

Douleur, genre et neuroinflammation: vers l'inégalité des sexes?

Dr NICOLAS PILLER^a, AURORE FERNANDEZ^a et Dr MARC R. SUTER^a

Rev Med Suisse 2018; 14: 1292-4

Alors qu'en recherche clinique, les données épidémiologiques indiquent une plus forte prévalence de douleur chronique chez la femme, la recherche préclinique s'est longtemps concentrée sur des modèles animaux uniquement mâles. Récemment, une équipe a démontré que les mécanismes menant au comportement douloureux après une lésion nerveuse périphérique chez le mâle différaient de ceux de la femelle. A l'heure où l'égalité des sexes est revendiquée, la science doit revoir sa copie et chercher les différences de mécanismes de la douleur entre homme et femme, afin d'espérer aboutir à de nouvelles thérapies ciblées.

Pain, sex and neuroinflammation: toward gender bias?

While in clinical research epidemiological data indicate a higher prevalence of chronic pain in women, preclinical research has long focused on male animal models. Recently, in the study of neuropathic pain, it was found that mechanisms responsible for pain behavior after a peripheral nerve injury in male differed from the ones in female. At a time when gender equality is being claimed, science is reviewing its copy and has to find the sex differences that could lead to new and appropriate therapeutic targets.

INTRODUCTION

De nos jours, la douleur est un vrai problème de santé publique. Elle est le motif d'une consultation ambulatoire sur cinq et affecte de manière chronique 20% de la population générale.¹ La recherche clinique est rendue difficile par une grande variabilité dans le développement des syndromes douloureux (primaire versus secondaire, toxique, post-traumatique, post-infectieux, etc.), dans l'intensité des symptômes rapportés et dans la réponse aux traitements.² Les données épidémiologiques révèlent que la prévalence est sensiblement plus importante chez la femme, pour un grand nombre de conditions douloureuses chroniques, comme par exemple, la migraine, la fibromyalgie, les troubles de l'articulation temporo-mandibulaire ou la cystite interstitielle.³ Les femmes seraient plus sensibles à la douleur, quelle qu'en soit la modalité, et répondraient mieux à la morphine que les hommes.⁴ Jusqu'à présent, cette différence était plutôt mise sur le compte des hormones sexuelles, dans l'idée que le cycle hormonal pouvait moduler la sensibilité à la douleur et la réponse aux analgésiques. Les facteurs psychologiques et socio-culturels représentent évidemment une part importante de la réponse, avec des

représentations et des croyances, des stratégies de coping ou du catastrophisme, qui peuvent différer dans les deux sexes.

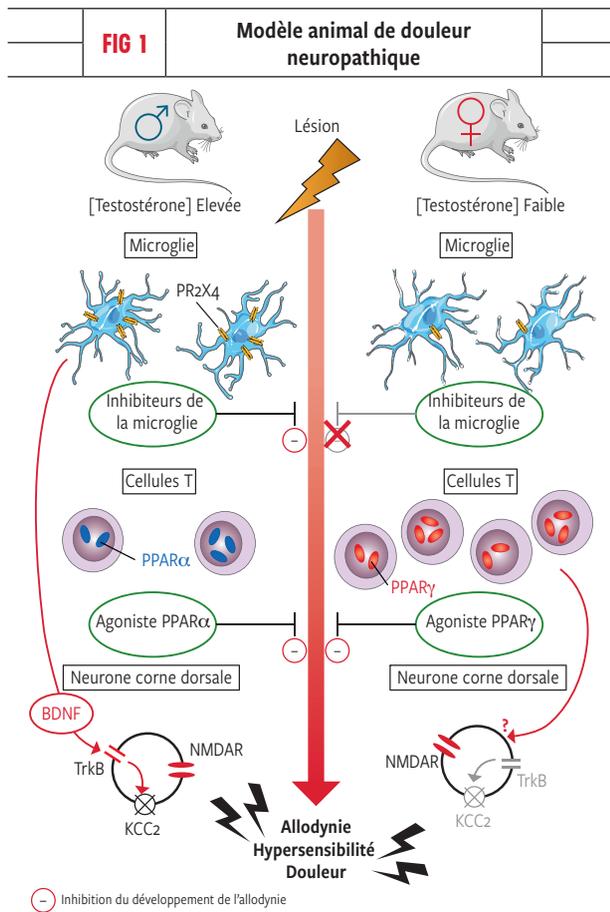
LES MÉCANISMES BIOLOGIQUES DE LA DOULEUR SONT-ILS INFLUENCÉS PAR LE GENRE?

La recherche dans le domaine de la douleur s'intéresse depuis un peu plus d'une dizaine d'années à une population de cellules non neuronales dans le système nerveux, les cellules gliales. En périphérie, elles sont représentées par les cellules de Schwann et les cellules satellites, tandis que dans le système nerveux central, il s'agit des astrocytes, des oligodendrocytes et de la microglie. Cette dernière représente la principale composante immunitaire du système nerveux central et correspond à environ 10% de la population cellulaire du système nerveux central. Bien que d'origine embryonnaire différente, la microglie partage des fonctions similaires avec la lignée des monocytes-macrophages. Son rôle est de maintenir et de surveiller l'intégrité du système nerveux central. En l'absence de menace, les cellules de la microglie sont décrites comme étant «quiescentes», alors qu'en fait, elles sont hautement mobiles et qu'au moyen de longues et fines ramifications qu'elles ne cessent de déployer et de ramener, elles scrutent constamment leur environnement. Elles exercent également des fonctions dans l'homéostasie, la modulation de l'activité neuronale et le développement des synapses.⁵

Dans les modèles animaux de douleur neuropathique, une lésion nerveuse périphérique entraîne une activation de la microglie. Les cellules microgliales prolifèrent autour des terminaisons nerveuses atteintes, au niveau de la première synapse, dans la corne dorsale de la moelle épinière. Elles rétractent leurs ramifications pour adopter une morphologie amiboïde et changent l'expression de leurs protéines de surface. Cette réaction microgliale est massive et est corrélée au développement du comportement douloureux (allodynie) chez le rongeur.⁶

Au niveau moléculaire, le changement de phénotype des cellules microgliales dans la corne dorsale s'observe notamment avec l'augmentation d'expression de récepteurs P2X4 (*purinergic receptor P2X 4, P2RX4*) suivie de l'activation d'une voie de signalisation menant à la production et la sécrétion de BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*).⁷ Cette neurotrophine peut alors induire un changement d'homéostasie du chlore auprès des neurones secondaires qui se projettent vers le cerveau, en diminuant leur expression de KCC2 (potassium chloride cotransporter 2), une protéine de membrane participant au cotransport du chlore et du potassium.⁶ Le gradient de chlore est indispensable au bon fonctionnement des récep-

^a Centre d'antalgie, Service d'anesthésiologie, CHUV, Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne
nicolas.piller@chuv.ch | aurore.fernandez@chuv.ch | marc.suter@chuv.ch



teurs GABAergiques GABA-A (γ -aminobutyric acid type A), qui sont responsables de la transmission inhibitrice des interneurons dans la corne dorsale. La perturbation de ce gradient empêche donc l'inhibition synaptique, ce qui augmente l'excitabilité de certains neurones et participe à la symptomatologie neuropathique chez le rongeur. En parallèle, cette hyperexcitabilité est également facilitée par les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) dont la potentialisation semble dépendre du BDNF (figure 1).

REPENSER LES CIBLES THÉRAPEUTIQUES

Elucider ces mécanismes menant à l'installation de la douleur chronique permet de penser et de développer de nouvelles cibles thérapeutiques. In vivo, la suppression pharmacologique des récepteurs P2X4 spinaux, de même que leur délétion génique, diminuent l'allodynie chez la souris. On observe le même résultat en supprimant le gène codant le BDNF ou en activant KCC2.

Ces interactions entre cellules microgliales et neurones ont été étudiées quasi exclusivement chez le rongeur mâle en raison des possibles biais induits par le cycle hormonal chez la femelle. C'est en découvrant que les récepteurs Toll-like 4 (TLR4), exprimés spécifiquement à la surface des cellules microgliales, participaient à l'allodynie chez la souris mâle mais pas chez la femelle,⁹ que les chercheurs ont mis en doute l'implication universelle des cellules microgliales dans la

douleur. Chez la souris femelle, la réaction microgliale a bien lieu, cependant ni son inhibition pharmacologique (par exemple, avec de la minocycline), ni le blocage des récepteurs P2X4, ni l'inhibition de la sécrétion de BDNF n'empêche le développement de l'allodynie.¹⁰ D'ailleurs, l'augmentation d'expression de P2RX4 est réservée aux rongeurs mâles, indiquant que la voie de signalisation médiée par les récepteurs P2X4 pourrait être le point de divergence entre les genres.⁸

Si la douleur neuropathique chez la femelle n'est pas médiée par la microglie, qui représente les cellules immunitaires innées résidant dans la moelle épinière, serait-elle influencée par les cellules immunitaires adaptatives, les cellules T? Des travaux ont précédemment montré que des cellules T pouvaient infiltrer la corne dorsale de la moelle épinière après une lésion nerveuse et contribuer au comportement douloureux.^{11,12} Des souris modifiées génétiquement et déficientes en cellules T, se comportent de la même manière, qu'elles soient mâles ou femelles, et développent une allodynie après une lésion nerveuse. Si leur réaction microgliale est inhibée, les deux sexes vont manifester une diminution de leur hypersensibilité: donc en l'absence de cellules T, c'est la voie dépendant de la microglie qui régit le développement de la douleur neuropathique. A l'inverse, si ces souris mutantes se voient transférer des cellules T, le comportement douloureux devient indépendant de la réaction microgliale.

La concentration de cellules T chez la souris femelle est beaucoup plus élevée dans le sang et dans la moelle épinière lombaire que chez le mâle.¹³ Le rôle exact des cellules T dans l'hypersensibilité reste encore à définir, mais il est probablement lié aux PPAR (*peroxisome proliferator activated receptors*), récepteurs nucléaires fonctionnant comme facteurs de transcription essentiels à la régulation de certaines cytokines pro- et anti-inflammatoires. L'expression de PPAR α et PPAR γ dépend du taux de testostérone: PPAR α est plus exprimé chez le mâle tandis que chez la femelle c'est PPAR γ . L'allodynie est diminuée par un agoniste PPAR α chez le mâle, pas chez la femelle ni le mâle castré. Inversement, un agoniste PPAR γ la diminue chez la souris femelle, pas chez le mâle ni chez la femelle recevant de la testostérone.

Il existe donc bel et bien deux mécanismes d'interaction immunoneuronale distincts selon le genre qui mènent au développement d'une hypersensibilité à la douleur chez le rongeur, via les cellules microgliales chez le mâle ou via les cellules T chez la femelle. La testostérone pourrait bien être un élément déterminant. Par contre, ces voies distinctes semblent converger au niveau neuronal puisque le rôle des récepteurs NMDA ne diffère pas d'un sexe à l'autre et leur blocage diminue l'allodynie.¹⁰

Ce n'est que récemment que la recherche préclinique a commencé à se préoccuper de ce dimorphisme sexuel et la translation vers l'homme de ces mécanismes découverts chez le rongeur reste encore à démontrer.

CONCLUSION

Maintenant que la recherche préclinique a révélé ce dimorphisme sexuel dans les mécanismes biologiques sous-jacents

à la douleur et que les données épidémiologiques relatent des différences entre les sexes, la question des cibles, voire des stratégies thérapeutiques se pose. Actuellement, les traitements sont adaptés au type de la douleur, en fonction du poids, et de la présence de comorbidités. Le sexe n'entre pas en ligne de compte, sauf peut-être pour ajuster une posologie. Or, si des mécanismes bien distincts entre sexes régissent la genèse et le maintien de la douleur chronique, la recherche doit aussi se pencher sur l'indication à traiter différemment la condition douloureuse, qu'il s'agisse d'un homme ou d'une femme, même au niveau pharmacologique. Dans le traitement de la douleur neuropathique, des inhibiteurs de la microglie, comme la minocycline par exemple, offraient une piste prometteuse, puisque chez le rongeur mâle, ils parviennent à soulager l'allodynie. Cependant, transposés à l'être humain, les résultats sont décevants.⁵ Mais c'était sans tenir compte du dimorphisme sexuel, qui doit désormais être intégré dans les futurs travaux de recherche. Sommes-nous à la veille d'un changement important pour la thérapeutique algologique?

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les cellules microgliales, sortes de macrophages résidant dans le système nerveux central, sont des cellules-clés dans les mécanismes de la douleur
- Chez le rongeur, des études ont montré que des différences entre mâles et femelles existent dans les mécanismes menant à la douleur neuropathique
- L'inhibition des cellules microgliales après une lésion nerveuse périphérique diminue l'allodynie uniquement chez le mâle. D'autres cellules immunes, venant de la périphérie et infiltrant le système nerveux central après une lésion nerveuse périphérique, participent à la douleur neuropathique chez la femelle
- Ce dimorphisme sexuel semble médié par la testostérone
- La translation de ces mécanismes vers l'homme doit être étudiée davantage
- Moduler les interactions entre les cellules immunes et les neurones pourrait offrir de nouvelles cibles thérapeutiques
- Le traitement de la douleur chez l'homme pourrait être différent de celui de la femme

1 Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136:380-7.
 2 Mogil JS. Pain genetics: past, present and future. *Trends Genet* 2012;28:258-66.
 3 Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth* 2013;111:52-8.
 4 Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:859-66.

5 Suter MR. Microglial role in the development of chronic pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016;29:584-9.
 6 Mapplebeck JC, Beggs S, Salter MW. Molecules in pain and sex: a developing story. *Mol Brain* 2017;10:9.
 7 *Mapplebeck JC, Beggs S, Salter MW. Sex differences in pain: a tale of two immune cells. *Pain* 2016;157(Suppl.1): S2-6.
 8 Brings VE, Zylka MJ. Sex, drugs and pain control. *Nat Neurosci* 2015;18:1059-60.
 9 *Sorge RE, LaCroix-Fralish ML, Tuttle

AH, et al. Spinal cord Toll-like receptor 4 mediates inflammatory and neuropathic hypersensitivity in male but not female mice. *J Neurosci* 2011;31:15450-4.
 10 Sorge RE, Mapplebeck JC, Rosen S, et al. Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice. *Nat Neurosci* 2015;18:1081-3.
 11 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.
 12 Gattlen C, Clarke CB, Piller N, et al. Spinal cord t-cell infiltration in the rat spared nerve injury model: a time course study. *Int J Mol Sci* 2016;17.
 13 Scotland RS, Stables MJ, Madalli S, et al. Sex differences in resident immune cell phenotype underlie more efficient acute inflammatory responses in female mice. *Blood* 2011;118:5918-27.

* à lire
 ** à lire absolument