

Neurotrophines et douleur

Sophie Pezet

Laboratoire "Plasticité du Cerveau", CNRS UMR 7637, École Supérieure de Physique et Chimie Industrielles, 10 rue Vauquelin, 75005 Paris, France

Auteur correspondant : Sophie Pezet, sophie.pezet@espci.fr

Reçu le 20 décembre 2013

Résumé – Les Neurotrophines sont une famille de facteurs neurotrophiques bien connus pour leurs effets sur la survie, la croissance et la différenciation neuronales. Au cours de la dernière décennie, une littérature abondante a montré chez l'Homme et dans des modèles animaux que le facteur de croissance nerveux (*Nerve Growth Factor*, NGF) était un médiateur périphérique de la douleur, en particulier dans le cas de la douleur inflammatoire. La synthèse de NGF est en effet augmentée dans de nombreuses pathologies inflammatoires et les molécules neutralisant le NGF sont des agents analgésiques efficaces dans plusieurs modèles de douleur persistante. Trois de ces molécules ont donné des résultats très encourageants aux essais cliniques de stades II et III. Le NGF régule l'expression d'une seconde neurotrophine, le *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), dans les nocicepteurs. Le BDNF est libéré lorsque les nocicepteurs sont activés, et il agit comme un modulateur de la douleur au niveau du système nerveux central où il participe à la sensibilisation centrale.

Mots clés : NGF / BDNF / hyperalgésie / plasticité / sensibilisation centrale

Abstract – Neurotrophins and pain.

Neurotrophins are a family of trophic factors well known for their effects on neuronal survival, growth and neuronal differentiation. During the last decade, a large literature has shown in humans and in animal models that nerve growth factor (NGF) is a peripheral mediator of pain, especially in the states of inflammatory pain. NGF synthesis is indeed increased in a wide variety of inflammatory diseases and NGF neutralizing molecules are effective analgesic agents in these models of persistent pain. Therapeutical strategies targeting the sequestering of NGF did yield very encouraging results in clinical trials (stages II and III) but have been on hold since 2010 due to potential harmful effects in combination with non-steroid anti-inflammatory drug. NGF regulates the expression of a second neurotrophin, Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), in nociceptors. BDNF is released where nociceptors are activated, and it acts as a modulator of pain in the central nervous system and is involved in central sensitization.

Key words: NGF / BDNF / hyperalgesia / plasticity / central sensitization

Abréviations

AINS Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
BDNF *Brain-Derived Neurotrophic Factor*

CGRP *Calcitonin Gene Related Peptide*
GDNF *Glial-Derived Neurotrophic Factor*
GRD Ganglion de la Racine Dorsale
NGF *Nerve Growth Factor*

p75NTR	Récepteur Transmembranaire de Faible Affinité
trkA	tropomyosine kinase A
TRPV1	Récepteur vanilloïde 1

Introduction

Une étude épidémiologique récente qui incluait plus de 46 000 personnes dans 16 pays européens a révélé que près d'un adulte sur cinq souffrait de douleur chronique (<http://www.painineurope.com>). Cette population se plaignait d'une douleur qualifiée de modérée à sévère plusieurs fois par semaine pendant au moins six mois et la persistance moyenne de cette souffrance était de sept ans. Cette intéressante étude révèle non seulement la fréquence importante de la douleur chronique, son coût humain et l'impact socio-économique qu'elle engendre, mais aussi les limites des traitements analgésiques courants (près des deux tiers des personnes souffrant de douleur chronique ont un contrôle insuffisant de cette douleur). Une des raisons de cet échec est que les traitements actuels reposent massivement sur plusieurs classes de médicaments (anti-inflammatoires non stéroïdiens, anti-épileptiques et anti-dépresseurs). Ces médicaments ne sont pas toujours efficaces car les causes de la douleur chronique sont multiples et impliquent diverses voies qui ne sont pas automatiquement ciblées. En particulier, il existe maintenant des preuves solides que deux neurotrophines, le *Nerve Growth Factor* (NGF) et le *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), agissent comme médiateurs et modulateurs importants de la douleur *via* des mécanismes différents.

L'importance du NGF a été mise en évidence par les nombreux cas d'insensibilité congénitale à la douleur causée par des mutations du récepteur à haute affinité du NGF (trkA : tropomyosine kinase A) (Indo, 2001). Certaines de ces mutations ont pour conséquence de rendre le récepteur trkA insensible au NGF et par conséquent non fonctionnel. De même, les souris présentant une mutation sur le gène codant pour le NGF ou le trkA montrent également une insensibilité aux stimuli douloureux (McMahon *et al.*, 2006). La raison de la perte de sensibilité à la douleur par suite de ces mutations NGF/trkA est que le NGF est nécessaire au développement du système nociceptif périphérique. Par conséquent, les personnes concernées n'ont aucun moyen de détecter la douleur. Toutefois, chez l'individu sain, le NGF continue de jouer un rôle majeur dans le traitement de la douleur après que les nocicepteurs primaires aient perdu leur dépendance au NGF dans la période postnatale. En effet, les nocicepteurs expriment toujours les récepteurs du NGF au cours de la vie adulte, et en conséquence le NGF continue d'exercer des effets biologiques importants sur la douleur tout le reste de la vie de l'individu.

Il a été clairement démontré que la synthèse du NGF est augmentée dans de nombreuses conditions physiopathologiques, en particulier en condition d'inflammation périphérique. Le NGF agit alors en tant que médiateur de la douleur périphérique. En outre, les premiers essais cliniques d'anticorps neutralisants du NGF ont montré des résultats spectaculaires, mais ces essais ont été stoppés pour cause d'effets indésirables. Les essais devraient reprendre en 2014.

Le NGF module la douleur par l'intermédiaire d'une seconde neurotrophine, le BDNF. Cette neurotrophine est libérée dans la corne dorsale de la moelle épinière à la suite de la stimulation des nocicepteurs. Là, le BDNF semble agir comme un modulateur, altérant l'efficacité des signaux nociceptifs centraux. Deux autres neurotrophines, la neurotrophine 3 et la neurotrophine 4/5, semblent jouer un rôle relativement modeste dans la douleur. Ceci ne sera pas traité dans cet article.

Les Neurotrophines et leurs récepteurs

Les neurotrophines constituent une famille de protéines apparentées : NGF, BDNF, NT-3, NT-4/5, et neurotrophine 6 (qui existe seulement chez le poisson téléostéen). Le NGF peut être isolé sous deux formes, 7S ou 2,5S. La forme 7S est un complexe de haut poids moléculaire possédant deux copies de chacun des trois types de chaînes polypeptidiques (α , β , γ). Le 2,5S NGF, à l'inverse, est constitué de la seule sous-unité β et est abondant dans les glandes sous-mandibulaires de souris (Levi-Montalcini, 1998). Toutes les neurotrophines sont synthétisées sous forme d'une pro-protéine d'environ 30 kDa et sont clivées en une forme mature d'environ 13 kDa. Les formes matures de toutes les neurotrophines ont des éléments communs de structure et de séquences. Les neurotrophines sous forme « pro » sont sécrétées et ont des actions biologiques très différentes de celles de la forme mature.

Au cours du développement, les neurotrophines permettent la survie des sous-populations de neurones qui expriment des récepteurs appropriés, et comme les récepteurs des neurotrophines ne sont pas exprimés de la même manière dans le système nerveux central et le système nerveux périphérique, les membres de la famille des neurotrophines, étant différents, ont des actions neuroprotectrices non redondantes. Le récepteur transmembranaire de faible affinité p75NTR peut se lier à toutes les neurotrophines, et en outre, chaque neurotrophine peut se fixer avec une affinité élevée à l'un des membres de la famille trk de récepteurs transmembranaires : NGF à trkA, BDNF et NT-4/5 à trkB, NT-3 à trkC (et à trkA avec une affinité plus faible) (voir figure 1). Les récepteurs trk sont des

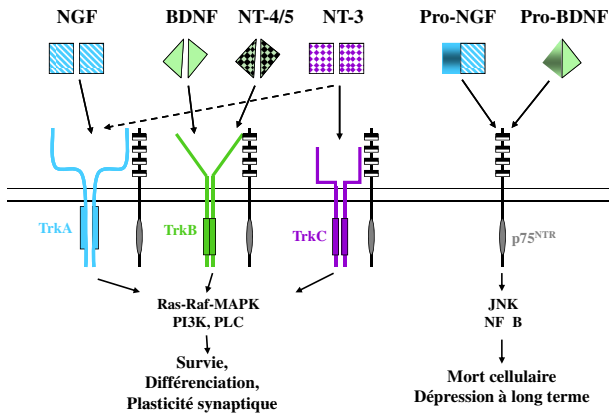


Fig. 1. Les différentes neurotrophines et leurs récepteurs.

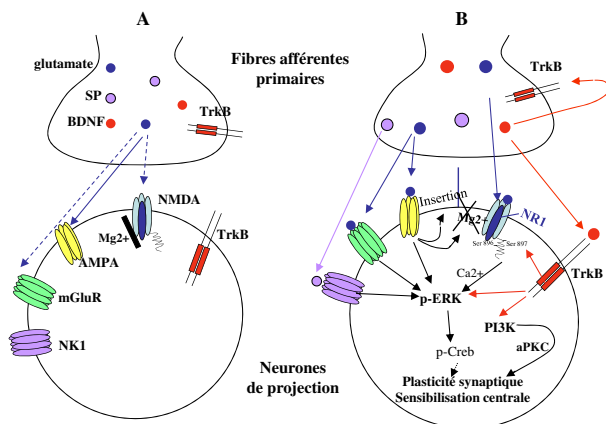


Fig. 2. Résumé des mécanismes par lesquels le BDNF exerce son action neuromodulatrice dans la moelle épinière. (A) Condition physiologique, en absence d'inflammation ou de stimulation nociceptive. (B) Après une stimulation nociceptive, le BDNF est libéré et se fixe sur son récepteur à haute affinité, *trkB*, et induit une cascade d'activations intracellulaires qui conduit à la sensibilisation centrale et à une sensation de douleur prolongée.

récepteurs à tyrosine kinase, formés de dimères avec ou sans *p75NTR*. L'activation de *trk* par leurs ligands conduit à la dimérisation du récepteur et à la phosphorylation de différents résidus qui, à leur tour, favorisent l'activation de voies de signalisation différentes, notamment *ras-raf-MAPK*, *PI3K-Akt-GSKIII*, *PLCγ-DAG-PKC* et *S6 kinase* (voir figure 2). L'activation de ces voies de signalisation favorise la survie et la différenciation cellulaire et, dans les neurones adultes, régule la réactivité neuronale et la fonction synaptique, avec des conséquences importantes pour la sensibilité et la douleur. Si le récepteur *p75* est exprimé en l'absence de *trk* ou si le rapport de *p75/trkA* est élevé, les neurotrophines peuvent activer les voies en aval de *p75* (*JNK*, *NFκB*) et promouvoir l'apoptose (pour revue, voir Chao, 2003) (figure 1).

In vivo, les neurotrophines produites par les tissus agissent sur les récepteurs *trks* exprimés sur les terminaisons des neurones sensoriels. L'activation d'un récepteur *trk* dans ces terminaisons déclenche plusieurs cascades de signalisation intracellulaires qui affectent la sensibilité des nocicepteurs. De plus, l'activation de *trk* dans les terminaisons induit également un signal rétrograde (le complexe de *trk*-neurotrophine internalisé), qui exerce un contrôle transcriptionnel sur le neurone. Ce dernier est susceptible d'être différé de plusieurs heures à plusieurs jours, en particulier dans certains neurones sensoriels humains qui ont de longs axones.

Les précurseurs de NGF et BDNF (*pro-NGF* et *pro-BDNF*, respectivement) peuvent avoir eux-mêmes une activité biologique indépendante et activer des voies distinctes de transduction. Le *pro-NGF* a été isolé de plusieurs sources : de cerveaux de patients atteints d'Alzheimer, de rétine de modèles animaux de pathologies dégénératives de la rétine, et de tissus humains ou d'animaux neuropathiques (Yiangou *et al.*, 2002). Le *pro-NGF* peut induire la mort cellulaire *via* l'apoptose par un mécanisme dépendant de *p75* (Srinivasan *et al.*, 2004 ; Pedraza *et al.*, 2005). Dans l'hippocampe, le *pro-BDNF* est clivé par l'activateur tissulaire du plasminogène ou par la carboxypeptidase E (Lou *et al.*, 2005), sa libération facilite la phase tardive de la potentialisation à long terme (Pang *et al.*, 2004) et intervient dans la dépression au long cours, *via* l'activation de *p75* et l'élévation des courants glutamatergiques NR2 (Woo *et al.*, 2005). Dans les neurones sympathiques, le *pro-BDNF* induit la mort cellulaire par des mécanismes impliquant à la fois le récepteur *p75* et un corécepteur, la sortiline (Teng *et al.*, 2005).

Le Nerve Growth Factor

Survie des neurones sensoriels au cours du développement

Le NGF a été largement utilisé dans des études *in vitro* de neurones sensoriels primaires du ganglion de la racine dorsale (GRD). À la naissance, la majorité de ces cellules est sensible au NGF ; de manière dose-dépendante, le NGF favorise leur survie et, par un mécanisme distinct, la croissance des neurites de ces cellules (Patel *et al.*, 2000). Ces effets sont médiés par le récepteur *trkA*. Le récepteur *p75* n'est pas suffisant mais semble faciliter la réactivité du NGF (Lee *et al.*, 1994). Les cellules sensibles au NGF, soit environ 70–75 % du total, sont de taille faible ou moyenne. Les autres cellules sont sensibles à une seconde neurotrophine, la NT-3. Dans la première semaine suivant la naissance, la quantité de *trkA* exprimée diminue drastiquement dans la moitié des neurones GRD et ceux-ci

perdent finalement leur sensibilité au NGF. Ces cellules exprimeront alors de préférence les récepteurs à un autre facteur, le *Glial-Derived Neurotrophic Factor* (GDNF) (Bennett *et al.*, 1998; McMahon *et al.*, 2006). En même temps, les cellules perdent leur dépendance à ces facteurs de survie.

Le NGF induit des sensations de douleur chez l'homme et chez l'animal

Chez l'adulte, l'injection périphérique de NGF induit des sensations de douleur chez l'homme (Petty *et al.*, 1994; Svensson *et al.*, 2003) et l'animal (Lewin *et al.*, 1993). Le mécanisme d'action identifié est une activation des nocicepteurs *via* une fixation du NGF sur le récepteur trkA porté par les neurones sensoriels primaires peptidergiques. D'autre part, le NGF induit une sensibilisation des nocicepteurs *via* une phosphorylation des canaux TRPV1 et par les voies intracellulaires PI3K et MEK/ERK (Khasar *et al.*, 1999; Chuang *et al.*, 2001; Ji *et al.*, 2002; Zhuang *et al.*, 2004). D'autre part, les modifications post-traductionnelles des canaux ioniques voltage-dépendants, particulièrement Nav 1.8, peuvent provoquer une élévation générale de l'excitabilité des nocicepteurs (Kerr *et al.*, 2001; Hoheisel *et al.*, 2005).

Par suite de son transport rétrograde jusque dans le corps cellulaire des neurones sensoriels dans le GRD, le NGF va induire une augmentation de la synthèse de neuropeptides et de neuro-modulateurs (par exemple le CGRP, la substance P ou le BDNF). Chez l'animal sain, le BDNF est normalement exprimé dans un nombre restreint de neurones GRD (environ 10%). Le traitement par le NGF induit l'expression de BDNF dans la grande majorité des neurones sensoriels exprimant trkA (Priestley *et al.*, 2002). Un certain nombre de canaux ioniques comme le récepteur vanilloïde 1 (TRPV1), les récepteurs purinergiques de l'ATP (P2X3), ASIC3, les canaux ioniques voltage-dépendants (calcium et potassium) (Park *et al.*, 2003) et les récepteurs couplés aux protéines G (γ compris les récepteurs de la bradykinine B2 et le récepteur μ des opiacés) voient leur taux de synthèse augmenté par le NGF (Fjell *et al.*, 1999; Gould *et al.*, 2000; Ramer *et al.*, 2001; Obata *et al.*, 2003a; pour revue, voir McMahon *et al.*, 2006; Pezet & McMahon, 2006).

Enfin, le NGF peut induire une pousse neuritique. On sait que dans le cas des fibres sensorielles CGRP positives innervant l'os, mais également dans les neurones post-ganglionnaires sympathiques exprimant trkA, le NGF (localisé dans le ganglion ou dans une métastase osseuse) induit la croissance de ces fibres sensorielles conduisant à leur enroulement en structures de type panier autour des neurones sensoriels primaires dans le GRD (Ramer *et al.*, 1999) ou

en envahissant l'os dans le cas des métastases osseuses (Bloom *et al.*, 2011; Jimenez-Andrade *et al.*, 2011).

Le NGF est un médiateur inflammatoire. Il est maintenant prouvé que le NGF agit comme un médiateur dans l'algogénèse inflammatoire. Chez les animaux naïfs, des quantités limitées de NGF sont produites dans les tissus périphériques. Dans la peau, la source principale est constituée par les kératinocytes basaux et les cellules épithéliales. Dans les pathologies inflammatoires comme l'arthrite, la pancréatite chronique, la fibromyalgie ou dans les modèles animaux de ces pathologies, les niveaux d'expression du NGF augmentent drastiquement dans les tissus inflammatoires (pour revue, voir Pezet & McMahon, 2006).

Effet de la séquestration du NGF dans les pathologies inflammatoires

Chez les animaux naïfs, la privation chronique de NGF à l'aide de molécules séquestrant le NGF ou de l'auto-immunisation modifie les propriétés des nocicepteurs et se traduit par un état hypoalgésique modeste où les animaux sont moins sensibles à certains stimuli thermiques et algiques chimiques (McMahon *et al.*, 2006).

De nombreuses études ont évalué l'importance de la contribution du NGF dans la douleur inflammatoire en employant ces molécules séquestrantes. Comme précédemment décrit dans les revues de notre groupe (Pezet & McMahon, 2006; McMahon *et al.*, 2006), ces expériences de recherche pré-cliniques ont montré que la réduction des niveaux de NGF périphérique empêchait ou annulait la douleur inflammatoire, même dans un domaine aussi complexe que celui de la douleur des métastases osseuses. D'après ces résultats pré-cliniques très encourageants, plusieurs compagnies pharmaceutiques ou start-up ont développé des anticorps séquestrant le NGF et ont testé leur innocuité et leur efficacité chez l'homme. Janssen et Regeneron avaient en 2010 deux molécules en phase clinique II (respectivement le Fulsanumas et le REG475). Les laboratoires Pfizer, quant à eux, avaient en 2010 une molécule en phase II : le Tanezumab. Il s'agit d'un anticorps de type IgG2 humanisé. Bien que le Tanezumab ait paru très efficace dans le traitement de la douleur et de l'incapacité fonctionnelle chez les patients atteints d'arthrose de la hanche et du genou (Katz *et al.*, 2011; Brown *et al.*, 2013), les essais cliniques du médicament ont été temporairement interrompus par la « *Food and Drug Administration* » (FDA) en juin 2010, après que 87 cas d'ostéonécrose aient été rapportés sur environ 7000 patients traités avec différentes doses de médicament. Un comité de sélection indépendant a

depuis déterminé que seulement deux de ces 87 cas étaient dus à une ostéonécrose induite par le traitement. Cependant, le médicament a causé l'aggravation rapide de l'arthrose chez 68 patients traités à des doses plus élevées et en combinaison avec des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), selon les conclusions de ce comité. Depuis, en 2012, un comité de la FDA a décidé de laisser Pfizer reprendre les essais de médicaments anti-NGF, concluant que les avantages l'emportaient sur les risques. En 2013, Lilly a accepté de partager les coûts de développement du Tanezumab avec Pfizer. Les tests cliniques vont reprendre dans toutes les compagnies ayant développé ces stratégies thérapeutiques, mais avec une sélection plus rigoureuse des patients afin de mieux prévenir les potentiels effets indésirables.

Le BDNF

Le BDNF est une protéine de base de 12,4 kDa, initialement isolée du cerveau de porc par Hans Thoenen (Barde *et al.*, 1982). Des souris modifiées génétiquement ont révélé un rôle clé du BDNF dans la promotion de la survie de certains neurones sensoriels au cours du développement, en particulier dans les ganglions dérivés des placodes, comme les neurones trigéminaux et les neurones noueux (Hellard *et al.*, 2004). Le BDNF est nécessaire au développement de certains neurones sensoriels impliqués dans la mécanoréception, tels que ceux qui innervent les corpuscules de Meissner et les corpuscules de Pacini (Sedy *et al.*, 2004; Gonzalez-Martinez *et al.*, 2005). Le trkB est aussi largement distribué dans le SNC des animaux adultes, ce qui suggère un rôle continu pour le BDNF sur le système nerveux adulte. Comme nous allons le voir ce rôle, important, semble être celui d'un modulateur central de la douleur.

Régulation de la synthèse de BDNF dans les neurones sensoriels primaires

Le BDNF est synthétisé de manière constitutive par une sous-population de neurones du GRD : les neurones peptidergiques de petit et moyen diamètre (Wetmore & Olson, 1995; Luo *et al.*, 2001; Merighi *et al.*, 2004). Le BDNF est transporté par voie antérograde du corps cellulaire de ces neurones à leurs terminaisons dans le centre de la corne dorsale de la moelle, surtout dans les couches I-II. À la suite d'une inflammation périphérique, l'ARNm du BDNF et sa protéine sont surexprimés *via* un mécanisme dépendant du NGF dans les neurones sensoriels exprimant trkA (Pezet *et al.*, 2002; Merighi *et al.*, 2004). Cette régulation positive de BDNF peut également

être médiée par les oestrogènes (Allen & McCarson 2005).

Les études de localisation du BDNF par immunohistochimie ont montré que dans la corne dorsale de la moelle épinière, il était localisé dans les vésicules à cœur dense des fibres afférentes primaires (Michael *et al.*, 1997; Luo *et al.*, 2001), de même type que celles qui contiennent la substance P. Comme dans l'hippocampe, au niveau spinal, le BDNF des vésicules de ces fibres afférentes est libéré en fonction de l'activité (Balkowiec & Katz, 2000; Lever *et al.*, 2001; Walker *et al.*, 2001).

Dans les modèles d'inflammation périphérique, du fait du transport rétrograde du NGF dans le corps cellulaire des neurones sensoriels, la synthèse du BDNF est augmentée dans le GRD et dans les terminaisons de ces neurones dans la corne dorsale de la moelle épinière (Lever *et al.*, 2001; Walker *et al.*, 2001). Une fois libéré dans la corne dorsale, le BDNF induit une augmentation rapide et relativement brève de la phosphorylation de son récepteur trkB à haute affinité (Pezet *et al.*, 2002; Lever *et al.*, 2003). S'ensuit une cascade d'activations de voies de signalisation comme celle de la MAP kinase ERK (Pezet *et al.*, 2002; Kawasaki *et al.*, 2004), la phosphorylation de CREB (Miletic *et al.*, 2004), la synthèse des proto-oncogènes c-fos, c-jun et Krox 24 (Kerr *et al.*, 1999; Kim *et al.*, 2000; Jongen *et al.*, 2005), et de neuropeptides comme la pré-prodynorphine, la pré-proenképhaline, le neuropeptide Y et l'acide glutamique-décarboxylase dans les neurones spinaux (Kim *et al.*, 2000). Une autre conséquence importante est la modulation fonctionnelle du récepteur de glutamate dans les neurones spinaux (Kim *et al.*, 2000). En effet, le BDNF potentialise la neurotransmission glutamatergique (Kerr *et al.*, 1999; Matayoshi *et al.*, 2005) *via* un mécanisme dépendant de la phospholipase C (PLC) et de la PKC (Garraway *et al.*, 2003), mais aussi par la phosphorylation de certaines sous-unités du récepteur NMDA (Slack *et al.*, 2004; Wang *et al.*, 2012a).

Enfin, il a récemment été montré que le BDNF induisait ces phénomènes de sensibilisation centrale par implication d'une PKC atypique, nommée PKM ζ (Melemedjian *et al.*, 2013) et *via* l'activation du canal ASIC1a (Duan *et al.*, 2012).

BDNF et douleur neuropathique

Dans les modèles de douleur neuropathique, le BDNF est également dérégulé dans les neurones sensoriels, mais de façon très différente de celle observée dans les douleurs inflammatoires (Fukuoka *et al.*, 2001; Obata *et al.*, 2002, 2003b, 2004; Onda *et al.*, 2003; Siniscalco *et al.*, 2011). Après axotomie, l'expression de l'ARNm de BDNF est diminuée dans les petits neurones endommagés, mais elle augmente dans les neurones de

moyen et grand diamètre du GRD, dans leurs projections dans les couches profondes de la moelle épinière et dans le noyau gracile (Michael *et al.*, 1999). Une étude par approche épigénétique récente suggère que les niveaux d'acétylation des histones serait à l'origine de ces variations de synthèse du BDNF (Uchida *et al.*, 2013).

De nombreuses études portant sur l'incidence des voies de signalisation intracellulaires dans le développement de la douleur inflammatoire et neuropathique ont montré que les MAP-kinases ERK et p38 sont des médiateurs importants de la régulation du BDNF et des changements de comportement liés à la douleur. Par exemple, ces kinases sont impliquées dans l'hyperalgésie thermique et le BDNF dans la constriction chronique du nerf sciatique (pour revue, voir Obata & Noguchi, 2004).

Au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, les modèles de douleur neuropathique sont associés à une augmentation de la synthèse de BDNF par les cellules gliales et en particulier les cellules microgliales spinales (Coull *et al.*, 2005; Trang *et al.*, 2011; Beggs *et al.*, 2012; Wang 2012b; Gomes *et al.*, 2013). Il a été suggéré que le BDNF modifierait l'excitabilité des neurones de la corne dorsale superficielle par altération du potentiel d'inversion anionique de ces cellules. Le résultat net est effectivement une désinhibition de ces neurones (Coull *et al.*, 2005). La même étude montre que la neutralisation du BDNF synthétisé par la microglie réduit l'excitabilité des neurones post-synaptiques et inverse le comportement douloureux. Le blocage pharmacologique de l'activation de TrkB dans un modèle de douleur neuropathique oro-faciale a montré un effet anti-hyperalgésique, confirmant le rôle primordial du BDNF dans la genèse et le maintien de la douleur neuropathique (Constandil *et al.*, 2012).

En conclusion, le champ de recherche sur le NGF et la BDNF a été un domaine très fructueux, puisqu'il a permis à ce jour le développement de stratégies thérapeutiques nouvelles (anti-NGF) pour le traitement de pathologies douloureuses inflammatoires chroniques comme l'arthrose ou la lombalgie.

Références

- Allen A.L., McCarron K.E., Estrogen increases nociception-evoked brain-derived neurotrophic factor gene expression in the female rat. *Neuroendocrinology*, 2005, 81, 193–199.
- Balkowiec A., Katz D.M., Activity-dependent release of endogenous brain-derived neurotrophic factor from primary sensory neurons detected by ELISA *in situ*. *J Neurosci*, 2000, 20, 7417–7423.
- Barde Y.A., Edgar D., Thoenen H., 1982. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J*, 1982, 1, 549–553.
- Beggs S., Trang T., Salter M.W., P2X4R+ microglia drive neuropathic pain. *Nat Neurosci*, 2012, 15, 1068–1073.
- Bennett D.L., Michael G.J., Ramachandran N., Munson J.B., Averill S., A distinct sub-group of small DRG cells express GDNF receptor components and GDNF is protective for these neurons after nerve injury. *J Neurosci*, 1998, 18, 3059–3072.
- Bloom A.P., Jimenez-Andrade J.M., Taylor R.N., Castañeda-Corral G., Kaczmarek M.J., Freeman K.T., Coughlin K.A., Ghilardi J.R., Kuskowski M.A., Mantyh P.W., Breast cancer-induced bone remodeling, skeletal pain, and sprouting of sensory nerve fibers. *J Pain*, 2011, 12, 698–711.
- Brown M.T., Murphy F.T., Radin D.M., Davignon I., Smith M.D., West C.R., Tanezumab reduces osteoarthritic hip pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Arthritis Rheum*, 2013, 65, 1795–1803.
- Chao M.V., Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signaling pathways. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4, 299–309.
- Chuang H.H., Prescott E.D., Kong H., Shields S., Jordt S.E., Basbaum A.I., Chao M.V., Julius D., Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns(4,5)P2-mediated inhibition. *Nature*, 2001, 411, 957–962.
- Constandil L., Goich M., Hernández A., Bourgeois L., Cazorla M., Hamon M., Villanueva L., Pélissier T., Cyclotraxin-B, a new TrkB antagonist, and glial blockade by propentofylline, equally prevent and reverse cold allodynia induced by BDNF or partial infraorbital nerve constriction in mice. *J Pain*, 2012, 13, 579–589.
- Coull J.A., Beggs S., Boudreau D., Boivin D., Tsuda M., Inoue K., Gravel C., Salter M.W., De Koninck Y., BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature*, 2005, 438, 1017–1021.
- Duan B., Liu D.S., Huang Y., Zeng W.Z., Wang X., Yu H., Zhu M.X., Chen Z.Y., Xu T.L., PI3-kinase/Akt pathway-regulated membrane insertion of acid-sensing ion channel 1a underlies BDNF-induced pain hypersensitivity. *J Neurosci*, 2012, 32, 6351–6363.
- Fjell J., Cummins T.R., Fried K., Black J.A., Waxman S.G., *In vivo* NGF deprivation reduces SNS expression and TTX-R sodium currents in IB4-negative DRG neurons. *J Neurophysiol*, 1999, 81, 803–810.
- Fukuoka T., Kondo E., Dai Y., Hashimoto N., Noguchi K., Brain-derived neurotrophic factor increases in the uninjured dorsal root ganglion neurons in selective spinal nerve ligation model. *J Neurosci*, 2001, 21, 4891–4900.
- Garraway S.M., Petruska J.C., Mendell L.M., BDNF sensitizes the response of lamina II neurons to high threshold primary afferent inputs. *Eur J Neurosci*, 2003, 18, 2467–2476.
- Gomes C., Ferreira R., George J., Sanches R., Rodrigues D.I., Gonçalves N., Cunha R.A. Activation of

- microglial cells triggers a release of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) inducing their proliferation in an adenosine A2A receptor-dependent manner: A2A receptor blockade prevents BDNF release and proliferation of microglia. *J Neuroinflammation*, 2013, 10, 16.
- Gonzalez-Martinez T., Farinas I., Del Valle ME, Feito J, Germana G., Cobo J., Vega J.A., BDNF, but not NT-4, is necessary for normal development of Meissner corpuscles. *Neurosci Lett*, 2005, 377, 12–15.
- Gould H.J. III, Gould T.N., England J.D., Paul D., Liu Z.P., Levinson S.R., A possible role for nerve growth factor in the augmentation of sodium channels in models of chronic pain. *Brain Res*, 2000, 854, 19–29.
- Hellard D., Brosenitsch T., Fritzsche B., Katz D.M., Cranial sensory neuron development in the absence of brain-derived neurotrophic factor in BDNF/Bax double null mice. *Dev Biol*, 2004, 275, 34–43.
- Hoheisel U., Unger T., Mense S., Excitatory and modulatory effects of inflammatory cytokines and neurotrophins on mechanosensitive group IV muscle afferents in the rat. *Pain*, 2005, 114, 168–176.
- Indo Y., Molecular basis of congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA): mutations and polymorphisms in TRKA (NTRK1) gene encoding the receptor tyrosine kinase for nerve growth factor. *Hum Mutat*, 2001, 18, 462–471.
- Ji R.R., Samad T.A., Jin S.X., Schmoll R., Woolf C.J., p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. *Neuron*, 2002, 36, 57–68.
- Jimenez-Andrade J.M., Ghilardi J.R., Castañeda-Corral G., Kuskowski M.A., Mantyh P.W., Preventive or late administration of anti-NGF therapy attenuates tumor-induced nerve sprouting, neuroma formation, and cancer pain. *Pain*, 2011, 152, 2564–2574.
- Jongen J.L., Haasdijk E.D., Sabel-Goedknecht H., van der Burg J., Vecht C., Holstege J.C., Intrathecal injection of GDNF and BDNF induces immediate early gene expression in rat spinal dorsal horn. *Exp Neurol*, 2005, 194, 255–266.
- Katz N., Borenstein D.G., Birbara C., Bramson C., Nemeth M.A., Smith M.D., Brown M.T., Efficacy and safety of tanezumab in the treatment of chronic low back pain. *Pain*, 2011, 152, 2248–2258.
- Kawasaki Y., Kohno T., Zhuang Z.Y., Brenner G.J., Wang H., Van Der Meer C., Befort K., Woolf C.J., Ji R.R., Ionotropic and metabotropic receptors, protein kinase A, protein kinase C, and Src contribute to C-fiber-induced ERK activation and cAMP response element-binding protein phosphorylation in dorsal horn neurons, leading to central sensitization. *J Neurosci*, 2004, 24, 8310–8321.
- Kerr B.J., Bradbury E.J., Bennett D.L., Trivedi P.M., Dassan P., French J., Shelton D.B., McMahon S.B., Thompson S.W., Brain-derived neurotrophic factor modulates nociceptive sensory inputs and NMDA-evoked responses in the rat spinal cord. *J Neurosci*, 1999, 19, 5138–5148.
- Kerr B.J., Souslova V., McMahon S.B., Wood J.N., A role for the TTX-resistant sodium channel Nav 1.8 in NGF-induced hyperalgesia, but not neuropathic pain. *Neuroreport*, 2001, 12, 3077–3080.
- Khasar S.G., Lin Y.H., Martin A., Dadgar J., McMahon T., Wang D., Hundle B., Aley K.O., Isenberg W., McCarter G., Green P.G., Hodge C.W., Levine J.D., Messing R.O., A novel nociceptor signaling pathway revealed in protein kinase C epsilon mutant mice. *Neuron*, 1999, 24, 253–260.
- Kim H.S., Lee S.J., Kim D.S., Cho H.J., Effects of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 on expression of mRNAs encoding c-Fos, neuropeptides and glutamic acid decarboxylase in cultured spinal neurons. *Neuroreport*, 2000, 11, 3873–3876.
- Lee S.L., Kim J.K., Kim D.S., Cho H.J., Expression of mRNAs encoding full-length and truncated trkB receptors in rat dorsal root ganglia and spinal cord following peripheral inflammation. *Neuroreport*, 1999, 10, 2847–2851.
- Lever I.J., Bradbury E.J., Cunningham J.R., Adelson D.W., Jones M.G., McMahon S.B., Marvizón J.C., Malcangio M., Brain-derived neurotrophic factor is released in the dorsal horn by distinctive patterns of afferent fiber stimulation. *J Neurosci*, 2001, 21, 4469–4477.
- Lever I.J., Pezet S., McMahon S.B., Malcangio M., The signaling components of sensory fiber transmission involved in the activation of ERK MAP kinase in the mouse dorsal horn. *Mol Cell Neurosci*, 2003, 24, 259–270.
- Levi-Montalcini R., The saga of the nerve growth factor. *Neuroreport*, 1998, 9, R71–83
- Lewin GR, Ritter A.M., Mendell L.M., Nerve growth factor-induced hyperalgesia in the neonatal and adult rat. *J Neurosci*, 1993, 13, 2136–2148.
- Lou H., Kim S.K., Zaitsev E., Snell C.R., Lu B., Loh Y.P., Sorting and activity-dependent secretion of BDNF require interaction of a specific motif with the sorting receptor carboxypeptidase. *Neuron*, 2005, 45, 245–255.
- Luo X.G., Rush R.A., Zhou X.F., Ultrastructural localization of brain-derived neurotrophic factor in rat primary sensory neurons. *Neurosci Res*, 2001, 39, 377–384.
- Matayoshi S., Jiang N., Katafuchi T., Koga K., Furue H., Yasaka T., Nakatsuka T., Zhou X.F., Kawasaki Y., Tanaka N., Yoshimura M., Actions of brain-derived neurotrophic factor on spinal nociceptive transmission during inflammation in the rat. *J Physiol*, 2005, 569, 685–695.
- McMahon S.B., Bennett D.L., Bevan S., Inflammatory mediators and modulators. In McMahon S.B., Koltzenburg M. (Eds). *Text-Book of Pain*, 2006, Elsevier, London, pp. 49–72.
- Melemedjian O.K., Tillu D.V., Asiedu M.N., Mandell E.K., Moy J.K., Blute V.M., Taylor C.J., Ghosh S., Price T.J., BDNF regulates atypical PKC at spinal synapses to initiate and maintain a centralized chronic pain state. *Mol Pain*, 2013, 20, 9–12.
- Merighi A., Carmignoto G., Gobbo S., Lossi L., Salio C., Vergnano A.M., Zonta M., Neurotrophins in spinal cord nociceptive pathways. *Prog Brain Res*, 2004, 146, 291–321.

- Michael G.J., Averill S., Nitkunan A., Rattray M., Bennett D.L., Nerve growth factor treatment increases brain-derived neurotrophic factor selectively in trkA-expressing dorsal root ganglion cells and in their central terminations within the spinal cord. *J Neurosci*, 1997, 17, 8476–8490.
- Miletic G., Hanson E.N., Miletic V., Brain-derived neurotrophic factor-elicited or sciatic ligation-associated phosphorylation of cyclic AMP response element binding protein in the rat spinal dorsal horn is reduced by block of tyrosine kinase receptors. *Neurosci Lett*, 2004, 361, 269–271.
- Obata K., Noguchi K., MAPK activation in nociceptive neurons and pain hypersensitivity. *Life Sci*, 2004, 74, 2643–2653.
- Obata K., Tsujino H., Yamanaka H., Yi D., Fukuoka T., Hashimoto N., Yonenobu K., Yoshikawa H., Noguchi K., Expression of neurotrophic factors in the dorsal root ganglion in a rat model of lumbar disc herniation. *Pain*, 2002, 99, 121–132.
- Obata K., Yamanaka H., Fukuoka T., Yi D., Tokunaga A., Hashimoto N., Yoshikawa H., Noguchi K., Contribution of injured and uninjured dorsal root ganglion neurons to pain behavior and the changes in gene expression following chronic constriction injury of the sciatic nerve in rats. *Pain* 2003a, 101, 65–77.
- Obata K., Yamanaka H., Dai Y., Tachibana T., Fukuoka T., Tokunaga A., Yoshikawa H., Noguchi K., Differential activation of extracellular signal-regulated protein kinase in primary afferent neurons regulates brain-derived neurotrophic factor expression after peripheral inflammation and nerve injury. *J Neurosci*, 2003b, 23, 4117–4126.
- Obata K., Yamanaka H., Dai Y., Mizushima T., Fukuoka T., Tokunaga A., Yoshikawa H., Noguchi K., Contribution of degeneration of motor and sensory fibers to pain behavior and the changes in neurotrophic factors in rat dorsal root ganglion. *Exp Neurol*, 2004, 188, 149–160.
- Onda A., Murata Y., Rydevik B., Larsson K., Kikuchi S., Olmarker K. Immunoreactivity of brain-derived neurotrophic factor in rat dorsal root ganglion and spinal cord dorsal horn following exposure to herniated nucleus pulposus. *Neurosci Lett*, 2003, 352, 49–52.
- Pang P.T., Teng H.K., Zaitsev E., Woo N.T., Sakata K., Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science*, 2004, 306, 487–491.
- Park S.Y., Choi J.Y., Kim R.U., Lee Y.S., Cho H.J., Kim D.S., Downregulation of voltage-gated potassium channel alpha gene expression by axotomy and neurotrophins in rat dorsal root ganglia. *Mol Cells*, 2003, 16, 256–259.
- Patel T.D., Jackman A., Rice F.L., Kucera J., Snider W.D., Development of sensory neurons in the absence of NGF/trkA signaling *in vivo*. *Neuron*, 2000, 25, 345–357.
- Pedraza C.E., Podlesniy P., Vidal N., Arevalo J.C., Lee R., Pro-NGF isolated from the human brain affected by Alzheimer's disease induces neuronal apoptosis mediated by p75NTR. *Am J Pathol*, 2005, 166, 533–543.
- Petty B.G., Cornblath D.R., Adornato B.T., Chaudhry V., Flexner C., Wachsman M., Sinicropi D., Burton L.E., Peroutka S.J., The effect of systemically administered recombinant human nerve growth factor in healthy human subjects. *Ann Neurol*, 1994, 36, 244–246.
- Pezet S., McMahon S.B., Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci*, 2006, 29, 507–538.
- Pezet S., Malcangio M., Lever I.J., Perkinson M.S., Thompson S.W., McMahon S.B., Noxious stimulation induces trk receptor and downstream ERK phosphorylation in spinal dorsal horn. *Mol Cell Neurosci*, 2002, 21, 684–695.
- Priestley J.V., Michael G.J., Averill S., Liu M., Willmott N., Regulation of nociceptive neurons by nerve growth factor and glial cell line derived neurotrophic factor. *Can J Physiol Pharmacol*, 2002, 80, 495–505.
- Ramer M.S., Thompson S.W., McMahon S.B., Causes and consequences of sympathetic basket formation in dorsal root ganglia. *Pain*, 1999, S111–120.
- Ramer M.S., Bradbury E.J., McMahon S.B., Nerve growth factor induces P2X(3) expression in sensory neurons. *J Neurochem*, 2001, 77, 864–875.
- Sedy J., Szeder V., Walro J.M., Ren Z.G., Nanka O., Tessarollo L., Sieber-Blum M., Grim M., Kucera J., Pacinian corpuscle development involves multiple trk signaling pathways. *Dev Dyn*, 2004, 231, 551–563.
- Siniscalco D., Giordano C., Rossi F., Maione S., de Novellis V. Role of neurotrophins in neuropathic pain. *Curr Neuropharmacol*, 2011, 9, 523–529.
- Slack S.E., Pezet S., McMahon S.B., Thompson S.W., Malcangio M., Brain-derived neurotrophic factor induces NMDA receptor subunit one phosphorylation *via* ERK and PKC in the rat spinal cord. *Eur J Neurosci*, 2004, 20, 1769–1778.
- Srinivasan B., Roque C.H., Hempstead B.L., Al Ubaidi M.R., Roque R.S., Microglia-derived pronerve growth factor promotes photoreceptor cell death *via* p75 neurotrophin receptor. *J Biol Chem*, 2004, 279, 41839–41845.
- Svensson P., Cairns B.E., Wang K., Arendt-Nielsen L., Injection of nerve growth factor into human masseter muscle evokes long-lasting mechanical allodynia and hyperalgesia. *Pain*, 2003, 104, 241–247.
- Teng H.K., Teng K.K., Lee R., Wright S., Tevar S., ProBDNF induces neuronal apoptosis *via* activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin. *J Neurosci*, 2005, 25, 5455–5463.
- Trang T., Beggs S., Salter MW. Brain-derived neurotrophic factor from microglia: a molecular substrate for neuropathic pain. *Neuron Glia Biol*, 2011, 7, 99–108.
- Uchida H., Matsushita Y., Ueda H. Epigenetic regulation of BDNF expression in the primary sensory neurons after peripheral nerve injury: implications in the development of neuropathic pain. *Neuroscience*, 2013, 240, 147–154.

- Walker S.M., Mitchell V.A., White D.M., Rush R.A., Duggan A.W., Release of immunoreactive brain-derived neurotrophic factor in the spinal cord of the rat following sciatic nerve transection. *Brain Res*, 2001, 899, 240–247.
- Wang L.N., Yang J.P., Ji F.H., Zhan Y., Jin X.H., Xu Q.N., Wang X.Y., Zuo J.L. Brain-derived neurotrophic factor modulates N-methyl-D-aspartate receptor activation in a rat model of cancer-induced bone pain. *J Neurosci Res*, 2012a, 90, 1249–1260.
- Wang L.N., Yang J.P., Zhan Y., Ji F.H., Wang X.Y., Zuo J.L., Xu Q.N., Minocycline-induced reduction of brain-derived neurotrophic factor expression in relation to cancer-induced bone pain in rats. *J Neurosci Res*, 2012b, 90, 672–681.
- Wetmore C., Olson L., Neuronal and non-neuronal expression of neurotrophins and their receptors in sensory and sympathetic ganglia suggest new intercellular trophic interactions. *J Comp Neurol*, 1995, 353, 143–159.
- Woo N.H., Teng H.K., Siao C.J., Chiaruttini C., Pang P.T., Milner T.A., Hempstead B.L., Lu B., Activation of p75NTR by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression. *Nat Neurosci*, 2005, 8, 1069–1077.
- Yiangou Y., Facer P., Sinicropi D.V., Boucher T.J., Bennett D.L., McMahon S.B., Anand P., Molecular forms of NGF in human and rat neuropathic tissues: decreased NGF precursor-like immunoreactivity in human diabetic skin. *J Peripher Nerv Syst*, 2002, 7, 190–197.
- Zhuang Z.Y., Xu H., Clapham D.E., Ji R.R., Phosphatidylinositol 3-kinase activates ERK in primary sensory neurons and mediates inflammatory heat hyperalgesia through TRPV1 sensitization. *J Neurosci*, 2004, 24, 8300–8309.