la libération de protéases et en régulant positivement des molécules d'adhérence, favorisant ainsi

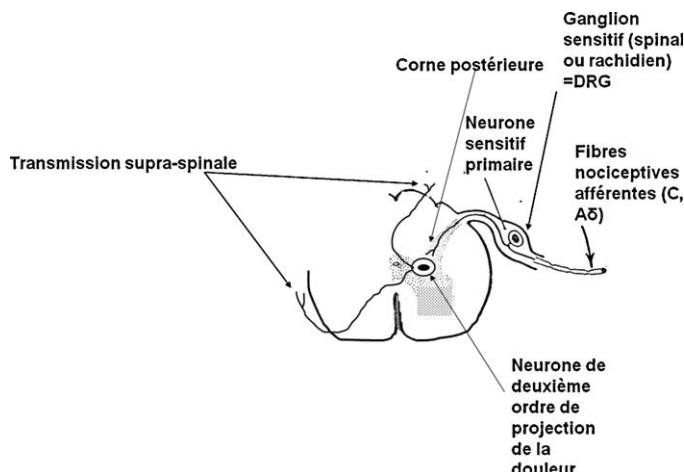


Fig. 2. Voies neuronales de transmission du signal douloureux [21].

Coupe transversale du cordon spinal et du ganglion spinal (DRG) : le DRG contient des neurones sensitifs pseudo-unipolaires, qui donnent naissance à un seul axone qui se divise en deux, l'un se projetant vers la périphérie, l'autre vers la corne dorsale du cordon spinal, où il fait synapse avec les interneurones nociceptifs et les neurones de second ordre de projection de la douleur. L'information douloureuse, après intégration dans la corne dorsale, est ensuite transmise vers des cibles supra-spinales.

l'invasion macrophagique et la production par ceux-ci de cytokines pro-inflammatoires. Ces interactions entre cellules des systèmes immunitaire et nerveux périphérique favorisent la survie et la croissance axonales, mais déclenchent également la transition vers la douleur chronique, qui résultera ensuite d'une intégration de complexité croissante dans le DRG, le cordon spinal puis l'ensemble du SNC (moelle épinière, puis cerveau).

3. Intégration de l'information douloureuse

3.1. Voies neuronales

L'inflammation périphérique induit une sensibilisation centrale persistante caractérisée par l'allodynie mécanique et l'hyperalgie à la chaleur (Fig. 2). Les DRG sont des regroupements de neurones sensitifs primaires du système somatosensoriel périphérique. Ces ganglions sont adjacents au cordon spinal et envoient des axones vers la corne dorsale du cordon spinal. Les corps cellulaires des neurones y sont entourés de petites cellules gliales satellites interconnectées par un réseau de *GAP-junctions*, avec de nombreuses interactions paracrinées. En cas de stimulation nociceptive intense et/ou prolongée, des quantités suffisantes de substance P et de glutamate sont libérées pour induire une dépolarisation prolongée des neurones de deuxième ordre du cordon spinal, entraînant l'activation des canaux calciques NMDA neuronaux, la libération de NO et de prostaglandines induisant une hyperexcitabilité et la libération de quantités exagérées de neurotransmetteurs, ce qui amplifie le message douloureux. Ceci favorise la sensibilisation douloureuse, et la transition vers la douleur chronique.

3.2. Activation de la microglie centrale et des astrocytes

Les cellules gliales (astrocytes et microglie) modulent le fonctionnement synaptique et l'excitabilité des neurones, et peuvent jouer un rôle pathologique et/ou neuroprotecteur dans la douleur chronique [21] (Fig. 3). L'activation de la microglie spinale domine la réponse gliale précoce dans le SNC suite à une lésion nerveuse périphérique, puis les astrocytes sont activés et prolifèrent. Les cellules gliales centrales sont activées dans de nombreux processus douloureux en réponse à une lésion périphérique, et

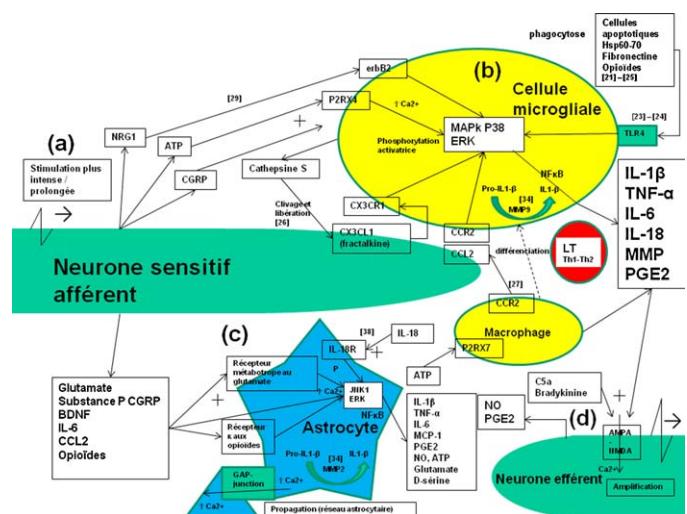


Fig. 3. Intégration centrale du message douloureux : synapse neuro-immune.

(a) Lors de l'arrivée d'une impulsion nerveuse, des médiateurs neuronaux et immunitaires tels que le glutamate, l'ATP, la substance P, le CGRP, le *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), l'IL-6 et le CCL2 sont libérés des terminaisons afférentes primaires dans le cordon spinal. Ils agissent sur des récepteurs situés sur les terminaisons nerveuses post-synaptiques, la microglie et les astrocytes pour moduler l'activité gliale. La neuréguline-1 (NRG-1), facteur de croissance et de différenciation libéré par la terminaison nerveuse afférente primaire, se lie à son récepteur de type tyrosine-kinase erbB2 exprimé sur les cellules microgliales, entraînant l'activation de ces dernières, la libération de cytokines pro-inflammatoires dont l'IL-1 β et une action chimiotactique [29]. La libération de CGRP par les neurones sensitifs induit la production d'IL-1 β dans les cellules gliales, provoquant dans ces dernières une production accrue de prostaglandine E2 (PGE2) par la voie de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) ; (b) : les cellules gliales expriment des TLR qui une fois activés induisent la libération de cytokines pro-inflammatoires et la phagocytose [23,24]. La microglie exprime surtout TLR2 et TLR4 dont l'activation peut induire la libération d'IL-1 β , TNF- α , IL-6. Les cellules gliales ont par ailleurs une fonction de phagocytose et d'élimination des débris. Les TLR microgliaux pourraient être activés en partie par des débris cellulaires ou issus de neurones en apoptose comme la fibronectine ou les *heat-shock proteins* (Hsp) 60 et 70. La chimiokine CX3CL1 peut être clivée de la membrane neuronale par la cathepsine S (protéase) produite par les cellules microgliales ou par certaines MMP suite à la lésion d'un nerf périphérique ou une activation neuronale. CX3CL1 ainsi libérée se fixe sur son récepteur CX3CR1 exprimé sur la membrane des cellules microgliales, entraînant la phosphorylation de la MAPK p38 dans ces cellules [26]. L'expression neuronale de CCL2 déclenche l'activation des astrocytes et de la microglie, qui expriment CCR2. La phosphorylation activatrice de la MAPK p38 ou de ERK dans la cellule gliale peut être induite par une augmentation du calcium intracellulaire suite à la ligation du récepteur purinergique P2RX4, au clivage de la pro-IL-1 β par la métalloprotéinase-9 (MMP9) microgliale (MMP2 pour l'astrocyte) [34] ; (c) : les astrocytes peuvent être activés par la mise en jeu des récepteurs NMDA des neurones post-synaptiques, par des cytokines telles que l'IL-18, par la substance P, la CGRP, les opioïdes (via le récepteur κ), et directement par le glutamate via le récepteur métabotropique au glutamate astrocytaire, qui accroît la mobilisation du calcium intracellulaire. Cette activation astrocytaire induit plusieurs voies de signalisation intracellulaires : NF- κ B, *c-Jun N-terminal kinase-1* (JNK1), ERK et les *tissue inhibitors of metalloproteinases* (TIMPs). Ces dernières inhibent le clivage MMP-2-dépendant de la pro-IL-1 β . L'activation des astrocytes entraîne une communication inter-astrocytaire accrue par une cascade calcique à travers un réseau astrogial de *gap-junctions*, la production de cytokines telles que l'IL-1 β , l'IL-6, le TNF- α , de chimiokines comme la *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), de PGE2, de NO, d'ATP (liant P2RX4) et de glutamate (avec une action sur son homéostasie synaptique) ; (d) : l'expression neuronale de CCL2 favorise l'infiltration macrophagique [27]. Les LT infiltrent également le SNC en réponse à des signaux chimiotactiques. Les cellules Th1 favorisent la sensibilisation douloureuse, les cellules Th2 l'inhibent [13]. L'accumulation rapide de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines dans le DRG après une lésion nerveuse contribue à la sensibilisation directe des neurones sensitifs. Ces cytokines et chimiokines (ainsi que PGE2, la bradykinine, C5a et C3a) produites par les cellules gliales et immunitaires interagissent avec leurs récepteurs spécifiques sur les neurones du DRG, ce qui augmente la conductance calcique des récepteurs AMPA et NMDA et leur nombre, accroissant ainsi l'excitabilité neuronale et la transmission synaptique et amplifiant le signal afférent primaire en direction de la corne dorsale.

libèrent des médiateurs qui amplifient l'excitabilité neuronale et la réponse douloureuse. Elles réalisent l'intégration centrale de l'information douloureuse, et la plasticité gliale peut être à l'origine de la transition vers la douleur neuropathique chronique. La microglie résidente prolifère quand elle est activée, et exerce des effets pro- et anti-inflammatoires. En cas de signal douloureux persistant (inflammation chronique ou lésion nerveuse), l'activation gliale peut induire des modifications transcriptionnelles dans la corne dorsale, modifiant le fonctionnement neuronal à long terme. Les signaux d'activation sont transmis au cerveau par une activation du système immunitaire périphérique et un signal nerveux afférent, par les cellules immunitaires circulantes [13] et les cytokines. Dans plusieurs modèles animaux de douleur inflammatoire, comme l'arthrite au zymosan, on observe une activation de la glie spinale (expression augmentée de CD11b, de *glial acid fibrillary protein* [GFAP], *ionized calcium-binding adapter molecule* [Iba1]) et une hyperalgie comportementale. Cette hyperactivité gliale est adaptée sur le plan temporel et somatotopique au stimulus inflammatoire et douloureux. Trois grandes voies de signalisation médiennent le recrutement et l'activation de cellules microgliales résidentes spinales et de monocytes circulants vers la corne dorsale. Il s'agit de l'action de deux chimiokines : la fractalkine interagissant avec le récepteur CX3CR1, et CCL2 avec CCR2 [22] et de la mise en jeu des TLR [23]. Les cellules microgliales et les astrocytes sont des cellules immunocompétentes d'origine respectivement hématopoïétique et neuro-ectodermique luttant contre l'invasion de pathogènes, et capables de reconnaître, séquestrer et processer des antigènes, et d'exercer un rôle dans l'immunité innée locale. L'activation des TLR dans le SNC module la communication neurone-cellule gliale, créant une boucle auto-excitatrice. L'activation des TLR joue un rôle clé dans l'activation microgliale et le développement de la douleur neuropathique. Chez les souris *knock-out* (KO) pour TLR2 ou TLR4, l'activation microgliale et l'induction de cytokines pro-inflammatoires après lésion d'un nerf périphérique sont fortement diminuées, ces animaux montrant en outre moins de comportements de douleur neuropathique [24]. Les opioïdes peuvent activer la glie via TLR4, induisant la libération de cytokines pro-inflammatoires pouvant être à l'origine d'une perte d'efficacité antalgique et d'une tolérance, mais aussi d'une dépendance et d'effets indésirables tels que la dépression respiratoire [21–25]. De nombreuses chimiokines réalisent une signalisation activatrice du neurone vers la glie. La stimulation électrique du nerf sciatique ou de la racine dorsale de rat induit la libération de la chimiokine CX3CL1 (fractalkine), accroît l'activation microgliale (immunomarquage Iba1) dans la corne dorsale spinale et la sensibilité douloureuse. La fractalkine est une glycoprotéine transmembranaire exprimée sur les neurones sensitifs primaires et de la corne dorsale, dont un domaine soluble peut être clivé par protéolyse (les formes membranaire et soluble étant toutes deux actives). Son récepteur, CX3CR1, est exprimé par les cellules gliales. La signalisation médiée par la fractalkine entre les neurones et les cellules gliales semble contribuer au développement de la douleur neuropathique en produisant des réponses médiées par IL-1 β et IL-6 via l'activation de la microglie [26]. La ligation du CX3CR1 astrocytaire médie les stades chroniques de la douleur neuropathique. Les souris CCR2-KO ont une hypersensibilité mécanique réduite après ligation partielle du nerf sciatique. L'expression de CCR2, le récepteur de CCL2, dans le cordon spinal induit une infiltration par des macrophages [27], qui se différencient progressivement en cellules gliales. Cette activation microgliale induite par une lésion nerveuse est médiée par la phosphorylation activatrice de kinases (MAP-kinase p38, *extracellular signal-related kinase* [ERK]) [28]. Les neurones agissent également sur les cellules gliales centrales, qui expriment des récepteurs aux neurotransmetteurs et sont activées par ceux-ci [29]. Elles peuvent ainsi interagir avec la transmission synaptique.

La lésion nerveuse induit également une prolifération et une activation accrues des astrocytes dans le cordon spinal ipsilatéral. Comparée à la réponse microgliale, la prolifération astrocytaire est plus tardive, plus lente mais plus prolongée. Les astrocytes sont intimement associés aux neurones, ce qui leur permet de réguler l'activité synaptique grâce à la libération de neuromodulateurs tels que le glutamate, la D-sériste et l'ATP. Ils expriment des récepteurs ionotropes (NMDA-canaux calciques voltage-dépendants- et non-NMDA) et métabotropes (au glutamate, purinergiques, à la substance P) et sécrètent des cytokines, chimiokines et acides aminés pouvant ainsi accroître l'excitabilité de la corne dorsale et contribuer au développement de la douleur chronique [30].

3.3. Rôle central des cellules immunitaires et cytokines

3.3.1. Chimiotactisme, migration et infiltration par les cellules immunitaires

Le recrutement et l'activation microgliaux dans le DRG puis la corne dorsale s'accompagnent d'une régulation positive de molécules chémo-attractantes et d'une invasion par des LT et des macrophages apportés par la circulation sanguine après une lésion nerveuse. Ces derniers se différencient progressivement pour acquérir un phénotype microglial. Les macrophages, dérivant des monocytes circulants, et la microglie, qui représente les cellules mononucléées phagocytaires résidentes du SNC, présentent en effet de nombreuses similitudes immunologiques et fonctionnelles. Les macrophages, lymphocytes et cellules microgliales satellites participent à une activation neuro-immune des cellules gliales dans le DRG puis dans la corne dorsale du cordon spinal, favorisant l'émergence de la douleur neuropathique et chronique. Les cellules immunitaires interagissent avec les neurones et cellules gliales pour réaliser de véritables synapses neuro-immunes. Cette infiltration du SNC par les cellules immunitaires est initiée par des signaux chimiotactiques. Ainsi, C5a et CCL2 sont up-régulé dans la microglie spinale après une lésion nerveuse [31]. Les souris déficientes en CCR2 ont un moindre recrutement de PNN et de macrophages dans le DRG et ne présentent plus d'allodynie mécanique post-constriction du nerf sciatique [27]. Par ailleurs, l'infiltration de la corne dorsale par les LT et la signalisation de l'IFN- γ contribuent au développement d'une sensibilisation et d'une douleur neuropathique. Les souris déficientes en LT (ou en PNN) ne développent pas d'hypersensibilité mécanique neuropathique.

3.3.2. Effets des cytokines et chimiokines dans le SNC

Les MAP kinases microgliales peuvent être activées par IL-1 β et TNF- α , induisant par le biais de facteurs de transcription tels que NF κ B une synthèse supplémentaire d'IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10 et TGF- β , PGE2, BDNF, cathepsine S et favorisant ainsi les effets pathologiques microgliaux d'infiltration et de phagocytose dans la douleur neuropathique (Fig. 4). Le blocage des voies de signalisation médiées par l'IL-1 β ou l'IL-6 atténue les comportements de douleur neuropathique [8]. Par ailleurs, des cytokines telles que le *leukaemia inhibitory factor* (LIF) et l'IL-6 modulent la synthèse de neurotransmetteurs peptidiques et les cytokines pro-inflammatoires d'origine gliale interagissent avec les récepteurs aux acides aminés excitateurs. Les changements phénotypiques des neurones sensitifs résultant de ces actions cytokiniques modifient leur transmission synaptique vers le cordon spinal (plasticité neuro-immune spinale à l'origine de la douleur chronique). L'IL-6 induit l'activation précoce des voies de signalisation JAK/STAT3 dans la microglie spinale, contribuant ainsi au développement de la douleur neuropathique dans un modèle de lésion nerveuse chez le rat [32]. L'IL-1 β joue un rôle clé dans l'intégration centrale de la douleur, en modulant la microglie, les astrocytes et les neurones. Elle joue par ailleurs un rôle important de messager entre les neurones et les cellules gliales [33,34]. Le TNF- α est produit par les cellules immunes et

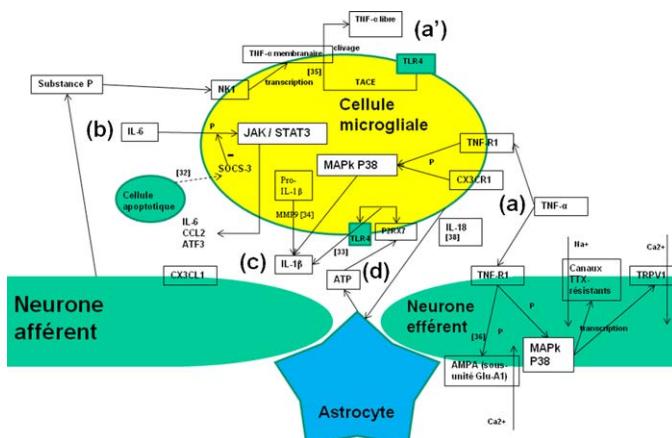


Fig. 4. Régulation neuro-immune des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6, IL-1 β) dans le système nerveux central.
(a) Le TNF- α , via la voie de signalisation impliquant le TNF-receptor 1 (TNFR1) et la MAP kinase p38, accroît la densité en canaux sodiques tétraodotoxine (TTX)-résistants des nocicepteurs dans le DRG et peut également stimuler la transcription du gène *TRPV1* codant pour un canal calcique impliqué dans la propagation et l'extension ipsi- et contralatérale de l'hypersensibilité douloureuse dans le SNC. Le TNF- α spinal favorise l'infiltration macrophagique, active la glie via la MAP kinase p38 et agit directement sur les neurones via son récepteur membranaire pour accroître la signalisation des canaux AMPA perméables au calcium via la phosphorylation de leur sous-unité Glu-A1 et leur transport vers la membrane des neurones de la corne dorsale. [36]; (a') : dans la corne dorsale, la libération de substance P par les fibres C afférentes et son interaction avec le récepteur NK1 microglial induit par un mécanisme transcriptionnel l'augmentation de l'expression du TNF- α membranaire microglial sans induire celle du gène de la *TNF- α cleaving enzyme* (TACE) qui le clive en TNF- α soluble, favorisant ainsi l'activation microgliale par des interactions cellule-cellule. En revanche, la stimulation du TLR4 microglial induit l'expression du TNF- α membranaire mais aussi de la TACE, résultant en une libération de TNF- α soluble [35]; b : la protéine *suppressor of cytokine signaling 3* (SOCS3), en empêchant la phosphorylation de STAT3, inhibe l'hyperexpression de l'IL-6, *CC chemokine ligand 2* (CCL2) et du facteur de transcription ATF3 dans le cordon spinal [32]; c : l'ATP induit la libération d'IL-1 β par la microglie dans des coupes de cordon spinal, selon un mécanisme dépendant des récepteurs purinergiques P2RX7 et du TLR4 [33]. Cette libération d'IL-1 β est aussi induite par la voie du CX3CL1 (fractalkine) et de la MAPK p38. La pro-IL-1 β est clivée par la MMP-9 dans la microglie et par la MMP-2 astrocytaire en IL-1 β , contribuant à maintenir leur état d'activation [34]; d : l'IL-1 β agit comme un messager entre la microglie et les astrocytes [38].

gliales après une lésion, participant à leur activation et à la stimulation des canaux ioniques neuronaux [35,36]. Le traitement par anti-TNF- α de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) permet dans les 24 premières heures un blocage de l'activité nociceptive dans le thalamus, le cortex somatosensoriel et le système limbique, objectivé par des techniques d'IRM fonctionnelle (*blood-oxygen level-dependant [BOLD] functional MRI*). Cet effet central est plus précoce que le blocage de l'inflammation articulaire et systémique, et pourrait expliquer la rapidité d'action souvent frappante des anti-TNF- α . Ainsi, le TNF- α , outre son rôle de cytokine pro-inflammatoire, joue également un rôle dans l'intégration centrale de la douleur dans la PR [37]. Après une lésion nerveuse spinale, l'IL-18 est up-régulée dans la microglie de même que son récepteur spécifiquement à la surface des astrocytes du cordon spinal. Cela entraîne une activation de la voie NF- κ B dans les astrocytes et le développement de comportements de douleur neuropathique chez le rat [38].

4. Perspectives et cibles thérapeutiques

La plupart des antalgiques ne sont pas suffisamment efficaces sur la douleur neuropathique, et ont des effets indésirables. Les stratégies thérapeutiques actuelles consistent à réduire l'excitabilité des neurones du système nerveux périphérique ou central en modulant l'activité de canaux ioniques ou en reproduisant de manière augmentée un mécanisme inhibiteur endogène. La

compréhension des interactions entre le système nerveux (les cellules gliales notamment) et le microenvironnement immunitaire dans ce type de douleur pourrait ouvrir la voie à des traitements plus ciblés. Des études précliniques portant essentiellement sur des modèles murins ont expérimenté plusieurs voies de modulation immunitaire et gliale, qui nécessitent encore d'être validées chez l'homme.

4.1. Stimulation des voies neuro-immunes anti-inflammatoires et antalgiques

Suite à une blessure, les cellules du système immunitaire libèrent également des facteurs qui favorisent la réparation tissulaire, suppriment l'inflammation et diminuent la douleur (mécanismes de contre-régulation) (Tableau 1). La stimulation de ces voies pourrait être plus efficace que la suppression des voies pro-inflammatoires, qui ont souvent des fonctions protectrices et réparatrices associées. Les cibles potentielles sont la synthèse d'opioïdes endogènes [39], de cytokines anti-inflammatoires (IL-10 et IL-4) [40], les récepteurs canabinoïdes CB1 et CB2 [41], les récepteurs purinergiques [42], la modulation des propriétés de phagocytose des cellules gliales [21–32], les transporteurs astrocytaires du glutamate [30].

La résolution de l'inflammation est un phénomène actif permettant un retour vers l'homéostasie. Plusieurs classes de médiateurs lipidiques sont impliquées dans ce processus, dont les résolvines. Les inhibiteurs des COX compromettent ce phénomène de résolution, qui requiert ces enzymes à l'état fonctionnel [43,44].

4.2. Inhibition des voies neuro-immunes pro-inflammatoires et algogéniques

Il s'agit essentiellement d'inhiber l'activation gliale, responsable de la transition vers la douleur chronique (inhibition de TLR4 [23–25], de récepteurs purinergiques [42–45,47], d'enzymes nécessaires au métabolisme glial [48–50]) (Tableau 2). L'inhibition des MAP-kinases gliales semble prometteuse [21,28,51] mais pourrait avoir des effets cellulaires plus larges. Le blocage ciblé des cytokines pro-inflammatoires (IL-15 [52], IL-6, TNF- α [53], IL-1 β [54–56]), du récepteur du C5a [11–57], du NGF [58–60] et des canaux calciques neuronaux TRP [18] offre également des perspectives thérapeutiques.

5. Conclusion

La douleur neuropathique a donc les caractéristiques d'une perturbation neuro-immune mettant en jeu des voies de communication réciproques entre les cellules immunitaires, gliales et les neurones pour modifier la sensibilité à la douleur et médier la transition de la douleur aiguë vers la douleur chronique.

Les cellules gliales sont au carrefour entre système immunitaire et système nerveux et jouent un rôle central dans l'intégration et la sensibilisation douloureuse, notamment de par leurs fonctions de cellules de l'immunité innée. Le rôle de l'immunité adaptative dans ces phénomènes est moins bien connu. De plus, les modèles animaux actuels sont limités par une réponse inflammatoire aiguë et une hyperalgie de courte durée, qui s'atténuent avec le temps et se prêtent donc imparfaitement à l'étude du rôle des cellules immunitaires dans la douleur chronique.

Le fait de pouvoir différencier les aspects bénéfiques (adaptatifs) et toxiques (non adaptatifs) des réponses immunitaires et gliales suite à une lésion nerveuse sera essentiel au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques plus ciblées (agonistes ou antagonistes) pour la douleur neuropathique.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Javier RM, Perrot S. Do men and women experience pain differently? What are the implications for the rheumatologist? *Joint bone Spine* 2010;77:198–200.
- [2] Demoulin C, Grosdent C, Capron L, et al. Effectiveness of a semi-intensive multidisciplinary outpatient rehabilitation program in chronic low back pain. *Joint Bone Spine* 2010;77:58–63.
- [3] Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci* 2007;10:1361–8.
- [4] Ren KE, Dubner R. Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nat Med* 2010;16:1267–76.
- [5] Trinchieri G, Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence. *Nat Rev Immunol* 2007;7:179–90.
- [6] Folgueras AR, Valdes-Sanchez T, Llano E, et al. Metalloproteinase MT5-MMP is an essential modulator of neuro-immune interactions in thermal pain stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:16451–6.
- [7] Rudick CN, Bryce PJ, Guichelaar LA, et al. Mast cell-derived histamine mediates cystis pain. *ONE PLoS* 2008;3:e2096.
- [8] Wolf G, Gabay E, Tal M, et al. Genetic impairment of interleukin-1 signaling attenuates neuropathic pain, autonomy, and spontaneous ectopic neuronal activity, following nerve injury in mice. *Pain* 2006;120:315–24.
- [9] Kiguchi N, Maeda T, Kobayashi Y, et al. Macrophage inflammatory protein-1 α mediates the development of neuropathic pain following peripheral nerve injury through interleukin-1 beta up-regulation. *Pain* 2010;149:305–15.
- [10] Shubayev VI, Angert M, Dolkas J, et al. TNF α -induced MMP-9 promotes macrophage recruitment into injured peripheral nerve. *Mol Cell Neurosci* 2006;31:407–15.
- [11] Ting E, Guerrero ATG, Cunha TM, et al. Role of complement C5a in mechanical inflammatory hypernociception: potential use of C5a receptor antagonists to control inflammatory pain. *Br J Pharmacol* 2008;153:1043–53.
- [12] Jang JH, Clark JD, Li X, et al. Nociceptive sensitization by complement C5a and C3a in mouse. *Pain* 2010;148:343–52.
- [13] Costigan M, Moss A, Latremoliere A, et al. T-cell infiltration and signaling in the adult dorsal spinal cord is a major contributor to neuropathic pain-like hypersensitivity. *J Neurosci* 2009;29:14415–22.
- [14] Moalem G, Xu K, Yu L. T lymphocytes play a role in neuropathic pain following peripheral nerve injury in rats. *Neuroscience* 2004;129:767–77.
- [15] Cunin P, Cailllon A, Corvaisier M, et al. The tachykinins substance P and Hemokinin-1 favor the generation of human memory Th17 cells by inducing IL-1 β , IL-23, and TNF-Like 1A expression by monocytes. *J Immunol* 2011;186:4175–82.
- [16] Lindholm D, Heumann R, Meyer M, et al. Interleukin-1 regulates synthesis of nerve growth factor in non-neuronal cells of rat sciatic nerve. *Nature* 1987;330:658–9.
- [17] Esper RM, Loeb JA. Rapid axoglial signaling mediated by neuregulin and neurotrophic factors. *J Neurosci* 2004;24:6218–27.
- [18] Fernandes ES, Russell FA, Spina D, et al. A distinct role for transient receptor potential Ankyrin 1, in addition to transient receptor potential Vanilloid 1, in tumor necrosis factor α -induced inflammatory hyperalgesia and Freund's complete adjuvant-induced monoarthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:819–29.
- [19] Krämer HH, He L, Lu B, et al. Increased pain and neurogenic inflammation in mice deficient of neutral endopeptidase. *Neurobiol Dis* 2009;35:177–83.
- [20] Aggarwal BB. Signaling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2003;3:745–56.
- [21] Milligan ED, Watkins LR. Pathologic and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:23–36.
- [22] White FA, Bhagoo SK, Miller RJ. Chemokines: integrators of pain and inflammation. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:834–44.
- [23] Tanga FY, Nutile-McMenamy N, DeLeo JA, et al. role of Toll-like receptor 4 in innate neuroimmunity and painful neuropathy. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102:5856–61.
- [24] Kim D, Kim MA, Cho IH, et al. A critical role of toll-like receptor 2 in nerve injury-induced spinal cord glial cell activation and pain hypersensitivity. *J Biol Chem* 2007;282:14975–83.
- [25] Hutchinson MR, Zhang Y, Brown K, et al. Non-stereoselective reversal of neuropathic pain by naloxone and naltrexone: involvement of toll-like receptor 4 (TLR4). *Eur J Neurosci* 2008;28:20–9.
- [26] Clark AK, Yip PK, Grist J, et al. Inhibition of spinal microglial cathepsin S for the reversal of neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:10655–60.
- [27] Zhang J, Shi XQ, Etcheverry S, et al. Expression of CCR2 in both resident and bone marrow-derived microglia plays a critical role in neuropathic pain. *J Neurosci* 2007;27:12396–406.
- [28] Zhuang ZY, Gerner P, Woolf CJ, et al. ERK is sequentially activated in neurons, microglia, and astrocytes by spinal nerve ligation and contributes to mechanical allodynia in this neuropathic pain model. *Pain* 2005;114:149–59.
- [29] Calvo M, Zhu N, Tsantoulas C, et al. Neuregulin-ErbB signaling promotes microglial proliferation and chemotaxis contributing to microgliosis and pain after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 2010;30:5437–50.
- [30] Nie H, Weng HR. Glutamate transporters prevent excessive activation of NMDA receptors and extrasynaptic glutamate spillover in the spinal dorsal horn. *J Neurophysiol* 2009;101:2041–51.
- [31] Griffin RS, Costigan M, Brenner GJ, et al. Complement induction in spinal cord microglia results in anaphylatoxin C5a-mediated pain hypersensitivity. *J Neurosci* 2007;27:8699–708.
- [32] Dominguez E, Mauborgne A, Mallet J, et al. SOCS3-mediated blockade of JAK/STAT3 signaling pathway reveals its major contribution to spinal cord neuroinflammation and mechanical allodynia after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 2010;30:5754–66.
- [33] Clark AK, Staniland AA, Marchand F, et al. P2X7-dependant release of interleukin-1 β and nociception in the spinal cord following lipopolysaccharide. *J Neurosci* 2010;30:573–82.
- [34] Kawasaki Y, Xu ZZ, Wang X, et al. Distinct roles of matrix metalloproteases in the early- and late-phase development of neuropathic pain. *Nat Med* 2008;14:331–6.
- [35] Zhou Z, Peng X, Hagshenas J, et al. A novel cell-cell signaling by microglial transmembrane TNF α with implications for neuropathic pain. *Pain* 2010;151:296–306.
- [36] Choi JL, Svensson CI, Koehrn RJ, et al. Peripheral inflammation induces tumor necrosis factor dependant AMPA receptor trafficking and Akt phosphorylation in spinal cord in addition to pain behavior. *Pain* 2010;149:243–53.
- [37] Hess A, Axmann R, Rech J, et al. From the cover: blockade of TNF- α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:3731–6.
- [38] Miyoshi K, Obata K, Kondo T, et al. Interleukin-18-mediated microglia/astrocyte interaction in the spinal cord enhances neuropathic pain processing after nerve injury. *J Neurosci* 2008;28:12775–87.
- [39] Jessop DS, Fassold A, Wolff C, et al. Endomorphins in rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and experimental arthritis. *Ann NY Acad Sci* 2010;1193:117–22.
- [40] Soderquist RG, Sloane EM, Loram LC, et al. Release of plasmid DNA encoding IL-10 from PGLA microparticles facilitates long-term reversal of neuropathic pain following a single intrathecal administration. *Pharm Res* 2010;27:841–54.
- [41] Valenzano KJ, Tafesse L, Lee G, et al. Pharmacological and pharmacokinetic characterization of the cannabinoid receptor 2 agonist, GW405833, utilizing rodent models of acute and chronic pain, anxiety, ataxia and catalepsy. *Neuropharmacology* 2005;48:658–72.
- [42] Suzuki T, Hide I, Ido K, et al. Production and release of neuroprotective tumor necrosis factor by P2X7 receptor activated microglia. *J Neurosci* 2004;24:1–7.
- [43] Xu ZH, Zhang L, Liu T, et al. Resolvin RvE1 and RvD1 attenuate inflammatory pain via central and peripheral actions. *Nat Med* 2010;16:592–7.
- [44] Serhan CN, Chiang N, van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol* 2008;8:349–61.
- [45] Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, et al. P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature* 2003;424:778–83.
- [46] McGaughy S, Jarvis MF. Antinociceptive properties of a non-nucleotide P2X3/P2X2/3 receptor antagonist. *Drug News Perspect* 2005;18:501–7.
- [47] Donnelly-Roberts DL, Jarvis MF. Discovery of P2X7 receptor-selective antagonists offers new insights into P2X7 receptor function and indicates a role in chronic pain states. *Br J Pharmacol* 2007;151:571–9.
- [48] Zemke D, Majid A. The potential of minocycline for neuroprotection in human neurologic disease. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:293–8.
- [49] Tawfik VL, Nutile-McMenamy N, LaCroix-Fralish ML, et al. Efficacy of propentofylline, a glial modulating agent, on existing mechanical allodynia following peripheral nerve injury. *Brain Behav Immun* 2007;21:238–46.
- [50] Hutchinson MR, Lewis SS, Coats BD, et al. Reduction of opioid withdrawal and potentiation of acute opioid analgesia by systemic AV411 (ibudilast). *Brain Behav Immun* 2009;23:240–50.
- [51] Gao YJ, Xu ZZ, Liu YC, et al. The c-Jun N-terminal kinase 1 (JNK1) in spinal astrocytes is required for the maintenance of bilateral mechanical allodynia under a persistent inflammatory pain condition. *Pain* 2010;148:309–19.
- [52] Gomez-Nicola D, Valle-Argos B, Suardiaz M, et al. Role of IL-15 in spinal cord and sciatic nerve after chronic constriction injury: regulation of macrophage and T-cell infiltration. *J Neurochem* 2008;107:1741–52.
- [53] Hao S, Mata M, Glorioso JC, et al. Gene transfer to interfere with TNFalpha signaling in neuropathic pain. *Gene Ther* 2007;14:1010–6.
- [54] Torres R, Macdonald L, Croll SD, et al. Hyperalgesia, synovitis and multiple biomarkers of inflammation are suppressed by interleukin 1 inhibition in a novel animal model of gouty arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1602–8.
- [55] Terkeltaub R, Sundy JS, Schumacher HR, et al. The interleukin 1 inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non-randomised, single-blind pilot study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1613–7.
- [56] Molto A, Olivé A. Anti-IL-1 molecules: new comers and new indications. *Joint Bone Spine* 2010;77:102–7.

- [57] Vergunst CE, Gerlaq DM, Dinant H, et al. Blocking the receptor for C5a in patients with rheumatoid arthritis does not reduce synovial inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1773–8.
- [58] Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2010;363:1521–31.
- [59] Röhn TA, Ralvenius WT, Paul J, et al. A virus-like particle-based anti-nerve growth factor vaccine reduces inflammatory hyperalgesia: potential long-term therapy for chronic pain. *J Immunol* 2011;186:1769–80.
- [60] Ugolini G, Marinelli S, Covaceuszach S, et al. The function neutralizing anti-TrkA antibody MNAC13 reduces inflammatory and neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:2985–90.