



**HAL**  
open science

**Effets antalgiques des antidépresseurs  
monoaminergiques : de la dépression à la neuropathie :  
approche préclinique**

Guillaume Hache

► **To cite this version:**

Guillaume Hache. Effets antalgiques des antidépresseurs monoaminergiques : de la dépression à la neuropathie : approche préclinique. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2012. Français. NNT : 2012PA114821 . tel-00923142

**HAL Id: tel-00923142**

**<https://theses.hal.science/tel-00923142>**

Submitted on 2 Jan 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**ECOLE DOCTORALE :**

INNOVATION THÉRAPEUTIQUE : DU FONDAMENTAL A L'APPLIQUÉ

*PÔLE : PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE*

**DISCIPLINE :**

Pharmacologie expérimentale et clinique

ANNÉE 2011 - 2012

SÉRIE DOCTORAT N° 1165

**THÈSE DE DOCTORAT**

soutenue le 20/06/2012

par

**Guillaume HACHE**

Effets antalgiques des antidépresseurs monoaminergiques :  
de la dépression à la neuropathie.  
*Approche préclinique*

**Directeur de thèse :** François COUDORÉ PU-PH (Université Paris-Sud XI)

**Composition du jury :**

*Rapporteurs :* Claude DUBRAY PU-PH (CHU Gabriel-Montpied Clermont-Ferrand)  
Bernard FRANCÈS Professeur (Université Paul Sabatier Toulouse)  
*Examineurs :* Pascale PISANO PU-PH (Université de la Méditerranée Aix-Marseille II)  
Bruno GUIARD Maître de conférence (Université Paris-Sud XI)

---

# Remerciements

---

**A Messieurs les Professeurs Claude DUBRAY et Bernard FRANCÈS,**

Pour avoir accepté d'être rapporteur de ce mémoire et me faire l'honneur d'évaluer ce travail.

**A Madame le Professeur Pascale PISANO,**

Pour avoir accepté d'être membre du jury de ce travail et m'avoir transmis le goût de la pharmacologie sur les bancs de la faculté marseillaise.

**A Monsieur le Professeur François COUDORÉ,**

Pour avoir dirigé ces travaux et l'ensemble de ce voyage initiatique,  
Veuillez trouver l'expression de ma reconnaissance.

**A Monsieur le Docteur Bruno GUIARD,**

Pour la structure, le soutien et la collaboration,  
Dans l'humanité et l'énergie communicative qui sont tiennes.  
Trouve ici l'expression de mon amitié.

**A l'équipe du laboratoire de pharmacologie de la faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry**

Sans qui ce travail n'aurait pu voir le jour.

**Monsieur le Professeur Alain GARDIER,**

Pour m'avoir accueilli au sein du laboratoire.

**Messieurs les Docteurs Denis DAVID et Jean-Philippe « JP » GUILLOUX,**

Pour votre expertise et votre dynamisme quotidiens.

**Christelle, Louise et Nicole.**

Au partage des chemins de **Sophie, Gaël, Yannick, Lin, Indira, Flavie, Juliane, Haï et Quentin.**

Votre compagnie sur la route doctorale et la *fraternité dans l'effort contre la rudesse de Dame* Recherche ont été moteurs de bonne humeur.

**A l'équipe de l'animalerie,**

**Valérie, Pauline, Ayma,**

Pour votre précieuse aide.

**Aux chefs de service, praticiens hospitaliers, assistants, équipes et co-internes ...**

Compréhensifs !

**Aux amis,**

D'hier, d'aujourd'hui,

Du jour, de la nuit,

D'ailleurs, de Paris,

Fédératifs et affranchis.

**Aux collègues des temps phocéens,**

Et ceux que le mistral n'a pas éloignés.

**A la famille,**

Mes parents, mes sœurs : mes 4 points cardinaux.

### Article originaux

**Hache G**, Guiard BP, Le Dantec Y, Orvoën S, David DJ, Gardier AM, Coudoré F. Development of pain-related behavior in a mouse model of anxiety/depression and assessment of fluoxetine antinociceptive effects. *Neuroreport*, 2012, May 1. Ahead of print. **Article 1**

**Hache G**, Nguyen TH, Quesseveur G, Guiard BP, Coudoré F. Adding a dopaminergic action to antidepressants in the treatment of neuropathic pain: potential utility of triple reuptake inhibitors (TRI). *En préparation*. **Article 2**

Massicot F, **Hache G**, David L, Chen L, Leuxe C, Garnier-Legrand L, Rat P, Laprévotte O, Coudoré F. P2X7 receptor activation and mitochondrial impairment in oxaliplatin-induced neuronal injury: in vitro and in vivo approaches. The *in vitro* beneficial effects of anti-inflammatory or anti-oxidative drugs. *Soumis*

### Revue de la littérature

**Hache G**, Coudoré F, Gardier AM, Guiard BP. Monoaminergic Antidepressants in the Relief of Pain: Potential Therapeutic Utility of Triple Reuptake Inhibitors (TRIs). *Pharmaceuticals*, 2011; 4(2): 285-342. **Revue 1**

### Autres

**Hache G**, Le Divenah A. Prise en charge de la douleur. *Dossier, Le Moniteur Hospitalier*, Février 2012.

Coudoré F., **Hache G**. Antidépresseurs et douleur chronique. Chapitre dans « Médicaments antidépresseurs » Ed. Flammarion. *Envoyé à l'éditeur*

---

## Communication orale

**Hache G**, Guiard BP, David DJ, Gardier AM, Coudoré F.

Evaluation des troubles de la sensibilité d'un modèle murin de dépression induite par administration chronique de corticostérone. Symposium Satellite officiel en marge du 13ème World Congress on Pain : « Francophonie et douleur : défis translationnels ». 2010, Sherbrooke, Canada.

## Communications affichées

**Hache G**, Nguyen TH, Quesseveur G, Guiard BP, Coudoré F. Adding a dopaminergic action to antidepressants in the treatment of neuropathic pain: potential therapeutic utility of triple reuptake inhibitors (TRI). **14<sup>th</sup> world congress of pain – International Association for the study of Pain** - Milan 2012

**Hache G**, Guiard BP, Le Dantec Y, Orvoën S, David DJ, Gardier AM, Coudoré F. Inhibition of nociceptive behaviors by chronic administration of a selective serotonin reuptake inhibitor in a mouse model of anxiety/depression. **16<sup>th</sup> Annual meeting of the French Society of Pharmacology and Therapeutics** 2012. Dijon, France. *Fundamental and clinical pharmacology 2012 vol 26 issue s1*

**Hache G**, Guiard BP, David DJ, Gardier AM, Coudoré F. A new model to study pain-depression comorbidity. ULLA Summer School 2011. Parma, Italy.

**Hache G**, Guiard BP, Gardier AM, Coudoré F. Antidépresseurs monoaminergiques dans le traitement des douleurs neuropathiques : intérêts des triples bloqueurs. Journées de l'école doctorale 425, Châtenay-Malabry 2011, France

## Autres

**Hache G**, Halaoui R, Solgadi A, Guiard BP, Chaminade P, Gardier AM, Coudoré F. Substance P assay in dialysate by LC/MSMS. **13<sup>th</sup> Annual meeting of the French Society of Pharmacology and Therapeutics** 2009 Marseille, France. *Fundamental and clinical pharmacology 2009 vol 23 issue s1*

**Hache G**, Solgadi G, Guiard BP, Chaminade P, Gardier AM, Coudore F. Mise au point du dosage de la substance P par LC-MS/MS. Journées Internationales de Biologie 2008. Paris, France.

## Sommaire

Remerciements .....	2
Publications .....	3
Communications affichées .....	4
Sommaire .....	5
Abréviations .....	8
Index des figures .....	9
Index des tableaux.....	10
Résumé.....	11
Préambule .....	12
<b>Généralités .....</b>	<b>15</b>
I. La dépression unipolaire.....	15
1. Etiopathogénie – hypothèses neurobiologiques.....	15
a. Implication des facteurs génétiques et environnementaux.....	15
b. Altération des systèmes monoaminergiques .....	17
c. Dysfonctionnement de l’axe Hypothalamo-hypophysaire .....	17
d. Altération de la plasticité neuronale .....	18
2. Le traitement des états dépressifs majeurs .....	19
a. Prise en charge.....	19
b. Classification des antidépresseurs.....	20
c. Mécanismes d’action .....	23
d. Stratégie de potentialisation .....	23
3. Les modèles animaux d’anxiété/dépression .....	26
a. Modèles fondés sur le stress .....	27
b. Modèles fondés sur l’interaction sociale .....	27
c. Modèles d’administration chronique de corticostérone.....	27
II. La douleur chronique.....	32
1. Généralités.....	32
a. Théories de la douleur, de l’inné à l’acquis.....	32
b. Traitements pharmacologiques de la douleur .....	34
2. Mécanismes des douleurs neuropathiques.....	37
a. Sensibilisation des nocicepteurs .....	37
b. Excitabilité ectopique des fibres afférentes.....	38
c. Sensibilisation de la corne dorsale de la moelle .....	38
d. Altération des contrôles inhibiteurs descendants .....	39

e.	Douleurs entretenues par un tonus sympathique .....	40
f.	Réorganisation centrale .....	40
3.	Les modèles animaux de douleur .....	41
a.	Modèles de douleurs inflammatoires .....	41
b.	Modèles de douleurs neuropathiques .....	42
<b>Effets antalgiques des antidépresseurs monoaminergiques .....</b>		<b>47</b>
I.	Intérêt des triples inhibiteurs de recapture de monomamines .....	47
	Antidépresseurs monoaminergiques dans le traitement de la douleur : intérêt des triples bloqueurs. <i>G.Hache, F. Coudoré, A.M. Gardier, B.P. Guiard</i> .....	48
II.	Implication des systèmes monoaminergiques dans la modulation de l'information nociceptive .....	107
1.	Le rôle complexe du système sérotoninergique.....	107
2.	Le rôle du système noradrénergique.....	119
3.	Le rôle du système dopaminergique .....	127
<b>Travail expérimental .....</b>		<b>134</b>
I.	Modèles animaux utilisés .....	134
1.	Le modèle CORT, modèle de dépression chez la souris .....	134
2.	Modèle de douleur inflammatoire induite par injection de carragénine ..	134
3.	Modèle de douleurs neuropathiques induites par injections répétées d'oxaliplatine .....	135
II.	Evaluation de la douleur chez la souris .....	135
1.	Le test de Von Frey .....	135
2.	Le test de la plaque chaude.....	138
3.	Le test de la plaque froide.....	139
4.	Le test de la préférence de plaque thermique.....	139
III.	Etudes comportementales chez la souris .....	143
1.	Tests prédictifs d'un phénotype ou d'une activité anxiolytique .....	143
a.	Le test du champ ouvert.....	143
b.	Le test des 4 plaques .....	143
c.	Le test du labyrinthe en croix surélevé.....	144

2.	Tests prédictifs d'un phénotype anxio/dépressif.....	145
3.	Test prédictif d'un phénotype dépressif.....	145
4.	Test prédictif d'une activité antidépressive.....	146
IV.	Etudes neurochimiques par microdialyse intracérébrale <i>in vivo</i> chez la souris éveillée, libre de ses mouvements .....	147
V.	Evaluation métabolique chez la souris .....	149
<b>Résultats expérimentaux .....</b>		<b>150</b>
I.	Article 1 .....	150
	Effets antinociceptifs de la fluoxétine dans un modèle murin d'anxiété/dépression. <i>G.Hache, BP. Guiard, Y. Le Dantec, S.Orvoën, DJ. David, AM. Gardier et F.Coudoré</i>	
II.	Article 2 .....	159
	Ajouter une composante dopaminergique aux antidépresseurs dans le traitement de la douleur neuropathique : intérêt potentiel des triples inhibiteurs de recapture (TRI). <i>G.Hache, TH. Nguyen, G. Quesseveur, BP.Guiard et F.Coudoré</i>	
<b>Discussion générale.....</b>		<b>184</b>
<b>Annexe .....</b>		<b>196</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>		<b>198</b>



## Abbréviations

---

<b>4PT</b> test des 4 plaques	<b>NGF</b> Neuron growth factor (facteur neurothrophique)
<b>5-HT</b> 5-hydroxytryptamine (sérotonine)	<b>NK1-2</b> Neurokinine 1-2
<b>6OH DA</b> 6-hydroxydopamine	<b>NMDA</b> N-méthyl-D-aspartate
<b>8OH DPAT</b> 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tétraline	<b>NRM</b> Noyaux du raphé magnus
<b>AC</b> adényl cyclase	<b>PAG</b> Periaqueductal gray (substance grise périaqueductale)
<b>ACC</b> Cortex cingulaire antérieur	<b>RIC</b> cortex insulaire rostral
<b>ACTH</b> adrénocorticotrophine	<b>RVM</b> Rostroventral medulla
<b>AINS</b> antiinflammatoire non stéroïdien	<b>PFC</b> cortex préfrontal
<b>AMPA</b> $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate	<b>SERT</b> transporteur de la sérotonine
<b>AMPT</b> alpha-méthyl-para-tyrosine	<b>SNC</b> système nerveux central
<b>AMY</b> amygdale	<b>SP</b> substance P
<b>BDNF</b> Brain derived neurotrophic factor	<b>T2PT</b> Test de la préférence de plaque thermique
<b>CGRP</b> Calcitonin gene-related peptide	<b>TCA</b> antidépresseur tricyclique
<b>CIM10</b> Classification Internationale des Maladies	<b>TRI</b> Triple inhibiteur de recapture
<b>CMS</b> (Unpredictable) Chronic Mild Stress	<b>UCMS</b> Unpredictable Chronic Mild Stress
<b>CORT</b> corticostéroïde	<b>VLO</b> cortex orbital ventrolatéral
<b>COX</b> cyclooxygénase	<b>VTA</b> Aire tegmentaire ventrale
<b>CRH</b> cortisol releasing hormone	
<b>DA</b> dopamine	
<b>DAT</b> transporteur de la dopamine	
<b>DRG</b> ganglions de la racine dorsale	
<b>EFSN</b> Fédération Européenne des Sociétés de Neurologie	
<b>FAP</b> Fibres primaires afférentes	
<b>GABA</b> Acide gamma amino butyrique	
<b>HAM-DS</b> Hamilton and Montgomery Depression Scale	
<b>HPA</b> Hypothalamo-hypophysaire-surrénalien	
<b>IASP</b> Internal Association for the Study of Pain	
<b>IMAO</b> Inhibiteur de la monoamino-oxydase	
<b>IRD</b> Inhibiteur de la recapture de dopamine	
<b>IRN</b> Inhibiteur de la recapture de noradrénaline	
<b>ISRN</b> Inhibiteur de la recapture de sérotonine et de noradrénaline	
<b>ISRS</b> Inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine	
<b>LC</b> Locus coeruleus	
<b>LTP</b> Potentialisation à long terme	
<b>NA</b> Noradrénaline	
<b>NET</b> Transporteur de la noradrénaline	
<b>NFS</b> Novelty suppressed feeding (test de faim supprimée par le nouveauté)	

## Index des figures

Figure 1 : Modèle d'interactions entre gènes et environnement dans le développement d'un épisode dépressif .....	17
Figure 2 : Schéma de prise en charge d'un épisode dépressif majeur .....	20
Figure 3 : Modèle circulaire de la douleur illustrant les composantes de la douleur et leurs inter-relations .....	34
Figure 4 : Représentation schématique des différents récepteurs à la sérotonine, de leur localisation cellulaire et de la voie de signalisation .....	108
Figure 5 : Induction d'un œdème de la patte par injection de carragénine chez la souris .....	134
Figure 6 : Conditions opératoires du test de Von Frey chez la souris .....	136
Figure 7 : Sélection de 3 filaments de Von frey pour tester la sensibilité aux stimuli mécaniques chez la souris .....	137
Figure 8 : Validation du test de Von Frey chez la souris .....	137
Figure 9 : Test de la plaque chaude/froide chez la souris .....	138
Figure 10 : Test de la préférence de plaque thermique chez la souris .....	139
Figure 11 : Développement du test de la préférence de plaque thermique chez la souris : Etape 1 – mise au point de la température de confort .....	140
Figure 12 : Développement du test de la préférence de plaque thermique chez la souris : Etape 2 – choix du temps d'observation .....	141
Figure 13 : Développement du test de la préférence de plaque thermique chez la souris : Etape 3 – choix de la température test .....	141
Figure 14 : Validation du test de la préférence de plaque thermique pour détecter une allodynie au froid chez la souris .....	142
Figure 15 : Test du champ ouvert .....	143
Figure 16 : Test des quatre plaques .....	144
Figure 17 : Validation du test des quatre plaques chez la souris .....	144
Figure 18 : Test du labyrinthe en croix surélevé .....	144
Figure 19 : Test d'hyponéophagie, faim supprimée par la nouveauté .....	145
Figure 20 : Etat du pelage chez la souris .....	146
Figure 21 : Test de suspension caudale .....	146
Figure 22 : Schéma représentant une expérience de microdialyse intracérébrale chez la souris éveillée, libre de ses mouvements .....	147
Figure 23 : Validation de l'implantation des sondes de microdialyse.....	148
Figure 24 : Description du protocole d'évaluation du métabolisme du glucose par hyperglycémie provoquée par voie orale.....	149
Figure 25 : Test de Von Frey chez les souris CORT.....	157
Figure 26 : Test de la plaque froide chez les souris CORT.....	157
Figure 27 : Test d'hyperglycémie provoquée par voie orale chez la souris CORT.....	157
Figure 28 : Représentation des principales voies monoaminergiques .....	186

## Index des tableaux

---

Tableau 1. Exemples d'antidépresseurs monoaminergiques .....	22
Tableau 2. Récapitulatif des différents essais cliniques sur les triples inhibiteurs de recapture de monoamine .....	26
Tableau 3. Différentes approches dans la construction d'un modèle animal en neuropsychiatrie ....	27
Tableau 4. Effets comportementaux et neuro-endocriniens de différents modèles de stress sociaux	29
Tableau 5. Similarité des conséquences de l'administration de CORT et manifestations humaines de la dépression .....	32
Tableau 6. Synthèse des différents modèles de douleurs neuropathiques chez le rongeur .....	43
Tableau 7. Modèles animaux de neuropathie induite par oxaliplatine .....	46
Tableau 8. Stratégies de traitement testées sur des modèles de douleurs induites à l'oxaliplatine ...	47
Tableau 9. Synthèse de l'influence de l'activation des différents sous-types de récepteurs aux monoamines ; au niveau périphérique, spinal et supraspinal .....	133
Tableau 10. Mesure de la glycémie à jeûn chez les souris CORT .....	157
Annexe 1. Liste alphabétique des ligands pharmacologiques des récepteurs monoaminergiques ..	196

## Résumé

---

Il existe une comorbidité entre douleur et dépression. Une augmentation des plaintes douloureuses est rapportée chez les patients déprimés et les syndromes douloureux chroniques sont souvent associés à des troubles dépressifs. Si les antidépresseurs inhibiteurs de recapture de monoamines représentent le traitement de première intention des troubles dépressifs unipolaires, certains d'entre eux sont également recommandés en première ligne de traitement des douleurs neuropathiques. L'objectif de ce travail a été d'étudier les propriétés analgésiques de ces antidépresseurs dans des modèles animaux co-exprimant des éléments de phénotypes douloureux et dépressifs. Pour cela nous avons développé des tests d'évaluation comportementale de la douleur chez la souris. Ces tests permettent de décrire la sensibilité douloureuse des animaux et d'évaluer les effets pharmacologiques de substances de référence et innovantes.

Nous avons ainsi démontré que la fluoxétine, inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine (ISRS), possède des effets antalgiques sur les altérations de sensibilité d'un modèle d'anxiété/dépression chez la souris : le modèle CORT. La caractérisation d'un phénotype douloureux chronique chez ces souris renforce la pertinence de ce modèle neuropsychopharmacologique, puisqu'il exprime une des comorbidités fréquentes des pathologies dépressives. De plus, l'efficacité antalgique de la fluoxétine dans ce modèle plaide en faveur d'une modulation de la composante affective de la douleur par les ISRS.

De plus, nous avons caractérisé l'effet antalgique d'une nouvelle classe d'antidépresseurs monoaminergiques, les triples inhibiteurs de recapture des monoamines capables d'augmenter à la fois les concentrations intracérébrales de sérotonine, noradrénaline et dopamine. Pour ce faire, nous avons développé un modèle de douleurs induites par injections répétées d'oxaliplatine chez la souris et comparé l'efficacité de différents traitements sur ces douleurs. Les souris « oxaliplatine » développent une hyperalgie mécanique, ainsi qu'une allodynie et hyperalgie au froid. Ces altérations de la sensibilité douloureuse sont corrigées par l'administration aiguë d'un triple bloqueur (indatraline) en faisant intervenir des mécanismes probablement supra-spinaux. La composante dopaminergique de ces substances apporte un intérêt dans le profil antalgique. Par ailleurs, les souris « oxaliplatine » développent des traits caractéristiques d'un phénotype anxio-dépressif et l'indatraline semble avoir des effets antidépresseurs dans ce modèle, ouvrant la possibilité d'une participation de la DA à la composante affective de la douleur.

L'ensemble de nos travaux fait ressortir l'importance du développement et de l'utilisation de modèles animaux co-exprimant douleurs et anxiété/dépression afin de mieux définir les mécanismes liant ces pathologies et d'optimiser les critères de développement des futurs antidépresseurs et analgésiques.

## Préambule

---

La douleur est définie comme « une impression sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en termes évoquant une telle lésion » selon l'*International Association for the Study of Pain* (IASP). Cette définition suggère ainsi qu'il s'agit d'une expérience subjective et multidimensionnelle, intégrant à la fois des éléments sensoriels et des éléments affectifs.

Classiquement, trois types de douleurs chroniques sont distinguées : les douleurs inflammatoires, les douleurs neuropathiques liées à une lésion du système nerveux et une troisième catégorie de douleurs ni inflammatoires, ni associées à une lésion nerveuse, que l'on peut qualifier de « dysfonctionnelles » (Bouhassira *et al.*, 2008). Si le traitement des douleurs inflammatoires repose habituellement sur les antalgiques de paliers 1 à 3, les douleurs neuropathiques et « dysfonctionnelles » sont peu ou pas améliorées par les antalgiques conventionnels (paracétamol, salicylés, anti-inflammatoires, opiacés). Cependant, des médicaments initialement prescrits dans d'autres indications comme certains antiépileptiques ou certains antidépresseurs (Dworking *et al.*, 2007) constituent le traitement antalgique de première ligne dans les douleurs neuropathiques, toutes classes médicamenteuses confondues (Saarto *et al.*, 2007). L'efficacité antalgique des antidépresseurs tricycliques (TCA) dans les douleurs neuropathiques d'origine diabétique, traumatique ou toxique, est confirmée de longue date mais leur utilisation est limitée en raison de leurs effets indésirables fréquents, à l'origine d'une mauvaise observance du traitement (Attal *et al.*, 2008). Les recommandations proposées par certaines méta-analyses concernent surtout les douleurs neuropathiques périphériques, les douleurs d'origine centrale ayant été moins étudiées. Si le terme de neuropathie périphérique concerne les conséquences de l'altération des nerfs sensitifs périphériques, nous verrons dans la seconde partie de l'introduction qu'il existe des mécanismes de plasticité au niveau central (spinal et supra-spinal) participant aux modifications de la sensibilité douloureuse. Les inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), tels que la venlafaxine et la duloxétine, constituent actuellement une alternative intéressante aux antidépresseurs tricycliques car ils présentent une meilleure sécurité d'emploi. Cependant, sur la base de ces méta-analyses, leur efficacité antalgique semble inférieure à celle des tricycliques (TCA) (Finnerup *et al.*, 2005). En 2010, les recommandations de la Fédération Européenne des Sociétés de Neurologie (EFSN) confirment l'intérêt des TCA et introduisent IRSN en première ligne de traitement des polyneuropathies diabétiques (venlafaxine, duloxétine). La gabapentine et la prégabaline sont

également proposées en traitement de première ligne de nombreuses douleurs neuropathiques et les patchs de lidocaïne pour le traitement des neuropathies post-herpétiques, particulièrement chez le sujet âgé, population chez qui la toxicité des antidépresseurs est particulièrement invalidante et dangereuse. L'effet antalgique des antidépresseurs s'est montré indépendant de leur composante thymoanaleptique (Mico et al., 2006).

La chronicité de la douleur est définie par une durée d'évolution de la symptomatologie de 3 à 6 mois. Quelle qu'en soit la cause, la douleur chronique est aujourd'hui considérée comme un désordre du système nerveux central résultant d'un état complexe mettant en jeu processus génétiques, cognitifs et émotionnels (Melzack et al., 2008 – Smith *et al.*, 2007). Cette centralisation permet d'envisager la douleur chronique comme entité neuropsychopathologique. Elle agit sur des voies spinales et sur des zones d'intégration supraspinales provoquant des douleurs spontanées et entraînant une exagération de la réponse à des stimuli douloureux (hyperalgie) et/ou non douloureux (allodynie). Cette entité intègre des états affectifs négatifs et des modifications comportementales (éviter ou recours à un traitement médicamenteux) visant à éliminer cette sensation douloureuse ; le retentissement psychologique et social est très important (Apkarian et al., 2009 – Smith et al., 2007). La comorbidité entre pathologies anxio-dépressives et douleur touche plus de 60% des patients douloureux et la plainte douloureuse est retrouvée chez 75% des patients déprimés. Cette comorbidité est à l'origine de nombreuses difficultés que rencontrent les cliniciens qui restent souvent démunis pour proposer une thérapeutique efficace. Il est important de noter que dans le cas d'un épisode dépressif majeur, le patient peut avoir une interprétation alarmiste des sensations corporelles (« catastrophisme »), aboutissant à une amplification de la perception douloureuse (Rentsch et al., 2009). De plus, le risque suicidaire serait augmenté en présence de douleur (Tang et al., 2006). Dans ces cas, la logique de prescription des TCA et des IRSN est double. Il convient d'intégrer le fait que les antidépresseurs sont prescrits pour leur efficacité antalgique uniquement dans des situations de douleur chronique. Étudiés dans la douleur postopératoire, ils n'ont pas démontré d'efficacité (Gordon et al., 1994). Cela suggère que les modifications neuroplastiques qui accompagnent la chronicité de la douleur sont essentielles à la manifestation de l'efficacité des antidépresseurs (Eschalier et Courteix, 2007).

Les raisons de l'efficacité analgésique des antidépresseurs restent mal connues, mais leur propriété principale, l'inhibition de la recapture des monoamines, semble impliquée. La quasi-absence d'efficacité des ISRS dans les douleurs neuropathiques associées à la moindre efficacité des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline (désipramine par exemple) plaide pour la nécessité d'associer recapture de sérotonine et de noradrénaline, propriété partagée par les TCA et

les IRSN. Afin de répondre à cette question et envisager de nouvelles pistes thérapeutiques, la modélisation animale est une étape incontournable.

Ainsi, après un rappel des contextes *anxiété/dépression* et *douleur chronique* ayant conduit à la **modélisation** de ces troubles, nous nous intéresserons plus particulièrement à **l'implication des systèmes monoaminergiques dans les voies de la douleur**. En effet si un grand nombre de médiateurs sont impliqués dans la physiopathologie de la douleur chronique, il existe une littérature importante sur l'implication des systèmes sérotoninergique et noradrénergique, et plus récemment dopaminergique, dans les processus anxio/dépressifs, ce qui permet d'envisager les monoamines substrats commun entre *douleur* et *anxiété/dépression*. La modulation de ces systèmes est une des actions principales des médicaments antidépresseurs actuellement utilisés. Ce constat nous a permis ainsi d'envisager une exploration préclinique de l'action des antidépresseurs monoaminergiques sur la douleur. Mon cursus d'interne en pharmacie, mené en parallèle des travaux décrits dans ce manuscrit, m'a incité à vouloir améliorer de façon continue la prise en charge des patients. De plus, une dynamique de la recherche actuelle incite à envisager les perspectives translationnelles de la recherche fondamentale. Le projet expérimental clinique développé en lien avec ce travail n'a pas abouti à ce jour, pour différentes raisons. Cependant, après avoir envisagé les limites de la modélisation animale dans le domaine de la douleur, la discussion de ce travail proposera un lien entre ces observations et de potentielles perspectives cliniques, sous réserve de validations futures.

### **Objectifs de ce travail**

La première étape de ce travail a été de mettre au point les tests d'évaluation de la douleur chez la souris au laboratoire. Les principales étapes de validation sont présentées dans la section *Travail expérimental* de ce manuscrit.

Ainsi, nous avons envisagé une **description transversale des comportements douloureux et anxio/dépressifs** chez l'animal, selon une approche complémentaire aux études spécifiques à chacune des thématiques. Nous avons ainsi caractérisé le phénotype douloureux d'un nouveau modèle d'anxiété/dépression chez la souris. Ce modèle est établi sur l'hypothèse de la dysfonction de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien dans la dépression, et suite à un stress chronique chez l'homme. Le phénotype anxio/dépressif est obtenu par l'administration chronique de corticostérone dans l'eau de boisson. Un traitement chronique de fluoxétine, un inhibiteur sélectif de recapture de sérotonine, corrige le phénotype anxio/dépressif de ces souris. Nous nous sommes intéressés aux effets antalgiques de ce traitement dans ce modèle. Les résultats de ce travail sont présentés dans l'article 1.

Par ailleurs, nous avons souhaité **évaluer l'activité antalgique d'une nouvelle classe d'antidépresseurs**, les triples inhibiteurs de recapture (TRI) **dans un modèle de douleurs neuropathiques**. En effet l'émergence des données en faveur de l'implication de la dopamine dans la physiopathologie et le traitement de la dépression a conduit au développement de médicaments capables d'augmenter l'activité des trois systèmes monoaminergiques. Puisqu'un intérêt croissant se concentre sur l'implication de la dopamine dans la douleur et l'analgésie, nous avons testé les effets de l'indatraline, un TRI, dans un modèle de souris ayant reçu des injections répétées d'oxaliplatine. Les résultats de ce travail sont présentés dans l'article 2.

Ces travaux s'inscrivent donc dans l'élargissement de la recherche effectuée au laboratoire de Neuropharmacologie EA 3544 : préciser le mécanisme d'action des médicaments antidépresseurs, classiques ou en développement, dans un contexte pathologique fortement lié aux troubles de l'humeur.



## I. La dépression unipolaire

Les critères diagnostiques des troubles de l'humeur sont en constant remaniement, et la nosologie actuelle est fixée par la quatrième version révisée du Diagnostic and Statistical Manual DSM IV<sub>TR</sub> aux Etats unis, et la dixième édition de la Classification Internationale des Maladies dans les autres pays. Nous nous intéressons dans ce travail aux pathologies anxio/dépressives de manière générale. Des critères standardisés permettent de séparer une dépression « normale », provoquée par une déception ou une « mauvaise journée », d'un trouble de l'humeur pathologique.

La dépression est ainsi considérée comme un syndrome, au sein duquel l'anomalie de l'humeur ne représente qu'un symptôme. Bien sûr, la qualité de l'humeur, le degré de variation des changements par rapport à la normale et la durée de l'humeur anormale sont les caractéristiques essentielles d'un trouble affectif. De plus, les cliniciens doivent évaluer certaines caractéristiques végétatives, comme le sommeil, l'appétit, le poids ; les caractéristiques cognitives comme l'attention, la tolérance, la frustration, la mémoire et les distorsions cognitives ; le contrôle de l'impulsivité vis-à-vis du suicide ou de l'homicide ; les caractéristiques comportementales de type motivation, plaisir, centres d'intérêts et fatigabilité ; et les caractéristiques physiques ou somatiques comme l'existence de céphalées, douleurs épigastriques ou la tension musculaire.

### 1. Etiopathogénie – hypothèses neurobiologiques

Depuis les 30 dernières années, la recherche a permis de mettre en évidence plusieurs facteurs impliqués dans la pathogénèse de la dépression et qui provoquent des altérations neurochimiques et neuroanatomiques. On peut classer ces facteurs en 3 groupes.

#### a. Implication des facteurs génétiques et environnementaux

Il existe une incidence familiale de dépression, ce qui conduit à penser que certains gènes pourraient être responsables de l'apparition ou de la prédisposition au syndrome (Serretti et al., 2012). Suite aux études sur des familles présentant de nombreux individus dépressifs, il est admis que cette maladie n'est pas la conséquence du dysfonctionnement d'un seul gène, mais bien d'une association complexe de facteurs génétiques (Kendler et al., 1999). Il est également intéressant de noter que les dépressions précoces, sévères et récurrentes (Fava and Kendler, 2000; Gilbertson et al., 2002) mais aussi les formes mélancoliques et atypiques ont une héritabilité plus importante que des

syndromes mixtes ou moins sévères (Kendler, 1996). La part de l'héritabilité serait plus importante dans les formes sévères ou survenant précocement (Kendler, 1999).

Les études portant sur l'interaction gène-environnement cherchent à décrire comment les facteurs génétiques et environnementaux modulent conjointement le risque de développer une pathologie donnée. La vulnérabilité génétique peut être évaluée par l'histoire familiale ou donnée par une analyse directe de la séquence d'acide désoxyribonucléique (ADN). Les facteurs environnementaux sont mesurés par les études épidémiologiques à partir d'informations rapportées par le sujet ou repérées systématiquement par des enquêteurs. Différents modèles rendent compte de ces interactions selon la manière dont les facteurs environnementaux modifient l'expression de la vulnérabilité génétique, selon l'intensité de l'exposition à ces facteurs environnementaux, et enfin selon le mode de transmission supposé des facteurs génétiques (Gorwood, 2009) (Figure 3). L'existence d'une interaction entre les différents facteurs de risque, comme les gènes de vulnérabilité et les événements stressants, montre qu'il est important d'appréhender tous les facteurs de risque potentiellement impliqués, quelle que soit leur origine, afin de comprendre l'émergence d'un épisode, sa répétition ou son type de présentation, ou son niveau de sévérité (pour revue voir, (Caspi et al., 2010). Ainsi, il est fait l'hypothèse qu'un polymorphisme fonctionnel situé dans le promoteur du gène codant pour le transporteur de la sérotonine (*5-HTTLPR*) pouvait moduler l'impact des événements de vie stressants sur la vulnérabilité à la dépression (Caspi et al., 2003). Les résultats d'une métaanalyse plus récente viennent cependant contesté cette hypothèse (Risch et al., 2009).

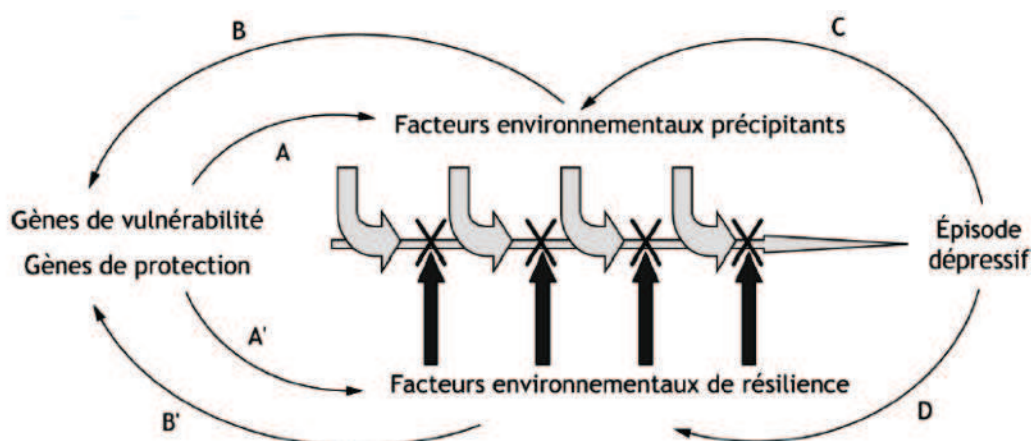


Figure 1. Modèle d'interactions entre gènes et environnement dans le développement d'un épisode dépressif.

A= les facteurs de susceptibilité génétique peuvent surexposer des individus à des facteurs de risque environnementaux (corrélation gène\*environnement. B= Des facteurs de risque précoces peuvent modifier l'accès à des gènes de vulnérabilité (épigénétique). A' & B' = le même type d'interaction peut se retrouver pour des facteurs de protection et de résilience. C & D = Une partie non négligeable de la vulnérabilité est acquise du fait même de la présence du trouble (neurotoxicité de la dépression), mais ce handicap peut se révéler une nouvelle source de renforcement pour d'autres (D). D'après Gorwood, 2009)

### b. Altération des systèmes monoaminergiques

Historiquement, il s'agit de la première hypothèse proposée : la dépression serait provoquée par un déficit de la transmission monoaminergique. Initialement centrée sur les neuromédiateurs eux-mêmes (déficit en sérotonine 5HT, noradrénaline NA et/ou dopamine DA au niveau synaptique (Coppen, 1967; Schildkaut, 1965), cette théorie s'est déplacée vers les récepteurs : le déficit en neurotransmetteurs provoquant une hypersensibilisation des récepteurs postsynaptiques. Enfin, l'hypothèse monoaminergique met également en cause la transduction du signal. Les systèmes des seconds messagers et les facteurs de transcription qui contrôlent l'expression des gènes pourraient être la cause de la déficience en monoamines dans la dépression. Cette dernière hypothèse apporte une explication sur la longue durée d'administration des antidépresseurs nécessaire à l'observation des effets cliniques (D'Sa and Duman, 2002; Duman et al., 1997). Les altérations monoaminergiques dans la dépression majeure se répercutent également sur le système des seconds messagers, provoquant des altérations sur le phosphatidylinositol, l'AMP, l'inositol en passant par le facteur de transcription CREB (Blendy, 2006; Valdizan et al., 2003).

Des études chez l'Homme ont permis de mettre en évidence qu'une diminution d'apport en tryptophane, précurseur de la 5-HT, entraîne une rechute chez des patients traités avec succès par inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine (ISRS) (Delgado et al., 1990). De façon analogue, les taux de noradrénaline et de dopamine peuvent être diminués de façon transitoire par l'administration de alpha-methyl-para-tyrosine (AMPT), inhibiteur de la synthèse des catécholamines. Il a ainsi été montré que les scores de dépression HAM-DS ont significativement augmenté chez des patients en rémission, ou sous traitement antidépresseur efficace après administration d'AMPT (Moreno et al., 2006 ; Delgado et al., 1993).

### c. Dysfonctionnement de la réponse au stress et de l'axe HPA

Une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien caractérisée par une résistance au rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes de cet axe est retrouvée dans un contexte dépressif chez les patients (Rubin et al., 1987). Les structures neuro-anatomiques sensibles à l'action du stress sont regroupées sous le nom d'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (« hypothalamus-pituitary-adrenal », HPA) ou encore "axe du stress". Cet axe serait un des acteurs principaux de la réponse au stress. Des études cliniques mettent en évidence des concentrations élevées de glucocorticoïdes plasmatiques chez des patients souffrant de troubles dépressifs (Rubin et al., 1987). En parallèle, les concentrations d'hormone corticotrope (« cortico-releasing hormone », CRH) dans le liquide céphalo-rachidien sont également élevées, ainsi que sa sécrétion vers le système limbique (Nemeroff et al., 1984; Raadsheer et al., 1994). L'administration d'un glucocorticoïde de synthèse, la

dexaméthasone, permet de mettre en évidence une altération du rétrocontrôle négatif de l'axe HPA chez ces patients dépressifs: en effet, chez un sujet sain ce glucocorticoïde de synthèse produit une diminution des hormones du stress (CRH, l'adrénocorticotrophine ACTH, vasopressine), un effet qui est absent chez les patients dépressifs (Carroll, 1982). Il a été remarqué que le retour à l'état normal est une condition nécessaire à la rémission (De Bellis et al., 1993; Holsboer et al., 1982). Par conséquent, il semble que la perturbation de l'axe HPA soit un élément clef dans l'établissement de l'état dépressif.

Cette hyperactivité de l'axe HPA est également retrouvée dans les modèles animaux d'anxiété/dépression. Ainsi, un protocole de stress chronique provoque une diminution de ce rétrocontrôle, lié à une altération des fonctions inhibitrices de l'hippocampe et du cortex préfrontal sur cet axe (Mizoguchi et al., 2003 ; 2001). En effet, ces structures possèdent de nombreux récepteurs aux corticostéroïdes et participent fortement à cette boucle de rétroaction négative. Il a été proposé qu'un stress suffisamment important conduit à une dérégulation de l'axe HPA entraînant une forte sécrétion de CRH et d'ACTH, et donc de glucocorticoïdes. L'excès de glucocorticoïdes est neurotoxique et induit apoptose des neurones dans l'hippocampe, par exemple, ce qui provoque une altération du contrôle que ces régions exercent sur l'axe HPA (Sapolsky, 2000).

#### d. Altération de la plasticité neuronale

Depuis une vingtaine d'années, une grande partie des hypothèses expliquant l'étiopathologie de la dépression se tourne vers une altération de la plasticité neuronale. La neuroplasticité correspond à un processus impliquant la production de nouvelles cellules (neurogenèse et gliogenèse), le développement de l'arborisation dendritique neuronale accompagnée d'une augmentation des connexions synaptiques. Cette hypothèse propose que la dépression majeure serait en partie due à une diminution de la neuroplasticité et notamment de la neurogenèse hippocampique adulte, qui engendrerait des modifications morphologiques et structurales de certaines régions cérébrales (Duman and Newton, 2007; Sapolsky, 2000). En effet, des études cliniques ont pu mettre en évidence une diminution du volume de l'hippocampe pendant un épisode dépressif (Bremner et al., 2000; Sheline et al., 1999). Ces résultats sont corrélés à des examens immuno-histochimiques réalisés en post-mortem, indiquant des atrophies ou des pertes de neurones dans l'hippocampe et le cortex préfrontal chez les patients déprimés (Duman and Charney, 1999; Rajkowska et al., 1999; Sheline et al., 1996). Par ailleurs, des études d'imagerie *in vivo* montrent que les antidépresseurs administrés de manière chronique inhibent l'apparition de ces altérations (Czeh et al., 2001; Drevets, 2003; Fales et al., 2009; Neumeister et al., 2005).

Grâce à des résultats précliniques obtenus chez le rat (Nibuya et al., 1995 ; Malberg et al., 2000), cette hypothèse neurodégénérative de la dépression a été suggérée avec comme acteur principal un facteur neurotrophique, le « brain derived neurotrophic factor » (BDNF) (Duman et al., 1997; Duman et al., 2001) chargé d'augmenter la survie et la croissance des neurones hippocampiques (Skclair-Tavron and Nestler, 1995). En effet le stress, via une augmentation des concentrations plasmatiques de glucocorticoïdes, reconnus pour être des acteurs majeurs de la dépression, provoquent une atrophie, une augmentation de la mort neuronale, une diminution de l'arborisation dendritique et de la neurogenèse chez le rongeur ou le primate (Magarinos et al., 1996; McEwen, 1999; Pittenger and Duman, 2008; Sapolsky, 2000). Par ailleurs, une diminution des facteurs neurotrophiques, comme le BDNF, dans l'hippocampe et le cortex préfrontal (McEwen, 1999). En réponse à ces changements, l'administration chronique d'antidépresseurs diminue les changements morphologiques et fonctionnels dans plusieurs régions corticolimbiques (Mailliet et al., 2008; Malberg and Duman, 2003; Rocher et al., 2004). Enfin, une réduction de la densité gliale a été constatée dans le cortex préfrontal et l'amygdale de sujet dépressifs. De plus, il a été montré une diminution de 25% d'immunoréactivité des astrocytes dans l'hippocampe de modèles animaux de stress (Czeh et al., 2006). La génération de nouvelles cellules gliales dans l'hippocampe, le cortex et l'amygdale pourrait ainsi être impliquée les effets des antidépresseurs (Rajkowska et Miguel-Hidalgo, 2007).

## 2. Les traitements des états dépressifs majeurs

### a. Prise en charge

L'objectif de la prise en charge est de réduire la morbi-mortalité des complications évolutives d'un épisode dépressif caractérisé. La prise en charge thérapeutique d'un état dépressif majeur a pour but d'obtenir la rémission des symptômes et elle s'effectue en fonction des phases décrites dans la figure suivante :

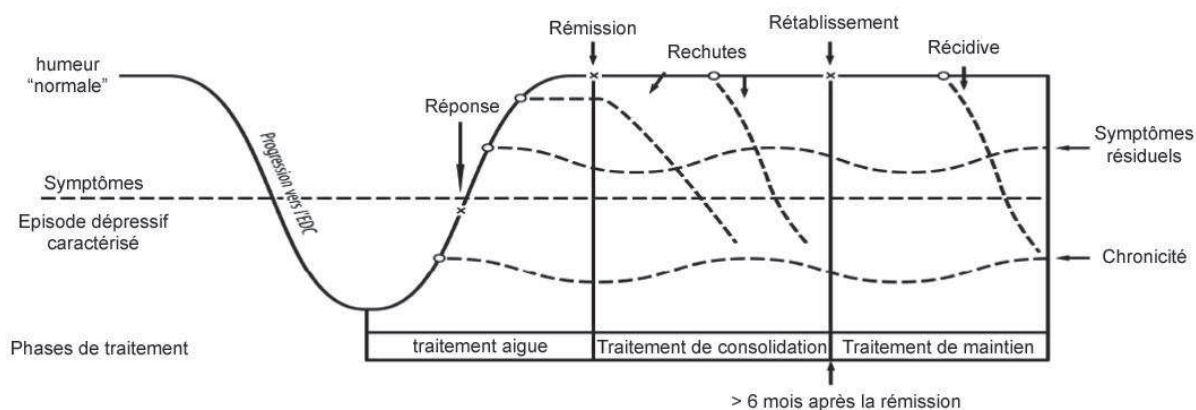


Figure 2. Schéma de prise en charge d'un épisode dépressif majeur

Quand un traitement antidépresseur est indiqué en phase aiguë, le thérapeute sélectionne le médicament le mieux adapté au patient, augmente les doses jusqu'à la dose efficace, et évalue l'importance et la qualité de la réponse (Rush et al, 1995). Il n'existe pas de différence d'efficacité clinique démontrée entre les différents types d'antidépresseurs. Cependant, ils présentent des profils d'effets secondaires à court et à long terme différents ce qui peut orienter le choix du traitement. L'anamnèse de la pathologie et l'historique des traitements déjà utilisés seront également des éléments déterminants.

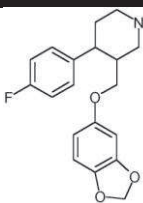
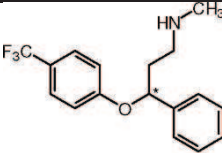
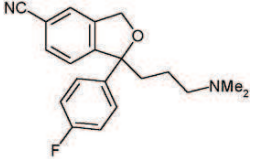
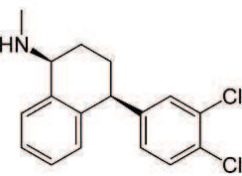
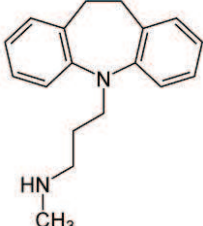
En cas d'épisode dépressif d'intensité modérée à sévère selon les critères du DSM IV<sub>TR</sub>, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire un inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine (ISRS), un inhibiteur de recapture de sérotonine et noradrénaline (IRSN) ou éventuellement un antidépresseur appartenant à la classe dite des « autres antidépresseurs » (mirtazapine, miansérine, quétiapine) en raison de leur meilleure tolérance. La prescription d'un imipraminique (TCA) ou d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) se fera en deuxième ou troisième intention, en raison de leur profil de toxicité. On notera que, si le tableau est sévère (caractéristiques psychotiques, catatonie, risque suicidaire notamment), l'électroconvulsivothérapie (ECT) est une alternative particulièrement efficace aux traitements médicamenteux. De plus, chez les patients résistants, la stimulation magnétique transcrânienne, la stimulation cérébrale profonde et la stimulation du nerf vague sont de nouvelles alternatives. Dans tous les épisodes dépressifs majeurs, le traitement de consolidation à privilégier est le médicament qui a permis d'obtenir la rémission symptomatique tout en maintenant les mêmes posologies. Le traitement de maintien a pour but d'éviter les récives. Dans cette indication, la plupart des antidépresseurs ont fait preuve d'efficacité. Lorsqu'un traitement à long terme s'avère nécessaire, la médication antidépressive administrée pendant la phase aiguë du traitement est maintenue aux doses initiales. (Recommandations AFSSAPS – 2006).

#### b. Classification des antidépresseurs

Nous pouvons dégager trois classifications en regroupant les antidépresseurs selon leur structure chimique, leur activité thérapeutique ou leur mécanisme d'action central (nous envisagerons cette dernière : Tableau 1).

La classification mécanistique, que nous avons retenue, a l'avantage de regrouper les antidépresseurs en grandes classes selon les mécanismes d'action des molécules. On peut ainsi classer les médicaments antidépresseurs en différentes catégories selon la modulation de la transmission monoaminergique impliquée et leur affinité spécifique pour un des transporteurs monoaminergiques (Frazer, 2001). Cette classification permet en cas d'échec thérapeutique de

changer de famille d'antidépresseurs bien que le mécanisme d'action des molécules ne résume pas leur pouvoir thérapeutique. La première catégorie comprend les antidépresseurs qui augmentent sélectivement la transmission sérotoninergique, on y retrouve tous les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). La seconde catégorie regroupe les antidépresseurs qui augmentent sélectivement la transmission noradrénergique, dans laquelle on classe les inhibiteurs sélectifs du recapture de la noradrénaline (IRN). La troisième regroupe les antidépresseurs d'action mixte qui augmentent simultanément les transmissions sérotoninergique et noradrénergique (IRSN). Du fait d'un mécanisme d'action différent, les IMAOs qui augmentent eux aussi la transmission monoaminergique en inhibant la monoaminase de type A, principale enzyme qui dégrade la 5-HT, ont été classés dans une catégorie à part entière. Enfin, des molécules comme le bupropion qui inhibe principalement la recapture de la dopamine ou la trazodone (antidépresseur dit « atypique »), ont été regroupées dans une quatrième classe (IRD).

	DCI	Formule	Dénomination chimique
<b>Augmentation sélective de la sérotonine</b>	Paroxétine		(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-[(1,3-benzodioxol-5-yloxy)méthyl]-4-(4-fluorophényl)pipéridine
	Fluoxétine		(Kiprilov et al.)- <i>N</i> -méthyl-3-phényl-3-[4-(trifluorométhyl)phénoxy]-propan-1-amine
	Citalopram Escitalopram		(Kiprilov et al.)-1-[3-(diméthylamino)propyl]-1-(4-fluorophényl)-1,3-dihydro[3,4]benzofuran-5-carbonitrile
	Sertraline		chlorhydrate de (1 <i>S</i> , cis)-4-(3,4-dichlorophényl)-1,2,3,4-tétrahydro-N-méthyl-1-naphtalèneamine
<b>Augmentation sélective de la noradrénaline</b>	Desipramine		3-(10,11-dihydro-5 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b</i> , <i>f</i> ]azépin-5-yl)- <i>N</i> -méthylpropan-1-amine

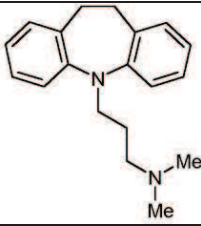
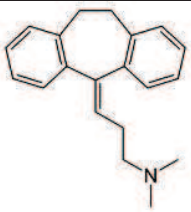
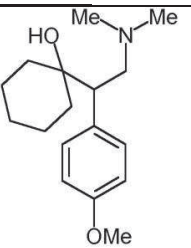
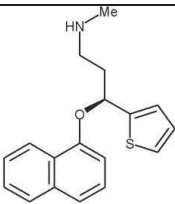
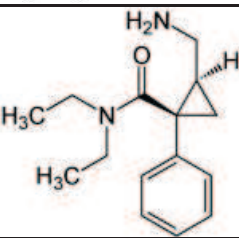
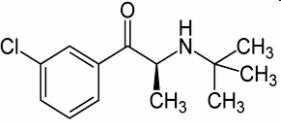
<b>Augmentation mixte de la transmission sérotoninergique et noradrénergique</b>	Imipramine		10,11-Dihydro- <i>N,N</i> -diméthyl-5 <i>H</i> -dibenz- [ <i>b,f</i> ]azépin-5-propanamin
	Amitryptiline		3-(10,11-dihydro-5 <i>H</i> -dibenzo cycloheptene-5-ylidene)- <i>N,N</i> -diméthyl-1-propanamine
	Venlafaxine		1-[2-(diméthylamino)-1-(4-méthoxyphényl)éthyl]cyclohexanol
	Duloxétine		(+)-( <i>S</i> )- <i>N</i> -Méthyl-3-(naphthalen-1-yloxy)-3-(thiophen-2-yl)propan-1-amine
	Milnacipran		(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )- <i>rel</i> -2-(aminométhyl)- <i>N,N</i> -diéthyl-1-phénylcyclopropane-1-carboxamide
<b>Augmentation de la transmission noradrénergique et dopaminergique</b>	Bupropion		(Kiprilov et al.)-1-(3-chlorophényl)-2-(tertbutylamino)propan-1-one

Tableau 1. Exemples d'antidépresseurs monoaminergiques. La paroxétine, la sertraline, le citalopram et la fluoxétine sont des ISRS. La désipramine, l'amitryptiline et l'imipramine sont des tricycliques. La venlafaxine et la duloxétine sont des inhibiteurs mixtes de sérotonine et noradrénaline.



## c. Mécanismes d'action

Afin de restaurer des concentrations physiologiques en monoamines dans le SNC, les antidépresseurs utilisent trois principaux mécanismes d'action (Artigas et al., 2002) basés sur :

- l'inhibition de la MAO ;
- l'inhibition de la recapture ;
- le blocage d'un récepteur.

Les premiers antidépresseurs mis sur le marché ont été les inhibiteurs de la MAO. Brièvement, car ces substances n'ont pas été utilisées au cours de cette thèse, il s'agit d'inhibiteurs d'une enzyme non sélective d'une monoamine, la découverte des deux formes A et B de la monoamine oxydase, différant l'une de l'autre par l'affinité préférentielle de la forme A pour la NA et la 5-HT et de la forme B pour la DA, a conduit à la commercialisation d'IMAOs réversibles et sélectifs de la monoamine oxydase A ou B.

L'action de la molécule sur une cible thérapeutique autre que l'enzyme de dégradation, le transporteur monoaminergique, a permis de commercialiser de nouvelles classes innovantes de médicaments antidépresseurs. Ces molécules dont le mécanisme d'action est fondé sur l'inhibition de la recapture des monoamines qu'il s'agisse de la 5-HT, de la NA et/ou de la DA reste le plus fréquemment retrouvé. On a d'abord proposé l'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline "induite" par l'imipramine et ses dérivés. Plus tard, est apparue la notion de sélectivité et des molécules n'agissant que sur la recapture de la noradrénaline, telles que la désipramine ou la maprotiline. La génération des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine a fait son apparition. Il existe enfin des molécules qui agissent essentiellement sur l'inhibition de la recapture de noradrénaline et de dopamine, telle que le bupropion, ce dernier étant commercialisé comme antidépresseur seulement aux États-Unis. L'effet thérapeutique des derniers antidépresseurs développés résulte d'une action simultanée sur plusieurs grands systèmes de neurotransmission. Ainsi, sont apparues sur le marché des molécules agissant à la fois sur les voies noradrénergiques et sérotoninergiques en inhibant aussi bien la recapture de la NA et de la 5-HT. Enfin, il existe un mécanisme d'action des antidépresseurs distinct des deux précédents, fondé sur le blocage de certains sous-types de récepteurs sérotoninergiques ou noradrénergiques. Par exemple, la mirtazapine est un agoniste des récepteurs adrénergiques  $\alpha_2$  tandis que la buspirone est un agoniste 5-HT 1A.

#### d. Stratégies d'association des antidépresseurs

De nos jours, les psychiatres doivent faire face dans 30% des cas à des patients résistants aux approches thérapeutiques conventionnelles, car les cas les plus simples sont pris en charge par la médecine générale de ville. Seuls les cas « difficiles » sont adressés aux spécialistes. Un patient est considéré comme résistant lorsque 2 traitements antidépresseurs consécutifs de mécanismes d'action différents, prescrits selon les recommandations de dose et de durée (6 semaines), n'ont pas produit d'effets thérapeutiques bénéfiques. Le traitement des patients résistants à des stratégies thérapeutiques solidement étayées ne fait l'objet de recommandations officielles ni d'AMM. De même, il existe peu d'études cliniques contrôlées et publiées sur de telles stratégies.

L'idée d'utiliser l'association de multiples mécanismes pharmacologiques dans les cas les plus difficiles tend à se développer dans les cas résistants au principe général de monothérapie (Stahl 2010) ; à l'image des approches reconnues dans d'autres branches de la médecine, comme le traitement d'infections bactériennes résistantes et de l'infection par le virus de l'immunodéficience acquise humaine, celui du cancer ou de l'hypertension artérielle résistante.

Le principe pour entreprendre l'association de deux antidépresseurs est fondé sur un certain nombre de facteurs afin d'exploiter des synergies pharmacologiques et moléculaires théoriques qui augmentent la neurotransmission monoaminergique.

Le principe de l'association d'antidépresseurs consiste bien à associer des mécanismes et non des substances. L'efficacité d'un médicament étant rarement le reflet d'un mécanisme unique, l'association de deux médicaments additionne en réalité plusieurs mécanismes. L'objectif est de produire une synergie des efficacités thérapeutiques sans additivité des effets secondaires. Il est ainsi possible d'exploiter les fortes synergies théoriques existant au sein d'un même système, ainsi qu'entre les systèmes sérotoninergiques, noradrénergiques et dopaminergiques. On peut prendre pour exemple le blocage de la recapture de sérotonine avec l'antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>. Ainsi, les antipsychotiques (antagonistes 5-HT<sub>2A</sub>) préviendraient l'effet inhibiteur d'un excès de 5-HT induit par un ISRS sur l'activité du système noradrénergique (Blier, 2012). De plus il est montré que l'ajout de bupropion, inhibiteur de recapture de noradrénaline et de dopamine, à un ISRS ou un IRSN augmente l'effet antidépresseur en clinique (Papakostas et al., 2006 ; DeBattista et al., 2003) et en préclinique (Prica et al., 2008), en plus de prévenir certains effets indésirables des ISRS, notamment sur la libido. Cette théorie a conduit au développement d'une nouvelle classe d'antidépresseur inhibant à la fois la recapture de sérotonine, noradrénaline et dopamine : les triples inhibiteurs de recapture (Guiard et al., 2009). Certains de ces médicaments sont actuellement en essai clinique dans différentes indications (tableau 2). La pharmacologie de ces substances est envisagée dans la revue N°1.

Triple inhibiteur de recapture de monoamine Laboratoire	Titre de l'étude clinique	Indication	Phase	Statut
<b>DOV 21,947</b> <i>DOV Pharmaceutical Inc.</i>	Efficacy and safety of DOV 21947 in treatment of major depressive disorder	Etat dépressif majeur	II	Terminée (2008) non publiée
<b>DOV 216,303</b> <i>DOV Pharmaceutical Inc</i>	DOV 216,303, a "triple" reuptake inhibitor: safety, tolerability and pharmacokinetic profile		I	<i>Berr et al.2004</i>
<b>Bicifadine</b> <i>DOV Pharmaceutical Inc</i>	Efficacy and Safety of Bicifadine in the Treatment of Chronic Low Back Pain	Douleur lombaire chronique	III	Terminée (2004) non publiée
	Efficacy and Safety of Bicifadine in the Treatment of Chronic Low Back Pain	Douleur lombaire chronique	III	Terminée (2007) non publiée
	Double Blind RCT of Bicifadine SR in Outpatients With Chronic Neuropathic Pain Associated With Diabetes	Douleur neuropathique chronique chez le patient diabétique	II	En cours
	Long-Term Safety Study of Bicifadine for the Treatment of Chronic Low Back Pain	Douleur lombaire chronique	III	Terminée (2004) non publiée
	A 52-Week Study of Bicifadine in Patients With Chronic Neuropathic Pain Associated With Diabetic Peripheral Neuropathy	Douleur neuropathique périphérique chez le sujet diabétique	II	Terminée (2008) non publiée
<b>Tesofensine</b> <i>Neurosearch</i>	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Five Parallel Groups Efficacy and Safety Study of NS 2330 (Tesofensine) (0.125 mg, 0.25 mg, 0.5 mg and 1.0 mg) Administered Orally Once Daily Over 14 Weeks in Levodopa Treated Parkinson Patients With Motor Fluctuations	Maladie de Parkinson	II	Terminée (2005) Rascol et al 2008
	Effect of Tesofensine on Energy Balance in Humans.	Obésité	I / II	Terminée (2008) non publiée
	Evaluation of Long Term Safety of Tesofensine in Patients With Obesity	Obésité	II	En Cours
	An Evaluation of Three Doses of NS 2330 in Patients With Mild to Moderate Dementia of the Alzheimer's Type	Maladie d'Alzheimer	II	Terminée (2005) non publiée
	Effect of Tesofensine on Weight Reduction in Patients With Obesity.	Obésité	II	Terminée (2007) Astrup et al 2008
	Effects of Monoamine Reuptake Inhibitor NS2330 in Parkinson's Disease	Maladie de Parkinson	II	Terminée (2003) non publiée
	A Fourteen-Week Placebo-Controlled Dose-Response Efficacy and Safety Study of NS 2330 in Early Parkinson's Disease Patients (Study for Proof of Concept in Early Parkinson's Disease of a Triple Reuptake Inhibitor, NS 2330 / SCEPTRE)	Maladie de Parkinson	II	Terminée (2005) non publiée
	<b>SEP 225289</b> <i>Sepracor</i>	A safety, efficacy and tolerability study of SEP-225289	Dépression	II
<b>GSK372475</b> <i>GSK</i>	A study of new medicine (GSK 372475) for the treatment of depression	Dépression	II	Terminée (2010) Non publiée
	A study of new medicine (GSK 372475) for the treatment of depression	Dépression et anxiété	II	Terminée (2011) Non publiée

Tableau 2 : Récapitulatif des différents essais cliniques sur les triples inhibiteurs de recapture de monoamine

### 3. Modèles animaux d'anxiété/dépression

Le développement des modèles animaux est nécessaire pour saisir divers aspects de la pathologie humaine, comme les changements physiologiques ou comportementaux, mais aussi pour comprendre la dynamique des effets thérapeutiques.

Certains critères ont été proposés pour l'établissement d'un bon modèle animal de pathologie (Willner et al., 1993) : les modèles devant répondre à une validité de face (isomorphisme), une validité prédictive (corrélation pharmacologique) et une validité de construction (homologie et similitude dans les mécanismes neurobiologiques entre l'Homme et l'animal). L'idéal pour établir un modèle animal de pathologie humaine serait d'avoir comme fondement des causes et des symptômes identiques, et répondant aux mêmes traitements. Les différentes approches en neuropsychopharmacologie peuvent être regroupées par approche génétique, pharmacologique, comportementale ou par lésion. Pour chaque approche, différentes méthodes d'études sont proposées, présentant chacune des forces et des faiblesses.

General approach	Specific method	Strengths	Weaknesses
Genetics	Selective breeding	Focus on phenotypes of interest	May produce a phenocopy of human disorder
	Random mutation and screening	Focus on phenotypes of interest	May produce a phenocopy of human disorder
	Transgenic animals (for example, knockouts, knockins, overexpression)	Recapitulates genetic abnormality in human disorder; focus on gene of interest	Variable penetrance of genetic abnormality in rodents Human relevance of phenotype may be difficult to establish
	Virally mediated gene delivery to brain	Spatial and temporal control over genetic change; focus on gene of interest	Does not recapitulate genetic cause of human disorder
Pharmacological	Administration of neurotransmitter agonist or antagonist	Temporal and some spatial (with intracranial delivery) control; focus on neurotransmitter system of interest	Lack of evidence that common mental disorders involve selective lesions of a single neurotransmitter system
Environmental	Chronic social stress (adult or during development)	May recapitulate risk factors in humans	Lack of specificity for a given human disorder
	Chronic physical stress	Easy to administer	Lack of construct validity for most human disorders
Electrical stimulation and lesions	Brain stimulation, including optogenetic approaches	Spatial and temporal control over neural circuit function; may recapitulate some findings in humans with DBS	Current limitations in knowledge of neural circuit abnormalities in human disorder
	Anatomical lesions	May produce behavioral abnormalities reminiscent of human disorder	Lack of evidence for anatomical lesions as cause of human disorder

Tableau 3 : différentes approches dans la construction d'un modèle animal en neuropsychiatrie.

D'après Nestler and Hyman 2010)

Concernant la dépression, il est difficile (voire impossible) d'établir un bon modèle, puisque le diagnostic repose sur l'entretien, l'observation des comportements et des relations interpersonnelles. De plus le modèle idéal devrait prendre en compte les comorbidités décrites en clinique, ce qui est rarement décrit dans la littérature sur les modèles animaux.

## a. Les modèles fondés sur le stress

Certains types de dépression chez l'Homme apparaissent à la suite d'évènements stressant au cours de la vie. Dans cette perspective, des stress peuvent être appliqués chez le rongeur. A l'heure actuelle, l'un des modèles les plus utilisés est le modèle de résignation apprise. En effet, ce modèle consiste à soumettre l'animal à des chocs électriques modérés et imprédictibles ( Hitzemann, 2000; O'Neil and Moore, 2003; Seligman and Maier, 1967; Nestler et al., 2002), sur de la queue (Drugan et al., 1997; Grahn et al., 2000) ou les pattes, dans des cages adaptées (Hajszan et al., 2009). Le comportement de résignation est évalué en analysant les performances des animaux dans un contexte où ils peuvent échapper aux chocs électriques infligés. Malgré les avantages de ce modèle, il ne suffit pas à établir des symptômes « dépressif-like » après l'arrêt des chocs incontrôlables (Cryan et al., 2002) et il existe une grande variabilité dans l'exécution de la procédure entre les laboratoires. Des questions éthiques ont également été soulevées sur le principe de ce modèle.

Après l'observation chez l'animal qu'un stress unique répété peut provoquer un comportement d'adaptation, l'exposition à plusieurs stress dans un ordre « aléatoire » semble plus efficace. C'est dans ce but qu'a été initialement développé le stress chronique modéré (chronic mild stress, CMS) (Katz et al., 1981 ; Willner et al., 1987). Par la suite, le CMS a été affiné afin d'obtenir les mêmes effets qu'avec la séquence originale en diminuant cependant l'intensité des stress (Monleon et al., 1995; Willner et al., 1987). Ces nouveaux stress comprennent des périodes sans eau ou nourriture, des changements de partenaires dans la cage de vie, des diminutions légères de températures de la pièce. Une autre variante de ce modèle est l'UCMS (unpredictable chronic mild stress) qui conserve l'exposition des animaux à divers évènements stressant légers, mais inclue une séquence aléatoire des stressés appliqués, rendant la prédictibilité du protocole impossible à anticiper pour l'animal (Griebel et al., 2002; Surget et al., 2008). Un des avantages de cette procédure, est de conserver les altérations induites plusieurs semaines après l'arrêt de ce protocole. Les traitements chroniques aux tricycliques, ISRS, ISRN, IMAO permettent de contrer les effets de ce modèle sur la préférence au saccharose (Willner, 2005). Ainsi, ce modèle possède une bonne validité prédictive, de face, et de construction. Par la nature du modèle, le CMS est actuellement le modèle le plus proche, en termes de contexte environnemental du développement de la dépression majeure chez l'Homme. Ce modèle comporte en revanche deux inconvénients majeurs. Le premier, pratique, est la réalisation du protocole, chronophage et contraignant pour l'expérimentateur. Le second est la reproductibilité inter-laboratoires, notamment chez la souris, compte tenu des environnements et des séquences de stressés qui varient (Willner, 2005).

## b. Modèles fondés sur les interactions sociales

Chez l'homme, la majorité des facteurs stressant sont d'origine sociale (Brown and Prudo, 1981), c'est pourquoi il est important pour l'étude de la dépression d'avoir un modèle animal construit sur des stress sociaux. Il existe plusieurs modélisations utilisant les interactions sociales chez le Rongeur (Tableau 4).

Modèle de stress social	Comportement	Réponse endocrine	Références
Isolation sociale	Hyperactivité	Sensibilité de la réponse de l'axe HPA au CRF	(Valzelli, 1973), (Flannelly and Lore, 1977), (Brain et al., 1979), (Serra et al., 2005)
Instabilité sociale	Diminution d'auto administration d'amphétamine et de la locomotion induite par les amphétamines	Hyperactivité de l'axe HPA	(Bronson, 1979; Maccari et al., 1991), (Lemaire et al., 1994), (Lemaire et al., 1997)
Séparation maternelle brève	Augmentation des performances dans le Morris water Maze Augmentation de l'activité dans un nouvel environnement	Augmentation des ARNm des récepteurs aux glucocorticoïdes Protection de l'hypercorticoséronémie par de futurs stress	(Levine, 1957), (Rosenfeld et al., 1992), (Plotsky and Meaney, 1993), (Meaney et al., 1996), (Ladd et al., 1996), (Zaharia et al., 1996), (Caldji et al., 2000)
Séparation maternelle prolongée	Diminution des performances dans le Morris Water Maze Diminution de l'activité dans un nouvel environnement	Diminution des ARNm des récepteurs aux glucocorticoïdes Augmentation basale de corticostérone et en réponse au stress Ulcères gastriques et réponse d'hypothermie aux stress environnementaux.	(Ackerman et al., 1978), (Meaney et al., 1996), (Caldji et al., 2000)
Défaites sociales brèves ou prolongées	Induction de tolérances aux effets analgésiques des opiacés Induction d'une sensibilité comportementale aux drogues psychostimulantes	Libération de dopamine dans les structures mésocorticolimbiques Aucune adaptation de la réponse de l'axe HPA	(Miczek and Yoshimura, 1982), (Tidey and Miczek, 1996), (Covington and Miczek, 2001)
Subordination chronique	Suppression de la réponse immunitaire Diminution de l'activité Diminution de la motivation	Hypertrophie des glandes surrénales	(Brain, 1972; Davis and Christian, 1957), (Raab et al., 1986), (Bohus et al., 1993), (Blanchard et al., 1995), (Rygula et al., 2005)

Tableau 4. Effets comportementaux et neuro-endocriniens de différents modèles de stress sociaux.

Adapté de Miczek et al., 2008

Par exemple, *la défaite sociale* est un modèle animal développé sur le stress induit par la rencontre entre deux mâles chez la Souris ou le Rat (Berton et al., 2006; Krishnan et al., 2007). En effet, un mâle est introduit dans le territoire d'un autre mâle agressif, l'intrus est rapidement attaqué et battu par le résident. Après plusieurs minutes d'interactions entre les animaux, le résident et l'intrus sont séparés par une plaque en plastique transparent, perméable aux odeurs. Ainsi, le sujet de l'expérience est en permanence exposé à la présence visuelle, olfactive et auditive de l'agresseur pendant 24 heures. Pendant plusieurs jours, l'animal étudié est quotidiennement exposé à un nouvel agresseur (Berton et al., 2006; Krishnan et al., 2007). Ce modèle permet d'établir une diminution des interactions sociales, une anhédonie, accompagnées de modifications endocriniennes, physiologiques et neurobiologiques, mimant les symptômes observés chez l'Homme

(Buwalda et al., 2005). Un traitement par antidépresseurs, plus précisément la clomipramine (Fuchs et al., 1996), l'imipramine et la fluoxétine (Berton et al., 2006; Krishnan et al., 2007) peut prévenir les effets induits par ce modèle, lorsqu'il est administré de façon chronique (Cryan and Slattery, 2007).

Par ailleurs, dans le modèle de séparation maternelle chez le rongeur, il est noté une modification centrale du système opioïdérique en plus des systèmes monoaminergiques et de l'axe Dent et al., 2001). Ce modèle est intéressant pour étudier l'impact des événements stressant au début de la vie d'un individu, sur l'apparition de psychopathologies à l'âge adulte. Plus particulièrement, il a été proposé une hypersensibilité des récepteurs aux glucocorticoïdes, et une réduction des fonctions de l'hippocampe à répondre aux effets d'un stress à l'âge adulte (Mirescu et al., 2004). Quel que soit le modèle d'interaction sociale, il est intéressant de noter que l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) est grandement affecté. Cependant, en fonction du stress social appliqué, les conséquences comportementales peuvent varier.

#### c. Modèles d'injections chroniques de corticostérone

Comme nous l'avons vu précédemment, les stress sociaux ou le stress chronique induisent des perturbations de l'axe HPA chez le rongeur. Cela se matérialise par une augmentation des concentrations plasmatiques en glucocorticoïdes (corticostérone pour l'espèce murine). Ainsi, le modèle développé à partir de l'augmentation des concentrations en glucocorticoïdes par l'apport de corticostérone exogène (CORT) soit par injection sous-cutanée, pompe osmotique ou plus simplement par l'intermédiaire de l'eau de boisson ou dans la nourriture, permet d'étudier directement l'influence des glucocorticoïdes sur le développement d'un trouble anxieux. La littérature indique un grand nombre d'études sur les effets de l'administration de CORT dans de nombreux paradigmes comportementaux associés à la dépression (Tableau 5). En outre, l'administration répétée de CORT semble inhiber le comportement sexuel (Gorzalka et al., 2001), une diminution de la prise de saccharose (Gorzalka et al., 2003; Gourley et al., 2009), mais également une diminution de la réponse à un renforcement alimentaire (Gourley et al., 2008) ainsi que la durée de toilettage chez l'animal (David et al., 2009), tous ces paramètres étant indicateurs d'une anhédonie. En plus de l'anhédonie apparente, il apparaît que les animaux développent un phénotype anxio/dépressif à travers l'évaluation comportementale dans le labyrinthe en croix surélevée (Pego et al., 2008), le « light/dark » (Murray et al., 2008), les tests de comportements échappatoires, ou encore dans le paradigme de la nouveauté supprimant la faim, et le test du champ ouvert (David et al., 2009 ; Gregus et al., 2005). L'apparition de la dépression sans phénotype anxieux est rarement référencée chez les patients (Mineka et al., 1998), ce qui renforce les résultats obtenus par ce modèle. D'autres paramètres physiologiques indicateurs dans la dépression sont également altérés,

notamment la dérégulation des fonctions l'axe HPA ainsi que du poids des glandes surrénales (Murray et al., 2008). De plus, la majorité des comportements induits par ce modèle est corrigée par l'administration chronique d'antidépresseurs (Ago et al., 2008; David et al., 2009), supportant la validité prédictive de modèle préclinique de l'anxiété/dépression humaine.

Il faut garder à l'esprit que toute modélisation animale d'une pathologie psychiatrique humaine possède ses limites. En effet, le modèle animal fondé sur l'administration chronique de corticostérone n'est pas une simulation « réaliste » de la pathologie humaine. Toutefois, il permet de reproduire certaines altérations comportementales et neurobiologiques semblables à celles observées dans la pathologie humaine. En outre, ce parallèle se poursuit dans la réponse aux traitements antidépresseurs.



Symptôme	Chez l'homme	Références	Chez l'animal	CORT	Méthode administr.	Espèce/sexe	Références
Dépression	Humeur dépressive	American Psychiatric Association (2001)	↑Immobilité dans le FST	Dose/durée 40 kg/kg, 26 jours	injection s.c.	Rat SD; F	Brummelte et coll. (2006)
	Diminution d'énergie	Buchwald et Rudick-Davis (1993)		40 kg/kg, 21 jours	injection s.c.	LE rat; M	Gregus et coll. (2005)
Sentiments d'invalidité et de désespoir		Nemeroff (1998)		10-40 kg/kg, 21 jours	injection s.c.	LE rat; M	Johnson et coll. (2006)
				40 kg/kg, 21 jours	injection s.c.	LE rat; M&F	Kalyuchuk et coll. (2004)
				40 kg/kg, 21 jours	injection s.c.	LE rat; M	Marks et coll. (2009)
				20 kg/kg, 3 et 5 semaines	injection s.c.	C57BL/6N souris; M	Zhao et coll. (2008b,c)
Nestler et coll. (2002a)		Nestler et coll. (2002a)		35 µg/ml, 4 semaines	Eau de boisson	C57BL/6NIac souris; M	David et coll. (2009)
				25 ou 100 µg/ml, 14 jours	Eau de boisson	C57BL/6 souris; M	Gourley et coll. (2008a)
				40 kg/kg, 7-28 jours	s.c. pompe	CD1 souris; M	Murray et coll. (2008)
			↓ Toiletage	35 µg/ml, 4 Semaines	Eau de boisson	C57BL/6NIac souris; M	David et coll. (2009)
Anxiété	Altruisme (perte d'intérêt et de plaisir)	American Psychiatric Association (2001)	↓Préférence Sucrose	50 kg/kg, 14 jours	injection s.c.	LE rat; M	Gorzalka et coll. (2003)
				35 µg/ml, 4 semaines	Eau de boisson	C57BL/6NIac Souris; M	David et coll. (2009)
Anxiété	Comorbidité avec des troubles anxieux	Hirschfeld (2001)	↓Gain de poids	25 µg/ml, 14 jours	Eau de boisson	C57BL/6 Souris; M	Gourley et coll. (2008a,b)
				20 kg/kg, 14 jours	injection s.c.	LE rat; M	Gorzalka et coll. (1999)
				20 kg/kg, 10 jours	injection s.c.	LE rat; M	Gorzalka et coll. (2001)
				50 kg/kg, 10 jours	injection s.c.	Rat W; M	Gorzalka et Hanson (1998)
				40 kg/kg, 26 jours	injection s.c.	Rat SD; F Dams	Brummelte et coll. (2006)
				26.8 kg/kg, 21 or 56 jours	injection s.c.	Rat SD; M	Coburn-Litvak et coll. (2003)
				40 kg/kg, 21 jours	injection s.c.	LE rat; M	Gregus et coll. (2005)
				40 kg/kg, 21 jours	injection s.c.	LE rat; M	Johnson et coll. (2006)
				25 mg/kg, 4 semaines	injection s.c.	Rat W; M	Pego et coll. (2008)
				35 µg/ml, 4 semaines	Eau de boisson	C57BL/6NIac Souris; M	David et coll. (2009)
Anxiété	Comorbidité avec des troubles anxieux	Kessler et coll. (1996)	↓Comportement défensif	100 mg /65.2 mg, 7 jours	Implantation pompe s.c.	LH rat; M	Bush et coll. (2003)
				35% implant	Implantation pompe s.c.	Rat W; M	Meijer et coll. (1997)
				40 mg/kg, 21 jours	injection s.c.	LE rat; M	Kalyuchuk et coll. (2004)
				40 mg/kg, 19 jours	injection s.c.	Rat SD; M	Lee et coll. (2009)
				25 mg/kg, 4 semaines	injection s.c.	Rat W; M	Pego et coll. (2008)
				15 or 30 µg, 5 jours	Implantation pompe s.c.	Fischer 344 rat; M	Myers et coll. (2007)
				30 µg, 7 jours	Implantation pompe s.c.	Rat W; M	Shepard et coll. (2000)
				5 or 20 mg/kg, 25 jours	injection s.c.	Rat W; M	Skorzewska et coll. (2006)
				35 µg/ml, 4 semaines	Eau de boisson	C57BL/6NIac Souris; M	David et coll. (2009)
				4-35 mg/kg, 3 jours	?	?	Stone et coll. (1988)
Anxiété	Comorbidité avec des troubles anxieux	Kessler et coll. (1996)	↓Temps dans le centre de l'OF	5 or 20 mg/kg, 25 jours	injection s.c.	Rat W; M	Skorzewska et coll. (2006)
				5 mg/kg, 5.5 jours	injection s.c.	Rat SD; M	Thompson et coll. (2004)
				400 µg/ml, 21 jours	Eau de boisson	Rat SD; M	Courad et coll. (2004)
				35 µg/ml, 4 semaines	Eau de boisson	C57BL/6NIac Souris; M	David et coll. (2009)
Anxiété	Comorbidité avec des troubles anxieux	Kessler et coll. (1996)	↓Temps passé dans la zone	40 mg/kg, 21-28 jours	Implantation pompe s.c.	CD1 souris; M	Murray et coll. (2008)

Tableau 5. Similarité des conséquences de l'administration de CORT et manifestations humaines de la dépression (extrait de la thèse de Q.Rainer)

## II. La douleur chronique

### 1. Généralités

La douleur est aujourd'hui définie comme « une impression sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en termes évoquant une telle lésion » selon l'*International Association for the Study of Pain* (IASP). La chronicité est établie lorsque la symptomatologie persiste pendant plus de trois mois.

Le concept de douleur a beaucoup évolué. Nous sommes passés de traitements de la douleur basés sur des causes externes, « le mal » qu'il fallait chasser du corps par des rituels comme la saignée, à des interventions purement physiologiques, dont l'interruption de la transmission du message douloureux par des lésions chirurgicales des voies de la douleur. Cette évolution suit parfaitement celle des connaissances scientifiques de la physiologie. Nous en sommes aujourd'hui à des approches qui tentent d'intégrer les facteurs physiologiques et psychologiques dans un seul modèle. Les approches multidisciplinaires en sont la résultante.

#### a. Théories de la douleur, de l'inné à l'acquis

Nous ne sommes pas tous égaux face à la douleur. Les recherches soutiennent que certaines personnes sont plus prédisposées à développer des douleurs chroniques tandis que d'autres semblent y être résistantes. Par exemple, les femmes souffrent plus fréquemment de douleurs chroniques que les hommes. Les différences dans la réponse à la douleur et la prédisposition à la chronicisation à la suite d'une blessure est la résultante de facteurs innés et acquis. Ainsi, les facteurs génétiques, environnementaux et personnels sont autant d'informations essentielles pour interpréter les importantes différences que nous retrouvons entre les individus en ce qui concerne la sensibilité douloureuse.

De la théorie de la spécificité (*Descartes, 1644*) est née la distinction somatosensorielle entre toucher, chaud, froid et douleur (*Von Frey, 1897*) et le principe des fibres nociceptives A $\delta$  et C (*Besson et Chaouch, 1987*). La théorie des *patterns* (*Goldscheider, 1884*) ajoute à cette vision ascendante la notion de sommation temporelle et spatiale et de modulation des afférences sensibles au niveau médullaire qui débouchera sur la théorie du portillon ou *gate control* (*Melzack et Wall, 1965*). Il s'agit d'une des premières illustrations de l'existence de mécanismes endogènes de modulation de la douleur. Cette modulation peut être excitatrice ou inhibitrice. Ainsi, il est possible que le dérèglement de ces mécanismes endogènes de modulation de la douleur soit la source de certaines douleurs chroniques. Les douleurs persistantes n'ont donc plus pour seule origine une augmentation des afférences nociceptives, elles peuvent résulter d'une baisse de l'inhibition ou

d'une augmentation de l'excitation centrale. Ces mécanismes endogènes sont très nombreux et font intervenir de nombreux systèmes de neurotransmetteurs. De plus certains neurotransmetteurs tel que le GABA, connu pour être inhibiteur des réponses nociceptives, peut devenir excitateur en présence d'une affection chronique (Coull et al., 2003). Même en situation physiologique, la sérotonine et la noradrénaline qui sont normalement associées aux mécanismes endogènes inhibiteurs de la douleur, peuvent jouer un rôle excitateur. Cet aspect est développé dans le chapitre 2 de la section *Intérêt des antidépresseurs monoaminergiques dans le traitement des douleurs chroniques*. Il est donc indispensable de comprendre que la douleur est la résultante de mécanismes dynamiques du système somatosensoriel. Cette notion de plasticité, associée à l'observation des douleurs des membres fantômes ne trouvant pas d'explication suffisante dans la vision neurophysiologique conventionnelle, a suscité l'idée qu'avant de devenir une expérience sensorielle consciente, la sensation afférente est comparée à un bagage acquis et appris pour être interprétée et transmise vers la conscience. La théorie de la neuromatrice envisage le schéma corporel comme un ensemble (et non une association d'unités détachées) intégré au niveau cérébral (Melzack 1990, Katz et Melzack, 1990) ; la neuromatrice prend en compte génétique, expérience et apprentissage. Si cette théorie n'est que partiellement documentée et présente des concepts difficilement vérifiables, elle constitue les prémices de la vision actuelle, que Serge Marchand appelle *modèle circulaire*, intégrant nociception, cognition, émotion (figure 3).

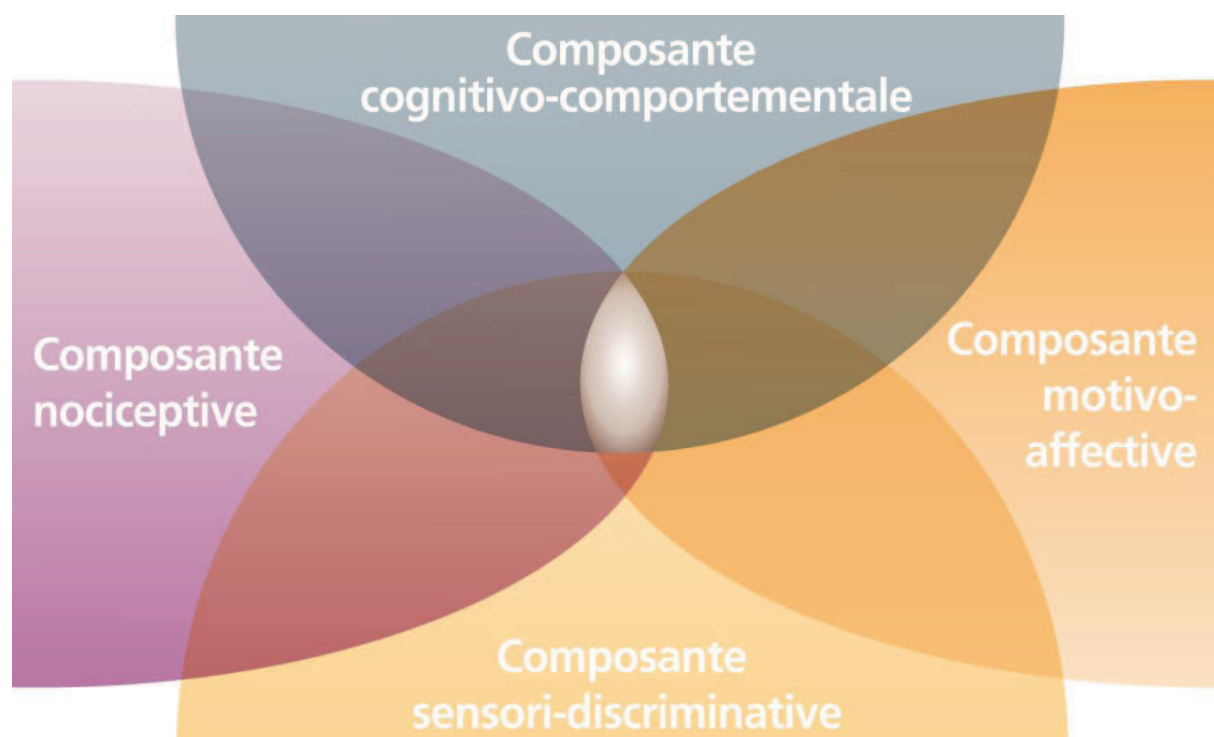


Figure 3. Modèle circulaire de la douleur illustrant les composantes de la douleur et leurs interrelations.

D'après S. Marchand, 2009

### b. Traitements pharmacologiques de la douleur

Le *modèle circulaire* fait bien ressortir l'importance de la multidisciplinarité dans l'intervention auprès du patient qui souffre. Cependant, l'approche la plus couramment utilisée reste l'utilisation de médicaments antalgiques. Pour être qualifié d'antalgique, un médicament doit agir par au moins un des mécanismes suivants :

- interférence sur la transduction nociceptive dans les tissus périphériques ;
- inhibition de la transmission du message nociceptif ;
- activation des systèmes de modulation de la douleur.

Les substances agissant sur la douleur peuvent ainsi être réparties en 4 catégories (Lazorthes, 1993) :

- les antalgiques qui agissent directement sur l'origine centrale ou périphérique de la douleur, ou sur les mécanismes générateurs de la douleur ;
- les psychotropes qui ont un effet sur les composantes motivo-affectives, mais dont certains agissent sur la nociception et sur les mécanismes inhibiteurs descendants ;
- les médicaments à action spécifique, comme les anticonvulsivants dans le cas de certaines douleurs neuropathiques ;
- les adjuvants qui n'ont pas de vertu antalgique intrinsèque, mais qui ont un effet indirect en suppléant le traitement de base, comme les antispasmodiques.

Le monde des antalgiques est en perpétuelle évolution et de nombreux ouvrages très complets existent sur le sujet ; nous n'aborderons les différentes classes que pour situer les antidépresseurs monoaminergiques au sein de l'arsenal pharmacologique aujourd'hui disponible dans le traitement de la douleur.

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens et paracétamol : antalgiques périphériques ?

Il est attribué aux anti-inflammatoires non stéroïdiens des propriétés périphériques d'inhibition de la synthèse de prostaglandines, par la prostaglandine H2 synthase dont le site actif est la cyclooxygénase (COX). Les sous-types 1 et 2 de cette enzyme particulièrement impliquée dans les mécanismes inflammatoires périphériques. Cette activité s'explique également par l'inhibition des systèmes nociceptifs périphériques comme la bradykinine et histamine. Leur action antalgique se produit donc directement au foyer lésionnel, en s'opposant à l'action pharmacologique de ces facteurs souvent libérés de manière antérograde par les terminaisons neuronales périphériques. Finalement, des effets centraux sont maintenant bien documentés (Kresac et al., 2007).

Le paracétamol est l'antalgique le plus utilisé et ne possède pas d'activité anti-inflammatoire. Il possède la propriété d'inhiber la COX 3 au niveau du système nerveux central (Chandrasekharan et al., 2002). De plus son action antalgique pourrait aussi s'expliquer par une activation des voies sérotoninergiques des mécanismes inhibiteurs endogènes (Pickering et al., 2008) et serait donc centrale.

- Les opioïdes

La morphine demeure la substance de référence en termes d'analgésie. Elle agit sur le SNC en inhibant le message nociceptif. Son action antalgique se fait au niveau de la corne dorsale de la moëlle épinière par l'inhibition de l'activité des neurones nociceptifs primaires, et par l'activation du système inhibiteur descendant, en provenance du tronc cérébral vers les neurones nociceptifs. Il existe également un effet antalgique local (Stein, 1995). Les récepteurs opioïdiques se retrouvent à tous les niveaux du système nerveux, en périphérie, au niveau spinal et au niveau supraspinal. Il est intéressant de noter que l'antalgie induite par la morphine ou l'héroïne fait intervenir certains récepteurs dopaminergiques dans la substance grise périaqueducatale (Flores et al., 2004). Par ailleurs, une distinction est faite entre opioïdes forts (morphine, oxycodone) et faibles (tramadol, codéine). De manière intéressante, l'activité antalgique du tramadol associe activation des récepteurs mu opioïdiques et potentialisation de la transmission sérotoninergique et noradrénergique (Reeves et Burke 2008).

- Les antagonistes des récepteurs NMDA au glutamate

Initialement considérée comme anesthésique, la kétamine, antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate, produit un soulagement des phénomènes d'hyperalgésie en phase postopératoire en plus de permettre une réduction des doses d'opioïdes prescrites (Elia et Tramer, 2005 ; Richebé et al., 2005).

La littérature postule que la sommation temporelle reflète une amplification progressive des réponses des fibres C au niveau spinal, qui serait dépendante des récepteurs glutamatergiques de type NMDA. De plus, ces récepteurs NMDA jouent un rôle important dans la sensibilisation centrale, ce qui laisse présager leur implication dans la chronicisation de la douleur. Ainsi, chez l'homme comme chez l'animal, il a été démontré que l'utilisation de la kétamine inhibe le développement de la sensibilisation centrale (Andersen et al., 1996). Des travaux récents montrent qu'aux doses employées pour l'analgésie, la kétamine se fixe aux récepteurs dopaminergiques D2 et sérotoninergiques 5-HT2 avec une affinité égale ou supérieure à celle des récepteurs NMDA (Kapur et Seeman, 2002).

- Les anticonvulsivants

Les anticonvulsivants constituent une des principales classes de médicaments pour contrôler les douleurs neuropathiques, par une modulation des canaux ioniques qui agissent directement sur l'activité membranaire. En effet, épilepsie et douleurs neuropathiques partagent la propriété d'être associées à des changements fonctionnels de sous-unités des canaux sodiques et calciques. L'activité antalgique des anticonvulsivants tient donc à leur régulation de l'excitabilité neuronale, soit en augmentant l'inhibition soit en réduisant l'excitation du SNC (Pineyro et Azzi, 2005). Leur action se fait en modulant l'activité des canaux calciques, potassiques ou sodiques directement couplés aux récepteurs GABA (Cl-) ou au glutamate (NA+, Ca<sup>2+</sup>) (Gajraj, 2007). Finalement, ils peuvent agir sur les récepteurs NMDA en inhibant la neurotransmission glutamatergique. De plus, l'activité des anticonvulsivants consiste à bloquer préférentiellement l'activité à haute fréquence des neurones, réduisant ainsi leur activité basale. Les anticonvulsivants sont donc des régulateurs préférentiels à la forme inactive des canaux sodiques dont la proportion est élevée à la suite de dépolarisations prolongées, ce qui est une caractéristique des douleurs neuropathiques. Certains antiépileptiques agissent également sur les canaux calciques, et bloquent l'entrée du calcium pour réduire la libération de NT pro-nociceptif au niveau de la moelle épinière comme la gabapentine, la prégabaline, la lamotrigine et l'oxcarbamazépine (Pineyro et Azzi, 2005).

- les psychotropes

Les psychotropes les plus utilisés dans le traitement de la douleur sont les antidépresseurs. Il a été montré que leur action antalgique pouvait être indépendante de leur composante thymoanaleptique (Mico et al., 2006), mais il est probable que leur effet sur la dépression engendrée par la présence de douleurs chronique soit aussi un élément de discussion. Certains se placent au premier rang dans le traitement des douleurs persistentes, particulièrement les tricycliques et les IRSN. Les effets antalgiques des antidépresseurs s'observent essentiellement dans des états douloureux dans lesquels les antalgiques conventionnels sont peu efficaces, notamment dans les douleurs neuropathiques. Ce sujet fait l'objet de la section *Intérêt des antidépresseurs monoaminergiques dans le traitement de la douleur chronique* de ce manuscrit. De plus, l'effet mixte, antidépresseur et antalgique est parfois recherché.

Les antipsychotiques atypiques tel que l'olanzapine sont de plus en plus utilisés dans le traitement de la douleur. Ces médicaments ont des propriétés sédatives et thymorégulatrices (Jarema, 2007), qui ont leur utilité pour les problèmes d'insomnie et les troubles de l'humeur associés à la douleur. De plus certaines évidences préliminaires suggèrent un effet antalgique propre (Fishbain et al., 2004). Il est difficile d'attribuer ces propriétés antalgiques à une action spécifique

puisque ces substances ont des affinités pour de nombreux récepteurs de différents systèmes, incluant dopamine (D2), sérotonine (5-HT1A ; 5-HT1B ; 5-HT2A), noradrénaline ( $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2), acétylcholine et histamine (Horacek et al., 2006).

## 2. Mécanismes des douleurs neuropathiques

La douleur neuropathique est définie par l'IASP comme une « douleur initiée ou causée par une lésion primitive ou un dysfonctionnement du système nerveux ». La dénomination remplace celles de « douleurs de désaffévation » et « douleurs neurogènes ». Cette définition fait l'objet de critiques, notamment en raison de la référence à un « dysfonctionnement » du système nerveux, considérée comme trop vague (Bennett, 2003 ; Dworkin et al., 2003). De ce fait, une nouvelle définition est proposée mais n'est pas encore de valeur « officielle » : « douleur secondaire à une lésion ou une maladie affectant le système nerveux somato-sensoriel » (Treede, 2006).

Classiquement, la douleur neuropathique associe symptômes sensitifs positifs et négatifs. Les symptômes négatifs correspondent à une perte sensitive désagréable mais non douloureuse allant d'hypoesthésies thermiques ou mécaniques à l'anesthésie totale ou la perte de la sensation vibratoire. Il peut se produire également des symptômes positifs, spontanés tels que des paresthésies, dysesthésie, douleurs paroxystiques et/ou superficielles. Il existe également des modifications de la sensation en réponse à des stimuli : une allodynie est une réponse douloureuse à un stimulus ne l'étant théoriquement pas, l'hyperalgie est une augmentation de la réponse douloureuse à un stimulus théoriquement douloureux. Ces paramètres peuvent être mis en évidence à la suite de stimuli mécaniques ou thermiques, statiques ou dynamiques. Plusieurs mécanismes ont été décrits comme participant au développement et au maintien des douleurs neuropathiques. Nous les synthétiserons et regrouperons en 6 classes.

### a. Sensibilisation des nocicepteurs

Les nocicepteurs sont les terminaisons nerveuses des fibres nociceptives C et A $\delta$  (Julius et Basbaum, 2001) et sont activés par des stimuli thermiques, mécaniques et/ou chimiques. Ils peuvent répondre de façon spécifique à un type de stimulus, thermique ou mécanique, mais la majorité est polymodale. Après lésion axonale, des macrophages et autres types cellulaires de l'immunité infiltrant et libèrent des cytokines proinflammatoires (Interleukines, TNF $\alpha$ ), des médiateurs de l'inflammation (bradykinin, prostaglandines) et des facteurs de croissances (NGF) (Moalem et Tracey, 2006 ; Scholz et Woolf 2007) qui modulent l'activité de ces nocicepteurs (Julius et Basbaum, 2001). Par exemple, il a été montré que la lésion partielle d'un nerf périphérique induit une hyperalgie associée à l'augmentation des niveaux de NGF (Pezet et McMahon, 2006), tandis que

l'application d'anticorps anti-NGF atténue cette hyperalgie (Ro et al., 1999). De plus il est montré que l'excitabilité de ces nocicepteurs fait intervenir les canaux ioniques de la famille des TRP (transient receptor potential). Dans certains modèles de douleurs neuropathiques, l'expression des canaux TRPV1 est augmentée (Hong et Wiley, 2005), ces récepteurs activés par la chaleur sont en partie responsables de la sensation de brûlure spontanée.

b. Excitabilité ectopique des fibres afférentes.

Les paresthésies et dysesthésies sont causées par des décharges spontanées des fibres sensibles A $\beta$ . En ce qui concerne les fibres nociceptives A $\delta$  et C, les altérations de l'excitabilité produisent des douleurs lancinantes et brûlantes. Apparemment, ces symptômes sont générés par une activité des canaux sodiques. En effet, l'expression et la distribution de ces canaux sont modifiées en cas de douleurs neuropathiques, ainsi ils activent anormalement les fibres nociceptives (Tal et al., 1999 ; Amir et al., 1999). De plus il a été montré dans un modèle de rats rendus neuropathiques à la suite d'un diabète que les courants sodiques étaient augmentés dans les ganglions de la racine dorsale (Hong et al., 2004). Enfin, le fait que le blocage préemptif de ces canaux inhibe le développement d'hyperalgies neuropathiques (Abram et Yaksh, 1994 ; Koppert et al., 2001) contribue à l'hypothèse de la participation de ces canaux aux phénomènes d'excitabilité ectopique.

c. Sensibilisation de la corne dorsale de la moelle.

Alors que les mécanismes cités précédemment produisent des sensations douloureuses spontanées, les hyperalgies ou allodynies semblent être le résultat de phénomènes de sensibilisation centrale (Wool et Mannion, 1999). Le glutamate est le principal neurotransmetteur impliqué dans la communication entre les fibres primaires afférentes et les neurones de la corne dorsale. L'association des réponses post-synaptiques au glutamate et autres neuropeptides (SP, CGRP, NK1-2) produit une augmentation de la fréquence des potentiels d'action générés au niveau des neurones post-synaptiques, permettant la transmission de l'information nociceptive de la périphérie vers les centres supérieurs.

L'activité glutamatergique post-synaptique fait intervenir essentiellement trois types de récepteurs :

- ionotropiques alpha-amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate (AMPA), perméable aux cations monovalents (potassium, sodium) ;
- ionotropiques N-méthyl-D-aspartate (NMDA), perméable au calcium dont l'activation est dépendante de la co-présence de glycine ;
- métabotropiques à 7 boucles transmembranaires, couplés aux protéines G.



Les récepteurs AMPA sont retrouvés seuls dans les synapses recevant des influx sensoriels d'intensité faible à modéré. Leur activité est associée à un autre type de récepteur au glutamate (Kainate) dans les synapses recevant des influx de forte intensité (Zhuo, 2007). Dans les synapses qui reçoivent des influx de fibres de faibles seuils sensoriels, seuls les NMDA sont retrouvés, couplé à des canaux calciques. La stimulation répétée des récepteurs NMDA produirait une sensibilisation cellulaire de longue durée par l'activation de facteurs de transcription, conduisant à une restructuration neuronale une amplification et une prolongation de l'influx nociceptif généré en post-synaptique (D'Mello et Dickenson 2008). Ces mécanismes d'adaptation produisent une augmentation de l'excitabilité des neurones nociceptifs centraux activés par les fibres afférentes nociceptives C et A $\delta$ , mais également des fibres non-nociceptives A $\beta$ . Le seuil d'activation étant diminué, ce phénomène contribue aux allodynies et hyperalgies constatées à la suite de stimuli. Des données récentes révèlent que les cellules gliales spinales sont impliquées dans la pathogénèse de la douleur neuropathique (Inoue et al., 2004 ; Tsuda et al., 2005). En effet, à la suite d'une lésion nerveuse, ces cellules sont activées et libèrent de nombreux médiateurs pro-inflammatoires et des cytokines. Cette libération produit une hyperexcitabilité au niveau de la corne dorsale ou « wind-up », contribuant à l'augmentation pathologique du signal douloureux (Inoue et al., 2004 ; Eide 2000).

Par ailleurs, l'utilisation d'antagonistes des récepteurs métabotropiques au glutamate de sous-type m1 (mGluR1) a montré une diminution des états neuropathiques dans certains modèles animaux (Fundytus et al., 1998 ; Wu et al., 2007). Ces résultats suggèrent que les mGluR1 sont également sensibles au phénomène de potentialisation à long terme (D'Mello et Dickenson, 2008, Woolf et Salter 2000) responsable de certains symptômes douloureux en conditions neuropathiques.

#### d. Altération des contrôles inhibiteurs descendants

La transmission de l'information douloureuse ascendante au niveau de la corne dorsale est modulée par des mécanismes qui peuvent être facilitateurs ou inhibiteurs. L'activité inhibitrice descendante est principalement exercées par les systèmes monoaminergiques issues des centres supraspinaux (ces voies seront précisées ultérieurement), les récepteurs opioïdes fortement exprimés dans la corne dorsale, et des synapses GABAergique et glycinergique (Knabl et al., 2008). De nombreuses données issues de modèles animaux montrent que l'activité et l'efficacité de ces contrôles sont diminuées en conditions de douleurs neuropathiques. Par exemple, la diminution de la fréquence de décharge de neurones nociceptifs à la suite de l'administration de morphine est diminuée dans les modèles de douleurs neuropathiques (Zimmermann, 2001). Ainsi, ces altérations produisent une désinhibition des influx nociceptifs et augmentent la sensibilité douloureuse. Il a été proposé que l'association des phénomènes de sensibilisation et de désinhibition pouvaient modifier

le « phénotype » des synapses, changeant des synapses « silencieuses » en synapses « fonctionnelles » (Li et al., 1999).

e. Douleur entretenues par un tonus sympathique

Les études effectuées chez l'animal montrent que les fibres primaires afférentes sont couplés à des fibres du système sympathique. Les récepteurs  $\alpha$  adrénergiques sont exprimés sur les fibres primaires afférentes (FAP) (Sato et Perl, 1991). Après une lésion nerveuse, ils sont donc sensibles à la libération de catécholamines. De plus, il a été montré que ce couplage est augmenté dans les ganglions de la racine dorsale (DRG) en cas de lésion nerveuse (Shinder et al., 1999). Il en résulte qu'une activité ou activation du système sympathique peut directement induire une augmentation de la nociception. Par ailleurs, il existe des mécanismes indirects d'activation de la nociception par le système sympathique, qui font intervenir des modifications de flux sanguins et donc la nutrition et l'oxygénation des structures nerveuses (Kurver et al., 1995).

f. Réorganisation centrale

Chez l'animal, il a été montré que l'application de stimuli douloureux en périphérie induit des modifications de plasticité neuronale. Par exemple, après ligature de nerf sciatique chez le rat, il est observé une réorganisation du réseau thalamique et des aires somatosensorielles (Bruggemann et al., 2001). Des études d'imagerie fonctionnelle ont également montré que les patients présentant des douleurs du membre fantôme présentaient une réorganisation des aires somato-sensorielles primaire S1 (Flor et al., 1995 ; Knecht et al., 1998). Ces changements décrits au niveau cortical ont été retrouvés également au niveau du thalamus, et dans les noyaux du tronc cérébral (Hsieh et al., 1995 ; Tracey et Mantyh 2007). Ces modifications neuroplastiques semblent réversibles lors des interventions thérapeutiques efficaces.

Ainsi, les douleurs neuropathiques résultent de multiples mécanismes situés à différents niveaux du système nerveux central et périphérique. La sensibilisation périphérique des nocicepteurs et l'excitabilité ectopique des fibres primaires produisent une augmentation des influx afférents au niveau de la corne dorsale. Au niveau spinal, la transmission synaptique est augmentée par une activation pro-nociceptive et une diminution des contrôles inhibiteurs. Enfin, l'intégration centrale de l'influx nociceptif au niveau du cortex somato-sensoriel est altérée par une totale réorganisation corticale.

Afin d'adapter et individualiser le traitement des douleurs neuropathiques, il serait intéressant de pouvoir corréler les concepts physiopathologiques décrits avec les signes cliniques et/ou les différentes étiologies de douleurs neuropathiques.

### 3. Modèles animaux de douleur

De nombreux tests de nociception sont disponibles et fournissent de bons outils, plutôt faciles à mettre en œuvre. Cependant, ces outils sont basés sur des essais de nociception aigus et ne sont pas suffisants pour envisager une extrapolation de leurs résultats (Negus et al., 2006). Il a donc été nécessaire de développer des modèles de douleurs plus proches de la douleur clinique, persistantes ou chroniques. De nombreuses revues de littérature sur les modèles de douleur inflammatoires (Bevaart et al., 2010 ; Billiau et Matthys, 2011) et neuropathiques (Sorkin and Yaksh, 2009 ; Colleoni et Sacerdote 2010 ; Jaggi et al., 2011) ont été réalisées et sont très complètes. Nous aborderons ainsi succinctement l'ensemble des modèles en s'attardant surtout sur les modèles de douleur neuropathiques chimio-induites.

#### a. Modèles de douleur inflammatoire

A la suite d'une lésion tissulaire, le système immunitaire libère des médiateurs inflammatoires qui activent et sensibilisent le système nociceptif (Marchand et al., 2005). La plupart des modèles animaux de douleur inflammatoire résultent de l'administration de substances qui induisent une réponse immunitaire, ou qui induisent directement une réponse inflammatoire directement (Negus et al., 2006). Le test à la formaline est donc considéré comme un test de douleur inflammatoire à court terme. Par ailleurs, les études sur les douleurs inflammatoires utilisent le plus souvent des composés à fort potentiel antigénique, comme l'adjuvant de Freund (CFA) ou la carragénine. L'injection intraplantaire de ces composés induit à la fois hyperalgie et allodynie thermique et mécanique pour quelques heures, au moins (Barrot, 2012). L'injection de ce type de composé (carragénine, kaolin, zymozan ou adjuvant complet de Freund (CFA)) dans les articulations produit des modèles d'arthrites inflammatoires douloureuses très utiles (Neugebauer et al., 2007). Ce type de modèle, notamment induit par le CFA est fiable chez le rat, en revanche il est beaucoup moins reproductible chez la souris (Gauldie et al. 2004, Neugebauer et al., 2007).

D'autres modèles de douleurs arthritiques chroniques, autoinflammatoires ou autoimmunes, ont été développés mais soulèvent de nombreuses questions éthiques compte-tenu de leur durée (semaines/mois) et des conséquences fonctionnelles (Barrot, 2012). Ils n'en sont pas moins utiles dans la recherche sur les arthrites rhumatismales et leurs traitements (Holmdahl et al., 2001). La

description de ces modèles n'entre pas dans le champs de ce travail, et des revues complètes existent sur le sujet (Bevaart et al., 2010 ; Billiau et Matthys, 2011 ; Bolon et al., 2011).

#### b. Modèles de douleurs neuropathiques

La douleur neuropathique est une conséquence directe de la lésion, ou d'une maladie d'un système nerveux somato-sensoriel (Loeser et Treede, 2008 ; Jensen et al., 2011). Il s'agit d'une condition chronique, qui affecte la qualité de vie des patients. Dans la plupart des cas, la douleur neuropathique est consécutive à une lésion du système nerveux périphérique, par section ou compression de nerf, ou la conséquence du diabète (Attal et al., 2008). Cependant, elles peuvent être d'origine centrale, ou consécutives à de maladies infectieuses ou à l'exposition à des agents neurotoxiques. La douleur neuropathique inclue des sensations anormales, douleurs spontanées, qui peuvent être continues ou paroxystiques, et/ou provoquer allodynie/hyperalgie. Les patients rapportent également des pertes fonctionnelles de sensibilités locales, voire des anesthésies. Il s'agit d'un réel défi pour traiter ces douleurs en clinique. De nombreux modèles ont été développés chez le rongeur, basés sur les étiologies cliniques les plus connues, essayant de coller au plus près des situations cliniques.

Ainsi, beaucoup de modèles murins « chirurgicaux » de douleurs neuropathiques périphériques ciblent le nerf sciatique, par constriction nerveuse (Bennett et Xie, 1988), pose d'un machon sur une branche du nerf (Benbouzid et al., 2008), ligature (Seltzer et al., 1990). Ces modèles tendent à remplacer des approches plus anciennes qui consistaient à sectionner le nerf sciatique et engendrer des comportements d'automutilation discutables sur le plan éthique. Ces modèles produisent en général une allodynie mécanique, et quelquefois des atteintes thermiques (Barrot, 2012). Des modèles de neuropathies induites par le diabète, infection virales ou cancéreuses ont également été développés. L'ensemble des modèles animaux de douleurs neuropathiques est présenté dans le tableau 6.

Type	Nom du modèle	principe	Espèce	Référence
Chirurgicaux	Axotomy	Section complète du nerf sciatique	Rats	Wall et al., 1979 Muthuraman et al., 2008 Zeltser et al., 2000
	Constriction nerveuse chronique	4 ligatures autour du nerf sciatique	Rats, Souris	Bennett et xie, 1988 Muthuraman et al., 2008 Martucci et al., 2008 Sacerdote et al., 2008
	Ligature partielle de nerf sciatique (Seltzer)	Ligature de 1/3 à la moitié du nerf sciatique	Rats, souris	Seltzer et al., 1990 Kim et al., 1997 Malmberg et Basbaum, 1998
	Ligature de nerf spinal	Ligature des nerf spinaux L5 e L6	Rats	Kim et Chung, 1992 Komori et al., 2007
		Ligature du nerve L7	Macaque	Carlton et al., 1994
	Lésion de nerfs « spared »	Axotomy des nerfs tibial et peroneal commun	Rats, souris	Decosterd et Woolf, 2000 Bourquin et al., 2006
	Transection des nerfs tibial et sural	Axotomy des nerfs tibial et sural	Rats	Lee et al., 2000 Jain et al., 2009

	Ligature du nerf commun peroneal	Ligature du commun peroneal	Souris	Vadakkan et al., 2005
	Cryoneurolyse du sciatique	Congélation du nerf sciatique	Rats	Wagner et al., 1993 Deleo et al., 1994
	Resection du tronc caudal	Résection de la queue, au niveau du tronc	Rats et souris	Na et al., 1994 Sung et al., 1998 Sung et al., 2000
	Neurite inflammatoire du sciatique	Injection de zymozan, TNF-alpha autour du nerf sciatique	Rats, souris	Chacur et al., 2001 Gazda et al., 2001 Wang et al., 1996
	Lésion de nerf par manchon	Pose d'un manchon en polyethylene autour du nerf sciatique	Rats, souris	Mosconi et Kruger 1996 Coull et al., 2003 Benbouzid et al., 2008
	Lésion du nerf sciatique induite par photochimie	Thrombose des microvesicules supportant le nerf sciatique par teinture sensibilisante et laser	Rats et souris	Gazelius et al., 1996 Hao et al., 2000
	Lésion de nerf sciatique induite par laser	Réduction du flux sanguin vers le sciatique par irradiation	Rats	Chiang et al., 2005
	Lésion de nerf spinaux induits par contusion	Chute de poids sur nerf spinal exposé	Rats et Souris	Siddall et al., 1995 Drew et al., 2001 Genovese et al., 2008
	Lésion de moelle épinière excitotoxique	Injection d'acide aminé excitateur dans la moelle épinière	Rats et souris	Yezielsid et al., 1993 Aanonsen et Wilcox, 1989
	Lésion spinal photochimique	Thrombose des microvesicules supportant la moelle épinière par teinture sensibilisante et laser	Rats	Watson et al., 1986
	Hemisection spinale	Laminectomie des segmets T11 et T12	Rats	Christensen et al., 1996 Kim et al., 2003
	Neuralgie du trijumeau	Compression des ganglions du trijumeau Ou par constriction infraorbitale	Rats	Anh et al., 2008 Yang et al., 2009 Imamura et al., 1997
<b>Chimio-induction</b>	Chimioinduite par Anticancereux (vincristine, cisplatine, oxliplatine, paclitaxel)	Effet toxique de substance sur les nerfs périphériques	Rats souris	Authier et al., 2003 Siau et al., 2006 Flatter et Bennett, 2006 Ling et al., 2007
	Chimioinduite par antirétroviraux (2,3-dideoxycytidine, didanosine)	Effet toxique de substance sur les nerfs périphériques	Rats, souris	Anderson et al., 1991 Schmued et al., 1996 Joseph et al., 2004
	Diabète, par injection de streptozotocine	Altérations nerveuse à la suite d'hyperglycémie prolongée	Rats, souris	Courteix et al., 1993 Grover et al., 2000 Khan et al., 2008, 2009
	Douleur orofaciale	Injection de formaline ou carragénine dans les articulation de la machoire	Rats, souris	Roveroni et al., 2001 Vahidy et al., 2006
	Induite à l'acrylamide	Adminstration d'acrylamide sur une longue période	Rats	Gold et al., 2004 Li et al., 2006
	Induit à la pyridoxine	Administraion de pyridoxine sur longue durée	Chien Rats	Chung et al., 2008 Perry et al., 2004
<b>Pathologique</b>	Diabète modèles génétique		Rats, souris	Norido et al., 1984 Drel et al., 2006
	Modèle de cancer	Injection de cellules tumorales dans les os (femur, calcaneus, tibia, humerus	Rats, souris	Schwei et al., 1999 Wacnik et al., 2001 Medhurst et al., 2002 Mao-Ying et al., 2008
		Implantation de tumeur à côté du nerf sciatique	Souris	Schimoyama et al., 2002 Hald et al., 2009
		Injection de cellules de mélanome dans la face plantaire des pattes arrières	Souris	Andoh et al., 2008
	HIV	Administration de gp120 de HIV1 auprès du nerf sciatique	Rats	Herzberg et al., 2001 Wallace et al., 2007
	Neuralgie post-herpétique	Injection de cellules infectées au VZV ou HSV dans la patte	Rats, souris	Fleetwood_Walker et al., 1999 Dalziel et al., 2004 Takasaki et al., 2000a,b
		Dépletion des fibres sensible à la capsaicin par resiniferotoxine (non-viral)	Rats	Pan et al., 2003 Chen et al., 2005
	Consommation chronique d'alcool/sevrage	Administration d'éthanol sur longue période (70 jours)	Rats	Dina et al., 2006a, b

Tableau 6. Synthèse des différents modèles de douleurs neuropathiques chez le rongeur. D'après Jaggi et al., 2011

Nous constatons ainsi que de nombreux modèles animaux reproduisent la neurotoxicité causée par l'emploi de nombreux anticancéreux tels que les sels de platine (cisplatine, oxaliplatine, carboplatine), taxanes (paclitaxel/docetaxel), vinca-alkaloids (vincristine) et plus récemment du thalidomide et bortezomib (Park et al., 2008). La toxicité centrale se manifeste par des encéphalopathies, même aux doses conventionnelles (Hildebrand, 2006). Dans le système nerveux périphérique, l'action toxique principale se retrouve au niveau des corps cellulaires, des axones, sur les systèmes de transport, la gaine de myéline, les structures gliales produisant des neuropathies périphériques chimio-induites (Stillman et Cata, 2006). Il existe peu de données sur les mécanismes responsables du développement de ces neuropathies. Un intérêt croissant se concentre sur les modèles induits par injection d'oxaliplatine. Les premières mesures de douleurs induites par l'oxaliplatine ont été effectuées chez le rat (Ling et al., 2007) et décrivent hyperalgie et allodynie au chaud et au froid, associées à une allodynie mécanique durant trois semaines. De plus, l'hypersensibilité au froid est observée après une injection unique. Ce signe est particulièrement intéressant car décrit comme tel chez l'homme. Une étude d'immunohistochimie a décrit une augmentation de la réactivité à la substance P dans les couches superficielles de la corne dorsale de la moelle épinière (Ling et al., 2007b). Une autre étude d'injection aigue d'oxaliplatine révèle une allodynie au chaud et au froid dose-dépendante et une hyperalgie mécanique (Joseph et al., 2008). Plus récemment, des modèles chez la souris ont été développés après injection unique (Gauchan et al., 2009a, b, Descoeur et al., 2011) ou répétées d'oxaliplatine (Gauchan et al., 2009b ; Ta et al., 2009), montrant hyperalgie et allodynie au froid et mécanique. L'allodynie au froid s'explique en partie par une augmentation du niveau d'expression des ARNm des thermorécepteurs TRPM8 au 3<sup>ème</sup> jour suivant l'injection (Gauchan et al., 2009b). D'un point de vue mécanistique, il s'agit d'une hyperexcitabilité de ces récepteurs sur les FAP, due à un remodelage de l'expression des canaux ioniques (Descoeur et al., 2011) : diminution de l'expression des canaux potassiques *TREK1 – TRAAK* et augmentation des canaux pro-exciteurs HCN.

D'un point de vue pharmacologique, Ling et al. (2007) ont comparé l'efficacité de plusieurs composés sur l'hypersensibilité au froid, après injection unique. Gabapentine, clomipramine et lidocaïne ont un effet anti-allodynique tandis que les sels de magnésium et la venlafaxine ont réversé allodynie et hyperalgie au froid. Il semble que la prégabaline soit plus efficace que la morphine ou la lidocaïne pour traiter l'hypersensibilité au froid (Ling et al., 2008). L'administration orale de gabapentine produit une inhibition dose-dépendante de l'allodynie mécanique, tandis que les injections intrathécale ou intraplantaires étaient inefficaces (Gauchan et al., 2009a). Le limaprost, une analogue de la prostaglandine E, inhibe l'allodynie mécanique en phase tardive de la neurotoxicité aiguë de l'oxaliplatine (Gauchan et al., 2009). A ce jour, quelques études rapportent l'effet préventif de la

coadministration de substances en même temps que l'oxaliplatine. Cet effet est rapporté pour la L-carnitine (Ghirardi et al., 2005), la silibicine (Di Cesare Mannelli et al., 2012), le Goshajinkigan (Ushio et al., 2011) et un antidépresseur, l'amitriptyline (Sada et al., 2012).

Animaux	Plan d'administration	Voie d'administration	durée	Dose cumulée	MA	MH	CA	CH	Ref
Rat	2mg/kg, 2/sem	IV	4 sem	16	+		+	+	Ling et al., 2007a
	6mg/kg, 1	IP	30h	6	+	0	+	+	Ling et al., 2007b
	2mg/kg, 1	IV	5 jours	2		+	+		Joseph et al., 2008
	2.4 mg/kg, 5j x3	IP	30 j	36		+			Norcini et al., 2009
	4mg/kg x2/sem	IP	4 sem	32	+		+	+	Sakurai et al., 2009
	repeated	NC	NC	NC	+			+	Kawashiri et al., 2011
	4mg/kg 2/sem,	IP	4 sem	32	+			+	Tatsushima et al., 2011
	4 mg/kg, 2/sem	IP	4 sem	32	+				Mihara et al., 2011
	2mg/kg, 5j	IP	31 j	10	+	+			Zheng et al., 2011
	2mg/kg, 5j	IP	31 j	10	+	+	+		Xiao et al., 2012
	2.4 mg/kg x 21j	IP	21 j	50,4	+			+	Di Cesare Mannelli et al., 2012
	Souris C57BL6	3mg/kg, 1	IP	10 jours	3	+		+	
3mg/kg, 5j.5 jrepos.5j		IP	2 sem	30	+			+	Ta et al., 2009
6mg/kg, 1		IP	6 jours	6	+	+	+	+	Descoeur et al., 2011
Souris Balb C	3.5mg/kg x2/sem,	IV	30 jours	28	+			+	Renn et al., 2011

Tableau 7. Modèles animaux de neuropathie induite par oxaliplatine  
IV : Intraveineuse ; IP : intrapéritonéale ; NC : Non communiquée

classe	médicament	dose	stratégie	Animaux	Modèle	MA	MH	CA	CH	ref
<b>Antalgique</b>	morphine	2 – 4 mg/kg	curative	Rat	R U			+		Ling et al., 2007 Ling et al.2008
<b>Antidépresseurs</b>	Clomipramine	2,5 mg/kg x 5	curative	Rat	R			+		Ling et al., 2007
	Amitriptyline	5-10 mg/kg /j	préventive	Rat	R	+		0		Sada et al., 2012
	venlafaxine	2,5 mg/kg x 5	curative	Rat	R			+		Ling et al., 2007
<b>Antiépileptique</b>	Gabapentin	300 mg/kg x 1	curative	Rat	R			+		Ling et al., 2007
	Gabapentine	30 – 100 mg/kg	curative	Souris	U	+				Gauchan et al., 2009
	Prégabaline	10-100 mg/kg	curative	Rat	U			+		Ling et al., 2008
<b>Autres</b>	Lidocaine	3 mg/kg	curative	Rat	R U			+		Ling et al., 2007 Ling et al., 2008
	Limaprost	0,3 mg/kg 10jours	curative	Souris	U	+				Gauchan et al., 2009
	Magnésium	30 mg/kg x 3	curative	Rat	R			+		Ling et al., 2007
	Magnésium	0,5mmol/kg	préventive	Rat	R	0			+	Sakurai et al., 2009
	Calcium	0,5mmol/kg	préventive	Rat	R	0			+	Sakurai et al., 2009
	Neurotropine	repeated	curative	Rat	R	+		0		Kawashiri et al., 2011
	allopregnanolone	4mg/kg/2j	curative	Rat	R	+	+	+		Meyer et al., 2011
	L-carnitine	NC	préventive	Rat						Ghirardi et al., 2005
	Silibinin	100mg/kg x21	préventive	Rat	R	+		+		Di Cesare Mannelli et al., 2012
	Goshajinkigan	1g/kg /j	préventive	Souris	R	0			+	Ushio et al., 2011

Tableau 8. Stratégies de traitement testées sur des modèles de douleurs induites à l'oxaliplatine.

MA : allodynie mécanique ; MH : hyperalgie mécanique ; CA : allodynie au froid ; CH : hyperalgie au froid. Modèle : U : administration unique ; R : administration répétée.



## Effets antalgiques des Antidépresseurs monoaminergiques

---

### I. Intérêt des triples inhibiteurs de recapture de monoamines

Près de 75% des patients souffrant de dépression se plaignent de douleurs, ce qui peut être un signe de gravité et modifier les enjeux de la prise en charge thérapeutique. Ainsi, il a été montré que les processus de douleurs et de dépression faisaient intervenir des structures cérébrales, des voies neuronales et des neurotransmetteurs communs.

Plus spécifiquement, les voies ascendantes sérotoninergiques et noradrénergiques prenant leur origine dans les noyaux du raphé et le locus coeruleus envoient des projections dans le système limbique. Ces voies sont impliquées dans les phénomènes psychologiques altérés dans la dépression et la perception de la douleur. De plus, les voies descendantes de ces noyaux vers la moëlle épinière sont spécifiquement impliquées dans les contrôles inhibiteurs de la douleur. Ce constat fournit un rationnel à l'utilisation des inhibiteurs de recapture de sérotonine et/ou noradrénaline (ISRS, IRSN, IRN) dans le traitement de la douleur. Un certain nombre de données suggère que la dopamine est également impliquée dans la physiopathologie et le traitement de la dépression. De plus, des études récentes montrent un rôle de la DA dans l'analgésie aux niveaux spinal et supraspinal. Ce système fait notamment intervenir des aires telles que la substance grise périaqueducatale, le thalamus, les ganglions de la base et le système limbique. Dans ce contexte, les antidépresseurs dopaminergiques, tels que le bupropion, la nomifensine ou plus récemment les TRI, pourraient représenter des outils intéressants dans le traitement des symptômes douloureux de la dépression. Néanmoins, le bénéfice d'une composante dopaminergique ajoutée aux inhibiteurs simples ou doubles de recapture doit être démontré.

Nous avons donc envisagé une revue des différentes voies de modulation de la douleur faisant intervenir les systèmes monoaminergiques. Nous nous sommes ensuite concentrés sur l'état des connaissances sur les propriétés pharmacologiques *in vivo* des antidépresseurs inhibiteurs de recapture de monoamines. En conclusion, une synthèse des études précliniques s'intéressant aux effets antalgiques de ces antidépresseurs a été réalisée afin de mettre en lumière les contributions relatives de 5-HT, NA et DA dans l'analgésie et les mécanismes de nociception.

Review

## Monoaminergic Antidepressants in the Relief of Pain: Potential Therapeutic Utility of Triple Reuptake Inhibitors (TRIs)

Guillaume Hache \*, François Coudore, Alain M. Gardier and Bruno P. Guiard

Faculty of Pharmacy, EA 3544, University of Paris XI, Châtenay-Malabry cedex F-92296, France

\* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: guillaum.hache@gmail.com;  
Tel.: 011-331-46-83-53-61.

Received: 22 November 2010; in revised form: 10 January 2011 / Accepted: 21 January 2011 /  
Published: 26 January 2011

---

**Abstract:** Over 75% of depressed patients suffer from painful symptoms predicting a greater severity and a less favorable outcome of depression. Imaging, anatomical and functional studies have demonstrated the existence of common brain structures, neuronal pathways and neurotransmitters in depression and pain. In particular, the ascending serotonergic and noradrenergic pathways originating from the raphe nuclei and the locus coeruleus; respectively, send projections to the limbic system. Such pathways control many of the psychological functions that are disturbed in depression and in the perception of pain. On the other hand, the descending pathways, from monoaminergic nuclei to the spinal cord, are specifically implicated in the inhibition of nociception providing rationale for the use of serotonin (5-HT) and/or norepinephrine (NE) reuptake inhibitors (SSRIs, NRIs, SNRIs), in the relief of pain. Compelling evidence suggests that dopamine (DA) is also involved in the pathophysiology and treatment of depression. Indeed, recent insights have demonstrated a central role for DA in analgesia through an action at both the spinal and supraspinal levels including brain regions such as the periaqueductal grey (PAG), the thalamus, the basal ganglia and the limbic system. In this context, dopaminergic antidepressants (*i.e.*, containing dopaminergic activity), such as bupropion, nomifensine and more recently triple reuptake inhibitors (TRIs), might represent new promising therapeutic tools in the treatment of painful symptoms with depression. Nevertheless, whether the addition of the dopaminergic component produces more robust effects than single- or dual-acting agents, has yet to be demonstrated. This article reviews the main pathways regulating pain transmission in relation with the monoaminergic systems. It then focuses on the current knowledge regarding the *in vivo* pharmacological properties and mechanism of action of monoaminergic antidepressants including SSRIs, NRIs, SNRIs and

TRIs. Finally, a synthesis of the preclinical studies supporting the efficacy of these antidepressants in analgesia is also addressed in order to highlight the relative contribution of 5-HT, NE and DA to nociception.

**Keywords:** antidepressant; serotonin; norepinephrine; dopamine; monoamine transporters; mood disorders; pain; SSRI; NRI; SNRI; triple reuptake inhibitors

**Abbreviations:** ACC, anterior cingulate cortex; 5-HT, 5-hydroxytryptamine or serotonin; 5-HTT, serotonin transporter; CPu, caudate putamen; CRF, corticotropin-releasing factor; DA, dopamine; DAT, dopamine transporter; DRN, dorsal raphe nucleus; FC, frontal cortex; IC, insular cortex; LC, locus coeruleus; mPFC, medial prefrontal cortex; NAcc, nucleus accumbens; NE, norepinephrine; NET, norepinephrine transporter; PAG, periaqueductal grey; PFN, parafascicular nucleus; RVM, rostral ventromedial medulla; SN, substantia nigra; SNL, sciatic nerve ligature; SNRI, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor; SP, substance P; SSRI, serotonin selective reuptake inhibitor; STZ, streptozotocin; TRI, triple reuptake inhibitor; VTA, ventral tegmental area

---

## 1. Neurobiology of Pain and Its Modulation by Monoamines

Pain is a subjective experience that results from transfer and brain analysis of various information such as the nature, location, intensity and duration of a stimulus. It also involves adaptation and modulation of the nociceptive messages by various neuromediators and related receptors. Since these neuromediators are present in the central network of brain structures that process or regulate nociceptive information, it is difficult to dissociate the affective dimension of pain from its sensory dimension [1]. Anatomically, several brain regions have been implicated in both depressive disorder and pain.

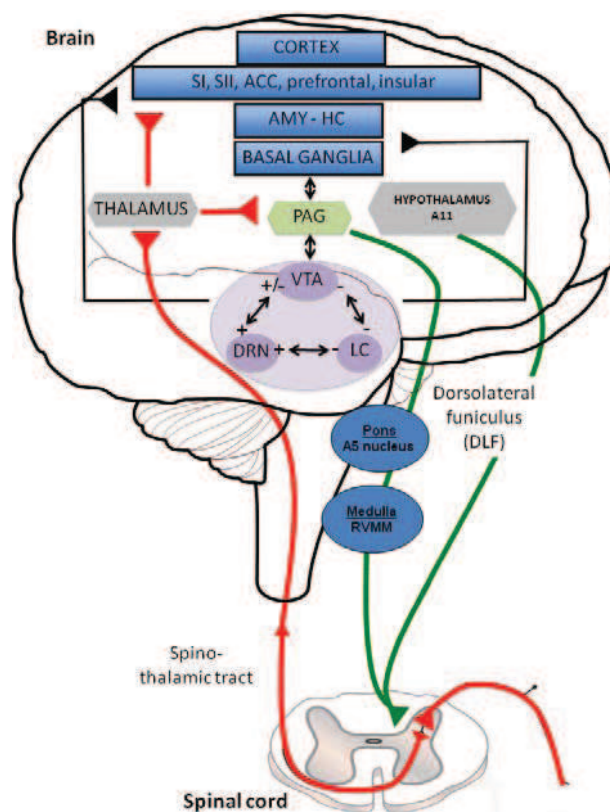
At the peripheral level, the pain comes from direct or indirect stimulation and sensitization of nociceptors by various endogenous signalling molecules, including ions, prostaglandins and/or leukotrienes, histamine, bradykinines, but also monoamines [2]. The activation of nociceptors creates action potentials that are transmitted by A $\delta$  fibers (fast-conducting, localized) and/or C fibers (delayed transmission, a feeling duller and less localized) leading to a more diffuse pain. Both types of pain fibers terminate in the superficial layers of the dorsal horn of the spinal cord where several neuropeptides but also 5-HT and NE play a major role in antinociception [3,4]. Fibers from the transmission cells of substantia gelatinosa convey impulses to the thalamus, the main brain region responsible for the integration of pain input. From the thalamus, third-order neurons transmit pain impulses to the cerebral cortex where further processing occurs resulting in pain awareness [5]. In this review, particular attention will be focused on the central brain monoaminergic regions and their pathways that regulate the nociceptive information at the central level. Indeed, given the close anatomical relationship between areas involved in pain and emotion and the emotional nature of pain, it is possible that treatment of mood disorders with monoaminergic antidepressants display a powerful impact on pain by regulating the affective, emotional and sensory dimensions of pain.

### 1.1. Spinal Cord, Ascending and Descending Pathways

At the spinal level, the central terminal of the nociceptor forms synapses with neurons of the superficial dorsal horn of the spinal cord. Glutamate seems to be the main neurotransmitter released in response to a nociceptive stimulus. Glutamate then acts on post-synaptic receptors present in: (i) the projection of cells whose axons convey information to various parts of the brain; and (ii) interneurons (both excitatory and inhibitory) that all contribute to the local modulatory circuit in the spinal cord. Thus, the ascending pathways distribute spinal action potentials to brain areas related to the two dimensions of pain perception, sensory and affective: the somatosensory cortex, the periaqueductal grey (PAG), hypothalamus and basal ganglia. Spreading from central projections, corticolimbic pathways are also activated. These sites which process noxious activation include the thalamus, insular cortex, anterior and posterior cingulate cortex, prefrontal cortex [6-8] but also the amygdala [9] and the hippocampus [10]. All these brain regions are endowed with a rich serotonergic, noradrenergic and/or dopaminergic innervations suggesting the role of monoamines in the modulation of pain.

Descending inhibitory or facilitatory pathways from brain areas converge at the dorsal horn, controlling peripheral inputs from nociceptors. Monoaminergic fibers originating from various brainstem nuclei control pain perception through the release of 5-HT and NE in the superficial dorsal horn via the dorsolateral funiculus (DLF) [11]. DLF fibers from descending pathway are thus comprised of serotonergic projections from the raphe nuclei and noradrenergic projections from the locus coeruleus (LC) [12]. Both 5-HT and NE contribute to the modulation of pain, constituting a gating mechanism that control impulse transmission in the dorsal horn (Figure 1). In this figure the limbic system (blue structures) includes various cortical subregions such as the somatosensory (SI and SII), anterior cingulate (ACC), prefrontal and insular cortex but also the amygdala (AMY), hippocampus (HIPPO) and basal ganglia. All these structures, involved in the initiation of the descending controls of nociceptive information, are innervated by serotonergic, noradrenergic and dopaminergic neurons originating in the dorsal raphe nucleus (DRN), locus coeruleus (LC) and Ventral Tegmental Area (VTA) (purple structures); respectively. Distinct populations of monoaminergic neurons, via the dorsolateral funiculus (DLF) borrow descending pathways (green circuits) to exert a strong inhibitory effect on pain transmission in the dorsal horn (mediated by 5-HT, NE and likely DA, which may produce a local release of opioids). In particular, serotonergic inputs to the dorsal horn originate in neurons of the rostral ventromedial medulla (RVM), including the raphe magnus and the nucleus reticularis magnocellularis. The noradrenergic innervation of the dorsal horn originates from several cell groups in the pontine tegmentum, including the A5 group. The main source of descending dopaminergic innervation of the dorsal horn is the A11 neurons of the periventricular posterior hypothalamus [13]. On the contrary, ascending pathways (red circuit) via the spino-thalamic tract, excites neurones in the periaqueductal grey matter (PAG: yellow structure) and thalamus (grey structure), which have direct and/or indirect interactions with the limbic system and monoaminergic nuclei. Interestingly, all the three monoaminergic nuclei display anatomical and functional reciprocal interactions (black arrows) regulating the release of 5-HT, NE and DA in their projections areas and thereby the sensory and emotional dimensions of pain.

**Figure 1.** Schematic illustration of the main pathways involving monoaminergic systems in the modulation of pain perception.



Compared with the enormous literature devoted to 5-HT and NE, the spinal action of DA has received less attention. It has been proposed that the dopaminergic innervation of the spinal cord may originate in the substantia nigra and hypothalamus [14]. Further, the purported existence of a small population of DA-synthesising cells in the dorsal root has been confirmed [14]. It is also possible that NE neurons themselves constitute an important source of DA in the dorsal horn to control pain. Although this property has yet to be determined in the spinal cord, several studies reported that the clearance of DA in various brain regions, may be mediated, at least in part, by the selective NE transporter NET [15-18].

### 1.2. The Brain

The periaqueductal grey (PAG) is an important nociception modulation site where the emotional and cognitive sensations from thalamic or anterior cortical areas meet the vegetative aspects from the hypothalamus [19,20]. Although, the PAG is indirectly connected to the dorsal horn of the spinal cord through adjacent regions of the pons and the medulla [21], it initiates descending and ascending inhibition resulting in the reduction of pain. Consistent with this observation, it has been demonstrated that stimulation of the PAG produces a profound antinociception [22,23] whereas its electrolytic lesion reduced the analgesic effect of morphine [24]. These data suggest that this brain region is a major site of action of opiates in producing analgesia. However, descending facilitatory projections from the PAG to the RVM may enhance spinal nociceptive transmission of peripheral inputs.

The dorsal raphe nucleus (DRN) is interconnected and functionally related to the PAG. Although both brain regions display strong anatomical interactions [25-28], the mechanism underlying their role in the modulation of pain is not fully elucidated. The PAG modulates incoming pain information by activating DRN in the rostral ventromedial medulla, which in turn causes the 5-HT release in the dorsal spinal cord to inhibit incoming sensory stimuli [29]. It was proposed that substance P (SP), which is increased in response to a nociceptive stimulus, regulates both enkephalin and 5-HT neurotransmission in the PAG and the DRN [30]. Interestingly, a subpopulation of non-serotonergic neurons arising from the DRN could release SP in the PAG to produce a robust antinociception [31-34], particularly by evoking a release of enkephalin [35]. In turn, the PAG might also send SPergic projections to the DRN. Multiple sources of evidence suggests that SP activates serotonergic neurons in the DRN [36,37] suggesting that reciprocal interactions between the serotonergic and tachykinergic systems might be an important substrate for reducing pain.

The LC and the A7 catecholamine cell groups, known to contain spinally noradrenergic neurons, are connected to the PAG through a monosynaptic pathway [38,39]. This provides direct anatomical evidence that this pathway may mediate at least some of the effects produced by activation of neurons in the PAG. For example, activation of projection neurons in the PAG has a predominantly inhibitory effect on LC neurons [40], this action contributing to the antinociception produced by PAG stimulation. Two neurochemicals have been suggested to be involved in the modulation of LC NE neuronal activity such as corticotropin-releasing factor (CRF) and the endogenous opioid enkephalin [41]. CRF has been shown to increase the spontaneous discharge rate of LC neurons [42] whereas enkephalins exert mostly inhibitory effects on LC neurons [43]. The balance between opioids and CRF influences in the LC regulate noradrenergic transmission and likely pain through the stimulation of descending pathways.

Dopaminergic neurons from the ventral tegmental area (VTA) have no clear anatomical and direct functional interactions with the PAG. Interestingly, several studies have localized the antinociceptive effects of morphine to the PAG [24,44-46]. Together with the observation that the lesion of DA neurons by the neurotoxin 6-OHDA (injected with a norepinephrine reuptake inhibitor to prevent depletion of NE neurons), caused a decrease in the effect of morphine [24], these results suggest that an intact DA system is necessary to the antinociceptive effect of morphine, particularly in the PAG [47]. In agreement with this hypothesis, a subpopulation of neurons within the PAG is dopaminergic. These neurons project to the central nucleus of the amygdala, ventral striatum, and locally within the PAG [48,49]. Since there is substantial overlap in the neural systems containing opioid and dopamine receptors [50-52], it has been proposed that the antinociceptive effect of morphine results from the release of DA in the PAG, which in turn would facilitate the local action of opioids [53].

The thalamus is the main relay site for nociceptive inputs to cortical and subcortical structures. It includes several nociceptive nuclei of the somatosensory and intralaminar thalamus. Thalamocortical networks that produce both sensory discriminative and affective components of the pain response generate conscious pain. Initial studies have indicated that the ablation of the parafascicular nucleus (PFN) selectively reduces the emotional suffering associated with acute and chronic pain in humans, and reduces responses to noxious stimulation in animals [54].

The DRN projects axons to the thalamus including the PFN, to suppress the pain sensations. Stimulation of the DRN has been found to effectively inhibit the responses induced by noxious

stimulation of neurons in the PFN [55]. In contrast, the lesion of 5-HT neurons by the specific neurotoxin 5,7-DHT abolished the effect of DRN stimulation on pain-induced excitation of the PFN. These results indicate that 5-HT has a tonic inhibitory influence on responses to noxious stimulation. It was further found that, similar to DRN stimulation itself, iontophoretic application of 5-HT in the PFN inhibits changes caused by noxious stimulation [56] suggesting that the DRN is involved in pain modulation in this ascending pathway.

The LC, but also the VTA, send projections to the somatosensory thalamus [57-59]. The involvement of ascending noradrenergic innervation of the somatosensory thalamus in pain processing is supported by a recent study showing that nociceptive stimulation activates LC neurons projecting to the thalamus [60,61]. About the role of DA, recent study reported that the local application of DA in the PFN modulates the frequencies of pain-excited and pain-inhibited neurons [62], raising the possibility that DA in this brain region play an important role in the modulation of the nociceptive response. However, it seems that DA produces dual modulatory effects depending on the DA receptor subtypes [63].

Apart from the well-known involvement in motoric circuitry of the basal ganglia, these brain nuclei are involved in many neuronal pathways having emotional, motivational, associative and cognitive functions as well. This brain region contains several nuclei including the putamen, caudate nucleus, globus pallidus, subthalamic nucleus, and nucleus accumbens that receive multimodal input from all sensory systems and thereby serve as a gating station for continuous sensory information, including pain. Several studies have suggested that basal ganglia may be involved in the sensory-discriminative aspect of pain, the affective and cognitive aspect of pain but also the modulation of nociceptive information and sensory gating of nociceptive information to higher motor areas, because they are the main link between the thalamus and the cerebral cortex [64]. Data supporting a role for the basal ganglia in pain and analgesia processing have been derived from numerous clinical and preclinical studies [65]. For example, lesions of the basal ganglia in patients suffering from Parkinson's disease have offered further insights into the potential role of this brain region in pain and analgesia. Indeed, infarction of the lenticular nucleus (composed of the putamen and globus pallidus) may result in sensory deficits including pain in some patients [66], whereas both unilateral and bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus have been reported to relieve pain [67]. The basal ganglia receive inputs from all cortical areas (including medial and orbital, prefrontal, dorsolateral, premotor and motor cortex, sensorimotor and parietal cortex) and the thalamus, which are endowed with a rich innervation composed of serotonergic, noradrenergic and dopaminergic nerve terminals.

The DRN heavily innervates the nucleus accumbens [68], a brain region receiving  $\beta$ -endorphin containing nerve terminals originating from the arcuate nucleus [69]. In humans, rats, and many other species, injection of  $\beta$ -endorphin into the nucleus accumbens exerts an analgesic effect [70-73]. It was hypothesized that the effect of 5-HT on chronic pain might be due to an interaction with endogenous opioid systems [74,75]. In line with this hypothesis, it has been shown that local application of 5-HT can facilitate the release of  $\beta$ -endorphin in the arcuate nucleus and nucleus accumbens [76]. The involvement of 5-HT in the nucleus accumbens in mediating the antinociceptive effect was further suggested by the finding that the local application of cinanserin, a 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonist, attenuated the antinociceptive effect of morphine [77]. Several possibilities has been raised regarding the interaction between 5-HT and  $\beta$ -endorphin: (i) the existence of enkephalins in about one third of

the neurons located in the DRN [78] suggests that 5-HT and enkephalins may act as co-transmitters in the synaptic events with one playing a regulatory function for the other; (ii) 5-HT released in the nucleus accumbens may activate the enkephalinergic interneurons within the nucleus, as demonstrated in the caudate putamen [79]; (iii) enkephalins may accelerate the release of 5-HT, although no evidence is yet available in favor of this possibility.

The LC send projection to the striatum [or caudate-putamen (CPu) in human] as suggested by immunohistochemical and fluorescence histochemical studies [80]. The CPu is one of the important components of the basal ganglia, and is recognized as one of the several sites involved in the modulation of nociceptive sensory input through descending controls to the level of the spinal cord. It is rich in monoamine neurotransmitters, including NE and DA [80,81]. Neurons in the CPu respond to noxious thermal, mechanical and electrical stimulation [64,82]. Interestingly, the stimulation of the CPu induces analgesia [83] while the CPu display two types of neurons named PEN and PIN (“on-cells” and “off-cells”), which are excited or inhibited respectively by nociceptive stimulation. NE potentiated the electric activities of the evoked discharges of PEN and simultaneously attenuated those of PIN, *i.e.* exhibiting the hyperalgesic effects of NE [84]. The latter study illustrate the fact that NE is involved in the modulation of nociceptive information transmission through an action in the CPu [85].

The VTA and substantia nigra (SN) send dense projection to the nucleus accumbens and basal ganglia [86]. Clinical and behavioral data indicate that dopaminergic pathways are involved in central pain processing. Data from electrical and chemical (*i.e.*, DA receptor agonists and antagonists) stimulation or electrolytic and chemical lesions of the CPu, GP and substantia nigra (SN) provide evidence that the basal ganglia can modify behavioral responses to noxious stimulation. For example, it has been shown that a unilateral lesion of the nigrostriatal pathways causes hyperalgesic responses to painful stimuli at contralateral side [64,87-89]. As well, DA depletion by 6-OHDA injection into the medial forebrain bundle, CPu and SN results in hypersensitivity to mechanical [90,91], electrical [92] and thermal stimulation [91]. A recent study found hyperalgesic responses to painful chemical stimulation of the hind paw ipsilateral to intrastriatal 6-OHDA administration [88]. The role of DA in pain needs to be further investigated. Nevertheless, it seems that the activation of nigro-striatal dopaminergic transmission is associated with individual variations in subjective ratings of sensory and affective qualities of pain, whereas mesolimbic activation appears associated with variations in emotional responses during pain challenge [20].

The limbic system mainly consists of the anterior cingulate cortex (ACC), the insular cortex (IC), the prefrontal cortex (PFC), the amygdala and the hippocampus. Monoaminergic neurons project into these various brain regions and are involved in the regulation of pain, mood and in the affective dimension of pain [93]. Dysfunction of these ascending projections from the DRN, LC and VTA may contribute to the classical symptoms of depression. The activation of cortical structures has been shown in humans using imaging studies in response to pain [94-98]. Lesions of cortical region such as the ACC significantly reduced acute nociceptive responses [99]. The involvement of the ACC in pain modulation may be attributable to the activities of a variety of neurotransmitters as DA and glutamate [7]. Indeed, it has been reported that increased activity of glutamatergic projections intensifies nociception whereas dopaminergic projections into the ACC inhibits nociception [100]. DA also appears to be key neurotransmitters in nociception modulation in the IC that displays a high density of DA fibers arising principally from the VTA and SN [101].



The role of 5-HT and NE in these cortical regions is also well documented. For example, the increase in 5-HT extracellular levels induced by the inhibition of the 5-HT transporter (5-HTT) in the primary somatosensory cortex produces anti-hyperalgesic and anti-allodynic effects [102].

About the insular cortex, essentially considered as the anatomical substrate for integration and processing information from different functional systems, the mid-posterior part has been involved in somato and viscerosensory painful stimuli. Dense connections and interconnections between the different cortical areas allow multimodal integration of both informations [103].

The amygdala performs a primary role in the formation and storage of memories associated with emotional and affective events [104] and plays a key role in attaching emotional significance to pain [105]. Amygdala receives input from LC noradrenergic projections [19] and is involved in defense response, *i.e.* analgesia, associated with intense fear and dangerous situations [106]. Imaging studies showed an activation of the amygdala in response to different painful stimuli [107]. Changes in 5-HT receptor function in the amygdala were observed under a chronic pain-like state [102]. Apart interactions with hypothalamus and brainstem, it has been described that amygdala is involved in cognitive effects of pain through amygdala-cortical interactions. In addition, pain-related decision-making deficits involve increased GABAergic synaptic inhibition in prefrontal cortex [9].

Finally, activation of the hippocampus has been demonstrated in healthy volunteers in response to a pain stimulus [108], and preclinical studies have reported changes in the hippocampal morphology, cell proliferation and gene expression in response to chronic pain [109,110]. Since the hippocampus receives a dense monoaminergic innervation, it is possible that the increase in extracellular levels of 5-HT, NE and DA, each monoamine known to stimulate neurogenesis and the expression of neurotrophic factors in the hippocampus [111-113], may produce antinociceptive effects. This is in agreement with a recent study showing that chronic pain suppresses the increase in the immunoreactivity of doublecortin-positive cells (a marker of neuron maturation) induced by an enriched environment [114].

## 2. Pharmacological Properties of Monoamines Reuptake Inhibitors

For many years, studies mainly focused on the serotonergic and the noradrenergic systems because of the efficacy of selective 5-HT or NE reuptake inhibitors (SSRIs/NRIs) in the treatment of major depressive disorder. SSRIs and NRIs block the 5-HT or NE transporter (5-HTT or NET), respectively; thereby increasing extracellular concentrations of these monoamines in the synapse and prolonging their duration of action at postsynaptic level. Despite the variety of SSRIs (citalopram, escitalopram, fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine and sertraline) and NRIs (atomoxetine, desipramine, reboxetine), their binding property towards monoamine transporters may vary [115]. In addition, since close anatomical and functional interactions between monoaminergic systems exist, any action on one system may reverberate in the other system [116]. A corollary of this cross-modulation is that the *in vivo* net effect of SSRIs or NRIs on 5-HT or NE neurotransmission is difficult to anticipate. Functional *in vitro* and *in vivo* approaches have thus been applied to characterize the pharmacological properties of these antidepressants. Inhibition of [<sup>3</sup>H]-5-HT or [<sup>3</sup>H]-NE reuptake in synaptosomes, is one of the most widespread method to assess the *in vitro* potency of reuptake inhibitors [117] and to predict indirectly, their affinity and selectivity on biogenic amines transporters. Intracerebral electrophysiology and microdialysis have proven to be sensitive methods to assess the *in vivo* inhibitory potency of various drugs on reuptake. Indeed, at presynaptic level, when 5-HTT or NET are

blocked on the serotonergic or noradrenergic cell bodies, respectively, there results an accumulation of 5-HT or NE in the vicinity of somatodendritic 5-HT<sub>1A</sub> or  $\alpha_2$  autoreceptors in the dorsal raphe (DR) or locus coeruleus (LC). This lead to an attenuating firing DR 5-HT and LC NE neurons in a dose-dependent manner due to the activation of these neuronal elements exerting a negative feedback influence [118]. This parameter can be used to characterize the pharmacological profile of reuptake inhibitors. At nerve terminals, an accumulation of 5-HT or NE also occurs in response to the inactivation of the 5-HTT or the NET by SSRIs or NRIs, and the enhancement of extracellular levels of monoamines can be probed by microdialysis in various brain regions [119] and constitutes another parameter to study the functional activity of reuptake blockers. Nevertheless, since microdialysis methodology may vary between laboratories, the electrophysiological approach seems to be the most appropriate approach to establish relevant comparisons between compounds.

### 2.1. Single- and Dual-Acting Monoamine Reuptake Inhibitors

The six approved SSRIs in the treatment of depression are all potent 5-HT reuptake inhibitors *in vitro* as well as *in vivo* [117,120]. Paroxetine is the most potent inhibitor of 5-HT transporter, whereas citalopram and escitalopram are the most selective ones [115,117]. However, the 5-HT/NE ratios vary considerably between SSRIs (Table 1). Multiple sources of evidence from electrophysiological studies indicate that SSRIs reduce the firing activity of DR 5-HT neurons in rats with ED<sub>50</sub> ranging between (60 and 600  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; i.v.). It is important to note that some of them also produce a weak, but significant decrease in LC NE and VTA DA neuronal activities after acute or sub-chronic administration (Table 2). As expected, microdialysis studies showed that all SSRIs enhance the extracellular levels of 5-HT. Interestingly, SSRIs may also enhance the extracellular levels of NE in the frontal cortex and hippocampus after acute or chronic administration in rodents [15,121-129]. Different hypotheses have been raised to explain such effects of 5-HT reuptake inhibitors on the noradrenergic system. It is possible that an increase in 5-HT is a prerequisite to stimulate the central NE transmission. Accordingly, the release of NE in serotonergic nerve terminals areas was observed in response to the activation of postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> [130] or 5-HT<sub>3</sub> receptor types [131]. Together with the observation that SSRIs decreased the spontaneous neuronal activity of NE neurons in LC [132-134], this suggests that the enhancing property of SSRIs on the noradrenergic system may involve a local excitatory mechanism at nerve terminals, independent from the inhibition of the NET. Given the high degree of homology between monoamine transporters, another possibility would be that SSRIs exert non-selective effect through the blockade of the NET. In line with this assumption it was shown that paroxetine blocks the NET [135,136]. In addition, we have recently shown that the enhancement of cortical extracellular levels of NE induced by escitalopram remained intact in 5-HTT<sup>-/-</sup> mice, while the increase in cortical extracellular levels of 5-HT was suppressed (unsubmitted data), confirming the possibility that SSRIs may also inhibit, at least partially, the NET. Aberrant uptake of NE from serotonergic nerve terminals might also explain that SSRIs increase the extracellular levels of NE [137] but this latter point is still debate of matter. Finally, the pharmacological profile of SSRIs and more particularly their monoaminergic receptor-profile may also play a significant role in the modulation of NE neurotransmission. As an example, the 5-HT<sub>2C</sub> blocking activity of fluoxetine [138] may prevent SSRI-induced decrease in LC NE neuronal activity [139] and consequently may participate in stimulating NE at nerve terminals.

**Table 1.** *In vitro* reuptake inhibition of monoamines transporters by monoaminergic reuptake inhibitors from rat synaptosomal fractions. \* Ki values (nM).

Drug	Mechanism	<i>In vitro</i> functional activity – Uptake inhibition into rat brain synaptosomes (IC <sub>50</sub> , nM)			Ref
		[3H]5-HT	[3H]NE	[3H]DA	
Citalopram	SERT	~3.9	~6100	>10,000	[140]
Escitalopram		~2	~2500	>10,000	[140]
Fluoxetine		~32	~630	~5170	[141]
Fluvoxamine		~10	~1000	>10,000	[141]
Paroxetine		~0.5	~97	~1170	[141]
Sertraline		~58	~1200	~1100	[142]
Atomoxetine	NET	~170	~0.25	ND	[143]
Desipramine		~380	~1	~3580	[141]
Reboxetine		~794	~2	>10,000	[144]
Duloxetine	SERT - NET	~1.5	~40	ND	[143]
Milnacipran		~28	~29	>10,000	[141]
Venlafaxine		~63	~316	~7940	[144]
Bupropion	NET - DAT	~19,900	~1500	~600	[145]
Nomifensine		~830	~6.6	~48	[145]
DOV102677	SERT - NET - DAT	~133	~103	~129	[146]
DOV21947		~12.3	~22.8	~96	[147]
JNJ-7925476		~1*	~0.9*	~2.6*	[148]
PRC200-SS		~2.1*	~1.5*	~61*	[149]

Atomoxetine, desipramine and reboxetine are potent and selective NET inhibitors [150]. Their capacity to inhibit the NET *in vitro* is in the nanomolar range, whereas data from synaptosomes studies indicate that their potency to inhibit 5-HT reuptake is at least 50 times weaker (Table 1). In term of electrophysiological property, desipramine and reboxetine inhibit the firing activity of rats LC NE neurons with an ED<sub>50</sub> of 110 and 480 µg/kg (i.v.), respectively. Accordingly, *in vivo* microdialysis experiments have revealed that this class of antidepressants is very potent at enhancing brain NE transmission in the rat frontal cortex, hippocampus and nucleus accumbens either after acute or chronic administration [15,151-156]. In contrast, these drugs had no effect on the DR 5-HT and VTA DA neuronal activities (Table 2), confirming their selectivity towards the NET. Nevertheless, the effects of reboxetine on the serotonergic system remains equivocal since an inhibition [157] or an increase [144,158] in 5-HT firing activity in rats was described after its systemic administration. Moreover, although additional works are required to elucidate the impact of NRIs on the serotonergic system, some studies failed to demonstrate that reboxetine increased 5-HT outflow [156,159]. Svensson and colleagues found that in rats it enhanced the extracellular levels of 5-HT despite their apparent low affinity for 5-HT reuptake sites [158]. Hence, NRIs may cause a secondary enhancement of central serotonergic activity by a mechanism separate from 5-HT reuptake inhibition. Accordingly, it has been proposed that the enhanced levels of synaptic NE in postsynaptic regions likely enhanced serotonergic activity through the stimulation of postsynaptic α<sub>1</sub>-adrenoceptors located on 5-HT cell bodies in the DR [160,161]. Interestingly, since prolonged administration of desipramine or reboxetine

desensitize  $\alpha_2$ -adrenergic receptors present on 5-HT terminals, it is possible that such a mechanism lead to an increase in synaptic availability of endogenous 5-HT as observed in the rat hippocampus [158].

**Table 2.** *In vivo* electrophysiological effects of monoaminergic reuptake inhibitors on the firing activity of DR 5-HT, LC NE and VTA DA neurons in rats. [---]: 100% of inhibition, [--] between 50 and 100% of inhibition, [-] <50% inhibition, (0) No significant effect, (ND): Not Determined. Values into brackets indicate the dose that produces 50% of complete inhibition of neuronal activity ( $IC_{50}$ ).

Drug	Mechanism	<i>In vivo</i> functional activity – Inhibition of neuronal activity ( $IC_{50}$ , $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; iv)			Ref
		DR 5-HT	LC NE	VTA DA	
Citalopram	SERT	--- (~250)	0	-	[116] [133] [162]
Escitalopram		--- (~60)	0	0	[116] [133] [163]
Fluoxetine		--- (~5000)	-	-	[162] [132]
Fluvoxamine		--- (~600)	ND	-	[164]
Paroxetine		--- (~240)	0	-	[164] [165]
Sertraline		--- (~180)	ND	-	[164]
Atomoxetine	NET	ND	ND	ND	
Desipramine		0	--- (~240)	ND	[166] [165]
Reboxetine		0	--- (~110–480)	0	[134] [144] [158]
Duloxetine	SERT - NET	--- (~10-700)	--- (~480)	ND	[167] [168]
Milnacipran		--- (~5700)	0	ND	[169]
Venlafaxine		--- (~110-230)	--- (~700-1000)	0	[165] [144]
Bupropion	NET - DAT	0	0	0	[170] [171]
Nomifensine		0	--- (~40)	--- (~450)	[172]
SEP225289	SERT - NET - DAT	-	--	-	[173]
DOV216303		-	--	-	[173]

A second generation of antidepressants targeting both 5-HT and NE, named serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), has then been developed with the hope to produce more robust therapeutic effects in depression. Among these antidepressants, duloxetine, milnacipran and venlafaxine have provided one of the first opportunities to propose that a specific dual-acting antidepressant would be significantly more effective than SSRIs in depressed patients [174,175]. Indeed, it is currently believed that the therapeutic efficacy of antidepressant drugs may depend on

their capacity to enhance simultaneously brain 5-HT and NE neurotransmissions. Although SNRIs inhibit both 5-HTT and NET, there are considerable differences in their affinity, selectivity and potency [115] (Tables 1). *In vitro*, duloxetine and venlafaxine have a high affinity for the 5-HTT compared to the NET whereas milnacipran has a more balanced affinity for these transporters (Table 1). Electrophysiological experiments in rats have confirmed these pharmacological properties since duloxetine and venlafaxine reduce the firing activity of DR 5-HT neurons with an ED<sub>50</sub> lower than that obtained for LC NE neurons (Table 2). Surprisingly, although high doses of milnacipran are required to inhibit the discharge of 5-HT neurons in rats, it does not modify the neuronal activity of NE neurons (Table 2). The effects of the three SNRIs on the extracellular levels of 5-HT and NE have been extensively studied. In freely moving rats duloxetine produced a dose-dependent increase in the extracellular levels of both 5-HT and NE in the frontal cortex or hypothalamus [176-178]. Venlafaxine enhanced the levels of NE but not 5-HT in the cortex [179,180]. Other studies, however, found a dose-dependent increased of both 5-HT and NE concentrations in the frontal cortex and hippocampus [124,144,181,182] with a greater increase of 5-HT output compared with that of NE [122]. About milnacipran, microdialysis studies revealed that it produced a dose-related similar increased in both extracellular 5-HT and NE in the guinea pig hypothalamus [141,183] in agreement with its *in vitro* pharmacological profile [184]. It is interesting to note that, in agreement with their pharmacological profile, neither venlafaxine nor milnacipran increased the extracellular level of DA in the rat hippocampus or frontal cortex [182,185]. However, a microdialysis study reported an enhancement of extracellular level of DA in the rat frontal cortex and nucleus accumbens in response to the administration of duloxetine [178]. These neurochemical data are surprising but agree with the observation that duloxetine displays a higher affinity for the DA transporter (DAT) [186,187], albeit weak, than the two other SNRIs.

The recent observation that pure dopaminergic drugs, such as the D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptor agonist pramipexole, a drug without apparent affinity for either NE or 5-HT neuronal elements, are effective antidepressants [188], suggested that enhancing DA function may underlie, at least in part, a therapeutic response in major depressive disorder. So far, no selective DA reuptake inhibitors are available in clinic. Bupropion and nomifensine remain the sole drug used in the treatment of depression and sharing the property of inhibiting the DAT [118]. Nevertheless, both agents are not selective and display a noradrenergic component. Bupropion is an effective antidepressant when used alone or in combination with SSRIs that would exert its therapeutic effect through the selective blockade of the DA, but also NE transporter (Table 1). Despite this pharmacological profile, acute administration of bupropion had no effect on the firing activity of VTA DA and LC NE neuronal activities (Table 2). However, it has been shown to enhance extracellular levels of DA in the striatum and frontal cortex of mice and rats [189-192]. Together, these data indicate that bupropion display an original mechanism of action. In line with this hypothesis, positron emission tomography (PET) scan studies reported that clinically effective doses of bupropion produce very low occupancy of DA reuptake sites [193]. In preclinical studies, bupropion was hypothesized to be a NE releaser in LC and at the level of NE terminals in the DR [171]. Hence, administration of sub-acute bupropion dose increases firing of 5-HT neurons whereas NRIs do not. This effect was no longer present in NE-lesioned rats suggesting the involvement of the noradrenergic system in its mechanism of action. It is

thus possible that the effect of bupropion on the serotonergic system would be mediated via  $\alpha_1$ -adrenoceptor, which exerts an excitatory action on 5-HT neurons activity [171,194-196].

Nomifensine is an antidepressant with potent NE and DA reuptake inhibiting properties (Table 1). Animal studies showed that an acute administration of nomifensine had no effect on the neuronal activity in the LC but it markedly decreased the firing rate of NE neurons after 2 days of treatment [172] as previously found with the NRI reboxetine. Similar to NE neurons, the firing rate of DA neurons in the VTA was significantly decreased with a short-term nomifensine regimen (Table 2) while increasing the firing rate of 5-HT neurons when the treatment was prolonged [172]. It is well documented that increases in synaptically available NE and DA, a property that was observed by using microdialysis in response to the administration of nomifensine [197]. Such neurochemical effects could also account for the activation of 5-HT neurons via excitatory  $\alpha_1$ -adrenoceptors [160] and  $D_2$  receptors [198-200] in the DR.

In summary, a wide range of monoaminergic antidepressants is thus available for clinicians. These agents with either selective or dual actions have distinct mechanisms of action and it seems important to take into consideration the high degree of connectivity between monoaminergic systems [173] to predict their *in vivo* effects. Understanding the mode of action of drugs targeting these catecholaminergic neurotransmitters can improve their utilization in monotherapy and in combination with other compounds particularly the SSRIs. Due to the purported role of DA in the depression, triple reuptake inhibitors (TRIs) could be the next generation of antidepressants after SSRIs, NRIs, SNRIs, in the treatment of depressive disorders and other symptoms such as sexual dysfunction and/or chronic pain [115].

## 2.2. Pharmacological Properties of Triple Monoamines Reuptake Inhibitors

A number of compounds with the ability to bind and block all three monoamine transporters have been developed. To illustrate the growing interest for TRIs, it is interesting to note that just in 2010, the pharmacological profiles of seven compounds have been reported [201-207]. Experiments from rat cortical synaptosomal fractions indicate that the inhibition of monoaminergic transporters by TRIs is lower than that of single- or dual-acting agents (Table 1). This indicates that the novelty of this new class of antidepressant lies in their balanced profile at blocking 5-HTT, NET and DAT rather than in their *in vitro* potency. In an attempt to further characterize the functional activity of TRIs, recent electrophysiological and neurochemical studies have been conducted. In agreement with a low *in vivo* potency in comparison with single- or dual-reuptake inhibitors, relative high intravenous doses of the TRIs SEP225289 and DOV216303 were required to inhibit the electrical activities of DR 5-HT, LC NE and VTA DA neurons. Although this may result from a lower affinity for the monoaminergic transporters than selective reuptake inhibitors [115] or from a poor brain penetration, 5 mg/kg of DOV216303, produced an inhibition of 80% of LC NE neuronal activity but only of 30% and 40% of DR 5-HT and VTA DA neurons; respectively [173]. The observation that both TRIs exerted a predominant effect in the LC, while producing only a partial decrease in DR 5-HT firing activity was puzzling given the equal *in vitro* affinity and potency of the former drugs for all three transporters. The reciprocal interactions between monoaminergic neurons might have thus contributed to alter the functional *in vivo* activity of TRIs because the majority of SSRIs, NRIs and SNRIs produce a complete suppression of DR 5-HT neurons firing (Table 2). The possibility has been raised that the lesser than expected effect of SEP225289 or DOV216303 on the firing activity of 5-HT neurons resulted, at least in part, from the accumulation of DA and NE in the DR, which are supposed to be excitatory [160,198-200]. In line with

this hypothesis, when SEP225289 was administered to rats following an acute intravenous administration of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonist WAY100635, the discharge of 5-HT neurons was blocked [173]. These results further demonstrate that the excitatory influence of catecholamines (*i.e.*, NE and DA) specifically unveiled in response to 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors inactivation. The observation that bupropion or nomifensine reversed escitalopram-induced decrease in 5-HT neuronal activity [170,172] further supports the idea that the simultaneous increase in catecholamines may counteract the electrophysiological effect of 5-HTT inhibition in the DR. Despite these results, in two recent microdialysis studies in rats DOV216303 (20–60 mg/kg) simultaneously increased all three monoamines but did not produce a greater increase in cortical 5-HT outflow in comparison to catecholamines [201,208]. It is noteworthy that JAZ-IV-22, a new TRI displaying a balanced profile close to that reported for DOV216303, produced similar neurochemical effects than the former compound [201]. PRC200-SS (5 and 10 mg/kg; *i.p.*) also stimulated the cortical extracellular levels of all three monoamines [149] with a marked effect on NE and 5-HT transmissions, in agreement with its *in vitro* pharmacological profile. Nevertheless, PRC200-SS failed to modify the extracellular levels of DA in the mPFC. This is somewhat surprising given the dense dopaminergic innervation and the high expression of DAT in this brain region in rats [209]. These neurochemical observations also contrast with the fact that catecholamine uptake blockers such as nomifensine, desipramine and reboxetine increased, although moderately, DA levels [210-214]. Interestingly, in the core of the nucleus accumbens (Nacc), PRC200-SS (10 mg/kg; *i.p.*) increased DA, and, to a lower extent, 5-HT outflow without affecting NE, probably due to the highest density of dopaminergic nerve terminals in this brain region. As a last example to emphasize the contrast between *in vitro* and *in vivo* functional activity of TRIs, JNJ7925476 produced a robust and dose-dependent increase in all three monoamines, with a maximal effect for DA (15-fold above basal level) compared to 5-HT and NE (5–7 fold above basal level) at the highest dose tested (10 mg/kg; *s.c.*) in the cortex of freely moving rats [215]. However, data indicate that JNJ7925476 displayed a better *in vitro* binding affinity and blocking activity for 5-HTT and NET than for DAT in rats [215]. Differences in transporter occupancy cannot explain these findings since this parameter followed the same trend observed with cortical extracellular monoamines levels. It was therefore proposed that the high cortical levels of DA might have resulted from the blockade of the NET by this drug, which displays a high affinity for the DAT [16,216]. Finally, it is interesting to note that among the recently synthesized TRIs, despite their overall balanced profile, their systemic administration in rodents resulted in considerable variations between 5-HT, NE and DA extracellular levels [205,206].

All these findings illustrate the fact that the *in vivo* activity of reuptake inhibitors will not necessarily reflect their *in vitro* functional activity, probably due in part, to the functional interactions between monoaminergic neurons. Despite such differences, all TRIs, depending on the brain region, are able to enhance monoaminergic neurotransmission to produce antidepressant-like effect in naïve or depressive-like animals. Thus, in generalized pain states in which mood changes and diffuse pain occur in relation with an attenuation of brain monoaminergic transmission, TRIs could modulate nociceptive systems and display a major role in its relief.

### 3. Monoamines Reuptake Inhibitors and Pain Preclinical Outcomes

Acute and chronic pains may in part, result from reduced levels of endogenous 5-HT, NE and DA activity, at both the spinal and supraspinal levels [217]. As described in the first part of this review and depicted in Figure 1, nociception is a bi-directional process of ascending and descending neuronal pathways involving monoaminergic systems whose activation may have an inhibitory influence on pain. Consequentially, it is presumed that 5-HT, NE and/or DA reuptake inhibitors may attenuate pain by preventing their presynaptic reuptake, leading to increased postsynaptic monoamines' levels and sustained activation of the descending pain inhibitory pathways [218]. In this part, we will describe the preclinical data supporting the role of currently available antidepressant drugs in the control of pain. Despite the complexity of pharmacological interactions between monoaminergic neurons that sometimes may attenuate monoaminergic neurotransmission (Figure 1), one would expect a better efficacy of dual-or triple-acting agents over selective 5-HT or NE reuptake inhibitors. Indeed, since all three monoamines are involved in antinociception, the recruitment of more than one system may produce beneficial effects. Although findings indicate that the antinociceptive potency of reuptake inhibitors varies according to their monoamine specificity, the nature of stimuli and the animal models of pain [219], this section may help determine the optimal choice of monoaminergic activity in the management of pain. In particular, it is important to consider the potency of monoaminergic reuptake inhibitors in animal models of pain in regard to their *in vivo* pharmacological properties towards SERT, NET and DAT and the reciprocal interactions between monoaminergic systems.

#### 3.1. Serotonin Selective Reuptake Inhibitors (SSRIs)

The idea that the inactivation of SERT and the related increase in extracellular levels of 5-HT [220] could be a relevant strategy in the relief of pain, is supported by the observation that morphine-induced analgesia is potentiated in 5-HTT deficient mice [221]. Although the spontaneous pain sensitivity is unaltered in these mutant mice compared to their wild-type littermates [221], multiple sources of evidence suggest that the pharmacological blockade of 5-HTT induced by SSRIs reduces acute pain in the hotplate and tail flick tests (Table 3). For example, citalopram produces antinociceptive effects in both rats [222-224] and mice [219,225]. Such antinociceptive behaviors were reported with other SSRIs such as fluoxetine [226,227], fluvoxamine [219,222,228], paroxetine and sertraline [229-232] (Table 3). Interestingly, the effects of fluoxetine are completely blunted in 5-HT depleted animals [227,233] suggesting that SSRIs-induced antinociception involves serotonergic pathways. In addition, fluoxetine but also fluvoxamine, paroxetine and sertraline significantly potentiated the analgesic effect of morphine [234-239] (Table 3). Although these effects were blocked by naloxone, fluoxetine did not alter the binding of [<sup>3</sup>H]-naloxone demonstrating the lack of affinity of this SSRI for opioid receptors [239]. The site of action of SSRIs remains poorly studied and somewhat equivocal. It was reported that the effects of SSRIs may involve supraspinal structures since the intracerebroventricular, but not intrathecal, injection of citalopram mimics the effect of its systemic administration [223]. Nevertheless, this contrasts with studies demonstrating that citalopram attenuated evoked glutamate release in the dorsal horn of the anesthetized rat [240] or studies reporting that the antinociceptive effects of SSRIs resulted from an increase in opioid transmission in the spinal cord [241,242].



**Table 3.** Effects of monoaminergic reuptake inhibitors on different models of acute and chronic pain in rodents.

Drug (Mechanism)	Animal	Treatment (Duration; dose; route)	Pain Model	Test	Effect	Ref
Citalopram (SERT)	Mice	A; 50 mg/kg; i.p.	Acute	Hot plate	+	[225]
	Mice	A; 20 mg/kg; i.p.	Acute	Tail flick	-	[246]
				Hot plate test	-	
	Mice	A; 20 mg/kg; i.p.	Acute Inflammatory <i>PBQ</i>	Hot plate	++	[219]
				Abdominal writhes	+	
	Rat	A; 5 to 20 mg/kg; i.p.	acute	Hot plate	0	[222]
		A; 20 mg/kg; i.p.	Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	+	
	Rat	A; 3–30 mg/kg; i.p.	Acute	Tail flick	0	[247]
				Hot plate	0	
		A; 30 mg/kg; i.p.	Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	+	
		A; 3–30 mg/kg; i.p.	NP <i>CCI</i>	Von frey	0	
				Hind pressure	0	
	A; 10–30 mg/kg; i.p.	NP <i>CCI</i>	Radiant Heat	++		
	Rat	A; 3–10 mg/kg; i.p.	Visceral	Colonic distension	0	[248]
	Rat	C; 3–10 mg/kg; i.p.	Visceral	Colonic distension	0	
	Rat	C; 10 mg/kg; i.p.	Comorbid anxiety	Hargreaves	+	[249]
	Rat	- ; - ; i.t.	Inflammatory <i>Acetic acid</i>	Abdominal writhing	0	[223]
	Rat	- ; - ; i.c.v	Inflammatory <i>Acetic acid</i>	Abdominal writhing	++	
	Rat	A; 10–25 mg/kg; i.p.	Acute	Tail flick	0	[224]
				Tail withdrawal	++	
C; 10–25 mg/kg; i.p.		Acute	Tail flick	0		
			Tail withdrawal	0		
A; 5–10 mg/kg; po		Inflammatory <i>Acetic acid</i>	Abdominal writhing	0		
C; 25 mg/kg; po		Inflammatory <i>Acetic acid</i>	Abdominal writhing	0		
A; 10–25 mg/kg; i.p.	Electrical	Flinch-jump test	0			
C; 10–25 mg/kg; i.p.	Electrical	Flinch-jump test	0			

Table 3. Cont.

Escitalopram (SERT)	Mice	A; 0,5 to 50 mg/kg; i.p.	Acute	Hot plate	0	[225]
Fluoxetine (SERT)	Mice	A; 10–30 mg/kg; Po	NP CCI	Von Frey	++	[251]
	Mice	A; 10–40 mg/kg; Po	Acute	Hot plate	++	[252]
		C; 10 mg/kg; Po	Acute	Hot plate	++	
		A; 30 mg/kg; po	Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	++	
	Mice	A; 20 mg/kg; i.p.	Acute	Tail flick	++	[253]
			Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	++	
			Inflammatory <i>Carrageenan</i>	Von Frey	+	
	Mice	A; 15 µg; i.c.v.	NP CCI	Von Frey	0	[234]
				Tail Pinch	0	
		A; 5–10 mg/kg; i.t.	NP CCI	Von Frey	0	
				Tail Pinch	0	
		A; 15 µg; i.c.v.	NP STZ	Von Frey	0	
				Tail Pinch	0	
		A; 5–10 mg/kg; i.t.	NP STZ	Von Frey	0	
				Tail Pinch	0	
	Mice	A; 5–10–20 mg/kg; i.p.	acute	Hot plate	+	[226]
	Mice	A; 25 mg/kg; i.p.	Acute	Hot plate	+	[225]
	Mice	A; 10–20 mg/kg; i.p.	NP STZ	Tail Immersion	+	[254]
				Hot Plate	+	
	Mice	-; -; -	Acute	Hot plate	+	[255]
			NP STZ	Hot plate	0	
	Mice	A; 30 mg/kg; s.c.	Inflammatory <i>PPQ</i>	Abdominal writhes	+	[256]
	Rat	A; 56 mg/kg; s.c.	NP SNL	Von Frey	+	[238]
Rat	-; -; -	Acute	Tail flick	0		
			Hot plate	0		
			Paw pressure	0		
Rat	SC; 20 mg/kg; j; i.p.	NP STZ	Paw pressure	+	[257]	
Rat	-; -; s.c.	NP CCI	Radiant heat	0	[258]	
Rat	A; 3–10–30 mg/kg; s.c.	NP SNL	Von Frey	+	[259]	
Rat	A; 10–60 mg/kg; i.p.	Inflammatory <i>Carrageenan</i>	Paw oedema	++	[260]	
	C; 20 mg/kg; j; i.p.	Inflammatory <i>Carrageenan</i>	Paw oedema	++		

Table 3. Cont.

Fluoxetine (SERT)	Rat	A; 10 mg/kg; i.p.	Inflammatory <i>Carrageenan</i>	Paw oedema	+	[261]
	Rat	C; 0,8 mg/kg; Po	Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	++	[233]
		A; 0.32 mg/kg; i.p.	Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	++	
		C; 0.16 mg/kg; i.p.	Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	++	
		A; 10 µg; i.t.	Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	++	
	Rat	A; 20 mg/kg; i.p.	Acute	Tail flick	++	[227]
		A; 5–20 mg/kg; i.p.		Hot plate	++	
		A; 1 µg; i.c.v.	Inflammatory <i>Acetic acid</i>	Abdominal writhing	++	
	Rat	A; 100–300 nmol; i.pl.	Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin 2nd phase	+	[262]
			NP SNL	Thermal hyperalgesia	0	
	Rat	A; 0.5–1–2–4 mg/kg; i.v.	Acute	Hot plate	0	[263]
		A; 0.25 mg/kg; i.v.		Tail flick	0	
	Rat	A; 3–30 mg/kg; s.c.	Electrical	NIWR	-	[264]
				Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	
	Rat	A; 3–30 mg/kg; i.p.	Acute	Von Frey	0	[265]
NP SNL				Pin Prick	0	
				Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	
A; 3–30 mg/kg; i.p.		NP CCI	Von Frey	++		
			NP SNL	Radiant heat	0	
A; 3–30 mg/kg; i.p.	NP SNL	Von Frey		0		
		Radiant Heat	0			
Rat	A; 5–10 mg/kg; -	acute	Tail jerk	0	[239]	
Fluvoxamine (SERT)	Mice	A; 2–6–12 µg; i.c.v.	Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	++	[266]
			NP SNL	Radiant heat	++	
	Mice	A; 10 mg/kg; s.c.	NP SNL	Von Frey	+	[267]
Hargreaves	0					

Table 3. Cont.

Fluvoxamine (SERT)	Mice	A; 10–30 mg/kg; i.p.	Acute	Paw pressure	++	[268]
		A; 10–30–100 µg; i.t.	NP <i>SNL</i>	Von Frey	++	
		A; 10–30–100 µg; i.c.v.	NP <i>SNL</i>	Von Frey	0	
	Mice	A; 1–70 mg/kg; i.p.	acute	Hot plate	+++	[225]
	Mice	A; 30 mg/kg; i.p.	acute	Hot plate	+++	[269]
		A; 2.6–10 µg; i.t.	acute	Hot plate	++	
		A; 0.6–2.7 µg; i.c.v.	acute	Hot plate	++	
	Mice	A; 20 mg/kg; i.p.	Acute	Hot plate	++	[219]
			Inflammatory <i>PBQ</i>	Abdominal writhes	+	
	Rat	C; 20 mg/kg; j; i.p.	Arthritis	Paw pressure	0	[236]
	Rat	A; 20 mg/kg; i.p.	Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	+	[228]
	Rat	A; 0.5–1–2–4 mg/kg; i.v.	Acute	Hot plate	0	[263]
				Tail flick	0	
		A; 0.25 mg/kg; i.v.	Electrical	NIWR	–	
Rat	A; 5 to 20 mg/kg; i.p.	acute	Hot plate	0	[222]	
	A; 20 mg/kg; i.p.	Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	+		
Rat	A; 1 mol to 1 µmol; i.t.	NP <i>CCI</i>	Von Frey	0	[241]	
		NP <i>STZ</i>	Von Frey	0		
Paroxetine (SERT)	Mice	A; 4 mg/kg; s.c.	NP <i>SNL</i>	Von Frey	++	[102]
				Radiant Heat	++	
		SC; 5 mmol/j; i.c.v.	NP <i>SNL</i>	Von Frey	0	
				Radiant Heat	0	
	Mice	A; 5–10 mg/kg; i.p.	Acute	Hot plate test	++	[231]
	Mice	-; -; -	Acute	Hot plate test	++	[255]
			NP <i>STZ</i>	Hot plate test	0	
	Mice	A; 5–10–20 mg/kg; i.p.	Inflammatory <i>Acetic acid</i>	Abdominal writhing	++	[235]
	Mice	A; 5 mg/kg; i.p.	Acute	Hot plate test	++	[230]
Mice	A; 3.8 mg/kg ( <i>ED</i> <sub>50</sub> ); s.c.	Inflammatory <i>Acetic acid</i>	Abdominal writhing	++	[270]	
Mice	A; 30 mg/kg; s.c.	Inflammatory <i>PPQ</i>	Abdominal writhes	+	[256]	

Table 3. Cont.

Paroxetine (SERT)	Rat	A; 10–30 mg/kg; s.c.	NP <i>SNL</i>	Von Frey	++		
	Rat	A; 0.1–100 nmol; i.t.	NP <i>STZ</i>	Von Frey	+	[241]	
			NP <i>CCI</i>	Von Frey	0		
Rat	A; 10–100 µg; i.t.	NP <i>SNL</i>	Von Frey	0	[271]		
Sertraline (SERT)	Mice	A; 5 mg/kg; i.p.	acute	Hot plate	++	[232]	
		C; 5 mg/kg; i.p.	acute	Hot plate	++		
	Rat	C; 30 mg/kg; Po	NP <i>STZ</i>	Hot plate	++	[229]	
	Rat	A; 5–20 mg/kg; i.p.	acute	Hot plate	0	[222]	
			Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	+		
	Rat	A; 3.6 to 28.8 mg/kg; i.p.	Inflammatory <i>Carrageenan</i>	Paw oedema	++	[261]	
	Rat	A; 30 µg; i.t.	Acute	Tail flick	0	[242]	
Desipramine (NET)	Mice	C; 10 mg/kg; j; i.p.	NP <i>SNL</i>	Von Frey	++	[272]	
	Mice	A; 2.5 to 20mg/kg; i.p.	A; 20 mg/kg; i.p.	acute	Tail flick	++	[273]
			acute	Hot Plate	0		
			Inflammatory <i>Acetic acid</i>	Abdominal writhes	++		
			Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin	++		
	Mice	A; 20 mg/kg; i.p.	acute	Hot plate	+	[219]	
			Inflammatory <i>PBQ</i>	Abdominal writhes	++		
	Mice	A; 30 mg/kg; s.c.	Inflammatory <i>PPQ</i>	Abdominal writhes	++	[256]	
	Rat	A; 100mg/kg; s.c.	NP <i>SNL</i>	Von Frey	++		
	Rat	C; 10 mg/kg; j; i.p.	NP <i>SNL</i>	Von Frey	++	[274]	
	Rat	A; 3–30 µg ; i.p.	Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	++	[275]	
			Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	++		
	Rat	A; 20 mg/kg; i.p.	acute	Hot plate	++	[222]	
			Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	+++		
	Rat	A; 10–30–60–100 µg; i.t.	Inflammatory <i>Carrageenan</i>	Radiant heat	++	[276]	
Rat	A; 100–300 mmol; i.pl	Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	+	[262]		
		NP <i>SNL</i>	Thermal hyperalgesia	++			
Rat	A; 3µg; i.t.	Acute	Tail flick	++	[277]		

Table 3. Cont.

Desipramine (NET)	Rat	A; 25 mg/kg; -	Acute	Hot plate	0	[278]
	Rat	A; 3–10–30–100 mg/kg; s.c.	Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	++	[264]
				NP <i>SNL</i>	Von Frey	
					Pin Prick	++
	Rat	A; 2 mg/kg; i.v.	NP <i>SNL</i>	Paw pressure	++	[279]
				«Pain related behaviour»	++	
Rat	A; 25 mg/kg; Po	Acute	Tail flick	+	[280] [281]	
Rat	C; - ; Po	Acute	Tail flick	+	[282]	
			Hot Plate	+		
Reboxetine (NET)	Mice	A; 10 mg/kg; i.p.	Acute	Hot plate	+	[283]
	Mice	C; 1.6 mg/kg; i.p.	NP <i>SNL</i>	Von Frey	++	[272]
	Mice	A; 3–10–30 mg/kg; s.c.	Inflammatory <i>PPQ</i>	Abdominal writhes	+++	[256]
	Rat	A; 100 mg/kg; s.c.	NP <i>SNL</i>	Von Frey	++	
	Rat	A; 0.5–5 µg; i.t.		Paw incisional injury	+	[284]
	Rat	A; 3–30 mg/kg; i.p.	Acute	Tail flick	+	[265]
Inflammatory <i>Formalin</i>				Formalin test	++	
NP <i>CCI</i>			Von Frey	0		
			Radiant heat	++		
NP <i>SNL</i>	Von Frey	0				
	Radiant Heat	++				
Duloxetine (SERT – NET)	Mice	A; 30 mg/kg; i.p.	Acute	Tail flick	+	[253]
			Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	++	
			Inflammatory <i>Carrageenan</i>	Von Frey	+++	
	Mice	A; 5–10–20 mg/kg; i.p.	NP <i>STZ</i>	Tail immersion	++	[285]
			Hot plate	++		
Mice	A; 30–100 mg/kg; po	NP <i>SNL</i>	Von Frey	+	[286]	

Table 3. Cont.

Duloxetine (SERT – NET)	Mice	A; 3–30 mg/kg; i.p.	Chronic pelvic- perineal	“pain behaviour”	+	[287]	
	Mice	A; 1–100 mg/kg; Po	Inflammatory <i>Acetic acid</i>	Abdominal writhing	++	[288]	
				Von Frey	++		
				Hargreaves	++		
	Mice	A; 1–30 mg/kg; i.p.	Acute	Tail Flick	0	[289]	
				Hot Plate	++		
		A; 1 to 30 mg/kg; Po	Inflammatory <i>Acetic acid</i>	Abdominal writhing	+		
				Von Frey	++		
	Rat	A; 1–30 mg/kg; i.p.	Inflammatory <i>Carrageenan</i>	Tail flick	++		
		A; 30 mg/kg; i.p.	Inflammatory <i>Capsaicin</i>	Von Frey	++		
	Rat	A; 0.16–40 mg/kg; i.p.	Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	++	[290]	
		A; 5–10–20–40 mg/kg; i.p.	Stress induced	USV	++		
	Rat	A; 30–90–150 µg/kg; Po	Inflammatory <i>Osteoarthritis</i>	Grip force	++	[291]	
	Rat	A; 3–60 mg/kg; s.c.	Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	++	[292]	
	Rat	A; 3–30 mg/kg; i.p.	Acute	Tail flick	0	[247]	
				Hot plate	+		
		A; 30 mg/kg; i.p.	Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	++		
				NP CCI	Von frey		0
					Hind pressure		++
	Radiant Heat	++					
Rat	A; 3–30 mg/kg; po	Acute	Tail flick	++	[293]		
	A; 3–15 mg/kg; i.p.	Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	++			
	A; 5–30 mg/kg; po	NP SNL	Von Frey	+			
Rat	A; 30 mg/kg; i.p.	EAE	Paint-Brush test	0	[294]		
			Pinch test	0			
			Tail immersion	+			
			Cold plate	+			
Rat	A; 0.4–20 mg/kg; i.p.	TASM ligation	Von Frey	++	[295]		

Table 3. Cont.

Milnacipran (SERT – NET)	Mice	A; 210 ng–21 µg ; i.c.v.	NP SNL	Von frey	++	[296]
				Radiant heat	++	
		A; 210 ng–21 µg ; i.t.	NP SNL	Von frey	++	
				Radiant heat	++	
		A; 210 ng–21 µg ; local	NP SNL	Von frey	++	
				Radiant heat	++	
		A; 30–120 mg/kg; po	NP SNL	Von frey	++	
				Radiant heat	++	
	Mice	A; 2.5-20 mg/kg; i.p.	Inflammatory <i>Acetic acid</i>	Abdominal writhing	++	[297]
	Mice	A; 10 mg/kg; s.c.	NP SNL	Von Frey	++	[102]
				Radiant Heat	++	
	Rat	A; 1–30 µg; i.t.	Post operative	Von Frey	++	[298]
	Rat	A; 0.16–60 mg/kg; i.p	Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	+	[290]
		A; 2.5-20 mg/kg; i.p.	Stress induced	USV	++	
	Rat	C; 10 mg/kg;j; s.c.	NP CCI	Von Frey	++	[299]
	Rat	A; 60 mg/kg; i.p.	Acute	Analgesimeter	0	[300]
	Rat	A; 1 µmol to 10mmol; i.t.	NP CCI	Von Frey	+	[241]
			NP STZ	Von Frey	+	
	Rat	A; 60 mg/kg; i.p.	NP CCI	Analgesimeter	++	[301]
	Rat	A; 3–100 µg; i.t.	NP SNL	Von Frey	++	[271]
Rat	A; 10 mg/kg; i.v.	Visceral	Rectal distension	0	[302]	
	A; 1 to 10 µg; i.t.	Visceral	Rectal distension	0		
Rat	A; 10–30 mg/kg; i.p.	Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	+	[293]	
	A; 300 mg/kg; po	NP SNL	Von Fre	+		
Rat	A; 5 mg/kg; i.p.	Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	++	[228]	
Venlafaxine (SERT –NET)	Mice	C; 10 mg/kg;j; i.p.	NP SNL	Von Frey	++	[272]
	Mice	-; -; -	Acute	Hot plate	+	[303]
	Mice	A; 70 mg/kg; i.p.	Acute	Hot plate	++	[304]
	Mice	A;l 1 to 30 mg/kg; i.p.	Acute	Hot plate	+	[305]
	Mice	A; 1–30 mg/kg; i.p.	Acute	Hot plate	++	[306]
	Rat	A; 10–30 mg/kg; i.p.	Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	++	[293]
		A; 300 mg/kg; po	NP SNL	Von Frey	+	



Table 3. Cont.

Venlafaxine (SERT –NET)	Rat	A; 50–100 mg/kg; i.p.	Inflammatory <i>Carrageenan</i>	Von Frey	++	[307]
	Rat	A; 2.5–5–10 mg/kg; s.c.	NP <i>STZ</i>	Paw pressure	++	[272]
	Rat	A; 10–40 mg/kg; s.c.	NP <i>Vincristin</i>	Paw pressure	++	[308]
	Rat	A; 7.5 mg/kg; s.c.	NP <i>Oxaliplatin</i>	Tail- immersion test	++	[309]
	Rat	A; 22 mg/kg; i.p.	NP	Paw pressure	0	[310]
	Rat	A; 25 mg/kg; i.p.	Acute	Hot plate test	+++	[311]
	Rat	A; 10–25–50 mg/kg; s.c.	NP <i>SNL</i>	Von Frey	0	[312]
				Formalin test	++	
	Rat	A; 2.5 mg/kg; s.c.	Acute	Paw pressure	0	[313]
			Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test 2nd phase	++	
	Rat	- ; - ; -	NP <i>SNL</i>	Paw pressure	++	[314]
	Rat	SC; 22 mg/kg ; Po	NP <i>CCI</i>	Radiant Heat	++	[315]
Rat	A; 3–100 mg/kg; i.p.	Acute	Tail flick	+	[265]	
		Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test 2nd phase	+		
		NP <i>CCI</i>	Von Frey	0		
			Radiant heat	+		
		NP <i>SNL</i>	Von Frey	0		
		Radiant Heat	0			
Mice	A; 10–30 mg/kg; Po	NP <i>CCI</i>	Von Frey	++	[251]	
		Acute	Tail flick	+	[265]	
		Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	0		
		NP <i>CCI</i>	Von Frey	++		
			Radiant heat	+		
NP <i>SNL</i>	Von Frey	++				
	Radiant Heat	0				
Rat	A; 3–30 mg/kg; i.p.	Acute	Tail flick	+	[265]	
		Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	0		
		NP <i>CCI</i>	Von Frey	++		
			Radiant heat	+		
		NP <i>SNL</i>	Von Frey	++		
		Radiant Heat	0			
Rat	A; 0.625–5 mg/kg; s.c.	Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	++	[316]	
		Acute	Charpentier pain mode	0	[317]	
		Acute	Tail immersion	-	[318]	
		Acute	Hot plate	0	[319]	
			Tail immersion	-		
Rat	A; 10–40 mg/kg; s.c.	Acute	Hot plate	0	[319]	
Rat	A; 2.5–5–10 mg/kg; s.c.		Tail immersion	-		

Table 3. Cont.

Bicifadine (SERT – NET – DAT)	Rat	A; 4-8-12 mg/kg; po	Acute inflammatory	Randall Selito test	++	[320]
		A; 50 mg/kg; po		Kaolin- induced arthritis test	++	
		A; 25–50–75–100 mg/kg; po	Acute	Tail flick	++	
				Hot plate	0	
		A; 10–30 mg/kg; po	Inflammatory <i>PPQ</i>	Abdominal writhing	++	
		A; 5–10–20–40 mg/kg; po	Visceral	Colonic distension	++	
		A; 40–60 mg/kg; po	Inflammatory	Freund adjuvant	++	
		A; 10–20–30 mg/kg; po	Inflammatory <i>Formalin</i>	Formalin test	++	
		A; 40 mg/kg; po	NP <i>SNL</i>	Paw pressure	++	
		A; 40 mg/kg; po		Von Frey	++	
		A; 12.5–25–100 mg/kg; po		Radiant heat	++	
A; 12.5–25 mg/kg; po	NP STZ	Paw pressure	++			

*Treatment* A: acute, SC: Subchronic from 2 to 5 consecutive days, C: Chronic more than 5 consecutive days. i.p.: intraperitoneal; i.c.v.: intracerebroventricular; i.t.: intrathecal; i.v. intravenous; po: per os; s.c.: subcutaneous; *Pain model* NP: neuropathic pain; SNL: sciatic nerve ligation; CCI: chronic constriction injury; PH: post herpetic; EAE: experimental autoimmune encephalomyelitis; TASM: tendon of the anterior superficial part of the rat masseter muscle; NIWR: noxious-induced withdrawal reflexes; PBQ: *para*-benzoquinone; PPQ: *para*-phenylquinone. *Test* USV: Ultrasound vocalization. *Effect* (–) pronociceptive effect; (0) No effect; (++) antinociceptive effect; (+) when authors specific “weak”, “little” or “mild” antinociceptive effect; (+++) when authors specific “strong” or “important” antinociceptive effect.

It is thus possible that the antinociceptive effects of SSRIs in acute pain involves both spinal and supraspinal mechanisms. This hypothesis is supported by the fact that in “positive” studies comparing the effects of SSRIs in the tail flick and hot plate tests, these pharmacological agents produced analgesic responses in both tests (Table 3). Indeed, tail flick is known to result from a spinal reflex [243] whereas in the hot plate test, licking or jumping responses, are known to be the result of supraspinal sensory integration [244,245]. In a recent study comparing the effect of various SSRIs in the hotplate test, differences between citalopram, escitalopram, fluvoxamine and fluoxetine (all SSRIs administered intraperitoneally) were yielded [225]. There are several hypotheses that may explain such differences in the antinociceptive action of SSRIs. Since all three monoamines are involved in antinociception, it is possible that the differential interaction of SSRIs with the noradrenergic and/or the dopaminergic systems may mediate an additional effect. Another possibility may arise from the differential interaction of each SSRI with monoaminergic or non-monoaminergic receptors (e.g. 5-HT<sub>2C</sub> receptor for fluoxetine, sigma opioid receptor for fluvoxamine).

In chronic neuropathic and inflammatory models of pain, citalopram reduced hyperalgesia [247]. The observation that escitalopram produced more robust antinociceptive effects than citalopram [225], is in agreement with previous study showing that the R-enantiomer may antagonize and thus attenuate the effects of the active enantiomer [116,321,322]. All six SSRIs share this analgesic property in chronic models of pain in rodents since fluoxetine, paroxetine and sertraline also produced anti-hyperalgesic and/or anti-allodynic effects in streptozotocin (STZ)-induced diabetic neuropathy, sciatic nerve ligation (SNL) [241,251,254,255,257,266,268,323] or in inflammatory conditions such as formalin or acetic-acid injection [222,233,260,261,265,324] (Table 3). Surprisingly, the antinociceptive effects in chronic models of pain have been revealed after single administration of SSRIs. Despite all these positive studies, some studies failed to unveil antinociceptive effects of SSRIs in chronic pain [241,258,262,264,271]. This inconsistency of effects needs to be validated following chronic SSRIs treatments.

### 3.2. Norepinephrine Reuptake Inhibitors (NRIs)

Genetically modified mice lacking the NE transporter exhibit normal nociceptive threshold [325]. This is consistent with findings showing that two NRIs, desipramine and reboxetine, failed to modify the response to a thermal nociceptive stimulation in the hotplate test [273,278,326] (Table 3). Nevertheless, some studies have reported a weak analgesic effect of NRIs in the tail flick and hotplate tests [219,280,281,283]. This could be attributable to the systemic administration of the drugs. Indeed, it was reported that intrathecal injection of desipramine produced antinociceptive effect in the tail-flick [277], but also in other analgesic tests [284,327]. It is also possible that a prolonged administration of NRIs is required to produce antinociception. In line with this hypothesis, repeated administration of desipramine produced analgesia in the tail flick and hotplate tests [282] and potentiated the analgesic effect of morphine [277,328,329]. Another hypothesis would be that NRIs acted at the spinal level since the majority of studies on acute pain suggests that NRIs produce analgesic responses specifically in the tail flick test (Table 3).

In various models of neuropathic and inflammatory pains, both desipramine and reboxetine displayed robust antinociceptive effects by reversing allodynia and/or hyperalgesia either after acute or chronic administration in mice [256,272] and rats [262,274-276,279]. The observation that these antinociceptive behaviors were reversed by naloxone [279] strongly suggests the involvement of the opioid system in the analgesic effect of NRIs. Two others compounds, displaying a high selectivity for the NET were tested in chronic neuropathic pain in rat and appear to be promising candidate for development as novel analgesic drugs. The intrathecal administration of the conopeptide Xen2174 resulted in a long duration anti-allodynic responses in rats with chronic constriction injury (CCI) of the sciatic nerve or an L5/L6 spinal nerve injury [330] whereas WAY-318068 was shown to be efficacious in models of acute, visceral, inflammatory, neuropathic, diabetic and bone cancer pain [331].

Although the increase in extracellular levels of 5-HT or NE induced by SSRIs or NRIs seems to participate, at least in part, in attenuating pain, the impact of both monoamines to nociception remains difficult to evaluate. In a recent study, the relative contribution of 5-HT and NE in the spinal nerve ligation (SNL) model of neuropathic pain has been examined. It was demonstrated that NRIs, desipramine and reboxetine, reversed allodynia, while the SSRI fluoxetine displayed a minimal activity suggesting that compounds with greater affinity for the NET are more effective in attenuating

pain than compounds with a greater affinity for the SERT [256]. Such results could be explained by the serotonin's propensity to both facilitate and inhibit pain in contrast to NE, which is purely antinociceptive. Interestingly, in the latter study, paroxetine produced similar anti-allodynic effect to that observed with NRIs. This unexpected property of paroxetine, which is reported to be a selective SRI *in vitro*, may involve the noradrenergic property of paroxetine compared to fluoxetine (Table 1). This is in agreement with previous studies showing the capacity of paroxetine to block NET [135,136] and increase the extracellular levels of NE in the frontal cortex and hippocampus of rodents [118-126]. Another study comparing the antinociceptive effects of citalopram and duloxetine showed that in the hot plate test, duloxetine significantly increased the nociceptive response latency, whereas citalopram was ineffective [247], further supporting the fact that the simultaneous enhancement of 5-HT and NE neurotransmissions may induce synergistic effects [218]. SNRIs may thus produce more robust effect than SSRIs or NRIs in animal models of pain. Nevertheless, the efficacy of the highly selective NET inhibitors Xen2174 and WAY-318068 suggests that NRI activity alone was sufficient to produce analgesia.

### 3.3. Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs)

As observed with NRIs, duloxetine has no or modest effect in acute models of pain in mice [289] or rats [247,293]. Interestingly, when both tail flick and hot plate were tested in the same study, antinociceptive responses were only observed in the hot plate paradigm, suggesting an involvement of supraspinal mechanism. However, it clearly appears that in both species, duloxetine produced antinociceptive effects by reducing hyperalgesia and/or allodynia in chronic neuropathic [285,293] or inflammatory models of pain [247,289,293] (Table 3). Interestingly, duloxetine has a more pronounced antinociceptive potency than milnacipran or venlafaxine [290,293]. This may result, at least in part, from the fact that duloxetine, but not milnacipran and venlafaxine, increased DA transmission [178,182,185] in addition to their neurochemical effects on the serotonergic and noradrenergic systems. This is in agreement with the pharmacological profile of duloxetine, which is more potent at blocking SERT and/or NET than milnacipran or venlafaxine (Tables 1 and 2). Milnacipran also displays robust anti-hyperalgesic and anti-allodynic effects in various models of chronic pain such as the ligature of the sciatic nerve or the fifth lumbar nerve [102,241,271,296,299,301], or inflammatory pain [228,290,300]. The demonstration of the contribution of both serotonergic and noradrenergic systems in the antinociceptive property of milnacipran or venlafaxine comes from a recent study showing that the effects of these SNRIs can be prevented by the inhibitor of 5-HT or NE synthesis, parachlorophenylalanine or alpha-methyl-para-tyrosine; respectively [301,332]. The observation that naloxone also attenuated the antinociceptive effect of milnacipran in these models [301], emphasizes the importance of the opioid system in its behavioral effects. Although the site of action of milnacipran has yet to be determined, evidence suggests that it produces antinociceptive effect not only at the spinal but also at the supraspinal level. Indeed, the effects of the systemic administration of milnacipran were reproduced after its intrathecal administration [241,271,298]. At the supraspinal level, milnacipran attenuates the increase in c-fos expression in the ACC in response to noxious stimulation [299]. Surprisingly, in contrast to duloxetine and milnacipran, venlafaxine produced antinociceptive effects in mice and rats in acute pain assessed in the hotplate test [303,304,311]. Although venlafaxine has a weak affinity for 5-HT and NE transporters in comparison with duloxetine and milnacipran, the reasons of such difference remain

obscure. It is possible that the metabolism of these drugs play an important role in their pharmacological activity. Indeed, the fact that venlafaxine is metabolized into desmethylvenlafaxine may potentiate its antinociceptive property. In rats, it has been shown that venlafaxine may act as an SSRI at low doses (<10 mg/kg; i.p.) and begin to exhibit dual reuptake activity at doses >30 mg/kg; i.p. Consequently, it was proposed that the maximal antinociceptive effect of venlafaxine was observed when it was acting as a dual re-uptake inhibitor. Finally, as observed with duloxetine and milnacipran, venlafaxine attenuated hyperalgesia and/or allodynia in various models of neuropathic [265,272,309,310,315,332,333] or inflammatory pain [307,313] (Table 3). In extension of these findings, venlafaxine dose-dependently attenuated formalin-induced nociceptive behaviors [265], an effect antagonized by naloxone [306].

Thus, although limited, studies comparing the analgesic effect of monoamines reuptake inhibitors in rodents suggest that dual acting antidepressants are more active in alleviating acute or chronic pain than selective NE reuptake inhibitors, which themselves appear more potent than SSRIs [334]. The rank of order of analgesic effects of these antidepressants is thus: SNRIs > NRIs > SSRIs.

#### 3.4. Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitors

The role of DA reuptake inhibitor has been poorly studied in animal models of pain. This is likely due to the lack of selective DA reuptake inhibitors currently available. However, it was reported that the DA reuptake inhibitor, GBR12909 did not affect nociception in thermal or mechanical tests [335,336] but decreased bupropion-induced analgesia in the thermal test [336]. It was also shown that microinjection of the DA reuptake inhibitor GBR12935 into the rostral agranular insular cortex increased pain thresholds to radiant heat at baseline and produced analgesia to sustained pain from subsequent intraplantar formalin [337].

The contribution of DA and the putative interest of DA reuptake inhibitors in relieving pain must be estimated also from the behavioral effects of agents displaying a blocking DAT activity such as bupropion or nomifensine. In rats, bupropion decreased allodynia induced by CCI and spinal nerve ligation models of neuropathic pain [265]. The inability of reboxetine to reverse mechanical allodynia, in combination with *in vitro* and *in vivo* pharmacological property demonstrates that bupropion is a much weaker inhibitor of NE reuptake than reboxetine [338-340] (Tables 1 and 2), might suggest that inhibition of DA reuptake accounted for the anti-allodynic action of bupropion. Correspondingly, the inability of bupropion, in contrast to reboxetine, to attenuate formalin-induced nociceptive behaviors and thermal hyperalgesia in CCI rats might similarly be explained by its weak potency at inhibiting the NET in contrast to reboxetine (Tables 1 and 2). The analgesic properties of the catecholamine uptake inhibitor nomifensine were investigated in the tail immersion, hot plate and formalin tests. Systemic administration of nomifensine produced analgesia only in the formalin test. The analgesia was not affected by the opioid receptor antagonist naltrexone suggesting that nomifensine analgesia appears to be DA-mediated but independent of opioid mechanisms [316]. Nevertheless, these data contrast with previous studies indicating that nomifensine did not affect nociceptive behavior [317] (or even produced hyperalgesic effects [318]).

This poor literature contrasts with extensive data showing the role of DA and related receptors in pain [341]. For example, the systemic administration of the mixed dopamine agonist apomorphine in rodents induced a biphasic dose-response characterized by hyperalgesia at low doses and analgesia at

higher doses [342]. Since the antinociceptive effects of higher doses of apomorphine were antagonized by central-acting sulpiride, but not by the peripheral D2-like receptor antagonist domperidone, it was proposed that the activation of central D2-like receptor was involved in the antinociceptive effects of apomorphine. The hyperalgesia due to low dose of apomorphine could stem from selective activation of high-affinity presynaptic autoreceptors, which would attenuate normal dopaminergic reactivity in response to stimulation, whereas higher doses would be necessary to bind postsynaptic targets adequately to affect analgesia [342]. Although the central region(s) mediating the effects of DA on nociception are not clearly identified, pharmacological experiments strongly suggested that the striatum, cerebral cortex and PAG play a major role. Indeed, microinjection of the D2-like receptor agonist quinpirole within the nucleus accumbens has been found to inhibit the persistent phase of formalin-induced nociception in a dose dependent fashion while the D1-like receptor agonist SKF-38393 was without effect [343]. Nevertheless, these results do not necessarily mean that the impact of D1-like receptor in the control of pain is insignificant. Accordingly, microinjection of a D1-like receptor antagonist into the PAG likewise attenuated opiate-induced analgesia in the hot plate test in a dose-dependent manner, while D2-like receptor antagonism was without effect. These results demonstrated that the dopaminergic network of the PAG participates in supraspinal nociceptive responses after opiate administration through the involvement of D1-like receptors [344,345]. Finally, with respect to the role of DA and related receptors in the regulation of pain, its effect in the spinal cord should be considered. It was reported that intrathecal administration of dopamine induced thermal antinociceptive effects through D2-like receptors when assessed by the tail flick test [346,347]. Activation of spinal dopamine D2-like receptors also reduced pain-related behavior following the establishment of inflammatory pain in both the affected and contralateral limb, while D2-like receptor antagonism decreased pain thresholds [348]. Intrathecal administration of dopamine also increases the mechanical nociceptive threshold as does quinpirole, whereas D1-like receptor activation had no effect [349]. Interestingly, in a recent study combining the dual 5-HT/NE reuptake inhibitor duloxetine with selective D1- or D2-like receptor agonists, it was demonstrated in the rat formalin test, that combination of all pharmacological agents produced superior analgesic effect than that obtained with duloxetine alone [350]. This potentiation of duloxetine-mediated antinociception is interesting because it suggests that antidepressant that can simultaneously enhance serotonergic, noradrenergic and dopaminergic neurotransmission within nociceptive pathways should provide a broader spectrum of antinociception than dual reuptake inhibitors.

### 3.5. Triple Reuptake Inhibitors TRIs

Taken together, these pharmacological studies strongly suggest that drugs simultaneously inhibiting the re-uptake of 5-HT, NA and DA may provide a broader spectrum of pain relief in animal models of experimental pain than single- or dual-acting agents. Precedent for the use of TRIs in the treatment of clinical pain exists with nefopam, a non-narcotic analgesic marketed in Europe [351]. DA plays a critical role in nefopam analgesia as indicated by the observation that rats treated with 6-OHDA plus desipramine, which selectively depletes brain dopamine, have a marked reduction in nefopam-induced analgesia [352]. A specific role for D2-like receptors in nefopam-induced analgesia was demonstrated from the observation that the D2-like receptor antagonist sulpiride inhibited the behavioral response of nefopam [353]. The potential interest of TRIs in the relief of pain has been corroborated by a recent

publication characterizing the antinociceptive effects of the TRI bicifadine in acute, persistent and chronic models of pain [320] (Table 3). In this study, bicifadine potently suppressed pain responses in two models of acute inflammatory pain in both rats and mice. It also normalized the nociceptive threshold in the complete Freund's adjuvant model of persistent inflammatory pain and suppressed mechanical and thermal hyperalgesia and mechanical allodynia in the spinal nerve ligation model of chronic neuropathic pain. Mechanical hyperalgesia was also reduced by bicifadine in the STZ model of neuropathic pain [320]. The impact of bicifadine on 5-HT, NE and DA neurotransmissions was confirmed by *in vitro* binding assays and intracerebral *in vivo* microdialysis study in freely moving rats. In a second study, another TRI, NS7051, has shown comparable antinociceptive properties to tramadol confirming the interest of these antidepressants in the relief of pain [354]. The molecule has undergone several Phase II and III trials for the treatment of pain, including acute postsurgical pain and chronic low back pain [355,356], and is being evaluated for painful diabetic neuropathy [357]. However, bicifadine has failed to meet endpoints in a number of trials such as diabetic neuropathy [358] suggesting that TRIs may be used in specific pain. Other TRIs currently under development for depression should draw attention for future investigation in the field of pain and confirm whether or not they display any activity in diabetic neuropathy.

### 3.5. Bridging the gap between preclinical and clinical studies

In the perspective to develop analgesic drugs, it is really important to take into consideration that pain research still faces enormous challenges and there remain many obstacles in the treatment of clinical pain. Unfortunately, there are celebrated examples of failed “translation,” where efficacy in animal models predicted efficacy in human clinical trials, but no efficacy was found. The most definitive example of this failure to translate is the substance P (SP) neurokinin-1 (NK1) antagonist MK-869, which failed despite demonstrations of adequate exposure, penetration, and occupancy [359]. There are several criticisms on animal paradigms that can account for the poor relationship between clinical and preclinical studies. First of all, animal pain models only produce conditions of tissue damage but not necessarily all dimensions of clinical pain. Even if animal models do duplicate clinical pain experience like humans, there is a lack of effective assessment tools to detect different dimension of pain experiences in animals [360]. In particular, evidence suggests that there is a network of brain regions involved in sensory, emotional, cognitive and motor processing. Combined to varying extents, and dependent upon conditions, these regions interact to generate the unique forms of pain experienced by different individuals [20]. Consequently, behavioral measures, although very informative, reduce significantly these dimensions of pain suggesting that an integrative approach is necessary to predict a clinical condition or the effects of an analgesic drug [360,361]. Secondly, while the prevalent method of pain assessment in clinical research is a self-reporting system using the visual analog (or numerical) pain scale, animals cannot tell us how much pain they are suffering. Thus, the probability of misinterpreting the evidence obtained from experiments in species other than humans is always present [362]. To overcome this issue, a new index for measuring pain in mice based on the rodents’ facial expressions has been recently developed [363]. This study provides a new preclinical approach for scoring the therapeutic potential of analgesic drugs in complement of conventional methods such as the tracking of animal position, locomotion and gross behavior (e.g., grooming, drinking, eating, social approach). This index of pain relies on changes to facial characteristics being identical to those observed in humans. Thirdly,

despite this advance in translational research, simple reflex tests (licking an inflamed paw or flicking the tail in response to heat) are still extensively used to measure pain in animal. However, such responses to evoke pain do not closely match the experience of continuous spontaneous pain in humans [364], especially because a persistent pain almost never results from heat stimulation in the clinical setting. In addition, reflexes tend to rely on the spinal cord and brain stem, whereas learned responses involve the brain's cerebral cortex (and are thus closer to the human condition). In these conditions, it seems that brain imaging would offer interesting opportunities to better understand the neurobiology of pain and evaluate the therapeutic potential of analgesic drugs [65]. Functional imaging may be used as a language of translation to help overcome some of these deficits. Others criticisms have been raised to explain the bridge between basic and clinical research in the field of pain. For example, it has been proposed that the existing models using inflammatory mediators such as formalin, carrageenan and Freund's adjuvant, are too artificial, [365]. It has also been argued that design issues and reporting standards in animal experiments are greatly inferior to those currently prevailing in human clinical trials [366]. Specifically, details regarding blinding, randomization, and data dropouts are relatively reported in animal studies of pain, likely leading to high experimental bias. Despite all these limitations that may explain, at least in part, the fact that several drugs active in animals study failed to become analgesic drugs in human, animal models have obvious advantages with respect to standardization of genetic and environmental backgrounds. Novel integrative approaches may help improve preclinical approach to nociception and also to enable the building of bridges between scientists and clinicians.

#### 4. Conclusions and Clinical Perspectives

This review emphasized the fact that pain and depression share common neurotransmitters pathways and that monoaminergic reuptake inhibitors may relieve chronic pain. If chronic pain may result in depression, pain is also a symptom frequently observed in depressed patients [367]. If it is well established that brain 5-HT and NE systems play an important role in the inhibitory descending pathway controlling pain sensitivity, growing evidence suggests that DA may also have a strong influence at the spinal and supraspinal levels [341]. This supports promising efficacy of triple reuptake inhibitors in the treatment of chronic pain, which simultaneously enhance 5-HT, NE and DA neurotransmissions. Although the efficacy of SSRIs in the chronic pain management indicate that SSRIs are more effective than placebo [368], there are indications that the role of NE is more important than that of 5-HT in the relief of pain in preclinical but also in clinical studies [369]. Indeed, in humans, various neuropathic pain syndromes respond to dual-acting agents but not to SSRIs [370]. For example, venlafaxine was shown to be effective in several chronic neuropathic pain syndromes, whereas SSRIs such as fluoxetine or citalopram, did not show any activity [371,372]. In an extensive review of the clinical data, Fishbain and colleagues determined that, overall, dual acting antidepressants were more active than NRIs, which were more active than SSRIs [373]. A pooled analysis of 31 double-blind studies comparing venlafaxine with SSRIs found that the SNRI was significantly more effective than SSRIs in treating somatic symptoms associated with depression [374]. In particular, the proportion of patients with full remission of their somatic symptoms was significantly greater with venlafaxine than with an SSRI [374,375]. Recently, the SNRI duloxetine was the first reuptake inhibitor approved for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain [370,371].



Efficacy of duloxetine, venlafaxine and milnacipran was studied only in fibromyalgia. Six trials including 2220 participants involved duloxetine. Three studies included participants with painful diabetic neuropathy and three treated participants with fibromyalgia. In an open-label trial, duloxetine has shown consistent efficacy in painful diabetic peripheral neuropathy [376], with effectiveness sustained for one year [373]. Duloxetine (60 mg daily) was effective in treating painful diabetic peripheral neuropathy in the short-term to 12 weeks, in fibromyalgia over 12 weeks and 28 weeks. There is moderately strong evidence that duloxetine (60 mg and 120 mg daily) is efficacious for treating pain in diabetic peripheral neuropathy and fibromyalgia. Direct comparisons of duloxetine with other antidepressants and with other drugs whose efficacy was already demonstrated in neuropathic pain would be appropriate [377]. Venlafaxine has shown efficacy in polyneuropathies of different origins, but not in post-herpetic neuropathy [376]. Two case reports have shown bupropion effectiveness in the treatment of non-depressed patients with chronic low back pain of undetermined origin [378]. Furthermore, an open-label trial of 22 patients suggested that bupropion might be an effective and well-tolerated treatment of the neuropathic pain [379]. A randomized, controlled, double blind, crossover study has shown relief of pain in a group of patients with mixed aetiology of neuropathies [380]. The authors concluded that bupropion may be useful for treatment of neuropathic pain, but large-scale studies are needed to confirm this expectation. Regarding triple reuptake inhibitors, bicifadine is being tested in the treatment of chronic diabetic pain (phase II) and chronic low back pain (phase III). The results of these clinical trials should be available in the next months and will likely help determine whether the addition of the dopaminergic component to SNRIs can improve their analgesic efficacy.

To date, when comparative studies are available, clinical trials for pain invariably indicate a superiority of the dual-acting agents for pain treatment compared to single reuptake inhibitors. With the development of milnacipran, duloxetine and now the triple reuptake inhibitors such as bicifadine focusing in their ability to relieve pain, more extensive comparative data should be forthcoming to make a more evidence-based judgement on the superiority of the SNRIs and TRIs in these indications. In this context, preclinical studies are useful to unveil which antidepressants may display the best therapeutic profile and may determine whether doses that produce antidepressant effects also affect pain and reciprocally.

One question that also should draw our attention is the management of side effects and particularly whether the simultaneous enhancement of serotonergic, noradrenergic and/or dopaminergic neurotransmission mitigate or accentuate these side effects. Despite the much improved side effect profile of newer antidepressants, all of them are still associated with adverse effects that vary between classes and within each class [381]. SSRIs have replaced tricyclics as the drugs of choice in the treatment of depression, mainly because of their improved tolerability and safety. Common side effects of all SSRIs include transient nausea, diarrhea or constipation, dry mouth, insomnia, anxiety, somnolence, weight gain and sexual dysfunction [381,382]. The dual acting antidepressants (SNRIs) have tolerability profiles that are comparable to those of the SSRIs however with an elevation in diastolic blood pressure particularly for venlafaxine [381,382]. Regarding antidepressants that increase DA neurotransmission, bupropion causes dry mouth, constipation, headache, nausea, excessive sweating and tremor but few cardiovascular effects and little sedation. In addition, it has shown a favorable profile in terms of both weight gain and sexual dysfunction [381,382]. As expected from

these observations, data from various studies suggested that sexual dysfunction complaints particularly with the SSRIs and SNRIs can be managed by adding of dopaminergic antidepressant such as bupropion [383-385]. On the contrary, if certain medications do have weight gain as a side effect, there is a logical risk of severe increased weight gain when two of these antidepressants are combined [386]. Interestingly, in an effort to manage most SSRI-induced weight gain, it was reported that clinicians opt to switch agents rather than add a specific medication to the existing SSRI [387].

Regarding TRIs, a concern with drugs that block DA transporters is their potential reinforcing property and abuse liability [388]. Nevertheless, drugs that block DAT do not necessarily lead to dependence. Indeed, Volkow and collaborators showed that DA-transporter-blocking drugs must induce more than 50% DAT blockade to produce reinforcing effects [388]. Hence, DA reuptake inhibitors have been classified into two groups: type 1 blockers, which produce addiction and euphoria, and type 2 blockers, which do not [389]. It is thus possible that the capacity of DA reuptake blockers to produce dependence may involve other mechanisms that should carefully be considered with multi-targets agents such as triple reuptake inhibitors. Several Phase 1 studies have been conducted to evaluate their adverse effects. In a dose-escalating, placebo-controlled, double blind, Phase 1a trial, no adverse effects were observed after doses of DOV216303 several times higher than the projected therapeutic doses [390]. In a Phase 1b, clinical trial, 10 subjects were given either placebo (n = 3) or drug (n = 7) at 3 doses (25 mg b.i.d., 25 mg t.i.d. and 50 mg b.i.d.) for 10 days. No severe side effects were noted, although diarrhea, vomiting and nausea were observed. These observations contrast with those reported in a recent study showing that more patients suffering from Parkinson's disease and treated with the triple reuptake inhibitor tesofensine (82%) than in the placebo group (74%) experienced adverse events such as a higher rate of nervous system disorders (dyskinesia and headache), gastrointestinal tract disorders (nausea and constipation), and psychiatric disorders (hallucinations and insomnia) [391]. Finally, weight loss has been observed as an adverse event in studies with tesofensine [392], prompting further research for the indication of obesity.

In conclusion, tolerability profiles of the antidepressant or combination of antidepressants should be considered when making treatment choices. The decision to use such combinations must be tempered by and weighed in conjunction with the knowledge that specific side effects are expected. It seems that the lack of research studies on the role of adjunctive treatments in the management of antidepressant-induced side effects favors monotherapy over polytherapies [387]. In this prospect, further efforts to evaluate the safety, efficacy, and place for antidepressant medication combinations are called for.

## References

1. Price, D.D. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* **2000**, *288*, 1769-1772.
2. Basbaum, A.I.; Bautista, D.M.; Scherrer, G.; Julius, D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* **2009**, *139*, 267-284.
3. Silveira, J.W.; Dias, Q.M.; Del Bel, E.A.; Prado, W.A. Serotonin receptors are involved in the spinal mediation of descending facilitation of surgical incision-induced increase of Fos-like immunoreactivity in rats. *Mol. Pain* **2010**, *6*, 17.

4. Rahman, W.; D'Mello, R.; Dickenson, A.H. Peripheral nerve injury-induced changes in spinal alpha(2)-adrenoceptor-mediated modulation of mechanically evoked dorsal horn neuronal responses. *J. Pain* **2008**, *9*, 350-359.
5. Willis, W.D., Jr. The somatosensory system, with emphasis on structures important for pain. *Brain Res. Rev.* **2007**, *55*, 297-313.
6. Jeon, D.; Kim, S.; Chetana, M.; Jo, D.; Ruley, H.E.; Lin, S.Y.; Rabah, D.; Kinet, J.P.; Shin, H.S. Observational fear learning involves affective pain system and Cav1.2 Ca<sup>2+</sup> channels in ACC. *Nat. Neurosci.* **2010**, *13*, 482-488.
7. Xie, Y.F.; Huo, F.Q.; Tang, J.S. Cerebral cortex modulation of pain. *Acta Pharmacol. Sin.* **2009**, *30*, 31-41.
8. Chen, T.L.; Babiloni, C.; Ferretti, A.; Perrucci, M.G.; Romani, G.L.; Rossini, P.M.; Tartaro, A.; Del Gratta, C. Human secondary somatosensory cortex is involved in the processing of somatosensory rare stimuli: an fMRI study. *Neuroimage* **2008**, *40*, 1765-1771.
9. Ji, G.; Sun, H.; Fu, Y.; Li, Z.; Pais-Vieira, M.; Galhardo, V.; Neugebauer, V. Cognitive impairment in pain through amygdala-driven prefrontal cortical deactivation. *J. Neurosci.* **2010**, *30*, 5451-5464.
10. Liu, M.G.; Chen, J. Roles of the hippocampal formation in pain information processing. *Neurosci. Bull.* **2009**, *25*, 237-266.
11. Verdu, B.; Decosterd, I.; Buclin, T.; Stiefel, F.; Berney, A. Antidepressants for the treatment of chronic pain. *Drugs* **2008**, *68*, 2611-2632.
12. Furst, S. Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. *Brain Res. Bull.* **1999**, *48*, 129-141.
13. Benarroch, E.E. Descending monoaminergic pain modulation: bidirectional control and clinical relevance. *Neurology* **2008**, *71*, 217-221.
14. Millan, M.J. Descending control of pain. *Prog. Neurobiol.* **2002**, *66*, 355-474.
15. Guiard, B.P.; El Mansari, M.; Blier, P. Cross-talk between dopaminergic and noradrenergic systems in the rat ventral tegmental area, locus ceruleus, and dorsal hippocampus. *Mol. Pharmacol.* **2008**, *74*, 1463-1475.
16. Bymaster, F.P.; Zhang, W.; Carter, P.A.; Shaw, J.; Chernet, E.; Phebus, L.; Wong, D.T.; Perry, K.W. Fluoxetine, but not other selective serotonin uptake inhibitors, increases norepinephrine and dopamine extracellular levels in prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)* **2002**, *160*, 353-361.
17. Moron, J.A.; Brockington, A.; Wise, R.A.; Rocha, B.A.; Hope, B.T. Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines. *J. Neurosci.* **2002**, *22*, 389-395.
18. Carboni, E.; Silvagni, A. Dopamine reuptake by norepinephrine neurons: exception or rule? *Crit. Rev. Neurobiol.* **2004**, *16*, 121-128.
19. Chapman, C.R.; Tuckett, R.P.; Song, C.W. Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine, and immune interactions. *J. Pain* **2008**, *9*, 122-145.
20. Tracey, I.; Mantyh, P.W. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* **2007**, *55*, 377-391.
21. Heinricher, M.M.; Tavares, I.; Leith, J.L.; Lumb, B.M. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res. Rev.* **2009**, *60*, 214-225.

22. Jensen, T.S.; Yaksh, T.L. Comparison of the antinociceptive effect of morphine and glutamate at coincidental sites in the periaqueductal gray and medial medulla in rats. *Brain Res.* **1989**, *476*, 1-9.
23. Jacquet, Y.F.; Squires, R.F. Excitatory amino acids: role in morphine excitation in rat periaqueductal gray. *Behav. Brain Res.* **1988**, *31*, 85-88.
24. Deakin, J.F.; Dostrovsky, J.O. Involvement of the periaqueductal grey matter and spinal 5-hydroxytryptaminergic pathways in morphine analgesia: effects of lesions and 5-hydroxytryptamine depletion. *Br. J. Pharmacol.* **1978**, *63*, 159-165.
25. Jansen, A.S.; Farkas, E.; Mac Sams, J.; Loewy, A.D. Local connections between the columns of the periaqueductal gray matter: a case for intrinsic neuromodulation. *Brain Res.* **1998**, *784*, 329-336.
26. Stezhka, V.V.; Lovick, T.A. Inhibitory and excitatory projections from the dorsal raphe nucleus to neurons in the dorsolateral periaqueductal gray matter in slices of midbrain maintained *in vitro*. *Neuroscience* **1994**, *62*, 177-187.
27. Wang, Q.P.; Nakai, Y. The dorsal raphe: an important nucleus in pain modulation. *Brain Res. Bull.* **1994**, *34*, 575-585.
28. Beitz, A.J.; Clements, J.R.; Mullett, M.A.; Ecklund, L.J. Differential origin of brainstem serotonergic projections to the midbrain periaqueductal gray and superior colliculus of the rat. *J. Comp. Neurol.* **1986**, *250*, 498-509.
29. Ghazni, N.F.; Cahill, C.M.; Stroman, P.W. Tactile sensory and pain networks in the human spinal cord and brain stem mapped by means of functional MR imaging. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **2010**, *31*, 661-667.
30. Commons, K.G.; Valentino, R.J. Cellular basis for the effects of substance P in the periaqueductal gray and dorsal raphe nucleus. *J. Comp. Neurol.* **2002**, *447*, 82-97.
31. Mohrland, J.S.; Gebhart, G.F. Substance P-induced analgesia in the rat. *Brain Res.* **1979**, *171*, 556-559.
32. Frederickson, R.C.; Burgis, V.; Harrell, C.E.; Edwards, J.D. Dual actions of substance P on nociception: possible role of endogenous opioids. *Science* **1978**, *199*, 1359-1362.
33. Malick, J.B.; Goldstein, J.M. Analgesic activity of substance P following intracerebral administration in rats. *Life Sci.* **1978**, *23*, 835-844.
34. Stewart, J.M.; Getto, C.J.; Neldner, K.; Reeve, E.B.; Krivoy, W.A.; Zimmermann, E. Substance P and analgesia. *Nature* **1976**, *262*, 784-785.
35. Naranjo, J.R.; Sanchez-Franco, F.; Garzon, J.; del Rio, J. Analgesic activity of substance P in rats: apparent mediation by met-enkephalin release. *Life Sci.* **1982**, *30*, 441-446.
36. Guiard, B.P.; Guilloux, J.P.; Reperant, C.; Hunt, S.P.; Toth, M.; Gardier, A.M. Substance P neurokinin 1 receptor activation within the dorsal raphe nucleus controls serotonin release in the mouse frontal cortex. *Mol. Pharmacol.* **2007**, *72*, 1411-1418.
37. Liu, R.; Ding, Y.; Aghajanian, G.K. Neurokinins activate local glutamatergic inputs to serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus. *Neuropsychopharmacology* **2002**, *27*, 329-340.
38. Van Bockstaele, E.J.; Bajic, D.; Proudfit, H.; Valentino, R.J. Topographic architecture of stress-related pathways targeting the noradrenergic locus coeruleus. *Physiol. Behav.* **2001**, *73*, 273-283.
39. Bajic, D.; Proudfit, H.K. Projections of neurons in the periaqueductal gray to pontine and medullary catecholamine cell groups involved in the modulation of nociception. *J. Comp. Neurol.* **1999**, *405*, 359-379.

40. Ennis, M.; Behbehani, M.; Shipley, M.T.; Van Bockstaele, E.J.; Aston-Jones, G. Projections from the periaqueductal gray to the rostromedial pericoerulear region and nucleus locus coeruleus: anatomic and physiologic studies. *J. Comp. Neurol.* **1991**, *306*, 480-494.
41. Van Bockstaele, E.J.; Menko, A.S.; Drolet, G. Neuroadaptive responses in brainstem noradrenergic nuclei following chronic morphine exposure. *Mol. Neurobiol.* **2001**, *23*, 155-171.
42. Valentino, R.J.; Foote, S.L. Corticotropin-releasing hormone increases tonic but not sensory-evoked activity of noradrenergic locus coeruleus neurons in unanesthetized rats. *J. Neurosci.* **1988**, *8*, 1016-1025.
43. Williams, J.T.; North, R.A.; Tokimasa, T. Inward rectification of resting and opiate-activated potassium currents in rat locus coeruleus neurons. *J. Neurosci.* **1988**, *8*, 4299-4306.
44. Manning, B.H.; Morgan, M.J.; Franklin, K.B. Morphine analgesia in the formalin test: evidence for forebrain and midbrain sites of action. *Neuroscience* **1994**, *63*, 289-294.
45. Yaksh, T.L.; DuChateau, J.C.; Rudy, T.A. Antagonism by methysergide and cinanserin of the antinociceptive action of morphine administered into the periaqueductal gray. *Brain Res.* **1976**, *104*, 367-372.
46. Pert, A.; Yaksh, T. Localization of the antinociceptive action of morphine in primate brain. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1975**, *3*, 133-138.
47. Flores, J.A.; El Banoua, F.; Galan-Rodriguez, B.; Fernandez-Espejo, E. Opiate anti-nociception is attenuated following lesion of large dopamine neurons of the periaqueductal grey: critical role for D1 (not D2) dopamine receptors. *Pain* **2004**, *110*, 205-214.
48. Dong, H.W.; Swanson, L.W. Projections from bed nuclei of the stria terminalis, anteromedial area: cerebral hemisphere integration of neuroendocrine, autonomic, and behavioral aspects of energy balance. *J. Comp. Neurol.* **2006**, *494*, 142-178.
49. Hasue, R.H.; Shammah-Lagnado, S.J. Origin of the dopaminergic innervation of the central extended amygdala and accumbens shell: a combined retrograde tracing and immunohistochemical study in the rat. *J. Comp. Neurol.* **2002**, *454*, 15-33.
50. Nestler, E.J. Under siege: The brain on opiates. *Neuron* **1996**, *16*, 897-900.
51. Wood, P.L. Opioid regulation of CNS dopaminergic pathways: a review of methodology, receptor types, regional variations and species differences. *Peptides* **1983**, *4*, 595-601.
52. Wood, P.L.; Stotland, M.; Richard, J.W.; Rackham, A. Actions of mu, kappa, sigma, delta and agonist/antagonist opiates on striatal dopaminergic function. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1980**, *215*, 697-703.
53. Meyer, P.J.; Morgan, M.M.; Kozell, L.B.; Ingram, S.L. Contribution of dopamine receptors to periaqueductal gray-mediated antinociception. *Psychopharmacology (Berl)* **2009**, *204*, 531-540.
54. Mark, V.H.; Ervin, F.R. Role of thalamotomy in treatment of chronic severe pain. *Postgrad. Med.* **1965**, *37*, 563-571.
55. Andersen, E.; Dafny, N. An ascending serotonergic pain modulation pathway from the dorsal raphe nucleus to the parafascicular nucleus of the thalamus. *Brain Res.* **1983**, *269*, 57-67.
56. Reyes-Vazquez, C.; Qiao, J.T.; Dafny, N. Nociceptive responses in nucleus parafascicularis thalami are modulated by dorsal raphe stimulation and microiontophoretic application of morphine and serotonin. *Brain Res. Bull.* **1989**, *23*, 405-411.

57. Garcia-Cabezas, M.A.; Rico, B.; Sanchez-Gonzalez, M.A.; Cavada, C. Distribution of the dopamine innervation in the macaque and human thalamus. *Neuroimage* **2007**, *34*, 965-984.
58. Condes, L.M.; Leon, O.M.; Sanchez, A.M.; Omana, Z.I. Mesencephalic projections to the thalamic centralis lateralis and medial prefrontal cortex: a WGA-HRP study. *Brain Res.* **1990**, *509*, 321-324.
59. Groenewegen, H.J. Organization of the afferent connections of the mediodorsal thalamic nucleus in the rat, related to the mediodorsal-prefrontal topography. *Neuroscience* **1988**, *24*, 379-431.
60. Voisin, D.L.; Guy, N.; Chalus, M.; Dallel, R. Nociceptive stimulation activates locus coeruleus neurones projecting to the somatosensory thalamus in the rat. *J. Physiol.* **2005**, *566*, 929-937.
61. Baulmann, J.; Spitznagel, H.; Herdegen, T.; Unger, T.; Culman, J. Tachykinin receptor inhibition and c-Fos expression in the rat brain following formalin-induced pain. *Neuroscience* **2000**, *95*, 813-820.
62. Gao, H.R.; Shi, T.F.; Yang, C.X.; Zhang, D.; Zhang, G.W.; Zhang, Y.; Jiao, R.S.; Zhang, H.; Xu, M.Y. The effect of dopamine on pain-related neurons in the parafascicular nucleus of rats. *J. Neural. Transm.* **2010**, *117*, 585-591.
63. Govindaiah, G.; Wang, Y.; Cox, C.L. Dopamine enhances the excitability of somatosensory thalamocortical neurons. *Neuroscience* **2010**, *170*, 981-991.
64. Chudler, E.H.; Dong, W.K. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* **1995**, *60*, 3-38.
65. Borsook, D.; Becerra, L. CNS animal fMRI in pain and analgesia. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2010**, doi:10.1016/j.neubiorev.2010.11.005.
66. Russmann, H.; Vingerhoets, F.; Ghika, J.; Maeder, P.; Bogousslavsky, J. Acute infarction limited to the lenticular nucleus: clinical, etiologic, and topographic features. *Arch. Neurol.* **2003**, *60*, 351-355.
67. Loher, T.J.; Burgunder, J.M.; Weber, S.; Sommerhalder, R.; Krauss, J.K. Effect of chronic pallidal deep brain stimulation on off period dystonia and sensory symptoms in advanced Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2002**, *73*, 395-399.
68. Tork, I. Anatomy of the serotonergic system. *Ann. NY Acad. Sci.* **1990**, *600*, 9-34; discussion 34-35.
69. Bloom, F.E.; Rossier, J.; Battenberg, E.L.; Bayon, A.; French, E.; Henriksen, S.J.; Siggins, G.R.; Segal, D.; Browne, R.; Ling, N.; Guillemin, R. beta-endorphin: cellular localization, electrophysiological and behavioral effects. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* **1978**, *18*, 89-109.
70. Tseng, L.F.; Wang, Q. Forebrain sites differentially sensitive to beta-endorphin and morphine for analgesia and release of Met-enkephalin in the pentobarbital-anesthetized rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1992**, *261*, 1028-1036.
71. Foley, K.M.; Kourides, I.A.; Inturrisi, C.E.; Kaiko, R.F.; Zaroulis, C.G.; Posner, J.B.; Houde, R.W.; Li, C.H. beta-Endorphin: analgesic and hormonal effects in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1979**, *76*, 5377-5381.
72. Bloom, F.; Segal, D.; Ling, N.; Guillemin, R. Endorphins: profound behavioral effects in rats suggest new etiological factors in mental illness. *Science* **1976**, *194*, 630-632.
73. Loh, H.H.; Tseng, L.F.; Wei, E.; Li, C.H. beta-endorphin is a potent analgesic agent. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1976**, *73*, 2895-2898.

74. Brown, R.S.; Bottomley, W.K. Utilization and mechanism of action of tricyclic antidepressants in the treatment of chronic facial pain: a review of the literature. *Anesth. Prog.* **1990**, *37*, 223-229.
75. Sacerdote, P.; Brini, A.; Mantegazza, P.; Panerai, A.E. A role for serotonin and beta-endorphin in the analgesia induced by some tricyclic antidepressant drugs. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1987**, *26*, 153-158.
76. Zangen, A.; Nakash, R.; Yadid, G. Serotonin-mediated increases in the extracellular levels of beta-endorphin in the arcuate nucleus and nucleus accumbens: a microdialysis study. *J. Neurochem.* **1999**, *73*, 2569-2574.
77. Han, J.S.; Xuan, Y.T. A mesolimbic neuronal loop of analgesia: I. Activation by morphine of a serotonergic pathway from periaqueductal gray to nucleus accumbens. *Int. J. Neurosci.* **1986**, *29*, 109-117.
78. Moss, M.S.; Glazer, E.J.; Basbaum, A.I. Enkephalin-immunoreactive perikarya in the cat raphe dorsalis. *Neurosci. Lett.* **1981**, *21*, 33-37.
79. Park, M.R.; Gonzales-Vegas, J.A.; Kitai, S.T. Serotonergic excitation from dorsal raphe stimulation recorded intracellularly from rat caudate-putamen. *Brain Res.* **1982**, *243*, 49-58.
80. Zhang, W.; Ordway, G.A. The alpha2C-adrenoceptor modulates GABA release in mouse striatum. *Brain Res. Mol. Brain Res.* **2003**, *112*, 24-32.
81. Dawson, L.A.; Nguyen, H.Q.; Li, P. *In vivo* effects of the 5-HT(6) antagonist SB-271046 on striatal and frontal cortex extracellular concentrations of noradrenaline, dopamine, 5-HT, glutamate and aspartate. *Br. J. Pharmacol.* **2000**, *130*, 23-26.
82. Hagelberg, N.; Jaaskelainen, S.K.; Martikainen, I.K.; Mansikka, H.; Forssell, H.; Scheinin, H.; Hietala, J.; Pertovaara, A. Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: a review. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *500*, 187-192.
83. Wu, G.J.; Chen, Z.Q.; Shi, H. Roles of entopeduncular nucleus in acupuncture analgesia and caudate-putamen nucleus stimulation-induced analgesia. *Sheng Li Xue Bao* **2002**, *54*, 55-59.
84. Zhang, G.W.; Yang, C.X.; Gao, H.R.; Zhang, D.; Zhang, Y.; Jiao, R.S.; Zhang, H.; Liang, Y.; Xu, M.Y. Microinjection of different doses of norepinephrine into the caudate putamen produces opposing effects in rats. *Neurosci. Lett.* **2010**, *471*, 125-128.
85. Zhang, G.W.; Yang, C.X.; Zhang, D.; Gao, H.E.; Zhang, Y.; Jiao, R.S.; Zhang, H.; Liang, Y.; Xu, M.Y. Noradrenergic mechanism involved in the nociceptive modulation of nociceptive-related neurons in the caudate putamen. *Neurosci. Lett.* **2010**, *480*, 59-63.
86. Fallon, J.H.; Moore, R.Y. Catecholamine innervation of the basal forebrain. IV. Topography of the dopamine projection to the basal forebrain and neostriatum. *J. Comp. Neurol.* **1978**, *180*, 545-580.
87. Chudler, E.H.; Lu, Y. Nociceptive behavioral responses to chemical, thermal and mechanical stimulation after unilateral, intrastriatal administration of 6-hydroxydopamine. *Brain Res.* **2008**, *1213*, 41-47.
88. Tassorelli, C.; Armentero, M.T.; Greco, R.; Fancellu, R.; Sandrini, G.; Nappi, G.; Blandini, F. Behavioral responses and Fos activation following painful stimuli in a rodent model of Parkinson's disease. *Brain Res.* **2007**, *1176*, 53-61.
89. Altier, N.; Stewart, J. The role of dopamine in the nucleus accumbens in analgesia. *Life Sci.* **1999**, *65*, 2269-2287.

90. Takeda, R.; Ikeda, T.; Tsuda, F.; Abe, H.; Hashiguchi, H.; Ishida, Y.; Nishimori, T. Unilateral lesions of mesostriatal dopaminergic pathway alters the withdrawal response of the rat hindpaw to mechanical stimulation. *Neurosci. Res.* **2005**, *52*, 31-36.
91. Saade, N.E.; Atweh, S.F.; Bahuth, N.B.; Jabbur, S.J. Augmentation of nociceptive reflexes and chronic deafferentation pain by chemical lesions of either dopaminergic terminals or midbrain dopaminergic neurons. *Brain Res.* **1997**, *751*, 1-12.
92. Carey, R.J. Acute ipsilateral hyperalgesia and chronic contralateral hypoalgesia after unilateral 6-hydroxydopamine lesions of the substantia nigra. *Exp. Neurol.* **1986**, *91*, 277-284.
93. Robinson, M.J.; Edwards, S.E.; Iyengar, S.; Bymaster, F.; Clark, M.; Katon, W. Depression and pain. *Front. Biosci.* **2009**, *14*, 5031-5051.
94. Oshiro, Y.; Quevedo, A.S.; McHaffie, J.G.; Kraft, R.A.; Coghill, R.C. Brain mechanisms supporting spatial discrimination of pain. *J. Neurosci.* **2007**, *27*, 3388-3394.
95. Salomons, T.V.; Johnstone, T.; Backonja, M.M.; Shackman, A.J.; Davidson, R.J. Individual differences in the effects of perceived controllability on pain perception: critical role of the prefrontal cortex. *J. Cogn. Neurosci.* **2007**, *19*, 993-1003.
96. Seifert, F.; Maihofner, C. Representation of cold allodynia in the human brain--a functional MRI study. *Neuroimage* **2007**, *35*, 1168-1180.
97. Baliki, M.N.; Chialvo, D.R.; Geha, P.Y.; Levy, R.M.; Harden, R.N.; Parrish, T.B.; Apkarian, A.V. Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *J. Neurosci.* **2006**, *26*, 12165-12173.
98. Frot, M.; Mauguiere, F. Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. *Brain* **2003**, *126*, 438-450.
99. Donahue, R.R.; LaGraize, S.C.; Fuchs, P.N. Electrolytic lesion of the anterior cingulate cortex decreases inflammatory, but not neuropathic nociceptive behavior in rats. *Brain Res.* **2001**, *897*, 131-138.
100. Lopez-Avila, A.; Coffeen, U.; Ortega-Legaspi, J.M.; del Angel, R.; Pellicer, F. Dopamine and NMDA systems modulate long-term nociception in the rat anterior cingulate cortex. *Pain* **2004**, *111*, 136-143.
101. Ohara, P.T.; Vit, J.P.; Jasmin, L. Cortical modulation of pain. *Cell. Mol. Life Sci.* **2005**, *62*, 44-52.
102. Matsuzawa-Yanagida, K.; Narita, M.; Nakajima, M.; Kuzumaki, N.; Niikura, K.; Nozaki, H.; Takagi, T.; Tamai, E.; Hareyama, N.; Terada, M.; Yamazaki, M.; Suzuki, T. Usefulness of antidepressants for improving the neuropathic pain-like state and pain-induced anxiety through actions at different brain sites. *Neuropsychopharmacology* **2008**, *33*, 1952-1965.
103. Kurth, F.; Eickhoff, S.B.; Schleicher, A.; Hoemke, L.; Zilles, K.; Amunts, K. Cytoarchitecture and probabilistic maps of the human posterior insular cortex. *Cereb Cortex* **2010**, *20*, 1448-1461.
104. Nemeroff, C. Part IV: Mood Disorders. In *Neurobiology of Mental Illness*, Charney, D.S., Nestler, E.J., Eds.; Oxford University Press: New York, USA, 2004.
105. Kenneth, C.; Tri, T. Cortical mechanisms mediating acute and chronic pain in humans. In *Handbook of Clin Neurology*, Cervero, F., Jensen, T.S., Eds.; Elsevier, Massachusetts: Boston, USA, 2006.
106. Neugebauer, V.; Li, W.; Bird, G.C.; Han, J.S. The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist* **2004**, *10*, 221-234.



107. Geha, P.Y.; Baliki, M.N.; Chialvo, D.R.; Harden, R.N.; Paice, J.A.; Apkarian, A.V. Brain activity for spontaneous pain of postherpetic neuralgia and its modulation by lidocaine patch therapy. *Pain* **2007**, *128*, 88-100.
108. Bingel, U.; Quante, M.; Knab, R.; Bromm, B.; Weiller, C.; Buchel, C. Subcortical structures involved in pain processing: evidence from single-trial fMRI. *Pain* **2002**, *99*, 313-321.
109. Duric, V.; McCaaron, K.E. Persistent pain produces stress-like alterations in hippocampal neurogenesis and gene expression. *J. Pain* **2006**, *7*, 544-555.
110. Ploghaus, A.; Narain, C.; Beckmann, C.F.; Clare, S.; Bantick, S.; Wise, R.; Matthews, P.M.; Rawlins, J.N.; Tracey, I. Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. *J. Neurosci.* **2001**, *21*, 9896-9903.
111. Mori, M.; Jefferson, J.J.; Hummel, M.; Garbe, D.S. CNTF: a putative link between dopamine D2 receptors and neurogenesis. *J. Neurosci.* **2008**, *28*, 5867-5869.
112. Yang, P.; Arnold, S.A.; Habas, A.; Hetman, M.; Hagg, T. Ciliary neurotrophic factor mediates dopamine D2 receptor-induced CNS neurogenesis in adult mice. *J. Neurosci.* **2008**, *28*, 2231-2241.
113. Nibuya, M.; Morinobu, S.; Duman, R.S. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J. Neurosci.* **1995**, *15*, 7539-7547.
114. Terada, M.; Kuzumaki, N.; Hareyama, N.; Imai, S.; Niikura, K.; Narita, M.; Yamazaki, M.; Suzuki, T. Suppression of enriched environment-induced neurogenesis in a rodent model of neuropathic pain. *Neurosci. Lett.* **2008**, *440*, 314-318.
115. Guiard, B.P.; El Mansari, M.; Blier, P. Prospect of a dopamine contribution in the next generation of antidepressant drugs: the triple reuptake inhibitors. *Curr. Drug Targets* **2009**, *10*, 1069-1084.
116. El Mansari, M.; Sanchez, C.; Chouvet, G.; Renaud, B.; Haddjeri, N. Effects of acute and long-term administration of escitalopram and citalopram on serotonin neurotransmission: an *in vivo* electrophysiological study in rat brain. *Neuropsychopharmacology* **2005**, *30*, 1269-1277.
117. Sanchez, C.; Hyttel, J. Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cell. Mol. Neurobiol.* **1999**, *19*, 467-489.
118. Tremblay, P.; Blier, P. Catecholaminergic strategies for the treatment of major depression. *Curr. Drug Targets* **2006**, *7*, 149-158.
119. Guiard, B.P.; Lanfumey, L.; Gardier, A.M. Microdialysis approach to study serotonin outflow in mice following selective serotonin reuptake inhibitors and substance P (neurokinin 1) receptor antagonist administration: a review. *Curr. Drug Targets* **2006**, *7*, 187-201.
120. Aronson, S.; Delgado, P. Escitalopram. *Drugs Today (Barc)* **2004**, *40*, 121-131.
121. Kobayashi, T.; Hayashi, E.; Shimamura, M.; Kinoshita, M.; Murphy, N.P. Neurochemical responses to antidepressants in the prefrontal cortex of mice and their efficacy in preclinical models of anxiety-like and depression-like behavior: a comparative and correlational study. *Psychopharmacology (Berl)* **2008**, *197*, 567-580.
122. David, D.J.; Bourin, M.; Jego, G.; Przybylski, C.; Jolliet, P.; Gardier, A.M. Effects of acute treatment with paroxetine, citalopram and venlafaxine *in vivo* on noradrenaline and serotonin outflow: a microdialysis study in Swiss mice. *Br. J. Pharmacol.* **2003**, *140*, 1128-1136.

123. Beyer, C.E.; Boikess, S.; Luo, B.; Dawson, L.A. Comparison of the effects of antidepressants on norepinephrine and serotonin concentrations in the rat frontal cortex: an *in-vivo* microdialysis study. *J. Psychopharmacol.* **2002**, *16*, 297-304.
124. Koch, S.; Hemrick-Luecke, S.K.; Thompson, L.K.; Evans, D.C.; Threlkeld, P.G.; Nelson, D.L.; Perry, K.W.; Bymaster, F.P. Comparison of effects of dual transporter inhibitors on monoamine transporters and extracellular levels in rats. *Neuropharmacology* **2003**, *45*, 935-944.
125. Hajos-Korcsok, E.; McTavish, S.F.; Sharp, T. Effect of a selective 5-hydroxytryptamine reuptake inhibitor on brain extracellular noradrenaline: microdialysis studies using paroxetine. *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, *407*, 101-107.
126. Thomas, D.N.; Nutt, D.J.; Holman, R.B. Sertraline, a selective serotonin reuptake inhibitor modulates extracellular noradrenaline in the rat frontal cortex. *J. Psychopharmacol.* **1998**, *12*, 366-370.
127. Shachar, D.; Klein, E.; Tabak, A.; Finberg, J.P. Effect of single and repeated administration of fluvoxamine on noradrenaline release in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* **1997**, *332*, 237-243.
128. Matsumoto, M.; Yoshioka, M.; Togashi, H.; Tochiwara, M.; Ikeda, T.; Saito, H. Modulation of norepinephrine release by serotonergic receptors in the rat hippocampus as measured by *in vivo* microdialysis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, *272*, 1044-1051.
129. Jordan, S.; Kramer, G.L.; Zukas, P.K.; Moeller, M.; Petty, F. *In vivo* biogenic amine efflux in medial prefrontal cortex with imipramine, fluoxetine, and fluvoxamine. *Synapse* **1994**, *18*, 294-297.
130. Hajos-Korcsok, E.; McQuade, R.; Sharp, T. Influence of 5-HT<sub>1A</sub> receptors on central noradrenergic activity: microdialysis studies using (+/-)-MDL 73005EF and its enantiomers. *Neuropharmacology* **1999**, *38*, 299-306.
131. Mongeau, R.; De Montigny, C.; Blier, P. Activation of 5-HT<sub>3</sub> receptors enhances the electrically evoked release of [<sup>3</sup>H]noradrenaline in rat brain limbic structures. *Eur. J. Pharmacol.* **1994**, *256*, 269-279.
132. Miguez, C.; Fernandez-Aedo, I.; Torrecilla, M.; Grandoso, L.; Ugedo, L. alpha(2)-Adrenoceptors mediate the acute inhibitory effect of fluoxetine on locus coeruleus noradrenergic neurons. *Neuropharmacology* **2009**, *56*, 1068-1073.
133. Dremencov, E.; El Mansari, M.; Blier, P. Noradrenergic augmentation of escitalopram response by risperidone: electrophysiologic studies in the rat brain. *Biol. Psychiatry* **2007**, *61*, 671-678.
134. Szabo, S.T.; Blier, P. Effect of the selective noradrenergic reuptake inhibitor reboxetine on the firing activity of noradrenaline and serotonin neurons. *Eur. J. Neurosci.* **2001**, *13*, 2077-2087.
135. Gilmore, M.L.; Owens, M.J.; Nemeroff, C.B. Inhibition of norepinephrine uptake in patients with major depression treated with paroxetine. *Am. J. Psychiatry* **2002**, *159*, 1702-1710.
136. Owens, M.J.; Knight, D.L.; Nemeroff, C.B. Paroxetine binding to the rat norepinephrine transporter *in vivo*. *Biol. Psychiatry* **2000**, *47*, 842-845.
137. Vizi, E.S.; Zsilla, G.; Caron, M.G.; Kiss, J.P. Uptake and release of norepinephrine by serotonergic terminals in norepinephrine transporter knock-out mice: implications for the action of selective serotonin reuptake inhibitors. *J. Neurosci.* **2004**, *24*, 7888-7894.
138. Ni, Y.G.; Miledi, R. Blockage of 5HT<sub>2C</sub> serotonin receptors by fluoxetine (Prozac). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 2036-2040.

139. Szabo, S.T.; Blier, P. Effects of serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) reuptake inhibition plus 5-HT(2A) receptor antagonism on the firing activity of norepinephrine neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2002**, *302*, 983-991.
140. Sanchez, C.; Bergqvist, P.B.; Brennum, L.T.; Gupta, S.; Hogg, S.; Larsen, A.; Wiborg, O. Escitalopram, the S-(+)-enantiomer of citalopram, is a selective serotonin reuptake inhibitor with potent effects in animal models predictive of antidepressant and anxiolytic activities. *Psychopharmacology (Berl)* **2003**, *167*, 353-362.
141. Mochizuki, D.; Tsujita, R.; Yamada, S.; Kawasaki, K.; Otsuka, Y.; Hashimoto, S.; Hattori, T.; Kitamura, Y.; Miki, N. Neurochemical and behavioural characterization of milnacipran, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor in rats. *Psychopharmacology (Berl)* **2002**, *162*, 323-332.
142. Koe, B.K. Preclinical pharmacology of sertraline: a potent and specific inhibitor of serotonin reuptake. *J. Clin. Psychiatry* **1990**, *51* (Suppl. B), 13-17.
143. Mantovani, M.; Dooley, D.J.; Weyerbrock, A.; Jackisch, R.; Feuerstein, T.J. Differential inhibitory effects of drugs acting at the noradrenaline and 5-hydroxytryptamine transporters in rat and human neocortical synaptosomes. *Br. J. Pharmacol.* **2009**, *158*, 1848-1856.
144. Millan, M.J.; Gobert, A.; Lejeune, F.; Newman-Tancredi, A.; Rivet, J.M.; Auclair, A.; Peglion, J.L. S33005, a novel ligand at both serotonin and norepinephrine transporters: I. Receptor binding, electrophysiological, and neurochemical profile in comparison with venlafaxine, reboxetine, citalopram, and clomipramine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, *298*, 565-580.
145. Arnt, J.; Christensen, A.V.; Hyttel, J. Pharmacology *in vivo* of the phenylindan derivative, Lu 19-005, a new potent inhibitor of dopamine, noradrenaline and 5-hydroxytryptamine uptake in rat brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **1985**, *329*, 101-107.
146. Popik, P.; Krawczyk, M.; Golembiowska, K.; Nowak, G.; Janowsky, A.; Skolnick, P.; Lippa, A.; Basile, A.S. Pharmacological profile of the "triple" monoamine neurotransmitter uptake inhibitor, DOV 102,677. *Cell. Mol. Neurobiol.* **2006**, *26*, 857-873.
147. Skolnick, P.; Popik, P.; Janowsky, A.; Beer, B.; Lippa, A.S. Antidepressant-like actions of DOV 21,947: a "triple" reuptake inhibitor. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, *461*, 99-104.
148. Maryanoff, B.E.; McComsey, D.F.; Gardocki, J.F.; Shank, R.P.; Costanzo, M.J.; Nortey, S.O.; Schneider, C.R.; Setler, P.E. Pyrroloisoquinoline antidepressants. 2. In-depth exploration of structure-activity relationships. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1433-1454.
149. Liang, Y.; Shaw, A.M.; Boules, M.; Briody, S.; Robinson, J.; Oliveros, A.; Blazar, E.; Williams, K.; Zhang, Y.; Carlier, P.R.; Richelson, E. Antidepressant-like pharmacological profile of a novel triple reuptake inhibitor, (1S,2S)-3-(methylamino)-2-(naphthalen-2-yl)-1-phenylpropan-1-ol (PRC200-SS). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2008**, *327*, 573-583.
150. Hyttel, J. Citalopram--pharmacological profile of a specific serotonin uptake inhibitor with antidepressant activity. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **1982**, *6*, 277-295.
151. Ortega, J.E.; Fernandez-Pastor, B.; Callado, L.F.; Meana, J.J. *In vivo* potentiation of reboxetine and citalopram effect on extracellular noradrenaline in rat brain by alpha(2)-adrenoceptor antagonism. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2010**, *20*, 813-822.

152. Parini, S.; Renoldi, G.; Battaglia, A.; Invernizzi, R.W. Chronic reboxetine desensitizes terminal but not somatodendritic alpha2-adrenoceptors controlling noradrenaline release in the rat dorsal hippocampus. *Neuropsychopharmacology* **2005**, *30*, 1048-1055.
153. Invernizzi, R.W.; Garattini, S. Role of presynaptic alpha2-adrenoceptors in antidepressant action: recent findings from microdialysis studies. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2004**, *28*, 819-827.
154. Owen, J.C.; Whitton, P.S. Reboxetine modulates norepinephrine efflux in the frontal cortex of the freely moving rat: the involvement of alpha 2 and 5-HT1A receptors. *Neurosci. Lett.* **2003**, *348*, 171-174.
155. Mateo, Y.; Fernandez-Pastor, B.; Meana, J.J. Acute and chronic effects of desipramine and clorgyline on alpha(2)-adrenoceptors regulating noradrenergic transmission in the rat brain: a dual-probe microdialysis study. *Br. J. Pharmacol.* **2001**, *133*, 1362-1370.
156. Sacchetti, G.; Bernini, M.; Bianchetti, A.; Parini, S.; Invernizzi, R.W.; Samanin, R. Studies on the acute and chronic effects of reboxetine on extracellular noradrenaline and other monoamines in the rat brain. *Br. J. Pharmacol.* **1999**, *128*, 1332-1338.
157. Miguez, C.; Grandoso, L.; Ugedo, L. Locus coeruleus and dorsal raphe neuron activity and response to acute antidepressant administration in a rat model of Parkinson's disease. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2010**, 1-14.
158. Linner, L.; Wiker, C.; Arborelius, L.; Schalling, M.; Svensson, T.H. Selective noradrenaline reuptake inhibition enhances serotonergic neuronal activity and transmitter release in the rat forebrain. *J. Neural. Transm.* **2004**, *111*, 127-139.
159. Page, M.E.; Lucki, I. Effects of acute and chronic reboxetine treatment on stress-induced monoamine efflux in the rat frontal cortex. *Neuropsychopharmacology* **2002**, *27*, 237-247.
160. Pudovkina, O.L.; Cremers, T.I.; Westerink, B.H. Regulation of the release of serotonin in the dorsal raphe nucleus by alpha1 and alpha2 adrenoceptors. *Synapse* **2003**, *50*, 77-82.
161. Mongeau, R.; Blier, P.; de Montigny, C. The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatments. *Brain Res. Brain Res. Rev.* **1997**, *23*, 145-195.
162. Prisco, S.; Esposito, E. Differential effects of acute and chronic fluoxetine administration on the spontaneous activity of dopaminergic neurones in the ventral tegmental area. *Br. J. Pharmacol.* **1995**, *116*, 1923-1931.
163. Dremencov, E.; El Mansari, M.; Blier, P. Effects of sustained serotonin reuptake inhibition on the firing of dopamine neurons in the rat ventral tegmental area. *J. Psychiatry Neurosci.* **2009**, *34*, 223-229.
164. Di Mascio, M.; Di Giovanni, G.; Di Matteo, V.; Prisco, S.; Esposito, E. Selective serotonin reuptake inhibitors reduce the spontaneous activity of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Brain Res. Bull.* **1998**, *46*, 547-554.
165. Beique, J.C.; de Montigny, C.; Blier, P.; Debonnel, G. Venlafaxine: discrepancy between *in vivo* 5-HT and NE reuptake blockade and affinity for reuptake sites. *Synapse* **1999**, *32*, 198-211.
166. Cunningham, K.A.; Lakoski, J.M. The interaction of cocaine with serotonin dorsal raphe neurons. Single-unit extracellular recording studies. *Neuropsychopharmacology* **1990**, *3*, 41-50.

167. Smith, J.E.; Lakoski, J.M. Electrophysiological effects of fluoxetine and duloxetine in the dorsal raphe nucleus and hippocampus. *Eur. J. Pharmacol.* **1997**, *323*, 69-73.
168. Kasamo, K.; Blier, P.; De Montigny, C. Blockade of the serotonin and norepinephrine uptake processes by duloxetine: *in vitro* and *in vivo* studies in the rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**, *277*, 278-286.
169. Mongeau, R.; Weiss, M.; de Montigny, C.; Blier, P. Effect of acute, short- and long-term milnacipran administration on rat locus coeruleus noradrenergic and dorsal raphe serotonergic neurons. *Neuropharmacology* **1998**, *37*, 905-918.
170. Ghanbari, R.; El Mansari, M.; Blier, P. Electrophysiological effects of the co-administration of escitalopram and bupropion on rat serotonin and norepinephrine neurons. *J. Psychopharmacol.* **2010**, *24*, 39-50.
171. Dong, J.; Blier, P. Modification of norepinephrine and serotonin, but not dopamine, neuron firing by sustained bupropion treatment. *Psychopharmacology (Berl)* **2001**, *155*, 52-57.
172. Katz, N.S.; Guiard, B.P.; El Mansari, M.; Blier, P. Effects of acute and sustained administration of the catecholamine reuptake inhibitor nomifensine on the firing activity of monoaminergic neurons. *J. Psychopharmacol.* **2010**, *24*, 1223-1235.
173. Guiard, B.P.; Chenu, F.; Mansari, M.E.; Blier, P. Characterization of the electrophysiological properties of triple reuptake inhibitors on monoaminergic neurons. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2010**, 1-13.
174. Cipriani, A.; Santilli, C.; Furukawa, T.A.; Signoretti, A.; Nakagawa, A.; McGuire, H.; Churchill, R.; Barbui, C. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2009**, CD006532.
175. Thase, M.E. Are SNRIs more effective than SSRIs? A review of the current state of the controversy. *Psychopharmacol. Bull.* **2008**, *41*, 58-85.
176. Gobert, A.; Rivet, J.M.; Cistarelli, L.; Millan, M.J. Potentiation of the fluoxetine-induced increase in dialysate levels of serotonin (5-HT) in the frontal cortex of freely moving rats by combined blockade of 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptors with WAY 100,635 and GR 127,935. *J. Neurochem.* **1997**, *68*, 1159-1163.
177. Engleman, E.A.; Perry, K.W.; Mayle, D.A.; Wong, D.T. Simultaneous increases of extracellular monoamines in microdialysates from hypothalamus of conscious rats by duloxetine, a dual serotonin and norepinephrine uptake inhibitor. *Neuropsychopharmacology* **1995**, *12*, 287-295.
178. Kihara, T.; Ikeda, M. Effects of duloxetine, a new serotonin and norepinephrine uptake inhibitor, on extracellular monoamine levels in rat frontal cortex. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, *272*, 177-183.
179. Dawson, L.A.; Nguyen, H.Q.; Geiger, A. Effects of venlafaxine on extracellular concentrations of 5-HT and noradrenaline in the rat frontal cortex: augmentation via 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonism. *Neuropharmacology* **1999**, *38*, 1153-1163.
180. Wikell, C.; Bergqvist, P.B.; Hjorth, S.; Apelqvist, G.; Bjork, H.; Bengtsson, F. Brain monoamine output alterations after a single venlafaxine challenge in experimental hepatic encephalopathy. *Clin. Neuropharmacol.* **1998**, *21*, 296-306.
181. Weikop, P.; Kehr, J.; Scheel-Kruger, J. The role of alpha<sub>1</sub>- and alpha<sub>2</sub>-adrenoreceptors on venlafaxine-induced elevation of extracellular serotonin, noradrenaline and dopamine levels in the rat prefrontal cortex and hippocampus. *J. Psychopharmacol.* **2004**, *18*, 395-403.

182. Piacentini, M.F.; Clinckers, R.; Meeusen, R.; Sarre, S.; Ebinger, G.; Michotte, Y. Effects of venlafaxine on extracellular 5-HT, dopamine and noradrenaline in the hippocampus and on peripheral hormone concentrations in the rat *in vivo*. *Life Sci.* **2003**, *73*, 2433-2442.
183. Moret, C.; Briley, M. Effects of milnacipran and pindolol on extracellular noradrenaline and serotonin levels in guinea pig hypothalamus. *J. Neurochem.* **1997**, *69*, 815-822.
184. Stahl, S.M.; Grady, M.M.; Moret, C.; Briley, M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr.* **2005**, *10*, 732-747.
185. Kitaichi, Y.; Inoue, T.; Nakagawa, S.; Izumi, T.; Koyama, T. Effect of milnacipran on extracellular monoamine concentrations in the medial prefrontal cortex of rats pre-treated with lithium. *Eur. J. Pharmacol.* **2005**, *516*, 219-226.
186. Wong, D.T. Duloxetine (LY 248686): an inhibitor of serotonin and noradrenaline uptake and an antidepressant drug candidate. *Expert. Opin. Investig. Drugs* **1998**, *7*, 1691-1699.
187. Vaishnavi, S.N.; Nemeroff, C.B.; Plott, S.J.; Rao, S.G.; Kranzler, J.; Owens, M.J. Milnacipran: a comparative analysis of human monoamine uptake and transporter binding affinity. *Biol. Psychiatry* **2004**, *55*, 320-322.
188. Cassano, P.; Lattanzi, L.; Soldani, F.; Navari, S.; Battistini, G.; Gemignani, A.; Cassano, G.B. Pramipexole in treatment-resistant depression: an extended follow-up. *Depress. Anxiety* **2004**, *20*, 131-138.
189. Santamaria, A.; Arias, H.R. Neurochemical and behavioral effects elicited by bupropion and diethylpropion in rats. *Behav. Brain Res.* **2010**, *211*, 132-139.
190. Zocchi, A.; Varnier, G.; Arban, R.; Griffante, C.; Zanetti, L.; Bettelini, L.; Marchi, M.; Gerrard, P. A.; Corsi, M. Effects of antidepressant drugs and GR 205171, an neurokinin-1 (NK1) receptor antagonist, on the response in the forced swim test and on monoamine extracellular levels in the frontal cortex of the mouse. *Neurosci. Lett.* **2003**, *345*, 73-76.
191. Nomikos, G.G.; Damsma, G.; Wenkstern, D.; Fibiger, H.C. *In vivo* characterization of locally applied dopamine uptake inhibitors by striatal microdialysis. *Synapse* **1990**, *6*, 106-112.
192. Nomikos, G.G.; Damsma, G.; Wenkstern, D.; Fibiger, H.C. Acute effects of bupropion on extracellular dopamine concentrations in rat striatum and nucleus accumbens studied by *in vivo* microdialysis. *Neuropsychopharmacology* **1989**, *2*, 273-279.
193. Meyer, J.H.; Goulding, V.S.; Wilson, A.A.; Hussey, D.; Christensen, B.K.; Houle, S. Bupropion occupancy of the dopamine transporter is low during clinical treatment. *Psychopharmacology (Berl)* **2002**, *163*, 102-105.
194. Baraban, J.M.; Aghajanian, G.K. Suppression of serotonergic neuronal firing by alpha-adrenoceptor antagonists: evidence against GABA mediation. *Eur. J. Pharmacol.* **1980**, *66*, 287-294.
195. Baraban, J.M.; Wang, R.Y.; Aghajanian, G. Reserpine suppression of dorsal raphe neuronal firing: mediation by adrenergic system. *Eur. J. Pharmacol.* **1978**, *52*, 27-36.
196. Svensson, T.H.; Bunney, B.S.; Aghajanian, G.K. Inhibition of both noradrenergic and serotonergic neurons in brain by the alpha-adrenergic agonist clonidine. *Brain Res.* **1975**, *92*, 291-306.
197. Mazei, M.S.; Pluto, C.P.; Kirkbride, B.; Pehek, E.A. Effects of catecholamine uptake blockers in the caudate-putamen and subregions of the medial prefrontal cortex of the rat. *Brain Res.* **2002**, *936*, 58-67.

198. Chernoloz, O.; El Mansari, M.; Blier, P. Sustained administration of pramipexole modifies the spontaneous firing of dopamine, norepinephrine, and serotonin neurons in the rat brain. *Neuropsychopharmacology* **2009**, *34*, 651-661.
199. Aman, T.K.; Shen, R.Y.; Haj-Dahmane, S. D2-like dopamine receptors depolarize dorsal raphe serotonin neurons through the activation of nonselective cationic conductance. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, *320*, 376-385.
200. Haj-Dahmane, S. D2-like dopamine receptor activation excites rat dorsal raphe 5-HT neurons *in vitro*. *Eur. J. Neurosci.* **2001**, *14*, 125-134.
201. Caldarone, B.J.; Paterson, N.E.; Zhou, J.; Brunner, D.; Kozikowski, A.P.; Westphal, K.G.; Korte-Bouws, G.A.; Prins, J.; Korte, S.M.; Olivier, B.; Ghavami, A. The novel triple reuptake inhibitor, JZAD-IV-22, exhibits an antidepressant pharmacological profile without locomotor stimulant or sensitization properties. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2010**, doi: 10.1124/jpet.110.174011.
202. Carter, D.S.; Cai, H.Y.; Lee, E.K.; Iyer, P.S.; Lucas, M.C.; Roetz, R.; Schoenfeld, R.C.; Weikert, R.J. 2-Substituted N-aryl piperazines as novel triple reuptake inhibitors for the treatment of depression. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3941-3945.
203. Lee, K.H.; Park, C.E.; Min, K.H.; Shin, Y.J.; Chung, C.M.; Kim, H.H.; Yoon, H.J.; Won, K.; Ryu, E.J.; Nam, H.S.; Cho, J.W.; Lee, H.Y. Synthesis and pharmacological evaluation of 3-aryl-3-azolypropan-1-amines as selective triple serotonin/norepinephrine/dopamine reuptake inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5567-5571.
204. Lucas, M.C.; Weikert, R.J.; Carter, D.S.; Cai, H.Y.; Greenhouse, R.; Iyer, P.S.; Lin, C.J.; Lee, E.K.; Madera, A.M.; Moore, A.; Ozboya, K.; Schoenfeld, R.C.; Steiner, S.; Zhai, Y.; Lynch, S.M. Design, synthesis, and biological evaluation of new monoamine reuptake inhibitors with potential therapeutic utility in depression and pain. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5559-5566.
205. Micheli, F.; Cavanni, P.; Andreotti, D.; Arban, R.; Benedetti, R.; Bertani, B.; Bettati, M.; Bettelini, L.; Bonanomi, G.; Braggio, S.; *et al.* 6-(3,4-dichlorophenyl)-1-[(methoxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane: a new potent and selective triple reuptake inhibitor. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4989-5001.
206. Micheli, F.; Cavanni, P.; Arban, R.; Benedetti, R.; Bertani, B.; Bettati, M.; Bettelini, L.; Bonanomi, G.; Braggio, S.; Checchia, A.; *et al.* 1-(Aryl)-6-[alkoxyalkyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexanes and 6-(aryl)-6-[alkoxyalkyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexanes: a new series of potent and selective triple reuptake inhibitors. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2534-2551.
207. Schoedel, K.A.; Meier, D.; Chakraborty, B.; Manniche, P.M.; Sellers, E.M. Subjective and objective effects of the novel triple reuptake inhibitor tesofensine in recreational stimulant users. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2010**, *88*, 69-78.
208. Prins, J.; Denys, D.A.; Westphal, K.G.; Korte-Bouws, G.A.; Quinton, M.S.; Schreiber, R.; Groenink, L.; Olivier, B.; Korte, S.M. The putative antidepressant DOV 216,303, a triple reuptake inhibitor, increases monoamine release in the prefrontal cortex of olfactory bulbectomized rats. *Eur. J. Pharmacol.* **2010**, *633*, 55-61.
209. Kuikka, J.T.; Tiihonen, J.; Bergstrom, K.A.; Karhu, J.; Hartikainen, P.; Viinamaki, H.; Lansimies, E.; Lehtonen, J.; Hakola, P. Imaging of serotonin and dopamine transporters in the living human brain. *Eur. J. Nucl. Med.* **1995**, *22*, 346-350.

210. Devoto, P.; Flore, G.; Pira, L.; Longu, G.; Gessa, G.L. Mirtazapine-induced corelease of dopamine and noradrenaline from noradrenergic neurons in the medial prefrontal and occipital cortex. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *487*, 105-111.
211. Devoto, P.; Flore, G.; Pira, L.; Longu, G.; Gessa, G.L. Alpha2-adrenoceptor mediated co-release of dopamine and noradrenaline from noradrenergic neurons in the cerebral cortex. *J. Neurochem.* **2004**, *88*, 1003-1009.
212. Shoblock, J.R.; Maisonneuve, I.M.; Glick, S.D. Differential interactions of desipramine with amphetamine and methamphetamine: evidence that amphetamine releases dopamine from noradrenergic neurons in the medial prefrontal cortex. *Neurochem. Res.* **2004**, *29*, 1437-1442.
213. Valentini, V.; Frau, R.; Di Chiara, G. Noradrenaline transporter blockers raise extracellular dopamine in medial prefrontal but not parietal and occipital cortex: differences with mianserin and clozapine. *J. Neurochem.* **2004**, *88*, 917-927.
214. Gresch, P.J.; Sved, A.F.; Zigmond, M.J.; Finlay, J.M. Local influence of endogenous norepinephrine on extracellular dopamine in rat medial prefrontal cortex. *J. Neurochem.* **1995**, *65*, 111-116.
215. Aluisio, L.; Lord, B.; Barbier, A.J.; Fraser, I.C.; Wilson, S.J.; Boggs, J.; Dvorak, L.K.; Letavic, M.A.; Maryanoff, B.E.; Carruthers, N.I.; Bonaventure, P.; Lovenberg, T.W. In-vitro and in-vivo characterization of JNJ-7925476, a novel triple monoamine uptake inhibitor. *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, *587*, 141-146.
216. Giros, B.; Wang, Y.M.; Suter, S.; McLeskey, S.B.; Piffl, C.; Caron, M.G. Delineation of discrete domains for substrate, cocaine, and tricyclic antidepressant interactions using chimeric dopamine-norepinephrine transporters. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 15985-15988.
217. Ren, K.; Dubner, R. Descending modulation in persistent pain: an update. *Pain* **2002**, *100*, 1-6.
218. Zhuo, M.; Gebhart, G.F. Spinal serotonin receptors mediate descending facilitation of a nociceptive reflex from the nuclei reticularis gigantocellularis and gigantocellularis pars alpha in the rat. *Brain Res.* **1991**, *550*, 35-48.
219. Ardid, D.; Marty, H.; Fialip, J.; Privat, A.M.; Eschalier, A.; Lavarenne, J. Comparative effects of different uptake inhibitor antidepressants in two pain tests in mice. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **1992**, *6*, 75-82.
220. Mathews, T.A.; Fedele, D.E.; Coppelli, F.M.; Avila, A.M.; Murphy, D.L.; Andrews, A.M. Gene dose-dependent alterations in extraneuronal serotonin but not dopamine in mice with reduced serotonin transporter expression. *J. Neurosci. Methods* **2004**, *140*, 169-181.
221. Fox, M.A.; Jensen, C.L.; Murphy, D.L. Tramadol and another atypical opioid meperidine have exaggerated serotonin syndrome behavioural effects, but decreased analgesic effects, in genetically deficient serotonin transporter (SERT) mice. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2009**, *12*, 1055-1065.
222. Otsuka, N.; Kiuchi, Y.; Yokogawa, F.; Masuda, Y.; Oguchi, K.; Hosoyamada, A. Antinociceptive efficacy of antidepressants: assessment of five antidepressants and four monoamine receptors in rats. *J. Anesth.* **2001**, *15*, 154-158.
223. Korzeniewska-Rybicka, I.; Plaznik, A. Supraspinally mediated analgesic effect of antidepressant drugs. *Pol. J. Pharmacol.* **2000**, *52*, 93-99.



224. Korzeniewska-Rybicka, I.; Plaznik, A. Analgesic effect of antidepressant drugs. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1998**, *59*, 331-338.
225. Schreiber, S.; Pick, C.G. From selective to highly selective SSRIs: a comparison of the antinociceptive properties of fluoxetine, fluvoxamine, citalopram and escitalopram. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2006**, *16*, 464-468.
226. Begovic, A.; Zulic, I.; Becic, F. Testing of analgesic effect of fluoxetine. *Bosn. J. Basic. Med. Sci.* **2004**, *4*, 79-81.
227. Singh, V.P.; Jain, N.K.; Kulkarni, S.K. On the antinociceptive effect of fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor. *Brain Res.* **2001**, *915*, 218-226.
228. Yokogawa, F.; Kiuchi, Y.; Ishikawa, Y.; Otsuka, N.; Masuda, Y.; Oguchi, K.; Hosoyamada, A. An investigation of monoamine receptors involved in antinociceptive effects of antidepressants. *Anesth. Analg.* **2002**, *95*, 163-168.
229. Mahmood, D.; Akhtar, M.; Vohora, D.; Khanam, R. Comparison of antinociceptive and antidiabetic effects of sertraline and amitriptyline on streptozotocin-induced diabetic rats. *Hum. Exp. Toxicol.* **2010**, *29*, 881-886.
230. Duman, E.N.; Kesim, M.; Kadioglu, M.; Yaris, E.; Kalyoncu, N.I.; Erciyes, N. Possible involvement of opioidergic and serotonergic mechanisms in antinociceptive effect of paroxetine in acute pain. *J. Pharmacol. Sci.* **2004**, *94*, 161-165.
231. Duman, E.N.; Kesim, M.; Kadioglu, M.; Ulku, C.; Kalyoncu, N.I.; Yaris, E. Effect of gender on antinociceptive effect of paroxetine in hot plate test in mice. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2006**, *30*, 292-296.
232. Pakulska, W. Influence of sertraline on the antinociceptive effect of morphine, metamizol and indomethacin in mice. *Acta Pol Pharm* **2004**, *61*, 157-163.
233. Nayebi, A.R.; Hassanpour, M.; Rezazadeh, H. Effect of chronic and acute administration of fluoxetine and its additive effect with morphine on the behavioural response in the formalin test in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* **2001**, *53*, 219-225.
234. Sounvoravong, S.; Nakashima, M.N.; Wada, M.; Nakashima, K. Modification of antiallodynic and antinociceptive effects of morphine by peripheral and central action of fluoxetine in a neuropathic mice model. *Acta. Biol. Hung.* **2007**, *58*, 369-379.
235. Kesim, M.; Duman, E.N.; Kadioglu, M.; Yaris, E.; Kalyoncu, N.I.; Erciyes, N. The different roles of 5-HT(2) and 5-HT(3) receptors on antinociceptive effect of paroxetine in chemical stimuli in mice. *J. Pharmacol. Sci.* **2005**, *97*, 61-66.
236. Gutierrez, M.; Ortega-Alvaro, A.; Gibert-Rahola, J.; Mico, J.A. Interactions of acute morphine with chronic imipramine and fluvoxamine treatment on the antinociceptive effect in arthritic rats. *Neurosci. Lett.* **2003**, *352*, 37-40.
237. Ise, Y.; Katayama, S.; Hirano, M.; Aoki, T.; Narita, M.; Suzuki, T. Effects of fluvoxamine on morphine-induced inhibition of gastrointestinal transit, antinociception and hyperlocomotion in mice. *Neurosci. Lett.* **2001**, *299*, 29-32.
238. Akunne, H.C.; Soliman, K.F. Serotonin modulation of pain responsiveness in the aged rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1994**, *48*, 411-416.

239. Hynes, M.D.; Lochner, M.A.; Bemis, K.G.; Hymson, D.L. Fluoxetine, a selective inhibitor of serotonin uptake, potentiates morphine analgesia without altering its discriminative stimulus properties or affinity for opioid receptors. *Life Sci.* **1985**, *36*, 2317-2323.
240. Langman, N.J.; Smith, C.G.; Whitehead, K.J. Selective serotonin re-uptake inhibition attenuates evoked glutamate release in the dorsal horn of the anaesthetised rat *in vivo*. *Pharmacol. Res.* **2006**, *53*, 149-155.
241. Ikeda, T.; Ishida, Y.; Naono, R.; Takeda, R.; Abe, H.; Nakamura, T.; Nishimori, T. Effects of intrathecal administration of newer antidepressants on mechanical allodynia in rat models of neuropathic pain. *Neurosci. Res.* **2009**, *63*, 42-46.
242. Taiwo, Y.O.; Fabian, A.; Pazoles, C.J.; Fields, H.L. Potentiation of morphine antinociception by monoamine reuptake inhibitors in the rat spinal cord. *Pain* **1985**, *21*, 329-337.
243. Irwin, S.; Houde, R.W.; Bennett, D.R.; Hendershot, L.C.; Seevers, M.H. The effects of morphine methadone and meperidine on some reflex responses of spinal animals to nociceptive stimulation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1951**, *101*, 132-143.
244. Caggiula, A.R.; Epstein, L.H.; Perkins, K.A.; Saylor, S. Different methods of assessing nicotine-induced antinociception may engage different neural mechanisms. *Psychopharmacology (Berl)* **1995**, *122*, 301-306.
245. Rubinstein, M.; Mogil, J.S.; Japon, M.; Chan, E.C.; Allen, R.G.; Low, M.J. Absence of opioid stress-induced analgesia in mice lacking beta-endorphin by site-directed mutagenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 3995-4000.
246. Pakulska, W.; Czarnecka, E. Effect of citalopram and buspirone on the antinociceptive action of analgesic drugs. *Acta. Pol. Pharm.* **2001**, *58*, 299-305.
247. Bomholt, S.F.; Mikkelsen, J.D.; Blackburn-Munro, G. Antinociceptive effects of the antidepressants amitriptyline, duloxetine, mirtazapine and citalopram in animal models of acute, persistent and neuropathic pain. *Neuropharmacology* **2005**, *48*, 252-263.
248. Kall, E.; Lindstrom, E.; Martinez, V. The serotonin reuptake inhibitor citalopram does not affect colonic sensitivity or compliance in rats. *Eur. J. Pharmacol.* **2007**, *570*, 203-211.
249. Jochum, T.; Boettger, M.K.; Wigger, A.; Beiderbeck, D.; Neumann, I.D.; Landgraf, R.; Sauer, H.; Bar, K.J. Decreased sensitivity to thermal pain in rats bred for high anxiety-related behaviour is attenuated by citalopram or diazepam treatment. *Behav. Brain Res.* **2007**, *183*, 18-24.
250. Korzeniewska-Rybicka, I.; Plaznik, A. Role of serotonergic and noradrenergic systems in a model of visceral pain. *Pol. J. Pharmacol.* **2001**, *53*, 475-480.
251. Jesse, C.R.; Wilhelm, E.A.; Nogueira, C.W. Depression-like behavior and mechanical allodynia are reduced by bis selenide treatment in mice with chronic constriction injury: a comparison with fluoxetine, amitriptyline, and bupropion. *Psychopharmacology (Berl)* **2010**, *22*, 513-522..
252. Rephaeli, A.; Gil-Ad, I.; Aharoni, A.; Tarasenko, I.; Tarasenko, N.; Geffen, Y.; Halbfinger, E.; Nisemlat, Y.; Weizman, A.; Nudelman, A. Gamma-aminobutyric acid amides of nortriptyline and fluoxetine display improved pain suppressing activity. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3010-3017.
253. Zhao, Z.Q.; Chiechio, S.; Sun, Y.G.; Zhang, K.H.; Zhao, C.S.; Scott, M.; Johnson, R.L.; Deneris, E.S.; Renner, K.J.; Gereau, R.W. t.; Chen, Z.F. Mice lacking central serotonergic neurons show enhanced inflammatory pain and an impaired analgesic response to antidepressant drugs. *J. Neurosci.* **2007**, *27*, 6045-6053.

254. Anjaneyulu, M.; Chopra, K. Fluoxetine attenuates thermal hyperalgesia through 5-HT<sub>1/2</sub> receptors in streptozotocin-induced diabetic mice. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *497*, 285-292.
255. Kesim, M.; Duman, E.N.; Kadioglu, M.; Ulku, C.; Muci, E.; Kalyoncu, N.I.; Yaris, E. Antinociceptive effects of fluoxetine and paroxetine with their related actions on glycemia in mice. *Neuro. Endocrinol. Lett.* **2006**, *27*, 281-287.
256. Leventhal, L.; Smith, V.; Hornby, G.; Andree, T.H.; Brandt, M.R.; Rogers, K.E. Differential and synergistic effects of selective norepinephrine and serotonin reuptake inhibitors in rodent models of pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, *320*, 1178-1185.
257. Pichon, X.; Wattiez, A.S.; Becamel, C.; Ehrlich, I.; Bockaert, J.; Eschalier, A.; Marin, P.; Courteix, C. Disrupting 5-HT(2A) receptor/PDZ protein interactions reduces hyperalgesia and enhances SSRI efficacy in neuropathic pain. *Mol. Ther.* **2010**, *18*, 1462-1470.
258. Garcia, X.; del Valle, J.; Escribano, E.; Domenech, J.; Queralt, J. Analgesic and antiallodynic effects of antidepressants after infiltration into the rat. *Pharmacology* **2010**, *86*, 216-223.
259. LaBuda, C.J.; Little, P.J. Pharmacological evaluation of the selective spinal nerve ligation model of neuropathic pain in the rat. *J. Neurosci. Methods* **2005**, *144*, 175-181.
260. Abdel-Salam, O.M.; Baiuomy, A.R.; Arbid, M.S. Studies on the anti-inflammatory effect of fluoxetine in the rat. *Pharmacol. Res.* **2004**, *49*, 119-131.
261. Abdel-Salam, O.M.; Nofal, S.M.; El-Shenawy, S.M. Evaluation of the anti-inflammatory and antinociceptive effects of different antidepressants in the rat. *Pharmacol. Res.* **2003**, *48*, 157-165.
262. Sawynok, J.; Esser, M.J.; Reid, A.R. Peripheral antinociceptive actions of desipramine and fluoxetine in an inflammatory and neuropathic pain test in the rat. *Pain* **1999**, *82*, 149-158.
263. Dirksen, R.; Van Lujtelaar, E.L.; Van Rijn, C.M. Selective serotonin reuptake inhibitors may enhance responses to noxious stimulation. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1998**, *60*, 719-725.
264. Jett, M.F.; McGuirk, J.; Waligora, D.; Hunter, J.C. The effects of mexiletine, desipramine and fluoxetine in rat models involving central sensitization. *Pain* **1997**, *69*, 161-169.
265. Pedersen, L.H.; Nielsen, A.N.; Blackburn-Munro, G. Anti-nociception is selectively enhanced by parallel inhibition of multiple subtypes of monoamine transporters in rat models of persistent and neuropathic pain. *Psychopharmacology (Berl)* **2005**, *182*, 551-561.
266. Hayashi, T.; Miyata, M.; Nagata, T.; Izawa, Y.; Kawakami, Y. Intracerebroventricular fluvoxamine administration inhibited pain behavior but increased Fos expression in affective pain pathways. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2009**, *91*, 441-446.
267. Nozaki, C.; Kamei, J. Possible involvement of opioidergic systems in the antinociceptive effect of the selective serotonin reuptake inhibitors in sciatic nerve-injured mice. *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, *552*, 99-104.
268. Honda, M.; Uchida, K.; Tanabe, M.; Ono, H. Fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor, exerts its antiallodynic effects on neuropathic pain in mice via 5-HT<sub>2A/2C</sub> receptors. *Neuropharmacology* **2006**, *51*, 866-872.
269. Schreiber, S.; Backer, M.M.; Yanai, J.; Pick, C.G. The antinociceptive effect of fluvoxamine. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **1996**, *6*, 281-284.
270. Gray, A.M.; Spencer, P.S.; Sewell, R.D. The involvement of the opioidergic system in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds. *Br. J. Pharmacol.* **1998**, *124*, 669-674.

271. Obata, H.; Saito, S.; Koizuka, S.; Nishikawa, K.; Goto, F. The monoamine-mediated antiallodynic effects of intrathecally administered milnacipran, a serotonin noradrenaline reuptake inhibitor, in a rat model of neuropathic pain. *Anesth. Analg.* **2005**, *100*, 1406-1410.
272. Yalcin, I.; Tessier, L.H.; Petit-Demouliere, N.; Doridot, S.; Hein, L.; Freund-Mercier, M.J.; Barrot, M. Beta2-adrenoceptors are essential for desipramine, venlafaxine or reboxetine action in neuropathic pain. *Neurobiol. Dis.* **2009**, *33*, 386-394.
273. Rojas-Corrales, M.O.; Casas, J.; Moreno-Brea, M.R.; Gibert-Rahola, J.; Mico, J.A. Antinociceptive effects of tricyclic antidepressants and their noradrenergic metabolites. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2003**, *13*, 355-363.
274. Jones, K.L.; Finn, D.P.; Governo, R.J.; Prior, M.J.; Morris, P.G.; Kendall, D.A.; Marsden, C.A.; Chapman, V. Identification of discrete sites of action of chronic treatment with desipramine in a model of neuropathic pain. *Neuropharmacology* **2009**, *56*, 405-413.
275. Sawynok, J.; Reid, A. Antinociception by tricyclic antidepressants in the rat formalin test: differential effects on different behaviours following systemic and spinal administration. *Pain* **2001**, *93*, 51-59.
276. Kawamata, T.; Omote, K.; Kawamata, M.; Namiki, A. Analgesic effect of intrathecal desipramine on carrageenan-induced thermal hyperalgesia in the rat. *Br. J. Anaesth.* **1999**, *83*, 449-452.
277. Reimann, W.; Schlutz, H.; Selve, N. The antinociceptive effects of morphine, desipramine, and serotonin and their combinations after intrathecal injection in the rat. *Anesth. Analg.* **1999**, *88*, 141-145.
278. Sawynok, J.; Reid, A. Desipramine potentiates spinal antinociception by 5-hydroxytryptamine, morphine and adenosine. *Pain* **1992**, *50*, 113-118.
279. Ardid, D.; Guilbaud, G. Antinociceptive effects of acute and 'chronic' injections of tricyclic antidepressant drugs in a new model of mononeuropathy in rats. *Pain* **1992**, *49*, 279-287.
280. Lund, A.; Tjolsen, A.; Hole, K. The apparent antinociceptive effect of desipramine and zimelidine in the tail flick test in rats is mainly caused by changes in tail skin temperature. *Pain* **1989**, *38*, 65-69.
281. Lund, A.; Mjelle-Joly, N.; Hole, K. Chronic administration of desipramine and zimelidine changes the behavioural response in the formalin test in rats. *Neuropharmacology* **1991**, *30*, 481-487.
282. Danysz, W.; Minor, B.G.; Post, C.; Archer, T. Chronic treatment with antidepressant drugs and the analgesia induced by 5-methoxy-*N,N*-dimethyltryptamine: attenuation by desipramine. *Acta. Pharmacol. Toxicol. (Copenh)* **1986**, *59*, 103-112.
283. Schreiber, S.; Frishtick, R.; Volis, I.; Rubovitch, V.; Pick, C.G.; Weizman, R. The antinociceptive properties of reboxetine in acute pain. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2009**, *19*, 735-739.
284. Obata, H.; Conklin, D.; Eisenach, J.C. Spinal noradrenaline transporter inhibition by reboxetine and Xen2174 reduces tactile hypersensitivity after surgery in rats. *Pain* **2005**, *113*, 271-276.
285. Kuhad, A.; Bishnoi, M.; Chopra, K. Anti-nociceptive effect of duloxetine in mouse model of diabetic neuropathic pain. *Indian J. Exp. Biol.* **2009**, *47*, 193-197.
286. Kiso, T.; Watabiki, T.; Tsukamoto, M.; Okabe, M.; Kagami, M.; Nishimura, K.; Aoki, T.; Matsuoka, N. Pharmacological characterization and gene expression profiling of an L5/L6 spinal nerve ligation model for neuropathic pain in mice. *Neuroscience* **2008**, *153*, 492-500.

287. Wantuch, C.; Piesla, M.; Leventhal, L. Pharmacological validation of a model of cystitis pain in the mouse. *Neurosci. Lett.* **2007**, *421*, 250-252.
288. Jones, C.K.; Peters, S.C.; Shannon, H.E. Synergistic interactions between the dual serotonergic, noradrenergic reuptake inhibitor duloxetine and the non-steroidal anti-inflammatory drug ibuprofen in inflammatory pain in rodents. *Eur. J. Pain* **2007**, *11*, 208-215.
289. Jones, C.K.; Peters, S.C.; Shannon, H.E. Efficacy of duloxetine, a potent and balanced serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitor, in inflammatory and acute pain models in rodents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *312*, 726-732.
290. Bardin, L.; Gregoire, S.; Aliaga, M.; Malfetes, N.; Vitton, O.; Ladure, P.; Newman-Tancredi, A.; Depoortere, R. Comparison of milnacipran, duloxetine and pregabalin in the formalin pain test and in a model of stress-induced ultrasonic vocalizations in rats. *Neurosci. Res.* **2010**, *66*, 135-140.
291. Chandran, P.; Pai, M.; Blomme, E.A.; Hsieh, G.C.; Decker, M.W.; Honore, P. Pharmacological modulation of movement-evoked pain in a rat model of osteoarthritis. *Eur. J. Pharmacol.* **2009**, *613*, 39-45.
292. Munro, G. Pharmacological assessment of the rat formalin test utilizing the clinically used analgesic drugs gabapentin, lamotrigine, morphine, duloxetine, tramadol and ibuprofen: influence of low and high formalin concentrations. *Eur. J. Pharmacol.* **2009**, *605*, 95-102.
293. Iyengar, S.; Webster, A.A.; Hemrick-Luecke, S.K.; Xu, J.Y.; Simmons, R.M. Efficacy of duloxetine, a potent and balanced serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor in persistent pain models in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2004**, *311*, 576-584.
294. Thibault, K.; Calvino, B.; Pezet, S. Characterisation of sensory abnormalities observed in an animal model of multiple sclerosis: A behavioural and pharmacological study. *Eur. J. Pain* **2010**, doi:10.1016/j.ejpain.2010.07.010.
295. Guo, W.; Wang, H.; Zou, S.; Wei, F.; Dubner, R.; Ren, K. Long lasting pain hypersensitivity following ligation of the tendon of the masseter muscle in rats: a model of myogenic orofacial pain. *Mol. Pain* **2010**, *6*, 40.
296. Suzuki, T.; Ueta, K.; Tamagaki, S.; Mashimo, T. Antiallodynic and antihyperalgesic effect of milnacipran in mice with spinal nerve ligation. *Anesth. Analg.* **2008**, *106*, 1309-1315.
297. Aoki, M.; Tsuji, M.; Takeda, H.; Harada, Y.; Nohara, J.; Matsumiya, T.; Chiba, H. Antidepressants enhance the antinociceptive effects of carbamazepine in the acetic acid-induced writhing test in mice. *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, *550*, 78-83.
298. Obata, H.; Kimura, M.; Nakajima, K.; Tobe, M.; Nishikawa, K.; Saito, S. Monoamine-dependent, opioid-independent antihypersensitivity effects of intrathecally administered milnacipran, a serotonin noradrenaline reuptake inhibitor, in a postoperative pain model in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2010**, *334*, 1059-1065.
299. Takeda, R.; Watanabe, Y.; Ikeda, T.; Abe, H.; Ebihara, K.; Matsuo, H.; Nonaka, H.; Hashiguchi, H.; Nishimori, T.; Ishida, Y. Analgesic effect of milnacipran is associated with c-Fos expression in the anterior cingulate cortex in the rat neuropathic pain model. *Neurosci. Res.* **2009**, *64*, 380-384.
300. Kim, S.H.; Song, J.; Mun, H.; Park, K.U. Effect of the combined use of tramadol and milnacipran on pain threshold in an animal model of fibromyalgia. *Korean J. Int. Med.* **2009**, *24*, 139-142.

301. Onal, A.; Parlar, A.; Ulker, S. Milnacipran attenuates hyperalgesia and potentiates antihyperalgesic effect of tramadol in rats with mononeuropathic pain. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2007**, *88*, 171-178.
302. Shin, S.W.; Eisenach, J.C.; Rao, S.G.; Tong, C. The monoamine reuptake inhibitor milnacipran does not affect nociception to acute visceral distension in rats. *Anesth. Analg.* **2004**, *98*, 1365-1369.
303. Berrocoso, E.; Mico, J.A. Role of serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the antidepressant-like effect and the antinociceptive effect of venlafaxine in mice. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2009**, *12*, 61-71.
304. Yaba, G.; Sezer, Z.; Tekol, Y. Interaction between venlafaxine and caffeine on antinociception in mice. *Pharmazie* **2006**, *61*, 60-62.
305. Schreiber, S.; Bleich, A.; Pick, C.G. Venlafaxine and mirtazapine: different mechanisms of antidepressant action, common opioid-mediated antinociceptive effects--a possible opioid involvement in severe depression? *J. Mol. Neurosci.* **2002**, *18*, 143-149.
306. Schreiber, S.; Backer, M.M.; Pick, C.G. The antinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through opioid and adrenergic mechanisms. *Neurosci. Lett.* **1999**, *273*, 85-88.
307. Aricioglu, F.; Buldanlioglu, U.; Salanturoglu, G.; Ozyalcin, N.S. Evaluation of antinociceptive and anti-inflammatory effects of venlafaxine in the rat. *Agri* **2005**, *17*, 41-46.
308. Marchand, F.; Alloui, A.; Pelissier, T.; Hernandez, A.; Authier, N.; Alvarez, P.; Eschalier, A.; Ardid, D. Evidence for an antihyperalgesic effect of venlafaxine in vincristine-induced neuropathy in rat. *Brain Res.* **2003**, *980*, 117-120.
309. Ling, B.; Authier, N.; Balayssac, D.; Eschalier, A.; Coudore, F., Behavioral and pharmacological description of oxaliplatin-induced painful neuropathy in rat. *Pain* **2007**, *128*, 225-234.
310. Uyar, M.; Onal, A.; Dogru, A.; Soykan, N. The antinociceptive effect of tramadol-venlafaxine combination on the paw withdrawal threshold in a rat model of neuropathic pain. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* **2003**, *25*, 361-365.
311. Gultekin, H.; Ahmedov, V. Role of the opioidergic system and nitric oxide in the analgesic effect of venlafaxine. *Yakugaku Zasshi* **2006**, *126*, 117-121.
312. Rode, F.; Brolos, T.; Blackburn-Munro, G.; Bjerrum, O.J. Venlafaxine compromises the antinociceptive actions of gabapentin in rat models of neuropathic and persistent pain. *Psychopharmacology (Berl)* **2006**, *187*, 364-375.
313. Bonnefont, J.; Chapuy, E.; Clottes, E.; Alloui, A.; Eschalier, A. Spinal 5-HT<sub>1A</sub> receptors differentially influence nociceptive processing according to the nature of the noxious stimulus in rats: effect of WAY-100635 on the antinociceptive activities of paracetamol, venlafaxine and 5-HT. *Pain* **2005**, *114*, 482-490.
314. Hernandez, A.; Constandil, L.; Laurido, C.; Pelissier, T.; Marchand, F.; Ardid, D.; Alloui, A.; Eschalier, A.; Soto-Moyano, R. Venlafaxine-induced depression of wind-up activity in mononeuropathic rats is potentiated by inhibition of brain 5-HT<sub>1A</sub> receptor expression *in vivo*. *Int. J. Neurosci.* **2004**, *114*, 229-242.
315. Lang, E.; Hord, A.H.; Denson, D. Venlafaxine hydrochloride (Effexor) relieves thermal hyperalgesia in rats with an experimental mononeuropathy. *Pain* **1996**, *68*, 151-155.
316. Gilbert, A.K.; Franklin, K.B. Characterization of the analgesic properties of nomifensine in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2001**, *68*, 783-787.

317. Rigal, F.; Eschalier, A.; Devoize, J.L.; Pechadre, J.C. Activities of five antidepressants in a behavioral pain test in rats. *Life Sci.* **1983**, *32*, 2965-2971.
318. Gonzalez, J.P.; Sewell, R.D.; Spencer, P.S. Dopaminergic involvement in the hyperalgesic effect of nomifensine. *Life Sci.* **1981**, *28*, 951-956.
319. Gonzalez, J.P.; Sewell, R.D.; Spencer, P.S. Antinociceptive activity of opiates in the presence of the antidepressant agent nomifensine. *Neuropharmacology* **1980**, *19*, 613-618.
320. Basile, A.S.; Janowsky, A.; Golembiowska, K.; Kowalska, M.; Tam, E.; Benveniste, M.; Popik, P.; Nikiforuk, A.; Krawczyk, M.; Nowak, G.; Krieter, P.A.; Lippa, A.S.; Skolnick, P.; Koustova, E. Characterization of the antinociceptive actions of bicifadine in models of acute, persistent, and chronic pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, *321*, 1208-1225.
321. Mork, A.; Kreilgaard, M.; Sanchez, C. The R-enantiomer of citalopram counteracts escitalopram-induced increase in extracellular 5-HT in the frontal cortex of freely moving rats. *Neuropharmacology* **2003**, *45*, 167-173.
322. Sanchez, C.; Gruca, P.; Bien, E.; Papp, M. R-citalopram counteracts the effect of escitalopram in a rat conditioned fear stress model of anxiety. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2003**, *75*, 903-907.
323. McCarson, K.E.; Duric, V.; Reisman, S.A.; Winter, M.; Enna, S.J. GABA(B) receptor function and subunit expression in the rat spinal cord as indicators of stress and the antinociceptive response to antidepressants. *Brain Res.* **2006**, *1068*, 109-117.
324. Gray, E. Linking chronic pain and depression. *Nurs. Stand.* **2001**, *15*, 33-36.
325. Bohn, L.M.; Xu, F.; Gainetdinov, R.R.; Caron, M.G. Potentiated opioid analgesia in norepinephrine transporter knock-out mice. *J. Neurosci.* **2000**, *20*, 9040-9045.
326. Jasmin, L.; Tien, D.; Janni, G.; Ohara, P.T. Is noradrenaline a significant factor in the analgesic effect of antidepressants? *Pain* **2003**, *106*, 3-8.
327. Kehl, L.J.; Wilcox, G.L. Anti-nociceptive effect of tricyclic anti-depressants following intrathecal administration. *Anesth. Prog.* **1984**, *31*, 82-84.
328. Kellstein, D.E.; Malseed, R.T.; Goldstein, F.J. Contrasting effects of acute vs. chronic tricyclic antidepressant treatment on central morphine analgesia. *Pain* **1984**, *20*, 323-334.
329. Goldstein, F.J.; Mojaverian, P.; Ossipov, M.H.; Swanson, B.N. Elevation in analgetic effect and plasma levels of morphine by desipramine in rats. *Pain* **1982**, *14*, 279-282.
330. Nielsen, C.K.; Lewis, R.J.; Alewood, D.; Drinkwater, R.; Palant, E.; Patterson, M.; Yaksh, T.L.; McCumber, D.; Smith, M.T. Anti-allodynic efficacy of the chi-conopeptide, Xen2174, in rats with neuropathic pain. *Pain* **2005**, *118*, 112-124.
331. Whiteside, G.T.; Dwyer, J.M.; Harrison, J.E.; Beyer, C.E.; Cummons, T.; Manzano, L.; Mark, L.; Johnston, G.H.; Strassle, B.W.; Adedoyin, A.; *et al.* WAY-318068: a novel, potent and selective noradrenaline re-uptake inhibitor with activity in rodent models of pain and depression. *Br. J. Pharmacol.* **2010**, *160*, 1105-1118.
332. Marchand, F.; Alloui, A.; Chapuy, E.; Jourdan, D.; Pelissier, T.; Ardid, D.; Hernandez, A.; Eschalier, A. Evidence for a monoamine mediated, opioid-independent, antihyperalgesic effect of venlafaxine, a non-tricyclic antidepressant, in a neurogenic pain model in rats. *Pain* **2003**, *103*, 229-235.
333. Marchand, F.; Alloui, A.; Chapuy, E.; Hernandez, A.; Pelissier, T.; Ardid, D.; Eschalier, A. The antihyperalgesic effect of venlafaxine in diabetic rats does not involve the opioid system. *Neurosci. Lett.* **2003**, *342*, 105-108.

334. Fishbain, D.A.; Cutler, R.; Rosomoff, H.L.; Rosomoff, R.S. Evidence-based data from animal and human experimental studies on pain relief with antidepressants: a structured review. *Pain Med.* **2000**, *1*, 310-316.
335. Gatch, M.B.; Negus, S.S.; Mello, N.K. Antinociceptive effects of monoamine reuptake inhibitors administered alone or in combination with mu opioid agonists in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* **1998**, *135*, 99-106.
336. Rogers, L.W.; Giordano, J. Effects of systemically administered monoamine reuptake blocking agents on patterns of buspirone-induced analgesia in rats. *Life Sci.* **1990**, *47*, 961-969.
337. Burkey, A.R.; Carstens, E.; Jasmin, L. Dopamine reuptake inhibition in the rostral agranular insular cortex produces antinociception. *J. Neurosci.* **1999**, *19*, 4169-4179.
338. Wong, E.H.; Sonders, M.S.; Amara, S.G.; Tinholt, P.M.; Piercey, M.F.; Hoffmann, W.P.; Hyslop, D.K.; Franklin, S.; Porsolt, R.D.; Bonsignori, A.; Carfagna, N.; McArthur, R.A. Reboxetine: a pharmacologically potent, selective, and specific norepinephrine reuptake inhibitor. *Biol. Psychiatry* **2000**, *47*, 818-829.
339. Miller, D.K.; Wong, E.H.; Chesnut, M.D.; Dvoskin, L.P. Reboxetine: functional inhibition of monoamine transporters and nicotinic acetylcholine receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2002**, *302*, 687-695.
340. Hajos, M.; Fleishaker, J.C.; Filipiak-Reisner, J.K.; Brown, M.T.; Wong, E.H. The selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant reboxetine: pharmacological and clinical profile. *CNS Drug Rev.* **2004**, *10*, 23-44.
341. Wood, P.B. Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert. Rev. Neurother.* **2008**, *8*, 781-797.
342. Pelissier, T.; Laurido, C.; Hernandez, A.; Constandil, L.; Eschaliier, A. Biphasic effect of apomorphine on rat nociception and effect of dopamine D2 receptor antagonists. *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, *546*, 40-47.
343. Taylor, B.K.; Joshi, C.; Uppal, H. Stimulation of dopamine D2 receptors in the nucleus accumbens inhibits inflammatory pain. *Brain Res.* **2003**, *987*, 135-143.
344. Aimone, L.D.; Jones, S.L.; Gebhart, G.F. Stimulation-produced descending inhibition from the periaqueductal gray and nucleus raphe magnus in the rat: mediation by spinal monoamines but not opioids. *Pain* **1987**, *31*, 123-136.
345. Pastoriza, L.N.; Morrow, T.J.; Casey, K.L. Medial frontal cortex lesions selectively attenuate the hot plate response: possible nocifensive apraxia in the rat. *Pain* **1996**, *64*, 11-17.
346. Jensen, T.S.; Schroder, H.D.; Smith, D.F. The role of spinal pathways in dopamine mediated alteration in the tail-flick reflex in rats. *Neuropharmacology* **1984**, *23*, 149-153.
347. Barasi, S.; Duggal, K.N. The effect of local and systemic application of dopaminergic agents on tail flick latency in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* **1985**, *117*, 287-294.
348. Gao, X.; Zhang, Y.; Wu, G. Effects of dopaminergic agents on carrageenan hyperalgesia after intrathecal administration to rats. *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, *418*, 73-77.
349. Tamae, A.; Nakatsuka, T.; Koga, K.; Kato, G.; Furue, H.; Katafuchi, T.; Yoshimura, M. Direct inhibition of substantia gelatinosa neurons in the rat spinal cord by activation of dopamine D2-like receptors. *J. Physiol.* **2005**, *568*, 243-253.



350. Munro, G. Dopamine D(1) and D(2) receptor agonism enhances antinociception mediated by the serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine in the rat formalin test. *Eur. J. Pharmacol.* **2007**, *575*, 66-74.
351. Rosland, J.H.; Hole, K. The effect of nefopam and its enantiomers on the uptake of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and dopamine in crude rat brain synaptosomal preparations. *J. Pharm. Pharmacol.* **1990**, *42*, 437-438.
352. Esposito, E.; Romandini, S.; Merlo-Pich, E.; Mennini, T.; Samanin, R. Evidence of the involvement of dopamine in the analgesic effect of nefopam. *Eur. J. Pharmacol.* **1986**, *128*, 157-164.
353. Girard, P.; Coppe, M.C.; Verniers, D.; Pansart, Y.; Gillardin, J.M. Role of catecholamines and serotonin receptor subtypes in nefopam-induced antinociception. *Pharmacol. Res.* **2006**, *54*, 195-202.
354. Munro, G.; Baek, C.A.; Erichsen, H.K.; Nielsen, A.N.; Nielsen, E.O.; Scheel-Kruger, J.; Weikop, P.; Peters, D. The novel compound (+/-)-1-[10-((E)-3-Phenyl-allyl)-3,10-diaza-bicyclo[4.3.1]dec-3-yl]-propan -1-one (NS7051) attenuates nociceptive transmission in animal models of experimental pain; a pharmacological comparison with the combined mu-opioid receptor agonist and monoamine reuptake inhibitor tramadol. *Neuropharmacology* **2008**, *54*, 331-343.
355. Efficacy and safety of bicifadine in the treatment of chronic low back pain. (January)
356. long-term safety study of bicifadine for the treatment of chronic low back pain. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00281645>, accessed on 26 January 2011.
357. Double Blind RCT of Bicifadine SR in outpatients with chronic neuropathic pain associated with diabetes. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00553592>, accessed on 26 January 2011.
358. A 52-week study of bicifadine in patients with chronic neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy. (Jun, 29)
359. Hill, R. NK1 (substance P) receptor antagonists--why are they not analgesic in humans? *Trends Pharmacol. Sci.* **2000**, *21*, 244-246.
360. Mao, J. Translational pain research: achievements and challenges. *J. Pain* **2009**, *10*, 1001-1011.
361. Mao, J. Translational pain research: bridging the gap between basic and clinical research. *Pain* **2002**, *97*, 183-187.
362. Villanueva, L. Is there a gap between preclinical and clinical studies of analgesia? *Trends Pharmacol. Sci.* **2000**, *21*, 461-462; author reply 465.
363. Langford, D.J.; Bailey, A.L.; Chanda, M.L.; Clarke, S.E.; Drummond, T.E.; Echols, S.; Glick, S.; Ingrao, J.; Klassen-Ross, T.; Lacroix-Fralish, M.L.; *et al.* Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nat. Methods* **2010**, *7*, 447-449.
364. Chesler, E.J.; Wilson, S.G.; Lariviere, W.R.; Rodriguez-Zas, S.L.; Mogil, J.S. Identification and ranking of genetic and laboratory environment factors influencing a behavioral trait, thermal nociception, via computational analysis of a large data archive. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2002**, *26*, 907-923.
365. Mogil, J.S.; Davis, K.D.; Derbyshire, S.W. The necessity of animal models in pain research. *Pain* **2010**, *151*, 12-17.
366. Rice, A.S.; Cimino-Brown, D.; Eisenach, J.C.; Kontinen, V.K.; Lacroix-Fralish, M.L.; Machin, I.; Mogil, J.S.; Stohr, T. Animal models and the prediction of efficacy in clinical trials of analgesic drugs: a critical appraisal and call for uniform reporting standards. *Pain* **2008**, *139*, 243-247.

367. Lepine, J.P.; Briley, M. The epidemiology of pain in depression. *Hum. Psychopharmacol.* **2004**, *19* (Suppl. 1), S3-S7.
368. Ansari, A. The efficacy of newer antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of current literature. *Harv. Rev. Psychiatry* **2000**, *7*, 257-277.
369. Max, M.B.; Lynch, S.A.; Muir, J.; Shoaf, S.E.; Smoller, B.; Dubner, R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N. Engl. J. Med.* **1992**, *326*, 1250-1256.
370. Staiger, T.O.; Gaster, B.; Sullivan, M.D.; Deyo, R.A. Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* **2003**, *28*, 2540-2545.
371. Max, M.B. Treatment of post-herpetic neuralgia: antidepressants. *Ann. Neurol.* **1994**, *35*, S50-53.
372. Anderberg, U.M.; Marteinsdottir, I.; von Knorring, L. Citalopram in patients with fibromyalgia--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur. J. Pain* **2000**, *4*, 27-35.
373. Fishbain, D. Evidence-based data on pain relief with antidepressants. *Ann. Med.* **2000**, *32*, 305-316.
374. Entsuah, R.; Gao, B. Global benefit-risk evaluation of antidepressant action: Comparison of pooled data for venlafaxine, SSRIs, and placebo. *CNS Spectr.* **2002**, *7*, 882-888.
375. Sindrup, S.H.; Jensen, T.S. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* **1999**, *83*, 389-400.
376. Dworkin, R.H.; O'Connor, A.B.; Backonja, M.; Farrar, J.T.; Finnerup, N.B.; Jensen, T.S.; Kalso, E.A.; Loeser, J.D.; Miaskowski, C.; Nurmikko, T.J.; Portenoy, R.K.; Rice, A.S.; Stacey, B.R.; Treede, R.D.; Turk, D.C.; Wallace, M.S. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* **2007**, *132*, 237-251.
377. Lunn, M. P.; Hughes, R. A.; Wiffen, P. J., Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2009**, CD007115.
378. Davidson, J.R.; France, R.D. Bupropion in chronic low back pain. *J. Clin. Psychiatry* **1994**, *55*, 362.
379. Semenchuk, M.R.; Davis, B. Efficacy of sustained-release bupropion in neuropathic pain: an open-label study. *Clin. J. Pain* **2000**, *16*, 6-11.
380. Semenchuk, M.R.; Sherman, S.; Davis, B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* **2001**, *57*, 1583-1588.
381. Papakostas, G.I. The efficacy, tolerability, and safety of contemporary antidepressants. *J. Clin. Psychiatry* **2010**, *71* (Suppl. E1), e03.
382. Schatzberg, A.F. Safety and tolerability of antidepressants: weighing the impact on treatment decisions. *J. Clin. Psychiatry* **2007**, *68* (Suppl. 8), 26-34.
383. Gitlin, M.J.; Suri, R.; Altshuler, L.; Zuckerbrow-Miller, J.; Fairbanks, L. Bupropion-sustained release as a treatment for SSRI-induced sexual side effects. *J. Sex Marital. Ther.* **2002**, *28*, 131-138.
384. Zisook, S.; Rush, A.J.; Haight, B.R.; Clines, D.C.; Rockett, C.B. Use of bupropion in combination with serotonin reuptake inhibitors. *Biol. Psychiatry* **2006**, *59*, 203-210.
385. Safarinejad, M.R. The effects of the adjunctive bupropion on male sexual dysfunction induced by a selective serotonin reuptake inhibitor: a double-blind placebo-controlled and randomized study. *BJU Int.* **2010**, *106*, 840-847.
386. Fukui, H.; Murai, T. Severe weight gain induced by combination treatment with risperidone and paroxetine. *Clin. Neuropharmacol.* **2002**, *25*, 269-271.

387. Dording, C.M.; Mischoulon, D.; Petersen, T.J.; Kornbluh, R.; Gordon, J.; Nierenberg, A.A.; Rosenbaum, J.E.; Fava, M. The pharmacologic management of SSRI-induced side effects: a survey of psychiatrists. *Ann. Clin. Psychiatry* **2002**, *14*, 143-147.
388. Volkow, N.D. What do we know about drug addiction? *Am. J. Psychiatry* **2005**, *162*, 1401-1402.
389. Rothman, R.B. High affinity dopamine reuptake inhibitors as potential cocaine antagonists: a strategy for drug development. *Life Sci.* **1990**, *46*, PL17-PL21.
390. Beer, B.; Stark, J.; Krieter, P.; Czobor, P.; Beer, G.; Lippa, A.; Skolnick, P. DOV 216,303, a "triple" reuptake inhibitor: safety, tolerability, and pharmacokinetic profile. *J. Clin. Pharmacol.* **2004**, *44*, 1360-1367.
391. Rascol, O.; Poewe, W.; Lees, A.; Aristin, M.; Salin, L.; Juhel, N.; Waldhauser, L.; Schindler, T. Tesofensine (NS 2330), a monoamine reuptake inhibitor, in patients with advanced Parkinson disease and motor fluctuations: the ADVANS Study. *Arch. Neurol.* **2008**, *65*, 577-583.
392. Hauser, R.A.; Salin, L.; Juhel, N.; Konyago, V.L. Randomized trial of the triple monoamine reuptake inhibitor NS 2330 (tesofensine) in early Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **2007**, *22*, 359-365.

© 2011 by the authors; licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution license (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>).

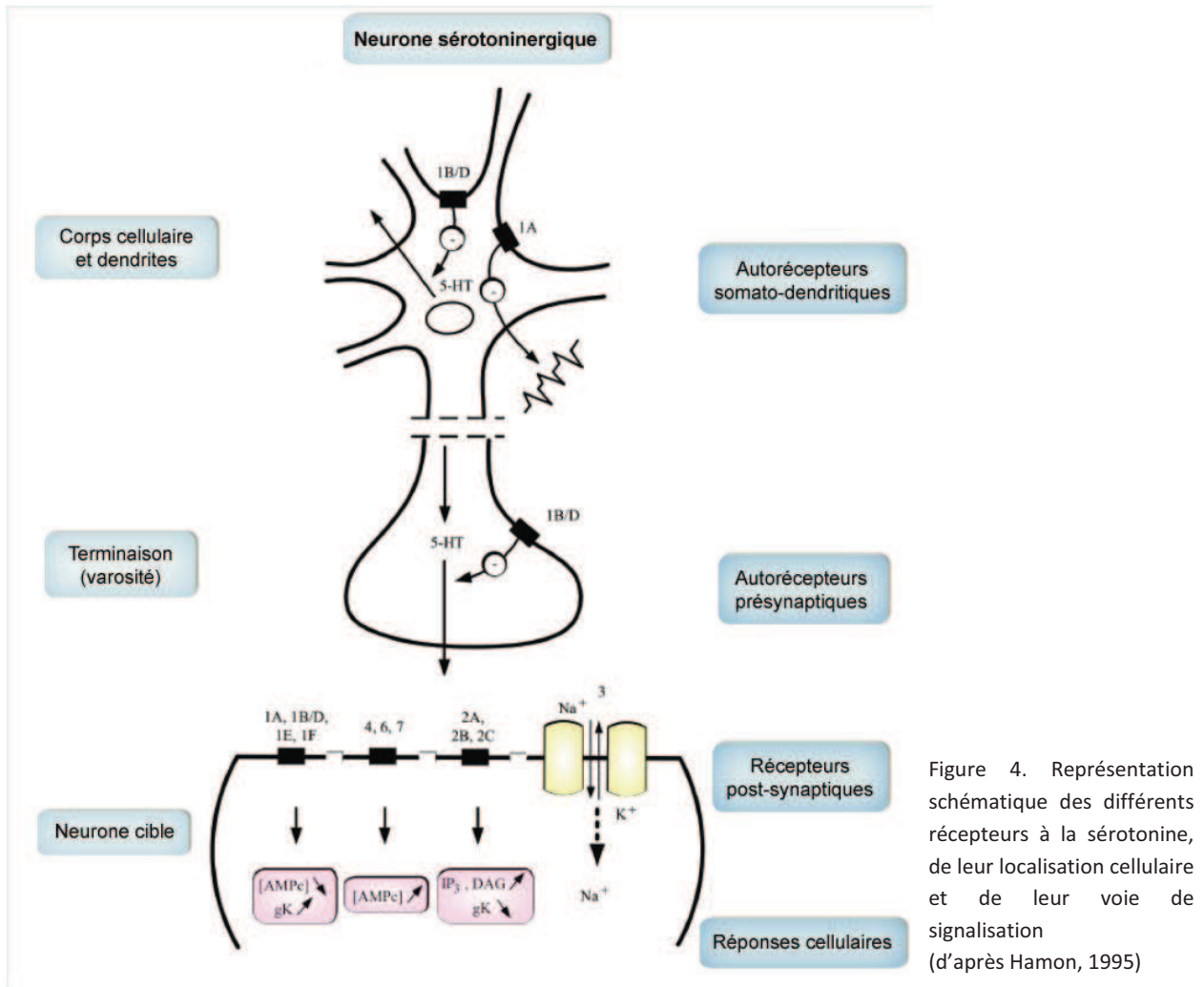
## II. Implication des systèmes monoaminergiques dans la modulation de l'information nociceptive

Dans la revue précédente, nous nous sommes concentrés sur les substances inhibitrices de la recapture des monoamines. De manière générale, il faut considérer ces substances comme des agonistes « indirects » dans ce sens qu'ils entraînent une augmentation des concentrations de monoamines dans l'espace extracellulaire. Il convient cependant de connaître l'effet de l'activation des récepteurs des monoamines pour comprendre l'effet (ou l'absence d'effet) des antidépresseurs monoaminergiques sur la douleur et l'analgésie. Par ailleurs, une meilleure connaissance de l'influence de ces récepteurs devrait permettre de développer de nouveaux composés présentant une action plus spécifique.

### 1. Le rôle complexe du système sérotoninergique dans la douleur

L'implication de la sérotonine dans les processus douloureux est complexe car il est attribué des propriétés à la fois pronociceptives et antalgiques. Cette complexité est partiellement explicable par la variété des sous-types de récepteurs identifiés et décrits pour cette monoamine. De plus, il faut prendre en compte le fait que les effets au niveau périphérique ne sont pas nécessairement identiques à ceux observés au niveau du système nerveux central, au sein desquels il faut dissocier propriétés spinales et supraspinales. Cette caractérisation fait l'objet d'une littérature abondante sur l'implication de la sérotonine au niveau spinal, notamment dans la précision des mécanismes de contrôles descendants de la douleur. Il existe peu de synthèse des effets supraspinaux.

Brièvement, la classification actuelle des récepteurs sérotoninergiques décrit une certaine hétérogénéité (Filip and Bader, 2009; Fink and Gothert, 2007). Hormis le récepteur 5-HT<sub>3</sub> qui appartient à la superfamille des récepteurs ionotropiques, tous les autres récepteurs font partie de la superfamille des récepteurs métabotropiques formés de 7 domaines transmembranaires et couplés aux protéines G. Cette nomenclature classe les seize sous-types de récepteurs sérotoninergiques en sept familles : 5-HT<sub>1</sub> (1A, 1B/1D, 1E, 1F) ; 5-HT<sub>2</sub> (2A, 2B, 2C) ; 5-HT<sub>3</sub> (3A, 3B, 3C), 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub> (5A, 5B), 5-HT<sub>6</sub> et 5-HT<sub>7</sub>. Notons que les sous types 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>1B/D</sub> sont situés non seulement sur les neurones post-synaptiques mais également sur la membrane des corps cellulaires des neurones sérotoninergiques présynaptiques, où ils jouent un rôle majeur de rétrocontrôle inhibiteur de l'activité électrique des neurones sérotoninergiques, sur la synthèse et la libération de 5-HT (Figure 4).



#### a. Rôle de la sérotonine dans les tissus périphérique.

La sérotonine endogène est relarguée à la suite d'une lésion tissulaire par les mastocytes, les plaquettes, les cellules endothéliales et les cellules entérochromaffines de l'intestin (Sommer, 2004). De nombreux sous-types de récepteurs ont été détectés au niveau périphérique. Ainsi, dans les ganglions de la racine dorsale, les ARNm des récepteurs 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT3, 5-HT4 et 5-HT7 ont été détectés sur tous les types de fibres nerveuses. De manière générale, il a été montré que le relargage de sérotonine suite à une lésion ou une inflammation tissulaire contribuerait à la sensibilisation périphérique par des mécanismes directs ou indirects (Bardin 2011).

b. Rôle de la sérotonine dans les contrôles descendants

Un nombre de constats anatomiques, électrophysiologiques et pharmacologiques ont déterminé qu'un axe PAG-RVM-Corne dorsale formait un circuit descendant, inhibant ou facilitant les processus sensoriels. Il a notamment été décrit dans la RVM l'existence de trois populations de neurones (Fields et al., 2006) :

- Les « on-cells » s'excitent en réponse à une stimulation douloureuse et augmentent la nociception. Ceci contribue à l'hypersensibilité associée à différents états douloureux.
- Les « off-cells » au contraire ont une activité électrique diminuée à la suite d'une stimulation douloureuse et semblent impliquées dans l'inhibition de l'activité neuronale spinale (Heinricher et al., 2001)
- Les cellules neutres ne semblent pas intervenir dans les processus physiologiques de douleur.

Historiquement, l'attention s'est concentrée sur la participation de la sérotonine dans les contrôles descendants inhibiteurs prenant leur origine dans les Noyaux du Raphé Magnus (NRM), au voisinage de la medulla rostro-ventral (RVM). En effet il a été montré que la stimulation de cette aire, par impulsions électrique ou agents pharmacologiques, induisaient un relargage de sérotonine couplé à une analgésie significative (Rivot et al., 1982). De nombreuses études de lésion par des neurotoxines spécifiques ou de modulations pharmacologiques confirment ces propriétés (Alloui et al., 1996 ; Bardin et al., 1997). Cependant, certaines études plus récentes ont montré que le relargage de sérotonine pouvait également entraîner une facilitation de l'information nociceptive, en fonction de l'état aigu ou chronique de la douleur (Kuner, 2010). En effet, après une lésion nerveuse, des mécanismes de plasticité se mettent en place au niveau de la RVM et de la moelle. Ces phénomènes induisent une facilitation de la douleur médiée par la sérotonine, notamment par l'intermédiaire des récepteur 5-HT<sub>3</sub> qui entraînent une hyperexcitabilité des neurones de la moelle épinière (Zeitz et al., 2002 – Rahman et al., 2006). Cette augmentation semble contribuer aux phénomènes de sensibilisation centrale et d'allodynie. Au contraire, dans les douleurs chroniques inflammatoires, l'influence inhibitrice de la sérotonine semble prévaloir (Wei et al., 2010 ; Zhao et al., 2007), suggérant que les activités du tronc cérébral et de la moelle diffèrent en fonction des conditions physiopathologiques. Il est important de noter que d'autres systèmes neurotransmetteurs sont colocalisés avec la sérotonine et que de nombreux récepteurs sont exprimés sur les neurones sérotoninergiques créant ainsi des interactions réciproques entre les différents systèmes.

## c. Famille des récepteurs 5-HT1

*Les récepteurs 5-HT1A*

Dans le système nerveux central, il existe une forte densité de récepteurs 5-HT1A dans les aires cérébrales riches en neurones sérotoninergiques, notamment dans les noyaux du raphé médian et dorsal. Dans ces noyaux, les récepteurs 5-HT1A se distribuent sur les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques ainsi qu'au niveau dendritique (Sotelo et al., 1990) où ils exercent une fonction d'autorécepteur (Aghajanian et al., 1990). Ainsi, ils régulent négativement l'activité neuronale sérotoninergique en inhibant l'activité électrique, puis la synthèse et la libération de 5-HT (Blier et Montigny, 1983).

Dans la partie terminale du neurone, ces récepteurs sont localisés au niveau post synaptique notamment dans les structures limbiques telles que l'hippocampe et les aires corticales. Ces récepteurs sont également retrouvés en forte concentration dans la corne dorsale de la moëlle épinière (pour revues Filip and Bader, 2009). Il existe un large débat sur l'influence de l'activation des récepteurs 5-HT1A, pré- ou post-synaptiques, sur les comportements douloureux. En effet, l'injection intrathécale de 8-OH-DPAT, agoniste sélectif, augmente les réponses des fibres A $\delta$  et C et diminue la latence de retrait de la queue dans le tail-flick traduisant une action facilitatrice (Zhang et al., 2001). En revanche, d'autres études plus récentes ont montré que l'injection intrathécale d'agonistes sélectifs induit une analgésie (Bardin et al., 2001, Nadeson et Goodchild, 2002, Jeong 2004). Par exemple, Perderson et Blackburn-munro (2006) ont montré que l'injection de 8-OH-DPAT diminue l'allodynie et l'hyperalgie mécanique induite chez des rats neuropathiques (CCI). Ces résultats sont en accord avec le soulagement de nombreux comportements douloureux de modèles animaux de douleur chronique par le F13640 (Colpaert et al., 2002). Le couplage négatif à l'Adényl cyclase des 5-HT1A est en accord avec les effets analgésiques spinaux.

Par ailleurs, il a été montré que l'activation des autorécepteurs par la sérotonine ou un agoniste spécifique entraîne une diminution du relargage de sérotonine au niveau terminal (Sprouse et Aghajanian, 1987) et que l'administration locale d'un antagoniste de récepteurs 5-HT1A (WAY-100635) dans la RVM, atténue l'hyper sensibilité mécanique de rats rendus neuropathiques (Wei et Pertovaara, 2006). Ces résultats suggèrent que l'activation des autorécepteurs 5-HT1A, diminuant le relargage de sérotonine au niveau médullaire, participe aux phénomènes de sensibilisation observés dans les douleurs neuropathiques. Enfin, il a été montré que l'administration de 8-OH-DPAT dans les noyaux parafasciculaires du thalamus, une aire recevant des afférences du faisceau spinothalamique ascendant et qui projette dans l'ACC, augmente la latence de vocalisation des rats recevant des chocs électriques sur la queue, tandis que le réflexe moteur n'était pas inhibé (Harte et al., 2005). Ces résultats suggèrent que les agonistes 5-HT1A peuvent inhiber de façon sélective la composante

affective de la douleur par leur action supraspinale. Ainsi l'injection de 8-OHDPAT atténue l'allodynie mécanique et la composante aversive dans un test d'évictement de la douleur de rats neuropathique (Pedersen et Blackburn-Munro, 2006). Plus récemment, il est décrit que l'injection systémique de F13640 diminuait les concentrations extracellulaires de 5-HT au niveau du Cortex préfrontal (PFC) mais augmentait l'activité électrophysiologique. Parallèlement, les concentrations de DA ont été augmentées, ce qui reflète une activation des 5-HT<sub>1A</sub> post-synaptiques (Llado-Pelfort et al., 2012). Ces résultats proposent que les effets antalgiques de l'administration systémique de cet agoniste fait intervenir les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> pré- et post-synaptiques au niveau du PFC

De manière intéressante, il a été montré que des souris KO pour le récepteur 5-HT<sub>1A</sub> présentent hypersensibilité dans le test de la plaque chaude par rapport aux souris témoins (Kayser et al., 2007). De plus, il est important de noter que l'exposition chronique à des agonistes directs ou indirect (inhibiteurs de recapture) des 5-HT<sub>1A</sub> entraînent une désensibilisation des autorécepteurs. Ce phénomène est notable au niveau des noyaux du raphé alors qu'il ne se produit pas au niveau post-synaptique, dans les aires de projection (Hamon et Bourgoïn, 1999). Cette désensibilisation a pour conséquence de diminuer l'action inhibitrice des autorécepteurs et de ne plus s'opposer à la synthèse/libération de sérotonine au niveau de la synapse, ce qui permettrait une action maximale des 5-HT<sub>1A</sub> post synaptiques, antalgiques (Lanfumey et Hamon, 2004) : les effets pronociceptifs des agonistes 5-HT<sub>1A</sub> seraient liés à leur action présynaptique, tandis que leur effet antalgique résulterait de leur action post synaptique (Colpaert et al., 2006a, b).

#### *Les récepteurs 5-HT<sub>1B</sub>*

De la même façon que les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, les récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> sont localisés sur les corps cellulaires des neurones pré- et post-synaptiques. Sur les neurones sérotoninergiques, les populations de récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> au niveau spinal sont principalement post-synaptiques.

Dans la mesure où ils sont couplés négativement à l'AC, il est probable qu'ils exercent une action inhibitrice sur l'information nociceptive. En effet, l'injection intrathécale d'un agoniste sélectif 1B (CGS-120661) diminue les comportements douloureux liés à l'injection de formaline chez le rat, tandis que l'injection d'un antagoniste (GR 55562) annule les effets antalgiques de la sérotonine dans ce même test (Jeong et al., 2004). De même, il a été montré que le sumatriptan, agoniste 5-HT<sub>1B/1D</sub>, inhibe le relargage spinal de médiateurs pro-algiques, comme la substance P et le CGRP. Ceci indique qu'une action des récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> sur les fibres primaires afférentes est mis en jeu dans l'action antalgique de la sérotonine au niveau spinal (Arviu et al., 1996).

Il existe de nombreux arguments en faveur de l'implication de ces récepteurs dans l'expression de l'analgésie produite par stimulation nociceptive au niveau des noyaux du raphé et de



l'analgésie induite par la morphine. Malgré une forte densité de récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> dans la PAG et les noyaux du tractus solitaire, il existe peu de données décrivant l'implication de ces récepteurs dans les contrôles inhibiteurs descendant de la douleur. Il a cependant été démontré sur coupes de PAG que la 5-HT et le sumatriptan diminuent les courants inhibiteurs post-synaptiques médiés par les neurones GABAergiques (Choi et al., 2012 - Jeong et al., 2008). Dans la même étude l'emploi d'un agoniste sélectif 5-HT<sub>1B</sub>, le CP93129, confirme cette activité annulée par l'ajout d'un antagoniste sélectif, le NAS 181. Ces mécanismes participent à l'analgésie produite par les morphiniques, notamment en levant l'effet inhibiteur que produit le GABA sur les contrôles inhibiteurs produits par la RVM (Fields et al., 2006). Une étude *in vivo* confirme que la microinjection de naratriptan, agoniste 1B/1D, dans la PAG ventrolatérale diminuait l'excitabilité de la dure mère et des fibres nociceptives A $\delta$  et C. Il a ainsi été proposé que l'activation des récepteur 5-HT<sub>1B</sub> de la vIPAG activait les contrôles inhibiteurs descendants (Bartsch et al., 2004). Ces résultats sont en faveur de l'implication des 5-HT<sub>1B</sub> dans l'effet antalgique des triptans observé dans le traitement de la migraine.

En plus d'une implication supraspinale dans la génèse des contrôles descendant, il a été rapporté que la 5-HT et le sumatriptan inhibait les courant excitateurs des neurones afférents médiés par le Glutamate au niveau de la PAG (Jeong et al., 2008), suggérant une inhibition de l'influx ascendant. Les souris KO pour le récepteur 5-HT<sub>1B</sub> présentent une augmentation de la sensibilité thermique et dans le test de la formaline (Kayser et al., 2007), ce qui suggère une forte influence antinociceptive de ces récepteurs.

#### *Les récepteurs 5-HT<sub>1D</sub>*

Les récepteurs 5-HT<sub>1D</sub> sont très proches des 5-HT<sub>1B</sub> en terme de structure, localisation, mécanismes de transduction et profil d'affinité pour les ligands (Barnes et Sharp, 1999). Il a également été démontré que les 5-HT<sub>1D</sub> forment des hétérodimères fonctionnels avec les 5-HT<sub>1B</sub> sur une même cellule (Xie et al., 2001). De plus, leurs effets ont surtout été étudiés dans des modèles de douleurs associés à la migraine, notamment par l'étude des substances pharmacologiques de la classe des triptans. Ces médicaments sont agonistes 5-HT<sub>1B</sub> et 1D mais peu d'études dissocient les activités propres de ces deux sous-types de récepteurs.

De la même façon que pour le 5-HT<sub>1B</sub>, la microinjection d'un agoniste 5-HT<sub>1D</sub> (L694247) inhibe les influx post-synaptiques inhibiteurs au niveau de la PAG (Jeong et al., 2008), ce qui suggère une implication dans la levée de l'inhibition des contrôles inhibiteurs descendants. Cette propriété semble particulièrement importante car la distribution des récepteurs 5-HT<sub>1D</sub> dans le système nerveux central est plus réduite que les récepteurs 5-HT<sub>1B</sub>. Ce constat fourni ainsi un outil pharmacologique sélectif pour le traitement des migraines et douleurs associées (Goadsby, 2005). En

revanche, l'inhibition des influx post-synaptiques inhibiteurs et excitateurs induits par les triptans est bloquée par un antagoniste 5-HT<sub>1B</sub> (le NAS 181), alors que l'antagoniste 5-HT<sub>1D</sub> utilisé (BRL 15572) n'a pas eu d'effets (Jeong et al., 2008). Ceci suggère que l'effet antalgique des triptans à ce niveau ne fait pas intervenir les 5-HT<sub>1D</sub>. A l'inverse, dans le test de douleur à la carragénine, les effets antalgiques du sumatriptan sont bloqués par l'antagoniste 5-HT<sub>1D</sub> (GR-127935) mais pas 5-HT<sub>1B</sub> (SB-224289) (Bingham et al., 2001), ce qui laisse penser que l'expression et l'implication des 5-HT<sub>1D</sub> est différente en fonction du type de douleur mise en jeu.

Il n'existe à ce jour, aucune étude ayant montré des effets antalgiques d'agonistes sélectifs 5-HT<sub>1D</sub> au niveau spinal (Jeong et al., 2012). Le GR 46611, agoniste sélectif 5-HT<sub>1D</sub> n'a pas montré d'effet antalgique dans le test à la formaline chez le rat après administration intrathécale (Jeong et al., 2004). L'injection intrathécale de PNU 109291 n'a pas eu d'effet sur test à la carragénine (Jeong et al., 2012), alors que ces récepteurs sont bien présents dans la moëlle (Castro et al., 1997). Phénomène intéressant, il a d'ailleurs été montré une augmentation de l'immunoréactivité des 5-HT<sub>1D</sub> dans la corne dorsale de la moëlle à la suite de stimulations mécaniques prolongées, dans des modèles de douleur inflammatoire et de douleur chronique induit par lésion nerveuse (Ahn et Basbaum 2006). Ces résultats suggèrent que l'action de ligand 5-HT<sub>1D</sub> ne pourrait être mise en évidence que dans des situations pathologiques.

Par ailleurs, l'administration systémique de sumatriptan et de zolmitriptan inhibent l'allodynie mécanique induite dans un modèle de douleur neuropathique trigeminal chez le rat (Kayser et al., 2002). Ces effets sont bloqués par l'administration du GR 127935, antagoniste 1B/1D. En revanche, dans la même étude, il n'a pas été retrouvé d'effet de ces triptans sur un modèle de douleur neuropathique périphérique par constriction nerveuse.

#### *Les récepteurs 5-HT<sub>1E</sub> et 5-HT<sub>1F</sub>*

De structure et profil d'affinité comparable au 5-HT<sub>1B</sub> (et donc 5-HT<sub>1D</sub>) en ce qui concerne les ligands, peu de données sont disponibles sur les rôles fonctionnels de ces sous types de récepteurs dans la douleur. En périphérie, une étude montre l'effet anti-inflammatoire d'agonistes 5-HT<sub>1E/1F</sub> et 5-HT<sub>1F</sub> sélectif (Granados-soto et al., 2010). Il n'existe à ce jour pas d'étude démontrant l'implication des 5-HT<sub>1F</sub> dans l'analgésie spinale (Jeong et al., 2012), cependant les triptans semblent affins pour ce sous-type de récepteurs. Une implication des récepteurs 5-HT<sub>1F</sub> dans l'efficacité de cette classe thérapeutique est donc envisageable. L'hypothèse préclinique sous tendant cette implication réside dans la colocalisation des 5-HT<sub>1F</sub> sur les neurones glutamatergiques et sur le trigeminal (Ramadan et al., 2003). Il a également été démontré qu'un agoniste 5-HT<sub>1F</sub> (LY344864)

diminuait l'expression de c-fos (marqueur d'excitabilité neuronale) induite par injection de capsaïcine au niveau des noyaux du trigéminial (Mitsikostas et al., 2002).

#### d. Famille des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>

Ces récepteurs sont positivement couplés à la Phospholipase C et ont une activité inhibitrice sur les courants potassiques, sous-tendant une activité excitatrice sur l'activité neuronale (Barnes et Sharp et al., 1999).

##### *Les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>*

Les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> sont fortement exprimés dans les ganglions de la racine dorsale chez l'homme et chez le rat (Fonseca et al., 2001). En revanche, leur expression semble faible dans la corne dorsale de la moelle (Doly et al., 2004). Il existe peu de données sur leur rôle au niveau spinal, notamment dans la douleur neuropathique, et elles sont contradictoires (Bardin, 2011). En effet, l'injection intrathécale de l'agoniste préférentiel 5-HT<sub>2A</sub> DOI est efficace sur l'allodynie mécanique et l'hyperalgie thermique des modèles de douleurs neuropathiques chez le rat (Obata et al., 2004 ; Sasaki et al., 2003). En revanche, l'injection intrathécale de ce même agoniste augmente les comportements douloureux induits par la formaline dans d'autres études (Kjorsvik et al., 2001). De plus, le DOI augmente les potentiels évoqués par stimulation nociceptive des fibres nociceptives C (Rahman et al., 2011). Des études plus récentes proposent de clarifier le rôle du 5-HT<sub>2A</sub> spinal dans un modèle de douleurs neuropathiques chimio-induites (antirétroviraux ou antinéoplasiques). En effet dans ces études, l'injection intrathécale d'un antagoniste 2A (le  $\alpha$ -phenyl-1-(2-phenylethyl)-4-piperidinemethanol) produit un effet antalgique dose-dépendant sur l'hyperalgie et l'allodynie mécanique (Van Steenwinckel et al., 2008 – Thibault et al., 2008). De plus, la ketansérine inhibe l'augmentation des potentiels évoqués par les stimulation nociceptives (Rahman et al., 2011). Il est donc prêté aux récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> une influence pro-algique à l'étage spinal.

Il semble y avoir une différence entre les actions des 5-HT<sub>2A</sub> spinaux et supraspinaux dans la nociception. En effet, il a été montré que l'injection intracérébroventriculaire de DOI inhibe l'augmentation d'expression de c-fos induite par le test à la formaline dans différentes aires du trigéminial, parallèlement à une diminution des comportements douloureux induits par une injection de formaline au niveau des muscles masseter (Okamoto et al., 2007). De plus, l'injection locale de ritansérine (antagoniste 5-HT<sub>2A</sub>/5-HT<sub>2C</sub>) dans le CA1 et le Gyrus denté diminue les comportements douloureux induits par la formaline (Soleimannejad et al., 2006). Ces résultats supportent l'hypothèse que l'hippocampe intervient dans l'intégration de l'information douloureuse, et que les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> y jouent un rôle. De plus, les souris KO pour le récepteur 5-HT<sub>2A</sub> présentent une

diminution des comportements douloureux induits par la formaline (Kayser et al., 2007), ce qui suggère une participation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> dans les douleurs inflammatoires.

#### *Récepteur 5-HT<sub>2B</sub>*

La proportion de 5-HT<sub>2B</sub> dans le système nerveux des rongeurs et de l'homme semble bien inférieure au 2A et 2C (Barnes et sharp, 1999). Peu de données sont disponibles sur l'implication de ce sous-type dans les processus douloureux. L'administration orale d'un antagoniste 5-HT<sub>2B</sub> (RS 127445) produit des effets antalgiques dans un modèle d'hypersensibilité viscérale (Ohashi-Doi et al., 2010). De plus, l'injection d'un agoniste sélectif (BW 723C86) augmente les potentiels évoqués des fibres C dans un modèle de rat neuropathique, sans effet chez les rats contrôles (Aira et al., 2010). Le constat opposé est fait lors de l'injection simultanée d'un antagoniste (SB 4741), ce qui suggère une influence pro-algique des 5-HT<sub>2B</sub> spinaux. Il semble que cette fonction soit identique au niveau supraspinal puisque l'injection intracérébroventriculaire d'un antagoniste (RS 127445) reverse la sensibilité d'un modèle de douleur viscérale chez le rat (O'Mahony et al., 2010). Les mécanismes restent à identifier. Une hypothèse récente propose que les récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> seraient situés sur les neurones 5-HTergiques des noyaux du raphé dorsal (DRN) où ils exerceraient un rôle d'autorécepteur excitateur (Diaz et al., 2011).

#### *Récepteur 5-HT<sub>2C</sub>*

La distribution de ces récepteurs dans la corne dorsale et les ganglions de la racine dorsale est compatible avec une influence pro-algique des 5-HT<sub>2C</sub> (Millan, 2002).

Peu d'informations sont disponibles sur l'implication des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> dans les processus douloureux mais il a été proposé qu'ils potentialisent les effets pro-nociceptifs des agonistes 5-HT<sub>1A</sub> dans la corne dorsale de la moëlle (Millan et al., 1997). Cependant l'injection intrathécale d'un autre agoniste 5-HT<sub>2C</sub>, le MK 212, diminue les comportements douloureux induits par la formaline (Jeong et al., 2004). Ces résultats sont en accord avec le fait que l'injection intrathécale d'agonistes 5-HT<sub>2C</sub> (mCPP – TFMPP) a des effets antiallo-dyniques chez le rat rendu neuropathique (Obata et al., 2004). De plus, l'injection i.t. de MK212, de RO 60-0175 ou de WAY-161503, trois agonistes sélectifs des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> diminuent significativement l'allodynie mécanique de rats ayant une neuropathie (Nakai et al., 2010). Dans ces études, l'injection intrathécale d'un antagoniste sélectif (RS 102221) atténue les effets antiallo-dyniques. Enfin, l'injection d'un autre agoniste 5-HT<sub>2C</sub>, le WAY 161503 diminue les potentiels évoqués par les fibres C spinales chez les rats neuropathiques (Aira et al. 2010), ce qui plaide pour une influence antalgique.

Au niveau supraspinal, il a été montré que la superfusion de ritanserine (antagoniste 5-HT<sub>2A/2C</sub>) dans l'hippocampe de rat diminue les comportements douloureux induits à la formaline (Soleimannejad et al., 2006). Par ailleurs, l'injection d'un antagoniste 5-HT<sub>2C</sub> (RS 102221) diminue les effets antalgiques du nefopam chez la souris dans les tests à la formaline (Girard et al., 2006) et l'injection intrathécale de mesulergine (antagoniste 5-HT<sub>2C</sub>) inhibe les propriétés antalgiques du paracétamol lors de la pression de la patte (Courade et al., 2001) ce qui illustrerait la participation des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> dans l'action antalgique de médicaments actuels.

#### e. Les récepteurs 5-HT<sub>3</sub>

Les 5-HT<sub>3</sub> se distinguent des autres récepteurs à la sérotonine car ils sont couplés à des canaux ioniques. Ils existent sous forme homodimérique 5-HT<sub>3A</sub> ou hétérodimérique 5-HT<sub>3A/3B</sub>. Des études d'immunohistochimie mettant en jeu des radioligand ont localisé ces récepteurs dans la corne dorsale de la moelle (Radja et al., 1991), notamment sur les fibres C, et dans les ganglions de la racine dorsale (Pierce et al., 1996). L'activation de ces récepteurs augmente l'activité de la phospholipase C, ce qui leur confère une influence facilitatrice sur l'excitabilité neuronale.

Ainsi, de nombreuses études décrivent que les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> ont une action nociceptive au niveau des fibres afférentes (Morales et al., 2002, Smith et al., 1997). Par exemple, l'injection intrathécale d'un agoniste (SR57227) induit une hypersensibilité à la douleur chez le rat, couplée à une hyperactivité gliale et une hyperexcitabilité neuronale (Gu et al., 2011). Cependant, ces récepteurs sont également localisés sur les interneurons inhibiteurs GABAergique (Paul et al., 2001) et enképhalinerigiques (Huang et al., 2008). Cette colocalisation pourrait expliquer les effets antalgiques spinaux rapportés à la suite d'injection intrathécale d'agonistes 5-HT<sub>3</sub> (Bardin et al., 2000, 1997). En effet, la perfusion d'un agoniste 5-HT<sub>3</sub> (SR 57227) dans la moelle induit une diminution des potentiels évoqués par les fibres chez les rats neuropathiques (Aira et al., 2010).

Au niveau supraspinal, une forte densité de 5-HT<sub>3</sub> existe dans les noyaux du tractus solitaire (Morales et al., 1998). Ainsi, il a été montré que l'antalgie provoquée par l'imipramine dans le test à la formaline chez le rat est inhibée par l'injection intracérébroventriculaire d'ondansétron (antagoniste 5HT<sub>3</sub>) (Yokogawa et al., 2002). De plus, l'antalgie provoquée par le M58996, agoniste 5-HT<sub>3</sub>, dans le test à la formaline chez le rat est inhibée par injection intracérébroventriculaire de tropisetron (antagoniste 5HT<sub>3</sub>) (Akada et al., 2006). Ces résultats suggèrent une influence analgésique de l'activation de ces récepteurs dans le cerveau. Le fait que l'administration i.v. d'ondosétron seul n'ait pas d'effet dans un modèle de douleur neuropathique périphérique (Tuveson et al., 2011) confirme l'absence d'implication de ces récepteurs dans les processus de sensibilisation.

#### f. Les récepteurs 5-HT4

Ces récepteurs sont retrouvés dans la corne dorsale de la moëlle et dans les ganglions de la racine dorsale (Espejo et Gil, 1998 ; Cardenas et al., 1997). Les récepteurs 5-HT4 sont couplés positivement à l'AC. Ils ont donc un effet excitateurs sur les neurones (Barnes et Sharp, 1999). En périphérie, il a été montré que l'injection locale d'un agoniste 5HT4 augmentait le nombre de comportements douloureux induit par la formaline (Godinez-Chaparro et al., 2011), effet complètement réversé par un prétraitement par un antagoniste sélectif. En revanche, il semble qu'au niveau intestinal, l'administration locale d'agoniste 5-HT4 atténue l'hypersensibilité viscérale dans un modèle de rat, de façon plus puissante que l'administration orale, ce qui est en faveur d'une action périphérique (Hoffman et al., 2012).

Au niveau spinal, ces récepteurs exerceraient une action pro-nociceptive sur les fibres primaires afférentes (Espejo et Gil, 1998). Il existerait d'ailleurs une synergie avec les récepteurs 5-HT3 dans cette fonction (Smith et al., 1999) mais certaines études publient un effet antinociceptif de l'injection intrathécale d'un agoniste 5HT4, et l'atténuation de l'effet antalgique de la sérotonine par un antagoniste 5HT4, dans le test à la formaline chez le rat (Jeong et al., 2004).

Au niveau supraspinal, les 5-HT4 sont exprimés dans la PAG, les noyaux du tractus solitaire et le noyau parabrachial, suggérant une interaction possible avec les contrôles descendants. Cependant cette propriété n'a pas été démontrée. De plus l'antalgie induite par injection intracérébroventriculaire d'agoniste 5-HT4 semble être indépendante de mécanismes monoaminergiques mais plutôt ciblée sur un renforcement des voie descendantes cholinergiques (Barnes et Sharp, 1999 ; Ghelardini et al., 1996).

#### g. Les récepteurs 5-HT5

Les récepteurs 5-HT5 ont été localisés dans la moelle épinière, notamment au niveau du nerf trigeminal ainsi que dans les ganglions de la racine dorsale (Oliver et al., 2000). Ces récepteurs seraient couplés soit positivement à l'AC, soit négativement ce qui rend l'interprétation de leur mécanisme de transduction difficile (Grailhe et al., 2001 – Francken et al., 2000). Cette analogie avec les 5-HT1A suggère qu'en fonction de leur localisation sur les interneurons inhibiteurs ou pro-nociceptifs, ils pourraient également mimer leur action anti- ou pro-nociceptive. Cependant, la participation des récepteurs 5-HT5 dans la douleur et l'analgésie n'est absolument pas décrite dans la littérature. Ce défaut de caractérisation peut s'expliquer par le fait qu'il n'existe pas de ligand 5HT5 à l'heure actuelle.

#### h. Les récepteurs 5-HT6

Les 5-HT6 sont positivement couplés à l'AC, ce qui suggère une influence facilitatrice de l'activité neuronale (Barnes et Sharp, 1999). On les retrouve dans la corne dorsale et dans les ganglions de la racine dorsale (Girard et al., 1996 ; Pierce et al., 1996). Cependant, ces récepteurs ne semblent pas se trouver sur les neurones monoaminergiques. A ce jour, les quelques ligands exogènes disponibles pour ces récepteurs n'ont pas été étudiés dans la douleur.

#### i. Les récepteurs 5-HT7

Ces récepteurs sont couplés positivement à l'AC, et sont présent « modestement » dans la corne dorsale de la moëlle. Il semblerait qu'ils soient localisés essentiellement dans les ganglions de la racine dorsale, au niveau de la partie terminale des fibres primaires afférentes (Terron et al., 2001). Il ne semble pas y avoir de ligand pharmacologique sélectif des 5-HT7, en revanche, leur profil d'affinité semble proche des 5-HT1A. Ceci permet d'envisager d'autres aspects dans l'action du 8-OHDPAT (Garraway et al., 2001). Ainsi, les propriétés pro-nociceptives du 8-OHDPAT au niveau périphérique pourraient être attribuées aux récepteurs 5-HT7 du fait de leur densité dans les ganglions de la racine dorsale et de leur couplage positif à l'AC (contrairement au 5-HT1A) (Bevan, 1999). Dans un premier temps, il a été envisagé une action pro-nociceptive dans la corne dorsale (Garraway et Hochman 2001). Cependant, les agonistes utilisés n'étaient pas sélectifs. Depuis, l'injection sous cutanée de plusieurs agonistes sélectifs a été décrite comme antalgique, de façon dose dépendante, dans l'allodynie mécanique induite par la capsaïcine. Cette propriété est bloquée par l'emploi d'antagonistes sélectifs 5-HT7 (Brenchat et al., 2009). De la même manière, Bourgoïn et al., (2008) ont montré que l'administration aigue de ces composés induit un effet antalgique prolongé dans un modèle de constriction nerveuse. De façon intéressante, l'emploi des antagonistes 5-HT7 seuls induit des effets pro-algiques dans des modèles de souris neuropathiques (Brenchat et al., 2010). Parallèlement, une augmentation de l'expression de ces récepteurs a été constatée chez les souris neuropathiques par rapport aux contrôles, suggérant une modification d'expression en conditions pathologiques, peut-être nécessaire pour démontrer des propriétés antalgiques des agonistes. Cependant, cette action antinociceptive est contradictoire avec une action directe sur les fibres afférentes primaires, compte tenu de leur couplage positif à l'AC. Il est proposé que cette action analgésique passe par un mécanisme GABAergique puisque ces récepteurs sont colocalisés sur des neurones GABAergique de la moelle (Brenchat et al., 2010).

L'administration systémique de E-57431, agoniste 5-HT7 diminue significativement de l'hypersensibilité mécanique dans un modèle de douleurs neuropathiques et dans les douleurs induites par la capsaïcine. En revanche sont administration dans la patte augmente le

comportements douloureux inflammatoires. Ces résultats proposent que l'activation des récepteurs 5-HT7 ait une influence antinociceptive au niveau centrale et pronociceptive en périphérie. L'activité antinociceptive centrale prédomine sur l'action périphérique lors de l'administration systémique (Brenchat et al, 2012). De plus, l'administration de E-55888 potentialiserait l'antalgie induite par la morphine (Brenchat et al., 2011).

## 2. Le rôle du système noradrénergique dans la douleur

Les effets de la noradrénaline sur la douleur ont essentiellement été étudiés dans la moelle épinière mais la modulation de l'information nociceptive au niveau supraspinal fait également intervenir cette monoamine (Pertovaara, 2006).

Dans le cerveau, il existe 7 groupes de cellules noradrénergiques (A1 – A7) qui correspondent à différentes aires cérébrales. Les récepteurs à la noradrénaline sont classiquement séparés en 2 groupes : les récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  adrénergiques. Il s'agit de récepteurs couplés aux protéines G. (Aantaa et al., 1995 – Ruffolo et al., 1994). Les adrénorécepteurs situés sur les neurones noradrénergiques sont qualifiés d'autorécepteurs. Ces autorécepteurs se trouvent au niveau somatodendritique et inhibent l'impulsion électrique, la synthèse et la libération de noradrénaline au niveau des terminaisons axonales. Les récepteurs adrénergiques situés sur des neurones non-noradrénergiques sont appelés hétérorécepteurs. La particularité de ces hétérorécepteurs est qu'en plus de l'action classique au niveau synaptique, ils participent à l'activation de neurones à distance des sites de libération de la noradrénaline, il s'agirait d'une transmission volumique (Fuxe et al., 2010 - Zoli et Agnati, 1996).

L'activité spontanée noradrénergique sur la douleur est modeste. C'est cependant en fonction du contexte que cette activité augmente et joue un rôle important. Elle semble principalement antalgique lors de stimuli douloureux aigus, dans le phénomène d'analgésie induite par le stress (Gjerstad et al., 2000) et dans les contrôles inhibiteurs descendants en cas de douleur persistante (Millan 2002). Une étude de microdialyse *in vivo* démontre qu'une stimulation douloureuse prolongée entraîne une libération de NA dans les noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus (Palkovits et al., 1999).

Dans cette partie, nous nous intéresserons à l'influence qu'exercent les récepteurs  $\alpha$  adrénergiques dans la modulation de la douleur, les récepteurs  $\beta$  étant principalement activés par l'adrénaline (Pertovaara, 2006).



a. Rôle de la noradrénaline sur la douleur dans les tissus périphériques.

Il est montré par quantification des ARNm que les fibres primaires afférentes possèdent plusieurs types d'adrénorécepteurs qui interviennent dans les propriétés périphériques de la noradrénaline. Les sous-types  $\alpha 1A$ ,  $\alpha 1B$  et  $\alpha 1D$  et  $\alpha 2A$  et  $\alpha 2C$  ont été identifiés dans les ganglions de la racine dorsale (Nicholson et al., 2005). L'injection de noradrénaline en sous-cutané chez des sujets sains n'entraîne pas de douleur, alors qu'il a été montré que l'administration de noradrénaline dans des tissus en condition d'inflammation ou de neuropathie est pro-nociceptive. Cet exemple illustre une variété de phénomènes de plasticité associés aux pathologies douloureuses qui ne permettent pas de conclure sur un rôle pro- ou antinociceptif exclusif de la noradrénaline en périphérie. Il existe ainsi des influences facilitatrices et inhibitrices du système noradrénergique périphérique sur la douleur ; la participation de chaque sous-type de récepteur à ces influences est débattue (Pertovaara, 2006).

b. Rôle de la noradrénaline dans les contrôles descendants

Les axones noradrénergiques descendants sont issus principalement des groupes A5, A6 et A7 (Kwiat et Basbaum, 1992), dans le tronc cérébral. Ces noyaux sont connectés avec d'autres structures cérébrales impliquées dans le contrôle de la douleur. Par exemple, ils reçoivent tous des projections issues de la PAG (Bajic et Proudfit, 1999). Ces arguments anatomiques sont en faveur du rôle de relais des voies noradrénergiques dans les contrôles descendants. Il existe un contact synaptique entre les neurones noradrénergiques et les neurones de la corne dorsale de la moelle (Doyle et Maxwell, 1991), mais il semble que les mécanismes de transmission volumique soient prépondérants dans la modulation noradrénergique des réponses sensorielles spinales (Rajaofetra et al., 1992). Il a été proposé que la noradrénaline diffuse de son site de libération jusqu'à un site d'action distant (Zoli et Agnati, 1990). De plus, il semble que les cellules gliales, et particulièrement les astrocytes, soient impliqués dans cette transmission volumique (Fuxe et al., 2010 ; Ridet et al., 1993).

Il existe de nombreuses preuves comportementales issues d'études pharmacologiques que la noradrénaline a une influence antalgique dans les contrôles descendants de la douleur. Par exemple, la clonidine et la tizanidine, agoniste  $\alpha$  adrénergiques, diminue de manière dose-dépendante les réponses à la distension rectale chez le rat. Cette action serait médiée en grande partie par les récepteurs  $\alpha 2$  spinaux (Danzebrink et Gebhart, 1990). De plus, les « on-cells » et les « off-cells » de la RVM sont innervés par des fibres nerveuses noradrénergiques, mais la noradrénaline et les composés noradrénergiques semblent avoir une influence sur l'activité des « on-cells », uniquement (Heinricher et al., 1988).

Le rôle de la noradrénaline dans le contrôle de la transmission douloureuse au niveau supraspinal reste peu étudié. La modulation de la douleur par la noradrénaline au niveau spinal est dépendante du type de récepteur impliqué.

### c. Famille des récepteurs $\alpha_1$ adrénergiques

Les récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$  sont couplés à la phospholipase C par l'intermédiaire d'une protéine Gq ou couplé directement à un canal  $Ca^{2+}$ , ce qui laisse supposer une activité excitatrice sur l'activité neuronale. Ces récepteurs sont largement distribués dans la moelle épinière (Nalepa et al., 2005 – Roudet et al., 1993), le thalamus et le cortex, mais faiblement dans la PAG (Day et al., 1997).

Il est montré que l'activation pharmacologique des récepteurs  $\alpha_1$  potentialise le réflexe de flexion chez le rat (Sakitama, 1993). De plus, l'administration systémique d'un agoniste  $\alpha_1$ , la phényléphrine, aggrave l'allodynie mécanique chez le rat neuropathique induit par injection de streptozotocine (Lee et al., 2000). Dans la même étude, cette potentialisation est annulée par un antagoniste  $\alpha_1$ , la prazosine. De plus, il est rapporté que l'administration intrathécale d'antagoniste  $\alpha_1$  atténue les comportements douloureux induit par la formaline (Nalepa et al., 2005). Ces résultats suggèrent ainsi que l'activation des récepteurs  $\alpha_1$  au niveau spinal a une influence pro-algique. Il est intéressant de noter que l'administration d'un antagoniste  $\alpha_1$  diminue les effets antinociceptifs de la morphine dans le tail-flick, tandis qu'il augmente l'antalgie dans le retrait de la patte au chaud. Les fibres afférentes de la queue et des pattes établissant le relais au niveau de segments différents dans la corne dorsale, il est proposé que l'influence des récepteurs  $\alpha_1$  spinaux sur la douleur dépende du segment spinal impliqué (Fang et Proudfit, 1998). La plupart des tests comportementaux ayant permis la mise en évidence de l'influence pro-algique de l'activation des récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$  au niveau spinal mesurent une modification de réponse motrice. Il est donc nécessaire de nuancer ces observations par le fait que l'activation des récepteurs  $\alpha_1$  facilite l'action des motoneurones spinaux, ce qui peut induire un biais dans la mesure de ces réponses (Wada et al., 1997).

Par ailleurs, il est montré sur coupe de moelle que la noradrénaline dépolarise les neurones GABAergiques de la lamina II. Cette action est reproduite par l'emploi de la phényléphrine, agoniste  $\alpha_1$ , et abolie par la prazosine (Gassner et al., 2009). Ceci suggère la présence de récepteur  $\alpha_1$  sur les interneurones inhibiteurs GABAergique et l'activation de ces récepteurs pourrait contribuer à l'influence antalgique de ces interneurones dans la moelle (Baba et al., 2000a et b).

Au niveau supraspinal, il est montré que l'injection intracérébroventriculaire de prazosine augmente l'activité antalgique de l'isoflurane (Kingery et al., 2002). De plus, l'injection de phényléphrine dans les noyaux réticulaires dorsaux potentialise l'hyperalgie et l'allodynie de rats rendus neuropathiques par lésion nerveuse, et diminue l'influence antalgique de l'inhibition de

libération de NA par oligonucléotide antisens dans cette aire (Martins et al., 2010). Ces résultats sont en faveur d'une influence pro algique des récepteurs  $\alpha_1$  dans les noyaux réticulés.

L'injection de phentolamine, un antagoniste  $\alpha_1$ , au niveau du raphé augmente les concentrations extracellulaires de NA et 5-HT dans la moelle (Sagen et proudfit, 1987). Ces résultats suggèrent une influence pro-algique des récepteurs  $\alpha_1$  au niveau du raphé magnus. En revanche, une étude plus récente démontre que la microinjection d'un antagoniste  $\alpha_1$  dans le raphé reverse l'antalgie spinale induite par injection d'agoniste des récepteurs opioïdiques  $\mu$  dans la PAG (Bie et al., 2003). Ces résultats suggèrent que les récepteurs  $\alpha_1$  du raphé ont un rôle de relais dans les contrôles descendants antalgique induits par les neurones opioïdiques du mésencéphale mais que ces résultats contradictoires peuvent être interprétés de deux manières :

- 1- Il est montré que le stress active des mécanismes  $\mu$ -dépendant dans la PAG (Bellgowan et Helmstetter, 1998). Le stress induit par l'expérimentation chez l'animal est différent d'un laboratoire à un autre, donc les effets modulateurs de la douleur induits par des composés noradrénergiques vont aussi être différent d'un laboratoire à un autre. En d'autres termes, les récepteurs adrénergiques de la RVM pourraient avoir une influence faible sur la douleur chez l'animal non stressé et activent une influence antalgique chez l'animal stressé (Pertovaara, 2006).
- 2- Les sous types de récepteurs  $\alpha_1$  impliqués sont différents.

Cependant, peu d'informations sont disponibles sur la participation de chaque sous-type dans l'activité des récepteurs  $\alpha_1$ , que ce soit au niveau spinal comme supraspinal.

#### *Récepteurs $\alpha_1A$ adrénergiques*

Il existe peu d'études pharmacologiques portant spécifiquement sur l'implication des récepteurs  $\alpha_1A$  au niveau du système nerveux central dans la douleur.

L'injection intrathécale d'un antagoniste sélectif  $\alpha_1A$  (WB4101) dans un modèle de douleur inflammatoire périphérique par injection d'huile de moutarde augmente la latence de retrait de la patte du rat. Ceci indique une influence pro-algique des récepteurs  $\alpha_1A$  spinaux dans la douleur inflammatoire (Jeong et Holden, 2009). En revanche, l'administration intrathécale de ce même antagoniste annule les effets antalgiques produit par stimulation électrique de l'hypothalamus latéral (Holden et al., 2001). Il est montré sur coupe de moelle épinière que la phényléphrine augmente les courants inhibiteurs post-synaptiques des neurones GABAergiques et que cet effet est aboli par un antagoniste sélectif  $\alpha_1A$  (WB4101) (Yuan et al., 2009).

Ces résultats suggèrent que l'activation des récepteurs  $\alpha 1A$  spinaux pourrait avoir deux influences :

- 1- une pro-algique sur le relais des fibres afférents primaires au niveau de la corne dorsale ;
- 2- une antalgique par potentialisation des effets antinociceptifs des interneurons GABAergiques inhibiteurs.

#### *Récepteurs $\alpha 1B$ et $\alpha 1D$ adrénergiques*

L'expression des ARNm des récepteurs  $\alpha 1B$  est importante dans la moelle épinière, le thalamus et le cortex et les récepteurs  $\alpha 1D$  dans la moelle, le thalamus et l'hippocampe (Day et al., 1997). Il n'existe pas d'étude pharmacologique caractérisant l'influence de ces sous-types sur la douleur, sans doute par manque d'outils. Une étude comportementale rapporte tout de même que des souris KO pour le sous-type  $\alpha 1D$  ont une plus longue latence de retrait de la queue dans le tail flick, et de léchage des pattes dans le test de la plaque chaude. En revanche, cette étude rapporte une latence de saut plus courte que pour les souris contrôles. Le comportement de léchage est décrit comme reflet d'un mécanisme spinal tandis que le saut serait une réponse intégrée au niveau supraspinal : ces résultats suggèrent une influence pro-algique des  $\alpha 1D$  dans la moelle et antalgique au niveau supraspinal (Harasawa et al., 2003). Cette hypothèse reste à confirmer.

#### d. Famille des récepteurs $\alpha 2$

Les récepteurs  $\alpha 2$  sont des récepteurs couplés négativement à l'AC, ce qui produit une influence inhibitrice sur l'excitabilité neuronale par suppression des courants calciques et potentialisation des courants potassiques (Kukkonen et al., 2001).

Il existe une littérature abondante sur les influences antalgiques des récepteurs  $\alpha 2$  adrénergiques. Ainsi, l'injection intrathécale de clonidine ou de tizanidine reverse l'hyperalgie thermique et mécanique chez rat rendu neuropathique par ligature de nerf sciatique (Kawamata et al., 2003). De plus, l'injection i.t. l'agoniste  $\alpha 2$  UK-14304 diminuait la sensibilité de rats diabétique (Chen et al., 2011). Dans la même étude, il est montré que ce composé inhibe la fréquence des courants excitateurs post-synaptiques des neurones glutamatergiques issus de la corne dorsale de rats diabétiques par des études de *patch-clamp*. Par ailleurs il est proposé les effets analgésiques de l'administration i.t. de dexmedetomidine soient potentialisés par l'administration de morphine, notamment par une augmentation de l'expression de tous les sous-types de récepteurs  $\alpha 2$  dans la corne dorsale de la moelle (Tamagaki et al., 2010).

Au niveau supraspinal, la stimulation des noyaux noradrénergiques entraîne une antinociception qui semble liée à la libération de NA dans la moelle épinière (Hentall et al., 2003). De plus, il est

montré que l'inhibition du NET diminue l'hypersensibilité postopératoire (Obata et al., 2005). Ces résultats suggèrent que la libération de NA en réponse aux stimuli douloureux joue un rôle important dans l'antinociception. Par ailleurs, la microinjection de clonidine dans l'amygdale diminue les comportements d'aversion conditionnée sans diminuer les contractions dans un modèle de douleurs viscérales chez le rat (Deyama et al., 2010). Ces résultats suggèrent que les récepteurs  $\alpha_2$  ont un rôle important dans la composante aversive de la douleur mais pas sur la composante sensorielle des douleurs viscérales. Parallèlement il est montré par *patchclamp* qu'un agoniste  $\alpha_2$  atténue les courants inhibiteurs post-synaptiques des neurones GABAergiques projetant sur les noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus (Li et al., 2005). Ces noyaux servant de relais dans les contrôles descendants, la libération spinale de NA induite par stimulation nociceptive modulerait l'influence de l'hypothalamus sur la douleur. De plus, le locus coeruleus joue un rôle important dans les influences noradrénergiques sur la modulation de la douleur. En effet, l'activation de ce noyau entraîne une antinociception qui est inhibée par injection intrathécale d'antagoniste  $\alpha_2$  (Jones, 1991). L'influence antalgique du LC passe donc par une libération de NA au niveau spinal. Sachant qu'une stimulation nociceptive active les neurones partant du LC (Voisin et al., 2005), la libération de NA au niveau spinal contribue au maintien de l'inhibition sur l'activité des noyaux parafasciculaires du thalamus sur la douleur.

Ces résultats suggèrent que le LC est impliqué dans le rétrocontrôle inhibiteur dans le cas de douleurs persistantes, ce qui ne semble pas être le cas en conditions physiologiques. En effet, en conditions de douleurs neuropathiques, cette boucle semble diminuée. L'inhibition tonique de la NA au niveau du pontine tegmentum semble contribuer à la réduction de l'inhibition coeruleospinal, tandis que les effets antialloodyniques de la NA au niveau spinal sont augmentés après administration d'un antagoniste  $\alpha_2$  au niveau du pontine tegmentum chez les rats lésés (Wei et Pertovaara, 2006). Ainsi il se pourrait que la noradrénaline activant les autorécepteurs dans le LC atténue l'activité NA descendante du LC, induisant une diminution de l'influence antinociceptive de la NA au niveau spinal chez l'animal neuropathique.

Ces données illustrent l'influence antalgique de l'activation des récepteurs  $\alpha_2$  au niveau spinal et l'implication de ces récepteurs dans l'intégration du message nociceptif au niveau supraspinal.

Les études pharmacologiques réalisées dans l'objectif de déterminer l'implication et l'influence des différents sous-types de récepteurs  $\alpha_2$  se sont concentrées essentiellement sur les propriétés des  $\alpha_2A$  (par rapport 2B ou 2C). A tel point qu'une distinction est parfois faite entre 2A et « non 2A ». L'extrapolation des études sur les composés agonistes ou antagonistes « non 2A » accordent plus volontiers les effets à l'activation des récepteurs  $\alpha_2C$ , compte tenu de la faible expression des ARNm des  $\alpha_2B$  dans l'organisme. (Millan, 2002)

*Récepteurs  $\alpha 2A$  adrénergiques*

Les études par autoradiographie montrent un important binding pour les récepteurs  $\alpha 2A$  dans la moelle épinière. Les études d'immunohistochimie confirme une forte concentration dans la corne dorsale (Shi et al., 1999). De plus, il s'agit du sous-type majoritaire de cette famille dans PAG (Holmberg et al., 2003). Les récepteurs  $\alpha 2A$  ont un rôle majeur dans l'antinociception. La plupart des études qui rapportent des propriétés antalgiques des agonistes  $\alpha 2A$  ont été effectuées en conditions de douleurs neuropathiques (Kingery et al., 2000 ; Von Heijne et al., 2001 ; Wei et Pertovaara, 1997). Il est d'ailleurs retrouvé une forte expression des récepteurs  $\alpha 2A$  sur les terminaisons centrales des fibres primaires afférentes libérant de la substance P (Stone et al., 1998). Cette observation suggère que l'activation de ces récepteurs peut avoir un rôle majeur dans la suppression de la douleur par la NA au niveau de la moelle épinière, notamment en inhibant la transmission pro-nociceptive des terminaisons centrales des FAP. Cette hypothèse est supportée par le fait que la libération des neurotransmetteurs de ces FAP est diminuée par l'injection spinale de NA ou d'un agoniste  $\alpha 2$  (Ueda et al., 1995 ; Kamisaki et al., 1993).

De plus, la stimulation des noyaux noradrénergiques entraîne une antinociception qui est liée à la libération de NA dans la moelle épinière (Hentall et al., 2003). De plus, il semble que l'activation des voies noradrénergiques descendantes par des stimulations douloureuses périphériques soit liée à un rétrocontrôle qui supprime l'influx nociceptif ascendant au niveau spinal. L'administration d'un antagoniste  $\alpha 2A$  a peu d'effet sur le seuil de réponse à des stimulations aiguës, mais augmente notablement les réponses nociceptives à la suite de stimuli douloureux persistants, confirmant l'existence de ce rétrocontrôle médié par les récepteur  $\alpha 2A$  (Mansikka et al., 2004). Ce système serait donc peu actif en conditions basales mais efficace en conditions de douleurs persistantes. Certaines données plus récentes viennent cependant en contradiction. L'injection de BRL 44408, antagoniste  $\alpha 2A$  diminue le nombre de contraction dans un modèle de douleur viscérale après injection systémique (Dwyer et al., 2010) suggérant que les comportements antalgiques induits par les agonistes  $\alpha 2A$  soient en fait le reflet d'une activité sédatrice (Cardinaletti et al., 2009 ; Nelson et al., 2003)

*Récepteurs  $\alpha 2B$  adrénergiques*

Une faible quantité d'ARNm est détectée dans la moelle épinière (Nicholas et al., 1993) chez le rat. Phénomène intéressant, les récepteurs  $\alpha 2B$  quasi absents en post natal, sont clairement exprimés en prénatal chez le rat (Huang et al., 2002). Ces données contrastent avec les observations faites chez l'homme, chez qui il est montré une expression importante dans corne dorsale (Stafford-Smith et al., 1995).

Il est suggéré que les agonistes  $\alpha 2B$  aggravent la nociception par l'intermédiaire d'une libération de prostaglandine (Khasar et al., 1995). Il existe cependant peu de données sur les récepteurs  $\alpha 2B$ . Les seules données disponibles proposent que ce sous-type de récepteur est impliqué dans une boucle de régulation NO-Glutamate-GABA-NA dépendante au niveau du tronc cérébral, renforçant les contrôles descendants inhibiteurs (Jevtovic-Todorovic et al., 1998a ; Paquet et Smith 2000).

#### *Récepteurs $\alpha 2C$ adrénergiques*

L'expression des ARNm des récepteurs  $\alpha 2C$  adrénergiques est faible chez l'homme. En revanche, ils sont détectés chez le rat (Nicholas et al., 1993), en quantité inférieure à celle des récepteurs  $\alpha 2A$ . Le fait que ces récepteurs soient présents en plus forte proportion sur des neurones intrinsèques, contenant de la somatostatine et les neurones inhibiteurs enképhalinergiques (Stones et al., 1998) supporte l'hypothèse que l'activation des récepteurs  $\alpha 2C$  inhibe l'activité des interneurons inhibiteurs sur les excitateurs.

Par ailleurs, il est montré que la coadministration intrathécale d'agonistes  $\alpha 2$  (ST-91 – dexmedetomidine) a une efficacité antalgique synergique, suggérant des mécanismes d'action complémentaires. Il est montré que la dexmetomidine est plutôt affine pour les récepteurs  $\alpha 2A$ , alors qu'une telle propriété n'est pas retrouvée pour le ST91. Des observations anatomiques plaident pour une implication des  $\alpha 2C$  (Graham et al., 2000). La complémentarité d'effet pourrait donc s'expliquer par une activation préférentielle d'un sous-type de récepteur par les ligands. De même, l'administration intrathécale de ST 91 (agoniste non  $\alpha 2A$ ) augmente le seuil de douleur mécanique de rat ayant subi une ligature du nerf sciatique. Cette antalgie est annulée par l'injection d'un antagoniste « non- $\alpha 2A$  » (ARC 239)(Duflo et al., 2002). Une corrélation avec certaines données anatomique plaide pour une implication des  $\alpha 2C$ .

Certaines données plus récentes montrent la présence de récepteurs  $\alpha 2C$  sur des interneurons excitateurs, ils innervent des neurones nociceptifs exprimant les récepteurs NK1 qui projettent dans la moelle (Olave et Maxwell, 2002, 2003). Ainsi, l'administration spinal d'oligonucléotides antisens anti  $\alpha 2C$  diminue les propriétés antinociceptives de la monoxidine (agoniste  $\alpha 2C$ ) (Fairbanks et al., 2002).

#### e. Conclusion sur les récepteurs $\alpha$ adrénergiques

Il semble ainsi que les récepteurs  $\alpha 1$  adrénergiques aient une influence pro-algique au niveau spinal, les récepteurs  $\alpha 2$  une influence antinociceptive. Cette vision est sans doute un peu simpliste,

car elle ne tient que très peu compte des sous-types de récepteurs par famille. Cette lacune est attribuable au manque de ligands sélectifs de chaque sous-type.

De plus, un nombre croissant de données décrit des modifications, notamment dans l'expression et la distribution des récepteurs noradrénergiques, en fonction de conditions pathologiques. Par exemple, une étude par autoradiographie montre que l'injection intraplantaire de formaline diminue la liaison des récepteurs  $\alpha 1B$  (Nalepa et al., 2005), et il est décrit une diminution de l'expression des  $\alpha 1A$  dans les ganglions de la racine dorsale en cas de lésion nerveuse (Maruo et al., 2006). De plus, l'expression des récepteurs  $\alpha 2$  augmente dans la moelle en conditions inflammatoires, ce qui suggère que l'activité antalgique des injections spinales d'agonistes  $\alpha 2$  est augmentée dans ces conditions (Pertovaara et Kalmari, 2003 ; Kayser et al., 1992). Une étude récente suggère même que cette potentialisation de l'effet antalgique fait intervenir des mécanismes supraspinaux dans des modèles de douleur inflammatoire (Molina et Herrero, 2006). Le développement d'outils pharmacologiques sélectifs de sous-types s'avère d'autant plus nécessaire dans ces conditions.

### 3- Le rôle du système dopaminergique dans la douleur

Au-delà de l'implication de la dopamine dans les systèmes de récompenses, la maladie de Parkinson ou la schizophrénie, il existe un intérêt croissant pour l'implication de cette catécholamine dans la perception douloureuse, et plus particulièrement dans l'antalgie (Wood, 2008).

La dopamine est issue d'une bioconversion de l'acide aminé L-tyrosine, en L-DOPA par la tyrosine décarboxylase puis subit une décarboxylation par la dopa décarboxylase. Dans certains neurones, la dopamine est ensuite transformée en NA par une beta-hydroxylase. Les récepteurs à la dopamine sont classés en 5 sous-types, de D1 à D5, et appartiennent à la superfamille des récepteurs métabotropiques, couplés à une protéine G. Les récepteurs D1 et D5 sont à une protéine Gq, stimulant l'activité d'une AC, ce qui exerce une activité positive sur l'excitabilité. Ces 2 sous-types forment la sous-famille « D1-like ». La famille des « D2-like » rassemble les sous-types D2, D3 et D4 qui sont couplés à une protéine Gi, inhibant l'activité de l'AD, diminuant ainsi l'excitabilité neuronale. En plus d'une activité inhibitrice au niveau post-synaptique, les récepteurs D2 jouent un rôle d'autorécepteurs lorsqu'ils sont situés au niveau présynaptique.



#### a. Rôle de la dopamine dans les contrôles descendants

Comparé aux autres monoamines, les données sur l'implication de la dopamine dans la modulation de la douleur sont moins nombreuses, et l'intérêt porté à ces thématiques est plutôt récent. Les neurones dopaminergiques sont principalement issus de la substance noire, de la VTA et de l'hypothalamus. Ils se projettent dans différentes aires cérébrales selon différentes voies : nigrostriée, mesocortical/mesolimbique, tuberoinfundibulaire. Il existe également des projections dans la moëlle épinière (Swanson et Kuyper, 1980). Il est montré que lors d'un stimulus douloureux aigu ou chronique, le turnover de la DA dans la moëlle est accéléré, ce qui suggère une activité dopaminergique en lien avec les contrôles descendants (Hore et al., 1997). Par exemple, l'injection d'une neurotoxine spécifique, 6-OHDA, dans le striatum diminue les latences de réponse de plusieurs réflexes douloureux dans le test de la plaque chaude, tail flick et la pression de la patte. Cette lésion accélère également le développement des douleurs neuropathique lors de lésion nerveuse périphérique (Saadé et al., 1997). Ceci suggère une influence antalgique du système dopaminergique efficient et propose les ganglions de la base comme relais dopaminergique dans les contrôles descendants inhibiteurs.

Par ailleurs, l'injection d'un inhibiteur du DAT (GBR 12935) dans le cortex insulaire augmente le seuil de réponse à un stimulus thermique et produit une analgésie dans le test à la formaline (Burkey et al., 1999). De même, la microinjection de DA dans l'ACC diminue les comportements douloureux dans un modèle de douleur neuropathique (Lopez-Avila et al., 2004). Si l'ACC est décrit comme participant à la génèse des contrôles descendants de la douleur, la participation des voies dopaminergiques supraspinales de la douleur sont impliquée dans l'inhibition de la sensation douloureuse, en grande partie de sa composante affective (Morgan and Franklin, 1991; Ariano and Sibley, 1994; Altier and Stewart, 1999; Gao et al., 2000; Gilbert and Franklin, 2001).

#### b. Famille des D1-like

Les D1 sont exprimés de façon ubiquitaire dans le cerveau et la moëlle épinière (Wamsley et al., 1992 ; Levant et al., 2001).

Au niveau spinal, l'injection d'agoniste D1 augmente la libération de SP et de CGRP, ce qui suggère que l'activation des récepteurs D1 est pronociceptive. Cette action pourrait être attribuée au renforcement des influx venant des terminaisons des FAP (Bourgoin et al., 1993), propriété qui est en accord avec leur propriété de potentialisation de l'excitabilité neuronale. Cette proposition est également cohérente avec l'action pronociceptive de la DA rapportée en périphérie, par activation des D1 sur les PAF (Xie et al., 1998). En revanche, l'administration intrathécale d'agoniste D1 n'a pas d'effet sur les comportements douloureux après injection de carragénine chez le rat, alors qu'un

antagoniste D1 provoque une hyperalgie (Gao et al., 2001). Ces données sont en faveur d'une influence antalgique de l'activation des récepteurs « D1-like ». Ainsi, il est décrit que l'injection de L-DOPA dans la moelle produit une antinociception à court terme puis une hyperalgie pendant deux heures (Shimizu et al., 2006). Les effets antalgiques de la L-dopa sont annulés par le benzerazide, inhibiteur de la Dopa décarboxylase, mais le SCH23390, antagoniste D1, n'a pas d'effet. En revanche, l'injection de SCH 23390 bloquent le développement de l'hyperalgie. Ces données sont ainsi en faveur d'une participation des récepteurs D1 dans la sensibilisation spinale à la douleur. Selon cette hypothèse, il est montré que l'injection de SKF 38393 (agoniste D1) induit une lente potentialisation à long terme (LTP) des fibres C durant plus de 10h et que cet effet est bloqué par SCH 23390 (Yang et al., 2005). La LTP induite par cet agoniste est diminuée par l'inhibition de la synthèse protéique, ce qui suggère que les récepteurs spinaux D1-like induisent une lente LTP dépendante de la synthèse protéique sur les fibres C de la corne dorsale. Ces résultats sont en accord avec l'influence des D1 sur l'activation de la LTP de certaines régions cérébrales (Gurden et al., 2000) et confirment l'influence pro-algique de ces récepteurs.

Au niveau supraspinal, il est décrit que la microinjection d'un antagoniste D1 dans la PAG diminue l'antalgie produite par opiacés dans le test de la plaque chaude. Cette action n'est pas retrouvée dans un test d'immersion de la queue et l'antagoniste D2 testé n'a pas d'effet (Flores et al., 2004). Le système dopaminergique supraspinal semble donc participer aux propriétés antalgiques des opiacés, notamment par l'activation des récepteurs D1, qui pourraient entraîner une activation des contrôles descendants au niveau de la PAG. De plus, la microinjection de faibles doses d'antagoniste D1 dans la partie rostral du cortex insulaire (RIC) atténue l'analgésie obtenue par injection d'un inhibiteur du DAT (Burkey et al., 1999). Ceci confirmerait l'activation de systèmes antalgiques dopaminergiques au niveau supraspinal, par l'intermédiaire des récepteurs D1. En revanche, il est montré que l'injection de SCH-23390, dans cette même région du cortex insulaire, diminue l'hypersensibilité relative à un état neuropathique (Coffeen et al., 2007) (il n'y a pas d'administration d'antalgique dans cette expérience), ce qui plaide cette fois pour une activation de systèmes sensibilisant à la douleur au niveau supraspinal. Il a effectivement été observé la présence de récepteurs D1 sur une population de neurones glutamatergiques du RIC. Cette observation suggère que le blocage de l'activité excitatrice des D1 sur ces neurones glutamatergiques inhibe l'influence pro-algique de ce système (Salter, 2003). De plus, il est montré que l'injection intraplantaire de carragénine entraîne un remodelage de l'expression des récepteurs dopaminergiques dans le RIC, notamment une diminution de l'expression des récepteurs D1 excitateurs (Coffeen et al., 2010). Cette observation correspond aux études faites dans l'aire rostrale de l'ACC de rats neuropathiques (Ortega-Legaspi et al., 2011).

## c. Famille des D2-like

La majorité des ligands pharmacologiques DAergiques ne discriminent pas les récepteurs D2 des D3 ou des D4. Les quelques composés spécifiques des récepteurs D3 ou D4 ne sont pas étudiés dans la douleur. Les seules études spécifiques pour un seul sous type s'intéressent au sous-type D3 : elle rapportent une hypoalgie mécanique chez des souris KO pour ce sous-type D3 (Zhu et al., 2010 ; Li et al., 2012).

Il est retrouvé une expression des récepteurs D2 like dans le cerveau avec une forte expression dans les ganglions de la base, le globus pallidus, la substance noire et la VTA (Gurevic et al., 1999). De plus, les études d'autoradiographie confirment un fort potentiel de binding dans la corne dorsale de moelle épinière (Van Dijken et al., 1996).

Au niveau spinal, l'application de dopamine par iontophorèse inhibe l'excitation des fibres ascendantes activées par le glutamate libéré par les fibres primaires afférentes (Garraway, et al., 2001). De plus, l'injection intrathécale de dopamine augmente également les seuils de réponse mécanique, propriété mimée par un agoniste D2-like, le quinpirole (Tamae et al., 2005). Notons dans ce travail que l'agoniste D1 utilisé n'avait pas d'effet. Enfin, il est montré que l'injection de L-DOPA dans la moelle produit une antinociception à court terme (Shimizu et al., 2006). Les effets antalgiques de la Ldopa sont annulés par le benzerazide, inhibiteur de la Dopa décarboxylase, et par le sulpiride, antagoniste D2 (alors que SCH23390 n'a pas d'effet). Ces données illustrent ainsi que l'activation des récepteurs D2 spinaux semble avoir une influence antalgique. Il est intéressant d'observer que la dopamine hyperpolarise le potentiel de membrane de coupes de substance gélatineuse de la moelle. Cette propriété est également retrouvée en présence de quinpirole, et inhibée par l'ajout d'un antagoniste D2-like, le sulpiride. La même manipulation avec des ligands des récepteurs D1 n'a aucun effet. Ces résultats suggèrent que l'antinociception induite par les contrôles inhibiteurs descendants sont en partie relatifs à l'activation des récepteurs D2 au niveau de la substance gélatineuse. Cette activation, induisant une hyperpolarisation par activation des canaux potassiques couplés à la protéine Gi, inhiberait la transmission de l'influx ascendant (Taniguchi et al., 2011 - Tamae et al., 2005).

Au niveau supraspinal, la participation des récepteurs D2 dans l'activité antalgique des opiacés illustre les propriétés antalgiques de leur activation. En effet, il est montré que la microinjection de morphine dans la PAG entraîne une antalgie dose-dépendante. Cette antalgie est inhibée par la microinjection de l'antagoniste D2 éticlopride (Meyer et al., 2009). L'antagoniste D1 utilisé n'a eu aucun effet. De plus l'injection striatale de quinpirole produit une antalgie sur les hypersensibilités thermique et mécanique d'un modèle de douleur neuropathique (Ansah et al., 2007). Cette antalgie est annulée en cas d'administration intrathécale d'éticlopride. Ainsi la dopamine striatale inhibe la

douleur neuropathique en partie par une modulation des voies descendantes dopaminergiques agissant sur les récepteurs D2 spinaux. Il est intéressant de noter que dans les expériences citées, aucun effet de ces ligands D2 n'est observé chez les animaux contrôles, ce qui est en faveur d'une action sur un « terrain » douloureux, absente en conditions physiologiques. De plus, la microinjection d'un agoniste D2-like (quinpirole) dans le nucleus accumbens inhibe la phase persistante de la douleur induite à la formaline, de manière dose dépendante (Taylor et al., 2003), alors que l'agoniste D1 utilisé (SKF-38939) n'a pas cette activité. Les effets analgésiques du quinpirole sont bloqués par un prétraitement avec un antagoniste D2, le raclopride. De même, la microinjection de quinpirole dans le striatum dorsal diminue la douleur induite par formaline, ce qui est annulé par le raclopride (Magnusson et Martin, 2002). Ces résultats prouvent que les récepteurs D2 sont impliqués dans la modulation des douleurs toniques, dans le striatum, en incluant le nucleus accumbens, *a priori* par une action postsynaptique. Le cortex insulaire semble contribuer à cette antalgie supraspinale puisque l'injection d'un agoniste D2 (TNPA) dans le RIC diminue les hypersensibilités d'un modèle de douleurs neuropathiques (Coffeen et al., 2007). Une étude récente relate que la microinjection de l'agoniste D2 quinpirole dans le cortex orbital ventrolateral induit une inhibition sur le retrait de la queue après stimulation thermique. Cet effet est inhibé totalement par l'injection d'un antagoniste D2, le raclopride mais les ligands D1 testés ne produisent pas d'effet (Sheng et al., 2009). Dans cette étude, la microinjection d'antagonistes GABA(A) (bicuculline ou picrotoxine) potentialise cette antalgie, alors que le muscinol (agoniste GABAa) l'atténue. Ces résultats proposent que l'antinociception produite par le cortex orbital ventro-lateral (VLO) passe par une désinhibition des projections GABAergiques sur la PAG. L'activation des récepteurs D2 du VLO inhibent ce circuit inhibiteur. Ces résultats sont corroborés par les mêmes observations dans la 2<sup>nd</sup> phase du test à la formaline (Dang et al., 2011).

La participation des récepteurs D2 a été soulignée dans l'étude de plusieurs composés antalgiques, avérés ou potentiels. En effet, il est intéressant de noter que la kétamine est un agoniste partiel D2 (Kapur et Seeman, 2001). De plus l'injection d'amantadine, agoniste dopaminergique et antagoniste glutamatergique NMDA, inhibe les comportements douloureux dans la douleur chronique, tandis que la microinjection d'antagoniste D1 ou D2, diminue cette activité (Lopez-Avila et al., 2004). En revanche, les effets anti-allodyniques de l'halopéridol, antagoniste dopaminergique, dans la douleur induite par la capsaïcine sont annulés par un agoniste opioïde sigma, ce qui n'est pas observé avec la naloxone ou le sulpiride. L'activité anti-allodynique de l'halopéridol ne serait ainsi pas en lien avec ses propriétés dopaminergiques mais liées au blocage des récepteurs opioïdes sigma (Entrena et al., 2009).

La stimulation de l'amygdale induit une suppression à long terme (LLS) de l'activation des neurones nociceptifs du PFC en cas de stimulus douloureux. Cette LLS est inhibée par la micro injection d'un antagoniste D2, le sulpiride, dans le PFC. Ces résultats illustrent que la DA intervient dans la boucle Amy-PFC, modulant la composante affective de la douleur (Onozawa et al., 2011). Dans cette étude, la même observation a été faite avec un antagoniste sélectif des récepteurs D4. Enfin, les conséquences antalgiques de l'activation des récepteurs D2 sont également illustrées par imagerie chez l'homme. En effet il est montré, par PET, qu'il existe une activation des récepteurs D2 et D3 (raclopride) dans nucleus accumbens lorsque le sujet attendait un effet antalgique, participant ainsi à l'effet placebo (Zubieta et Stohler, 2009).

Une étude vient cependant en contradiction de ces données, l'administration intracérébroventriculaire d'oligonucléotides antisens anti-D2 potentialise l'antinociception provoquée par agonistes opioïdiques mu et kappa (King et al., 2001). De plus la délétion du gène codant pour les récepteurs du sous type D2 chez la souris produit le même effet. S'il apparaît nécessaire de confirmer ces résultats, ils illustrent l'importance de définir les régions impliquées dans les mécanismes dopaminergiques modulant la douleur, et les conditions de leur recrutement. De plus, cela renforce l'idée qu'il est nécessaire de développer et étudier des ligands agonistes ou antagonistes D2, D3 et D4 pour connaître la part et la nature de l'influence de chaque sous-type dans chaque réponse comportementale.

Enfin, il est nécessaire de prendre en compte les inter-relations avec les autres systèmes monoaminergiques dans les influences antalgiques de l'activation des D2. En effet, l'administration de quinpirole dans l'hypothalamus atténue l'hypersensibilité de rats neuropathiques. Cette activité antalgique est réversée par un antagoniste D2, raclopride, et un antagoniste GABA<sub>A</sub> bicuculine dans la même zone. De plus, il est montré que la coadministration d'agoniste D2 ou D1 potentialise les effets antalgiques de la duloxétine dans le test à la formaldéhyde (Munro, 2007). Observations intéressantes, l'administration spinale d'antagonistes  $\alpha_2$  et 5-HT<sub>1A</sub> réduisent les effets antalgiques du quinpirole, alors que le raclopride ou la bicuculine administré dans la moëlle ne produisent pas d'effet. Ces résultats illustrent ainsi que l'influence antalgique de l'activation des récepteurs D2 de l'hypothalamus recrute des mécanismes GABA<sub>A</sub>ergiques dans l'hypothalamus et les voies descendantes  $\alpha_2$  et 5-HT<sub>1A</sub> (Wei et al., 2009).

neurotransmetteur		Sérotonine													
Famille		5-HT1					5-HT2			5-HT3	5-HT4	5-HT5		5-HT6	5-HT7
Sous-type		5-HT1A	5-HT1B	5-HT1D	5-HT1E	5-HT1F	5-HT2A	5-HT2B	5-HT2C			5-HT5A	5-HT5B		
Influence au niveau	Périphérique	0	+	+	-*	-*	+	+	0	+	+	??	??	??	+
	Spinale	-	- <sub>+</sub>	-	??	??	+	+*	+ ou -*	+ <sub>-</sub>	+ <sub>-</sub>	??	??	??	+ ou -*
	Supraspinale	+ et -	-	-	??	??	+	+*	-*	-	??	??	??	??	??

neurotransmetteur		Noradrénaline		
Famille		Alpha 1	Alpha 2	
Sous-type		A, B, D \$	Alpha 2A	Alpha 2B, 2C \$
Influence au niveau	Périphérique	+	+ ou -	+ ou -
	Spinale	+	-	+ ou -*
	Supraspinale	+	-	+ ou -*

neurotransmetteur		Dopamine	
Famille		D1-like	D2-like
Sous-type		D1, D5 \$	D2, D3, D4 \$
Influence au niveau	Périphérique	+	+ ou -
	Spinale	+	-
	Supraspinale	- <sub>+</sub>	-

- +** influence pro-nociceptive
- influence antalgique
- 0** Absence d'influence, ou de localisation
- + et -** influence pro-nociceptive des autorécepteurs 5-HT1A par inhibition de la synthèse/libération de 5-HT dans la moelle et influence antalgique sur la composante affective de l'influx ascendant
- + ou -** débattu dans la littérature entre influence pro-nociceptive ou antalgique
- ??** Absence de données
- \*** peu de données disponibles, l'influence décrite dans cette littérature est résumée par un signe de petite taille
- influence antalgique majoritaire, influence pro-nociceptive justifiée (présence sur interneurones excitateurs)
- +<sub>-</sub>** influence pro-nociceptive majoritaire, influence antalgique justifiée (présence sur interneurones inhibiteurs)
- \$** Il existe peu d'étude décrivant spécifiquement l'influence des sous-type

Tableau 9. Synthèse de l'influence de l'activation des différents sous-types de récepteurs aux monoamines ; au niveau périphérique, spinal et supraspinal

## Travail expérimental

### I. Modèles animaux des troubles anxio/dépressifs et douloureux

Les souris proviennent de chez Janvier (le Genest sur Isle - France). L'ensemble des animaux a été hébergé au sein du Service Commun Animalerie de l'Institut de Recherche Fédératif IFR141 de l'Université Paris Sud, dans des cages d'élevage standards, avec un accès libre à l'eau et à la nourriture (cycle jour/nuit : 12h/12h non inversé). La température des pièces était maintenue à un niveau constant de +22°C.

L'ensemble des expériences présentées dans ce manuscrit a été réalisé avec des souris C57BL6j mâles âgées de 7 à 8 semaines en début de protocole. Durant l'expérimentation, elles ont été maintenues dans des conditions d'hébergement conformes aux recommandations en vigueur.

#### 1. Le Modèle CORT, modèle d'anxiété/dépression chez la souris

Le modèle animal d'anxiété/dépression utilisé est basé sur l'administration chronique de corticostérone, glucocorticoïde physiologique de l'axe hypothalamo-hypophysaire murin. Le développement de ce modèle provient d'observations de signes d'hypercorticisme chez des sujets dépressifs. La corticostérone est administrée dans l'eau de boisson à une concentration de 35 µg/ml ce qui correspond à une dose de 5 mg/kg/jour. Le phénotype anxieux/dépressif obtenu après 4 semaines de traitement a été décrit par différents tests comportementaux, et a fait l'objet de nombreuses validations au laboratoire (David et al., 2009 ; Rainer et al., 2011).

#### 2. Modèle de douleur inflammatoire induite par injection de carragénine

Ce modèle consiste à l'induction d'une inflammation par injection intraplantaire de 50µl d'une solution de carragénine 2% dans l'eau stérile (Sigma-Aldrich) (Inoue et al., 2009). Quatre heures après l'injection, les souris présentent un important œdème de la patte injectée (fig 5). Ce modèle a été utilisé pour la mise au point du test de Von Frey décrit ci-dessous.

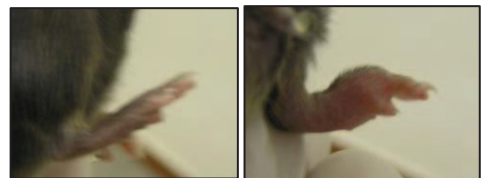


Figure 5. Induction d'un œdème de la patte par injection de carragénine

### 3. Modèle de douleur neuropathique induite par injections répétées d'oxaliplatine

La neuropathie est obtenue par des injections intrapéritonéales répétées d'oxaliplatine (7 mg/kg – Glucose 5%) à des souris C57BL6j jusqu'à une dose cumulée de 28 mg/kg. En effet, l'effet neurotoxique de cette molécule provoque des douleurs importantes, également observées chez les patients cancéreux traités par ce médicament, douleurs pouvant parfois nécessiter l'arrêt du traitement anticancéreux en raison de leur intensité. Cliniquement, la toxicité de l'oxaliplatine est de deux types : une neurotoxicité aiguë à la suite de l'injection réversible en quelques jours, tandis qu'une neurotoxicité chronique se développe progressivement à des doses cumulées plus importantes. Alors que la plupart des études précliniques sur les douleurs induites par la neurotoxicité de l'oxaliplatine se font à la suite d'injection unique (Descoeur et al., 2011, Gauchan et al. 2009, Ling et al., 2007, Joseph et al., 2009), le développement de modèle par injections répétées est nécessaire pour s'approcher de la toxicité chronique acquise chez l'homme.

L'administration se fait ainsi selon deux cycles de 4 jours, une injection par jour pendant deux jours suivis de deux jours de récupération. Les animaux sont testés après une semaine de repos.

## II. Evaluation de la douleur chez la souris

La quantification a été réalisée par la recherche de deux signes classiques apparaissant après des stimulations infraliminaires d'origine mécanique ou thermique :

- **l'allodynie** : apparition d'une réponse douloureuse à un stimulus non douloureux ;
- **l'hyperalgie** : réponse plus intense que la réponse obtenue pour le même stimulus douloureux.

Les recommandations éthiques de l'International Association for the Study of Pain (IASP, Committee for Research and Ethical Issues) (Zimmermann, 1983) sont suivies lors des tests.

### 1. Le test de Von Frey

Le test de Von Frey est le seul test de douleur mécanique validé pour une utilisation chez la souris (Johnson et al., 2008 ; Kiguchi et al., 2008 ; Bura et al., 2008). Il dérive d'une pratique clinique destinée à évaluer l'allodynie mécanique chez les patients souffrant de douleurs neuropathiques. Les kits d'expérimentation disponibles rassemblent une vingtaine de filaments en plastique de 5 cm de long. Les filaments diffèrent par leurs diamètres ce qui permet de soumettre différentes forces



calibrées au point d'application, de 0,008 à 300g. Chez le rongeur, les filaments sont appliqués la plupart du temps sur la surface plantaire des pattes arrières, à travers un plancher grillagé. Chez l'animal naïf, il existe un débat sur la caractérisation du seuil de réponse : s'agit-il d'une réponse sensorielle ou douloureuse ? En effet, le réflexe de retrait peut très bien être observé après application d'une stimulation perceptible non douloureuse. En revanche dans les modèles de douleur, il est possible de mesurer des réponses aux filaments ne provoquant aucune réaction chez l'animal naïf, caractérisant ainsi une allodynie mécanique.

La réponse mesurée est le retrait de la patte. Il existe plusieurs protocoles validés :

- La mesure du seuil de réponse se pratique en utilisant une série de filaments pour identifier la plus faible force provoquant une réponse, le retrait de la patte (Chaplan et al., 1994). L'abaissement de la valeur de ce seuil correspond à une allodynie ;
- La mesure d'un nombre de réponses à la répétition de l'application d'un filament, dont la force est inférieure au seuil de réponse chez l'animal naïf (Kiguchi et al., 2008). L'augmentation du nombre de réponses est alors qualifiée d'allodynie ;
- La mesure du nombre de réponses à trois filaments sélectionnés (Flatters et Bennett, 2004) permet de mesurer allodynie et hyperalgie.

Les résultats d'un test de Von frey chez le rongeur dépendent ainsi du protocole et des filaments utilisés. Les valeurs des expériences chez le rat sont assez reproductibles, en revanche, il existe une très grande variabilité des valeurs publiées chez la souris. Plus récemment, des appareils automatisés sont apparus, présentant l'avantage d'appliquer une échelle continue de stimulation calibrée et reproductible. Ces outils sont d'un intérêt considérable pour l'expérimentation chez le rat, améliorant reproductibilité et répétabilité, en revanche, pour un usage sur un large nombre d'animaux, rapide et intensif, les filaments de Von frey « classiques » restent l'outil le plus approprié chez la souris (Barrot 2012).

- Mise au point du protocole

Nous avons choisi de développer une méthode à 3 filaments chez la souris afin de privilégier sensibilité et reproductibilité. Les souris sont placées dans des boîtes individuelles (10 cm x 10 cm x 10 cm) posées sur un plancher grillagé (trou : 2 mm x 2 mm). L'éclairage de la pièce est tamisé et suffisant pour permettre à l'observateur de mesurer les réponses. Les filaments sont appliqués sur la surface plantaire des pattes arrières de l'animal. La force calibrée correspond à la force appliquée juste avant que le

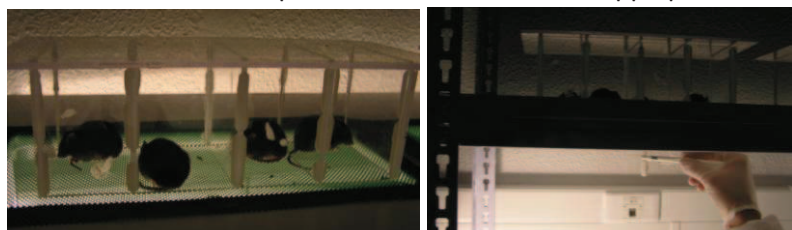


Figure 6 : Conditions opératoires du test de Von Frey

filament ne se courbe. Chaque filament est appliqué pendant deux secondes, cinq fois de suite de trois secondes. L'application des filaments est réalisée par force croissante. La réponse douloureuse est caractérisée par un retrait vif de la patte, les résultats sont exprimés en pourcentage de retrait en fonction du nombre d'applications.

Afin de déterminer les filaments adéquats, nous avons dans un premier temps testé tous les filaments sur un groupe de 10 souris, par trois opérateurs différents. (figure 7).

Le constat est qu'à partir du filament 10g, le diamètre devient assez gros pour ne pas plier sous le poids de la patte de la souris, soulevant ainsi la patte sans provoquer de réaction systématique chez l'animal. De nombreuses études définissent la réponse douloureuse à partir de 20 ou 30% de réponse (Flatters et Bennett, 2004 – Descoeur et al., 2011).

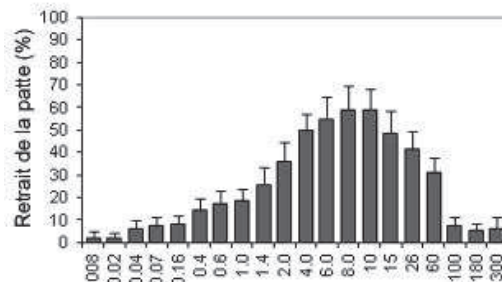


Figure 7 : Sélection de trois filaments de Von Frey pour tester la douleur mécanique chez la souris.

Afin de pouvoir déterminer allodynie et hyperalgie

dans nos études en gardant la possibilité de mesurer de façon optimale une amplitude d'effet, nous avons choisi de valider les filaments 0.16g (innofensif), 0.6g (intermédiaire) et 1.4g (douloureux) (figure 8). Dans le modèle de douleur inflammatoire induite par la carragénine, cette méthode permet de mettre en évidence allodynie et hyperalgie mécanique, ainsi que l'effet antalgique d'une injection de morphine (5mg/kg dans NaCl 0,9%, i.p. trois heures avant le test).

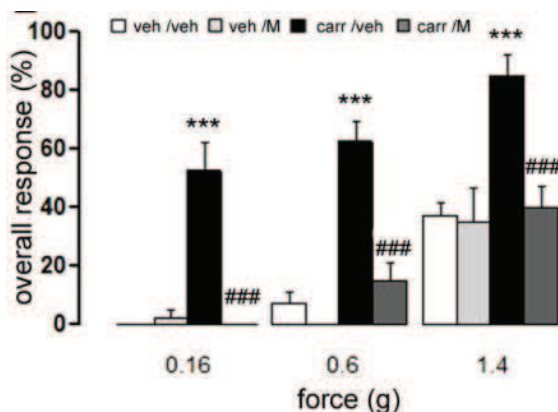


Figure 8 : Validation du test de Von Frey chez la souris. Allodynie mécanique induite par injection de carragénine dans la patte arrière gauche de souris C57/BL6 wildtype. Effet antalgique de la morphine 5 mg/kg. Veh/veh : vehicule / vehicule – veh /M : vehicule / morphine – carr/veh : carragénine /vehicule – carr/M : carragénien / morphine. n=12 par groupe \*\*\* p<0,001 comparaison Carr/Veh vs Veh/Veh, ### p<0,001 comparaison Carr/veh vs Carr/Mor

## 2. Le test de la plaque chaude

Ce test consiste à introduire la souris dans un espace clos ouvert vers le haut dont la température du plancher, constitué d'une plaque métallique, est contrôlée par un thermostat (précision  $\pm 0.50^{\circ}\text{C}$ ) (Bioseb®, Vitrolles, France). La température test est fixée à  $+55^{\circ}\text{C}$ , température douloureuse pour l'animal. Elle permet de mesurer des phénomènes d'hyperalgie au chaud. Ce test a été beaucoup utilisé et est largement décrit dans la littérature. En effet, le comportement est relativement stéréotypé chez la souris. Deux composantes comportementales sont mises en évidence en mesurant leur délai d'apparition : le léchage des pattes arrières et le saut.

La réponse mesurée dans ce test est considérée comme étant le reflet d'une intégration supra-spinale de l'information nociceptive. Certains auteurs séparent cependant le léchage des pattes comme réflexe élémentaire, donc résultant d'un mécanisme spinal et le saut comme réponse intégrée au niveau supra-spinal (Lebars et al., 2001).

De plus, les phénomènes d'apprentissage ont été mis en évidence dans la pratique de ce test. Ils se traduisent par l'abaissement progressif de la latence du saut, en même temps que de la disparition du comportement de léchage. Ainsi, l'animal va se lécher les pattes puis sauter lors du premier test, mais sautera d'emblée avec une latence plus courte lors des tests suivants. Il suffit de présenter les animaux sur la plaque non chauffée, même une seule fois la veille du test, pour provoquer une diminution de la latence mesurée ultérieurement dans les conditions habituelles de température nociceptive constante (Espejo et Mir, 1993). Enfin, la répétition du test une fois par jour ou une fois par semaine réduit progressivement les latences de réaction (Plone et al., 1996). D'une façon générale, les latences mesurées sont très variables, mêmes au sein d'un même laboratoire. Ces observations rendent ce test d'utilisation délicate (Lebars et al., 2001).

Pour ces raisons, nous avons choisi de ne le pratiquer qu'une fois par animal.

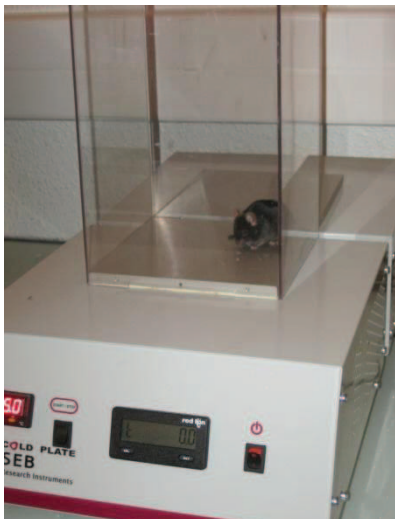


Figure 9 : test de la plaque chaude/froide pratiquée chez la souris

### 3. Le test de la plaque froide

Les tests utilisant des stimuli thermiques froids furent moins utilisés pour tester la douleur aiguë dans les années passées (Lebars et al. 2001). En effet, il semble que mesurer les réponses nociceptives thermiques au froid soit plus difficile qu'au chaud (Barrot, 2012). On constate cependant que l'hypersensibilité au froid est un paramètre fréquemment retrouvé dans les modèles animaux de douleur neuropathique (Berrocso et al., 2011 ; Ling et al., 2007a ; 2007b). Selon le même principe que le test de la plaque chaude, la souris est introduite dans un espace clos ouvert vers le haut dont la température du plancher métallique est thermostatée à une température inférieure à 4°C (Bennett et Xie 1988, Choi et al., 1994). Les latences de comportement de léchage des pattes arrières et de saut sont mesurées. Ce test permet d'évaluer l'hyperalgie au froid (Jasmin et al., 1998). Cependant ce test présente une variabilité très importante. Initialement fixée à +2°C (Massicot et al., *Soumis*), nous avons du faire évoluer le protocole, en accord avec le test réalisé par Ta et al., (2009) chez la souris, en réglant la plaque à -4°C pour mesurer un comportement d'échappement (Hache et al., *en préparation*).

### 4. Le test de préférence de plaque thermique

Les tests décrits ci-dessus décrivent des comportements de nociception, ce qui soulève de nombreuses critiques et un débat sur leur validité prédictive chez l'homme (Langley et al., 2008 ; Craig et al., 2009). En effet la définition de douleur intègre « expérience sensorielle et émotionnelle ». Ainsi les approches plus récentes s'attachent à décrire la douleur plus que la nociception : le challenge étant que la douleur est une expérience subjective, pouvant être décrite verbalement par l'homme, ce qui n'est pas le cas chez le rongeur. Une des stratégies envisagées pour s'approcher de la notion de douleur dérive des tests de neuropsychopharmacologie. Les tests de la place conditionnée ou d'évitement active initialement induits par des stimuli motivationnels ou aversifs ont été couplés à des modèles de douleur tels que le test à la formaline (Johansen et al., 2001 ; King et al., 2009). Il a ainsi été développé des tests d'évitement actif de conditions douloureuses dans lesquels le choix est proposé à l'animal entre un environnement associé à la douleur (aversif) et un environnement neutre, permettant ainsi de tester la composante aversive de la douleur. Le test de la préférence de plaque thermique en est un autre exemple.

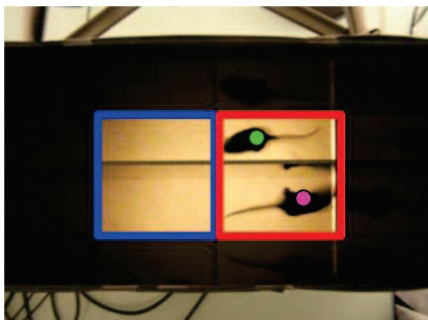


Figure 10. Test de la préférence de plaque thermique chez la souris

Ce test a été développé pour évaluer la réponse douloureuse de l'animal à un stimulus thermique, chaud ou froid. L'animal est introduit dans une enceinte close ouverte vers le haut, dont le plancher est constitué de deux plaques métalliques thermostatées de façon indépendante (Bioseb Inc, Vitrolles, France). Le choix est laissé à l'animal d'explorer l'espace et ses mouvements sont enregistrés par vidéo. Le temps passé par l'animal sur une plaque chauffée ou refroidie à des températures variables par rapport à une plaque placée à température « confortable » pour l'animal (30°C) est mesuré (figure 4). Le développement de ce test est novateur et encore peu décrit dans la littérature (Moqrich et al., 2005 ; Descoeur et al., 2011). Il n'existe ainsi pas de protocole standardisé.

Ce test a été développé pour décrire la douleur et il est basé sur le comportement exploratoire de la souris. Afin de limiter toute influence anxiogène lors des expérimentations, la lumière de la pièce est tamisée. De plus, les parois du système ont été opacifiées afin de minimiser les biais liés aux repères visuels (vue des congénères, de l'expérimentateur, des sources de lumières).

Les deux publications décrivant ce test chez la souris (seules disponibles à l'époque de la mise au point) présentent une température de confort à 30°C (Walczak et Beaulieu, 2006 - Noël et al., 2009). Afin de vérifier que les conditions définies n'entravaient pas l'exploration de la souris, nous avons fixé la température des deux plaques à 30°C et mesurer l'exploration de 10 souris pendant 30 minutes (figure 11). La moyenne de temps passée sur chaque plaque sur les 30 min est de  $982 \pm 98$  et  $818 \pm 98$  secondes ce qui, comparé par un test de student (95%, bilatéral), n'est pas significativement différent de la valeur théorique 900 sec ( $p=0,79$ )

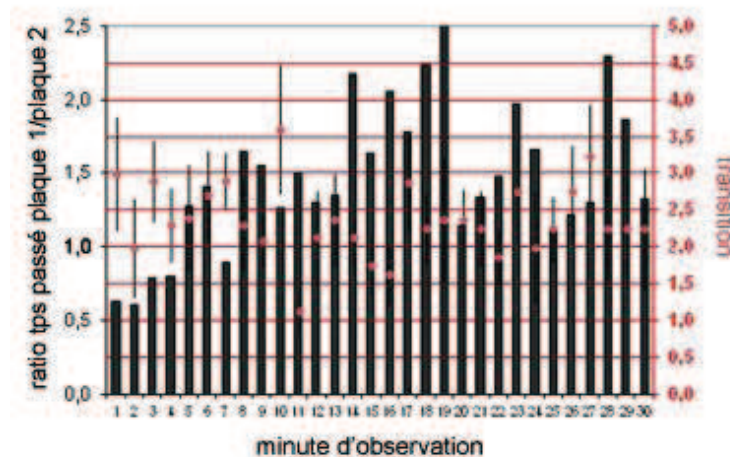
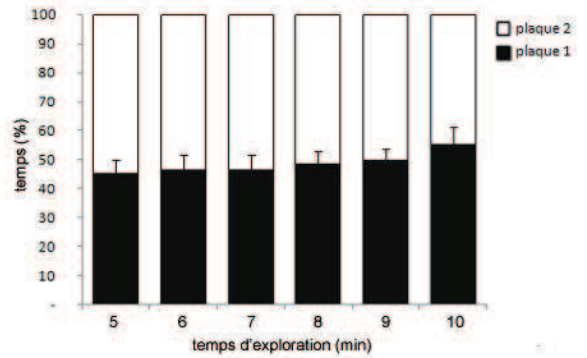


Figure 11. Développement du test de la préférence de plaque thermique chez la souris : étape 1 – mise au point de la température de confort. Répartition du temps passé par plaque par minute pendant 30 minutes, lorsque les deux plaques sont fixées à 30°C. En rouge, le nombre de passage d'une plaque à l'autre (transition) pendant la minute observée. (n=10)

Figure 12. Développement du test de la préférence de plaque thermique chez la souris : Etape 2 – choix du temps d’observation. Proportion de temps passé sur chaque plaque sur différents temps d’observation. n= 10.

Temps d’observation (min)	Temps passé sur la plaque 1 (%)	Temps passé sur la plaque 2 (%)	s.e.m	Test de student (95%, bilatéral) comparé à la valeur théorique = 50%
5	45,05	54,95	4,80	0.29
6	46,45	53,55	5,29	0.54
7	46,58	53,42	5,09	0.533
8	48,52	51,48	4,44	0.76
9	49,89	50,11	4,04	0.99
10	55,19	44,81	5,89	0.45



De plus, nous constatons que la mobilité, représentée par le nombre de passages d’une plaque à l’autre (transitions) semble peu affectée au cours du temps. Ce test doit permettre de sélectionner des substances antalgiques, après administration aigue ou chronique. En fonction de la pharmacocinétique des substances, un temps de 30 minutes n’est pas compatible avec la mesure d’un effet aigue. Cependant, bien que la répartition sur 30 minutes soit équilibrée, la répartition entre les deux plaques par minute n’est pas homogène (ratio temps sur la plaque 1 / temps sur la plaque 2). Une analyse plus fine, minute par minute de l’expérience précédente nous a permis d’établir que sur les 5 à 10 premières minutes cumulées, la répartition entre les 2 plaques est équivalente (figure 12). Afin de permettre une utilisation intensive, nous avons choisi le temps de 5 minutes, et observé plusieurs fois que la répartition entre les plaques est homogène sur ce temps.

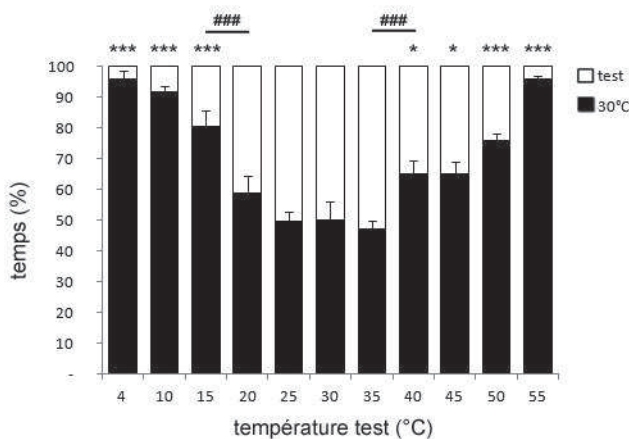


Figure 13. Développement du test de la préférence de plaque thermique chez la souris : étape 3 – choix de la température Positionnement de la souris entre une plaque fixée à 30°C et une autre à température test. Temps d’observation 5min. n=8 par groupe

Dans l'objectif de définir une température test, nous avons étudié le comportement des animaux en situation où les plaques ne sont pas à la même température (figure 13). Dans cette expérience, une plaque est fixée à 30°C, la seconde à différentes températures test. Afin de ne pas subir l'influence de potentiels phénomènes d'apprentissage d'une session sur l'autre, chaque température a été testée sur des groupes d'animaux naïfs différents (n=8 par groupe).

Nous avons constaté qu'il n'existe pas de discrimination pour les températures de 20 à 35°C par rapport à 30°C. Dans un premier temps, nous avons souhaité développer ce test pour détecter l'allodynie au froid et l'effet d'antalgiques potentiels sur ce paramètre. Des souris traitées par oxaliplatine ont donc été testées dans les conditions « non douloureuses » 30°C/20°C (figure 14). Ces souris discriminent de façon significative la plaque

20°C par rapport aux souris contrôles alors que ce comportement n'est pas observé chez des souris ayant reçu en plus du prétraitement à l'oxaliplatine une injection de morphine (5 mg/kg – i.p.) 1 heure avant le test. Nous avons donc validé ce test pour évaluer l'allodynie au froid.

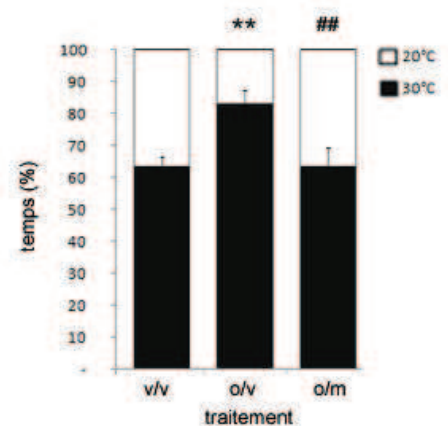


Figure 14 : validation du T2PT pour détecter une allodynie au froid. V : véhicule ; o : oxaliplatine ; m : morphine 5mg/kg. \*\*  $p < 0.01$  vs v/v ; ##  $p < 0.01$  vs o/v.

### III. Etudes comportementales chez la souris

#### 1. Tests prédictifs d'un phénotype et d'une activité anxiolytique

##### a. Test du champ ouvert

Le test de champ ouvert est l'un des plus utilisés en psychopharmacologie. Il est réalisé en plaçant l'animal dans une cage ouverte pendant 30 minutes. Les mouvements de l'animal sont mesurés par un système de suivi de l'animal par infrarouge (Med Associates, USA.). L'Open Field est aussi utilisé afin de prédire une activité de type anxiolytique. Pour cela, une aire virtuelle représentant un carré de 12,3 cm de côté est définie. En général, les animaux présentent un haut degré d'évitement de l'aire centrale par rapport à la périphérie. Les anxiolytiques, comme les benzodiazépines augmentent le nombre d'entrées et le temps passé dans cette aire centrale (Prut and Belzung, 2003). Au final, les variables mesurées dans l'Open Field sont l'activité ambulatoire totale, le nombre d'entrées dans l'aire centrale, le temps passé dans le centre de l'arène, les redressements.

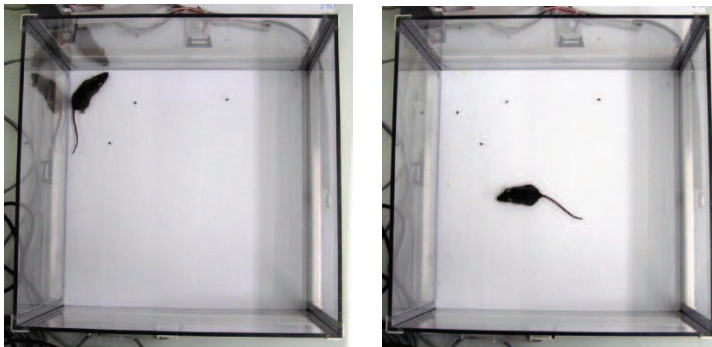


Figure 15 : Test du champs ouvert

##### b. Test des 4 plaques

L'animal est placé dans une cage équipée au sol de quatre plaques rectangulaires métalliques identiques, séparées les unes des autres par une rainure de 4 mm. Les plaques sont connectées à un générateur de chocs électriques plantaires (0-3 mA; Timer 0-10 secondes; pulsations carrées). Une fois la période d'acclimatation écoulée (15 sec), l'animal subit un choc électrique lors du passage d'une plaque à l'autre, c'est à dire lorsque deux de ses pattes sont sur une plaque et deux sur la suivante. Boissier et collègues (1968) sont les premiers à avoir décrit le fonctionnement de ce test. Le nombre de transitions punies est généralement calculé sur une période de 60 secondes. L'efficacité d'une substance anxiolytique est liée à l'augmentation du nombre de passages. Lorsque sont comparés les effets d'une injection aigue i.p. de diazépam (1mg/kg) et de morphine (5mg/kg) 30 min avant le test, nous constatons que l'antalgique n'a aucune influence sur ce test (figure 17), il ne s'agit donc pas d'un test de douleur (Ripoll *et al.*, 2006).



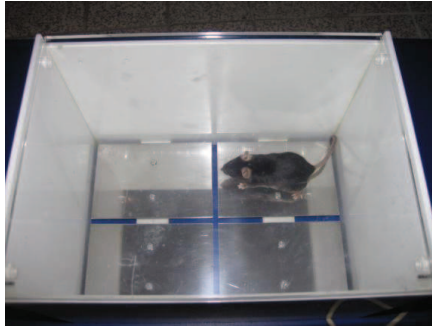


Figure 17. Validation du test des 4 plaques chez la souris (n=5). Toutes les substances sont injectées 30 min avant le test, par injection i.p. Veh : véhicule : diaz : diazépam 1 mg/kg ; mph : morphine 5 mg/kg

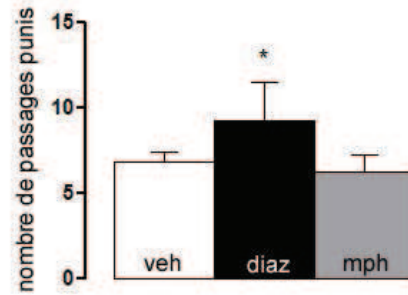


Figure 16. Test des 4 plaques chez la souris.

### c. Labyrinthe en croix surélevé

Ce paradigme est un test de mesure d'un comportement de type anxieux développé d'abord chez le rat (Pellow and File, 1986) puis chez la souris. Le labyrinthe est composé de deux bras ouverts et deux bras fermés reliés par une plateforme centrale, à 50 cm au dessus du sol et éclairé par une lampe de faible puissance (20 watts). Les souris sont placées individuellement sur la plateforme centrale, face à un bras ouvert et peuvent explorer librement l'ensemble du labyrinthe pendant 5 minutes. Une caméra placée au dessus du dispositif et reliée à un logiciel de suivi (ANY-maze, Stoelting Co, IL, USA) permet l'enregistrement des déplacements. Afin de discriminer un effet anxiolytique d'un effet sédatif, le nombre total d'entrées dans les 4 bras est mesuré. Un phénotype anxieux se caractérise par une diminution du temps passé dans les bras ouverts par rapport au temps passé dans les bras fermés. Une administration aigue de benzodiazépine augmente le temps passé dans les bras ouverts.

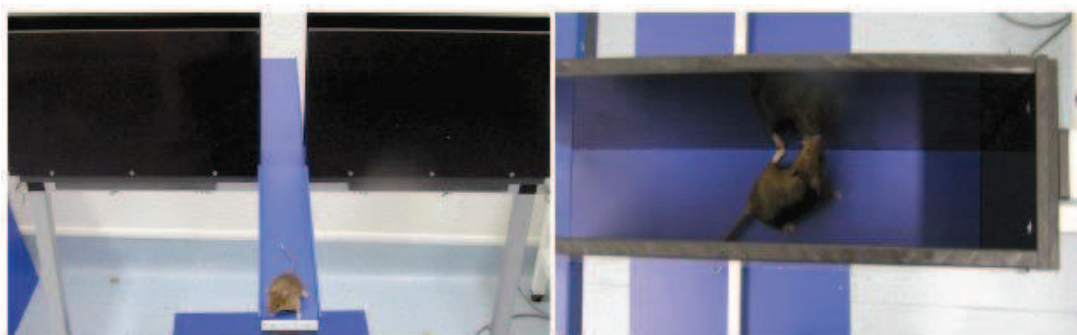


Figure 18. Test du labyrinthe en croix surélevé

## 2. Test prédictif d'un phénotype anxio/dépressif : le test de faim supprimé par la nouveauté

Ce test induit une situation de motivations conflictuelles chez l'animal, entre celle dirigée vers la nourriture et la peur de s'aventurer au centre de l'enceinte fortement éclairée. Ce test a montré son aptitude à mettre en évidence des changements dans le comportement des rongeurs comme le rat et la souris, après un traitement par anxiolytiques (traitement aigu) et antidépresseurs (traitement chronique) (Santarelli et al., 2003). L'animal à jeun depuis 24 heures est placé dans une cage rectangulaire de 2500 cm<sup>2</sup> (50x50x20 cm). Au centre de cette cage est disposé un cercle blanc éclairé sur lequel sont déposés deux granulés de nourriture.

L'animal est alors placé dans un coin du dispositif la tête face à la paroi, puis un chronomètre est immédiatement lancé. La latence pour mordre manifestement le granulé (croquer dans le granulé en utilisant ses pattes avant) est enregistrée. Les animaux sont testés individuellement pendant une période de 10 minutes (David et al., 2009 ; Santarelli et al., 2003). On mesure la latence mis par l'animal pour aller se nourrir (Figure 19). Une administration aiguë d'anxiolytique ou chronique d'antidépresseur réduit la latence à se nourrir. A la suite de ce test, l'animal est replacé dans sa cage et on mesure sa consommation de nourriture pour vérifier que les variations du temps de latence entre des animaux traités et des animaux non traités sont dues à l'activité anxiolytique/antidépresseur des molécules étudiées et non à ses effets sur la faim.



Figure 19. Test d'hyponéophagie, faim supprimée par la nouveauté

## 3. Test prédictif d'un phénotype dépressif, l'état du pelage

L'état du pelage peut servir d'index du niveau de l'état de type dépressif chez la souris (Ducottet et al., 2003 ; Griebel et al., 2002). Cette mesure est un bon indicateur de la dégradation de l'activité de toilettage chez la souris et par corrélation de son état « dépressif » (Figure 20). Le score du pelage est évalué dès le début de l'expérience et répété une fois par semaine, le même jour, jusqu'à la fin du

protocole. Ce score est défini après l'évaluation par l'expérimentateur sur cinq zones du corps de l'animal : la tête, le cou, le dos, le ventre, les pattes. Un score de 0 est attribué pour un pelage en bon état, 0.5 si le pelage est peu dégradé, et 1 pour un pelage dégradé. Le score global est ensuite calculé.

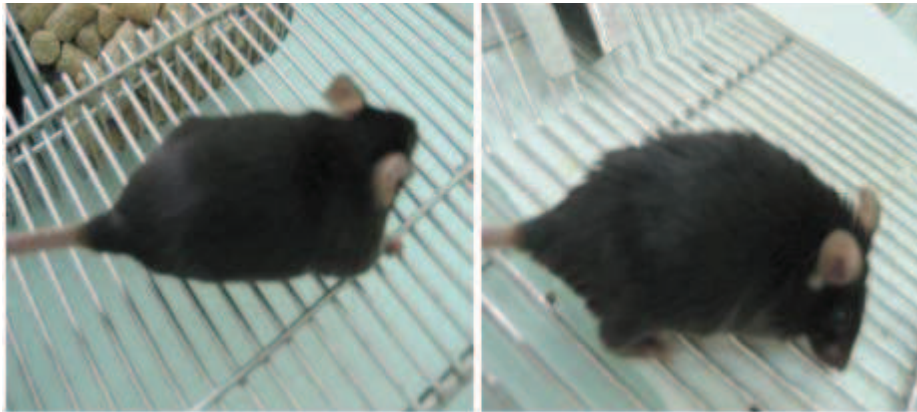


Figure 20 : L'état du pelage est fortement dégradé chez une souris au phénotype anxio/dépressif (photo de gauche) par rapport à une souris contrôle (photo droite)

#### 4. Test prédictif d'une activité antidépressive, le test de suspension par la queue

Le test de suspension caudale développé initialement par Steru et collaborateurs (Steru et al., 1985) mesure l'immobilité chez l'animal. Ce test est en lien avec l'état de résignation retrouvé dans la dépression mais n'est pas prédictif d'un état « dépressif-like ». Il est en revanche utilisé pour déterminer l'efficacité d'un traitement antidépresseur. Un scotch doux est placé au bout de la partie caudale de l'animal, ce qui permet de le suspendre par la queue à un crochet. Le crochet est relié à un capteur qui enregistre les variations de mouvements (Bio-TST2, Bioseb, Vitrolles, France) (Figure 21). L'enregistrement des données est effectué sur la période totale du test, qui dure six minutes.

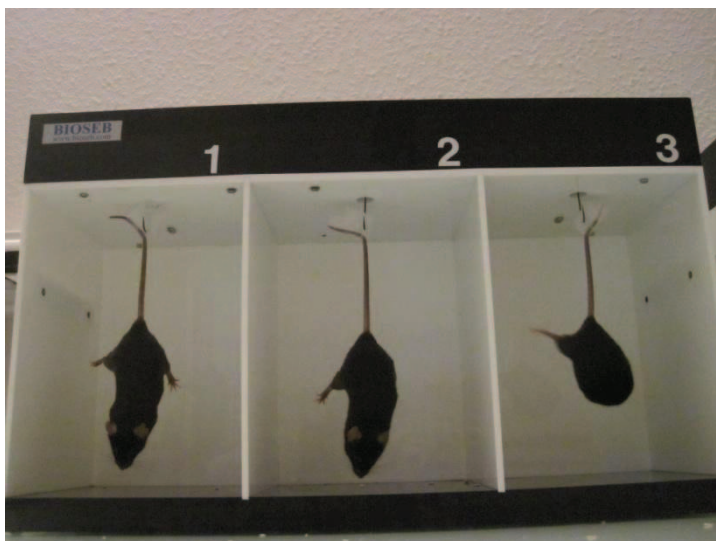


Figure 21. Test de suspension caudale

#### IV. Etudes neurochimiques par microdialyse intracérébrale *in vivo* chez la souris éveillée, libre de ses mouvements.

Les expériences de microdialyse intracérébrale ont été réalisées grâce à la collaboration du Dr Than Hai Nguyen, que je remercie sincèrement pour la réalisation de l'ensemble des expériences. Les étapes de cette technique sont résumées très brièvement dans ce chapitre.

La technique de microdialyse *in vivo*, chez l'animal anesthésié ou éveillé, a été mise au point par le groupe de Delgado en 1972, puis perfectionnée par Ungerstedt en 1984. Son principe repose sur la loi de diffusion passive de composés de faibles poids moléculaires à travers une membrane poreuse, du compartiment le plus concentré en neurotransmetteurs (l'espace extracellulaire synaptique) vers le compartiment le moins concentré (la sonde de dialyse perfusé avec une solution tampon à pH physiologique ne contenant pas de neurotransmetteurs). Cette technique, appliquée dans notre laboratoire chez la souris éveillée, libre de ses mouvements, permet le recueil d'échantillons (dialysats) toutes les 30 minutes avec des débits de 1,5  $\mu\text{L}/\text{min}$  selon le protocole expérimental et la région cérébrale dialysée. Ces échantillons contiennent, entre autres, la sérotonine (5-HT), son métabolite principal (5-HIAA), ainsi que la noradrénaline, la dopamine et leurs métabolites. Ces molécules sont ensuite quantifiées par une méthode analytique de dosage impliquant une chromatographie liquide haute performance (CLHP) couplée à un détecteur électrochimique. Les concentrations de neurotransmetteurs mesurées reflètent l'équilibre physiologique entre le mécanisme de libération calcium-dépendant du neurotransmetteur et celui de sa recapture par le transporteur sélectif (par exemple, SERT ou 5-HTT pour la sérotonine) par les neurones présynaptiques. Une étude complète de microdialyse intracérébrale comporte 4 phases : (1) l'implantation chirurgicale

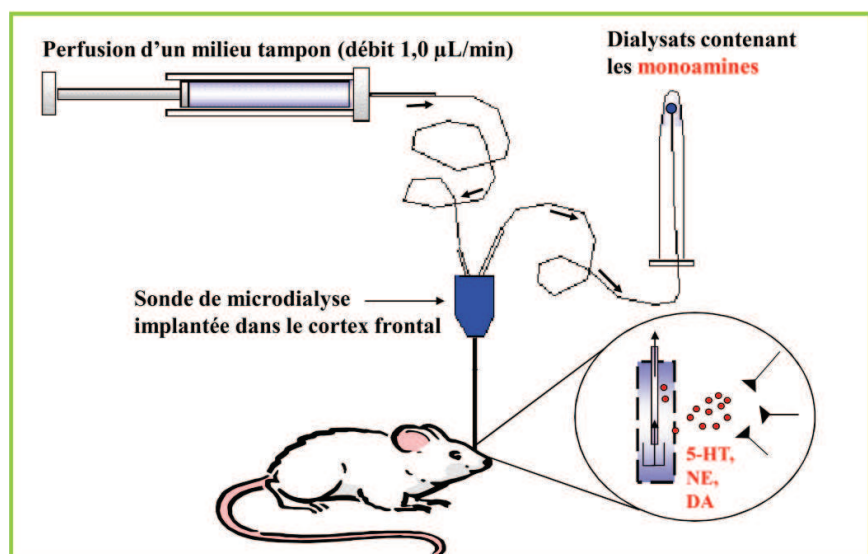


Figure 22. Schéma représentant une expérience de microdialyse intracérébrale *in vivo* chez la souris éveillée libre de ses mouvements

de la sonde par stéréotaxie sous anesthésie, (2) le recueil des dialysats (valeur basale des concentrations extracellulaires du neurotransmetteur avant traitement, puis 2 à 3 heures après le traitement), (3) le prélèvement des cerveaux en vue de la vérification précise du site d'implantation de la membrane de microdialyse et (4) l'analyse chromatographique des dialysats.

Il est nécessaire de se rapporter au manuscrit de thèse du Dr TH. Nguyen pour plus de précisions techniques. Seule la région d'implantation diffère par rapport à la technique décrite par TH Nguyen : dans les manipulations présentées dans l'article 2, nous avons déterminé les coordonnées du cortex cingulé antérieur grâce aux coordonnées données par l'atlas stéréotaxique de la souris (Hof et al., 2000) (Antériorité : + 1.3 mm ; Latéralité :  $\pm 0.3$  mm ; Ventralité : - 2.3mm)

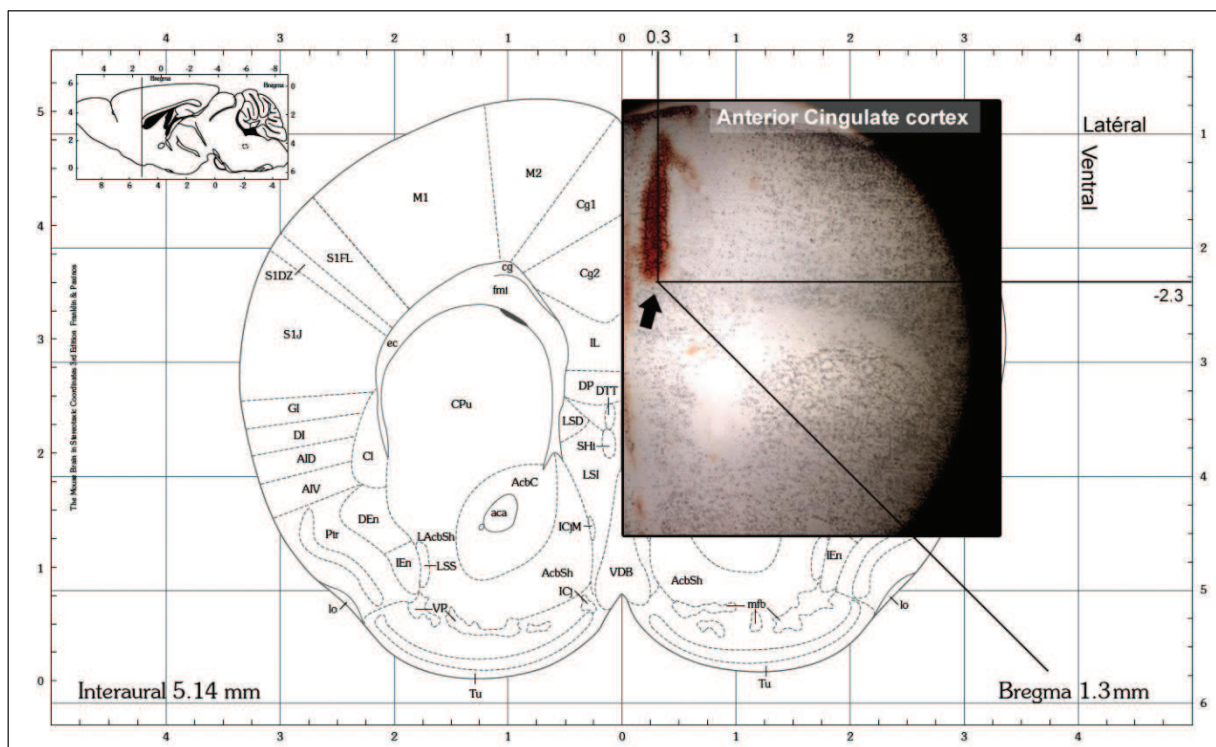


Figure 23 : Validation de l'implantation de la sonde de microdialyse. Superposition d'une photo numérique d'une coupe de cerveau (à droite) et d'une coupe de l'atlas stéréotaxique (à gauche) correspondant au cortex cingulaire antérieur de souris. La flèche noire indique l'extrémité de la sonde de microdialyse

## V. Evaluation du métabolisme glucidique chez la souris

L'évaluation du métabolisme glucidique des souris CORT a été effectuée par la mesure de la glycémie à jeun et un test de mesure de résistance à l'insuline, comparable à un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale. Le protocole suivi a été réalisé tel que décrit par Fraulob et al. (2010) :

- les souris ont été mise à jeun la veille au soir du test (soit 16h +/- 30 min) ;
- mesure de la glycémie ;
- administration d'une solution de Glucose par gavage (1g/kg) ;
- mesure de la glycémie à 15min, 30min, 60min et 120min.

La mesure de la glycémie se fait en déposant une goutte de sang de souris, obtenue par section du bout de la queue, sur une bandelette Accucheck *Active* et le lecteur de glycémie Accu-cek correspondant (Roche diagnostics).

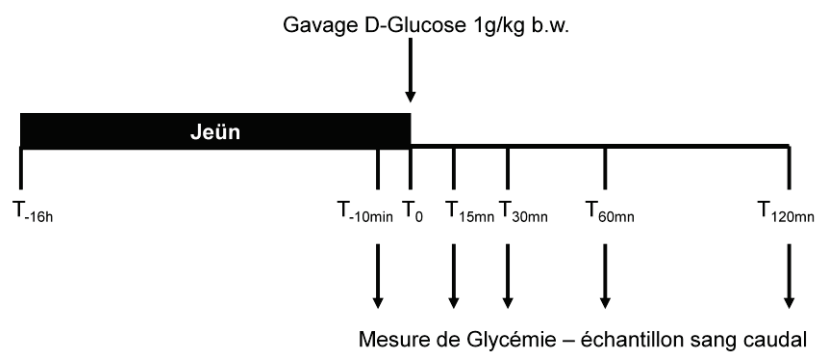


Figure 24. Description du protocole d'évaluation du métabolisme du glucose par hyperglycémie provoquée par voie orale chez la souris

## Résultats expérimentaux

---

### Article 1

#### **Antinociceptive effects of fluoxetine in a mouse model of anxiety/depression**

Hache G, Guiard BP, Le Dantec Y, Orvoën S, David DJ, Gardier AM, Coudoré F.

*Question posée :*

**La modélisation d'un état d'anxiété/dépression chez la souris par administration chronique de corticostérone (modèle CORT) induit-elle des modifications de la sensibilité douloureuse chez la souris ?**

La comorbidité entre pathologies anxio-dépressives et douleur touche plus de 60% des patients douloureux et la plainte douloureuse est retrouvée chez 75% des patients déprimés. Cette comorbidité est à l'origine de difficultés rencontrées par les cliniciens souvent démunis pour proposer une thérapeutique adaptée et efficace. Afin d'identifier les mécanismes unissant ces pathologies, la modélisation de cette comorbidité d'un point de vue comportemental, mais également cellulaire et moléculaire chez l'animal, est incontournable. En ce sens, le modèle CORT mis au point par le Docteur Denis David chez le Professeur René Hen (Columbia University, NYC) reproduit les observations faites chez l'homme en terme de comportement de type anxio/dépressif, et de réponse aux antidépresseurs (David et al., 2009 ; Rainer et al., 2011). Cependant, il n'existe aucune information sur la sensibilité de ce modèle vis à vis de leur sensibilité douloureuse. De manière générale, il y existe peu de données sur des modèles animaux de dépression développant des douleurs chroniques permettant l'identification de médicaments efficaces. Ainsi, nous avons tout d'abord évalué la sensibilité douloureuse de souris CORT au moyen de différents tests comportementaux. Dans un second temps, nous avons testé dans ce modèle, l'effet antalgique de l'administration chronique de fluoxétine dont on connaît les propriétés à reverser les altérations comportementales anxio/dépressives et cellulaires induites par la corticostérone.

# Antinociceptive effects of fluoxetine in a mouse model of anxiety/depression

Guillaume Hache<sup>a</sup>, Bruno P. Guiard<sup>a</sup>, Yannick Le Dantec<sup>a</sup>, Sophie Orvoën<sup>a</sup>, Denis J. David<sup>a</sup>, Alain M. Gardier<sup>a</sup> and François Coudoré<sup>a,b</sup>

Pain was reported by 60–90% of patients with depression, and chronic pain states are often linked to depression. Animal models of pain/depression are generally lacking for the identification of centrally active drugs. In the present study, pain sensitivity was assessed in a mouse model of anxiety/depression on the basis of chronic corticosterone (CORT) administration through the drinking water (CORT model). We measured thermal hyperalgesia as shown by a decrease in the latency to hind paw licking in the hot plate test and cold allodynia reflected by a decrease in the time spent on the plate set at 20°C in the thermal preference plate test. Subsequently, we determined the effect of chronic administration of the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine (an antidepressant known to reverse anxiety/depressive-like state in CORT-treated mice) on pain relief. Fluoxetine administration reduced both heat hyperalgesia and cold allodynia, thus unveiling a putative link between mood and nociception in the CORT model.

## Introduction

Antidepressants including selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are able to prevent or reverse hyperalgesia in various animal models of pain [1]. Accordingly, acute or chronic administration of the SSRI fluoxetine produces antinociceptive effects in a thermal pain test in rodents [2,3]. Remarkably, intracerebroventricular injection of the serotonin (5-HT)-selective neurotoxin 5,6-Dihydrotryptamine, which induces a marked depletion in brain tissue levels of 5-HT, suppressed the antinociceptive effects of fluoxetine [3]. These results strongly suggest that SSRI-induced antinociception involves central serotonergic pathways. However, other studies have failed to demonstrate the antinociceptive effects of SSRIs in chronic pain models [4,5]. Although the reasons for such an inconsistency remain unknown, it is possible that animal models do not cover all dimensions of pain. Chronic pain is a common comorbidity factor accompanying depression: pain complaints are reported by 60–90% of depressed patients [6]. Although animal research in the field of pain has mainly focused on the mechanisms of nociception, pain perception in humans involves integration of sensory and emotional components [7]. These considerations indicate that pain and depressive symptoms need to be examined in parallel in a single animal model rather than by independent studies. However, animal models of comorbid pain/depression are generally lacking for the identification of centrally active drugs.

This hypothesis is consistent with previous clinical studies reporting the analgesic efficacy of fluoxetine in depressed patients suffering from pain disorders. Together, these results suggest that the CORT model, with pain/anxiety/depressive-like state, is a good candidate for translational research. *NeuroReport* 00:000–000 © 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

*NeuroReport* 2012, 00:000–000

**Keywords:** analgesia, behavior, corticosterone, depression, pain, serotonin

<sup>a</sup>Lab NeuroPharmacology, Faculty of Pharmacy, Paris Sud University and <sup>b</sup>Pharmacology and Toxicology Department, European Georges Pompidou Hospital, Paris, France

Correspondence to François Coudoré, PhD, MD, Lab NeuroPharmacology, Faculty of Pharmacy, Paris Sud University, EA 3544 Univ., Châtenay-Malabry, Paris F-92296, Cedex, France  
Tel: +33 146 835 361; fax: +33 146 835 355;  
e-mail: francois.coudore@u-psud.fr

Received 8 December 2011 accepted 16 March 2012

In this context, the first aim of the present study was to assess the pain sensitivity in corticosterone (CORT)-treated mice, a model known to display phenotypic alterations indicative of anhedonia, anxiety, social aversion, and resignation [8]. Because fluoxetine has been shown previously to reverse an anxiety/depressive-like state in this model [8], we also evaluated the effect of its chronic administration upon nociceptive behaviors.

## Materials and methods

### Animals

C57BL/6J male mice were purchased from Elevage Janvier (Le Genest sur l'Isle, France) and were 8–10 weeks of age. They were kept in a temperature-controlled room (22 ± 2°C) on a 12-h light–dark cycle. Food and water were freely available. Experimental procedures were performed according to the recommendation of the European Community (86/609/EEC) and the French National Committee (87/848) for care and use of laboratory animals (permission #B 92-373, F Coudore). Nociceptive tests were carried out according to the ethical guidelines of the International Association for the Study of Pain [9].

### Induction and validation of the anxious/depressive-like state

The anxious/depressive-like state was induced in mice through CORT treatment (Sigma-Aldrich, St Louis, Missouri, USA; 6–7 mg/kg/day in drinking water for 8



weeks) [8]. The phenotype was analyzed using the following paradigms: open field (OF), the four-plate test (FPT), the novelty suppressed feeding (NSF) test, and coat state examination.

The OF test was performed as described previously [10] to compare anxiety-like responses between vehicle-treated and CORT-treated mice. In brief, motor activity was quantified in four Plexiglas boxes  $43 \times 43 \text{ cm}^2$  (MED Associates, Georgia, Vermont, USA). Activity chambers were computer interfaced for data sampling. The computer defined grid lines dividing the center and surrounding regions, with the center square consisting of four lines, 11 cm from the wall of the cage.

The FPT is an anxiety test based on spontaneous responses. Animals were exposed to a novel environment and the exploration was suppressed by the delivery of a mild electric foot shock contingent (0.6 mA; 0.5 s) to quadrant crossing. Animals can only escape from this aversive situation by remaining motionless (passive avoidance) [11].

The NSF is a conflict test that elicits competing motivations between the drive to eat and the fear of venturing into the center of the brightly lit arena [8]. A longer latency to feed reveals an anxio/depressive state.

The coat state measure is a reliable and well-validated index of a depressed-like state in mice [10]. The total score results from the sum of the score of five different body parts of the mouse: head, neck, dorsal/ventral coat, tail, fore/hindpaws. For each body part, a score of 0 was given for a well-groomed coat and 1 for an unkempt coat [12].

### Behavioral assessment of nociception

Thermal hyperalgesia was tested with the hot plate test (HPT) [9]. Mice were placed on a metal plate maintained at  $55^\circ\text{C}$ . The latency to the first hind paw licking response was taken as an index of the heat nociceptive threshold. The cutoff was set at 1 min to avoid damage to the paw.

Cold sensitivity was assessed using two paradigms, the cold plate test and the thermal preference plate test (T2PT) (Bioseb, Vitrolles, France). Mice were placed on a metal plate maintained at  $2^\circ\text{C}$ . The latency to the first jump was taken as an index of the cold nociceptive threshold. The cutoff was set at 3 min to avoid paw damage. Cold allodynia was assessed by T2PT, where mice were allowed to explore an enclosure in which the floor was composed of two computer-managed metal plates. One plate was set at a comfortably tolerated temperature, that is  $30^\circ\text{C}$ , and the other at the test temperature. The time spent on each plate was measured.

### Drug and reagents

CORT (Sigma-Aldrich) was dissolved in a vehicle (0.45% hydroxyl- $\beta$ -cyclodextrin; Sigma-Aldrich). Fluoxetine hydrochloride was purchased from Anawa Trading (Wangen,

Zurich, Switzerland). CORT (6–7 mg/kg/day) was delivered in opaque bottles to protect it from light, available *ad libitum* in the drinking water. Control mice received  $\beta$ -cyclodextrin. Fluoxetine (18 mg/kg/day) was added to drinking water after 4 weeks of CORT treatment. The dose and duration used were chosen on the basis of their ability to reverse an anxiodepressive phenotype in this model [8].

### Statistical analysis

All data are shown as mean  $\pm$  SEM. Statistical analyses were performed using Stat-View 5.0 software (Abacus Concepts Inc., Berkeley, California, USA). Student's *t*-test was used for comparison between two groups of data. A two-way analysis of variance (ANOVA) followed by a Bonferroni's post-hoc test was performed for T2PT (Fig. 2b) and a one-way ANOVA with repeated measures was used to determine the effect of fluoxetine in the HPT (Fig. 3a). The accepted level of significance was defined as a *P* value less than 0.05.

## Results

### Validation of the anxio/depressive phenotype

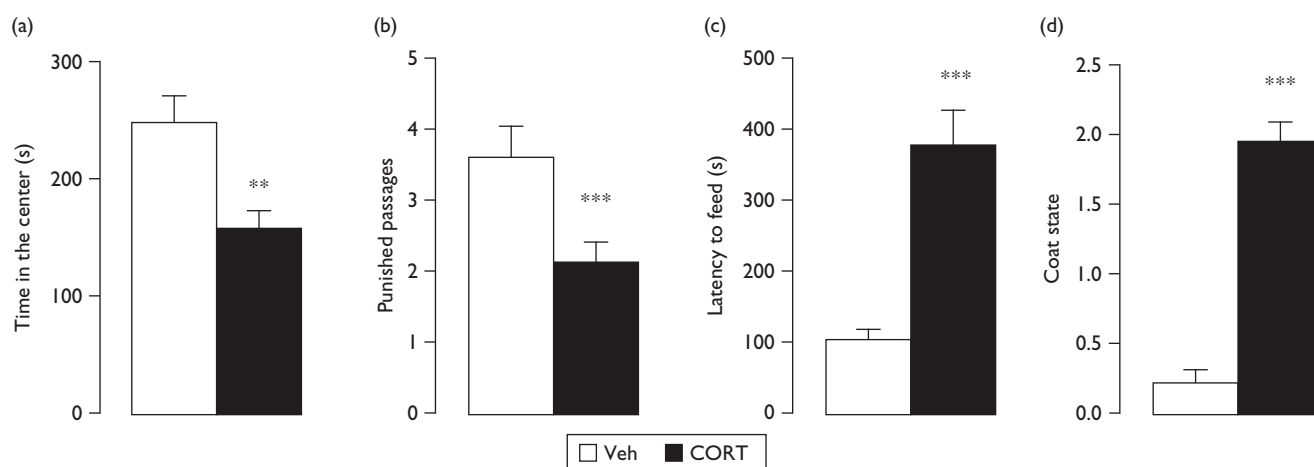
Using the OF test, the chronic exposure to exogenous CORT produced a marked decrease in the time spent in the center of the arena ( $248 \pm 23$  vs.  $158 \pm 15$  s in CORT-treated and vehicle-treated mice, respectively [ $t_{(26)} = 3.27$ ,  $P < 0.01$ ]; Fig. 1a). This behavior indicates an anxiogenic-like phenotype.

The conditioned fear induced by the FPT was first validated using a pharmacological approach with morphine (10 mg/kg, intraperitoneally). As the mice received an electric shock, it was possible that some modifications of (a) pain perception, (b) transfer, and/or (c) central integration of the nociceptive message were involved in the modified responses to the electrical stimuli. To disambiguate drug-induced anti-punishment effects obtained in FPT from alteration of pain sensitivity, we confirmed that morphine did not increase the number of shocks received in this test as observed with classic anxiolytic treatment with diazepam (1 mg/kg, intraperitoneally; data not shown). The chronic CORT treatment led to a significant decrease in the punished passages between plates during a 1-min-session test ( $3.6 \pm 0.45$  vs.  $2.1 \pm 0.29$  in CORT-treated and vehicle-treated mice, respectively [ $t_{(38)} = 3.81$ ,  $P < 0.001$ ]; Fig. 1b). This confirms the anxiety-like phenotype unveiled in the OF paradigm.

In the NSF test, chronic CORT treatment increased the latency to feed ( $105 \pm 14$  vs.  $377 \pm 55$  s in CORT-treated and vehicle-administered mice, respectively [ $t_{(38)} = 5.20$ ,  $P < 0.001$ ]; Fig. 1c) during the 10-min period. This result suggests that CORT-treated mice displayed a depressive/anxiety-like behavior.

Finally, the coat state measure showed that chronic CORT treatment induced a deterioration of the coat

Fig. 1



A 4-week chronic corticosterone (CORT) treatment (6–7 mg/kg/day) induced an anxiety/depressive-like phenotype. The treatment induces a highly anxious state reflected by (a) a reduced total time spent in the center in the open field, (b) a decreased number of punished passages in the four-plate test, (c) an increased latency to feed in the NSF paradigm that assesses anxiety/depressive-like behaviors, and (d) alterations in coat state, an index of self-neglect in CORT-treated mice. Data represent mean  $\pm$  SEM. \*\* $P < 0.01$  and \*\*\* $P < 0.001$ : significantly different from vehicle (Veh)-treated mice.

state score, demonstrating a depressed-like state ( $0.23 \pm 0.1$  vs.  $1.96 \pm 0.13$  in CORT-administered and vehicle-administered mice, respectively [ $t_{(26)} = 10.65$ ,  $P < 0.001$ ]; Fig. 1d).

All these data are consistent with previous studies [8,10] and validate CORT-treated mice as a model associated with an anxiety/depressive-like phenotype.

#### Assessment of thermal nociception

Next, nociceptive behaviors were assessed in all of the animals that developed an anxiety/depressive-like phenotype.

Using the T2PT, a two-way ANOVA (treatment  $\times$  temperature) on the time spent on the 30°C plate revealed a significant main effect of the temperature of the second plate [ $F_{(9,140)} = 27.95$ ,  $P < 0.001$ ; Fig. 2b]. The Bonferroni post-hoc test revealed a significant effect of CORT treatment when the second plate was stored at 20°C ( $P < 0.05$ ). Thus, CORT-treated mice significantly discriminated the 20°C stored plate, whereas vehicle-treated mice did not show any significant preference for either plate ( $14.0 \pm 1.5$  vs.  $31.1 \pm 5.4\%$  of time spent on plate 20°C [ $t_{(31)} = 3.10$ ,  $P < 0.01$ ]; Fig. 2c). Such avoidance to a non-nociceptive temperature could be interpreted as a cold allodynia. No cold hyperalgesia was observed using the cold plate test (data not shown).

In the HPT ( $55 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ), CORT-treated mice elicited a statistically significant reduction in the latency to hind paw licking compared with vehicle-administered mice ( $11.6 \pm 0.6$  vs.  $17 \pm 1.2$  s [ $t_{(35)} = 2.19$ ,  $P < 0.001$ ]; Fig. 2a).

#### Assessment of the antinociceptive effects of the chronic fluoxetine treatment

In the HPT ( $55 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ), 4 weeks of fluoxetine treatment (18 mg/kg/day) produced an increase in hind paw licking latencies in CORT mice ( $23.8 \pm 5.1$  vs.  $11.6 \pm 0.6$  s), whereas no effect was observed in vehicle-treated mice ( $16.0 \pm 1.6$  vs.  $17.1 \pm 1.2$  s;  $F_{(1,14)} = 5.47$ ,  $P < 0.05$ ; Fig. 3a).

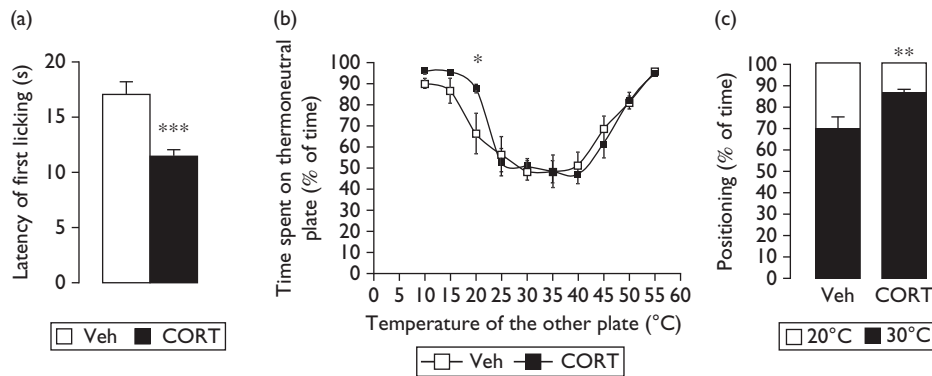
Using the T2PT, 4 weeks of fluoxetine treatment resulted in an increase in the time spent on the plate stored at 20°C for CORT-treated mice compared with vehicle-treated mice ( $49.3 \pm 22.3$  vs.  $-16.2 \pm 20.1$  s;  $t_{(22)} = 2.81$ ;  $P < 0.01$ ; Fig. 3b).

Together, these results emphasized a significant analgesic effect of fluoxetine on both heat hyperalgesia and cold allodynia.

#### Discussion

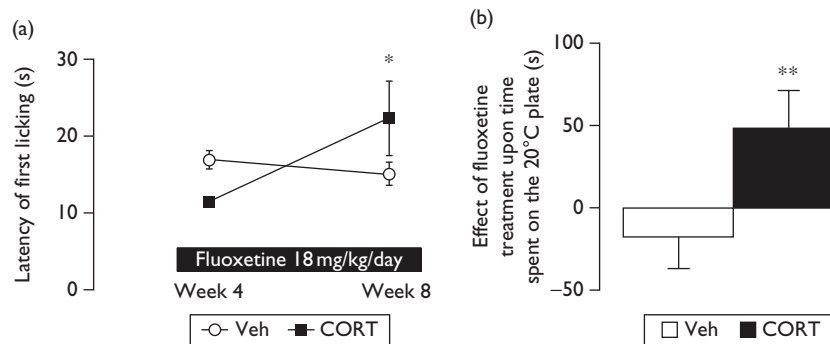
The present study reveals for the first time important modifications in nociceptive endpoints, such as thermal hyperalgesia and cold allodynia, in a mouse model of anxiety/depression based on chronic administration of CORT to the drinking water. Signs and symptoms of nociceptive hypersensitivity in mouse models of anxiety/depression are poorly described in the literature. Although Sacharczuk *et al.* [13] reported thermal hyperalgesia in mice with high opioid system activity subjected to chronic mild stress, further investigations are required to confirm the nociceptive state of depressed animals such as mice subjected to a learned helplessness protocol or olfactory bulbectomy. A recent study, however, reported a possible relation between a brief and reversible increase in stress-induced CORT concentrations and appearance of abnormal pain sensitivity in mice.

Fig. 2



Variations in pain sensitivity in a mouse model of anxiety/depression induced by a chronic corticosterone (CORT) treatment (6–7 mg/kg/day orally). Data represent mean  $\pm$  SEM. (a) Thermal hyperalgesia in the hot plate test ( $+55 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ) assessed by a significant decrease in the latency to the first hind paw licking. \*\*\* $P < 0.001$ : significantly different from vehicle (Veh)-treated mice. (b, c) Cold allodynia in the thermal preference plate test assessed by the positioning of animals between a plate stored at a thermoneutral temperature ( $30^\circ\text{C}$ ) and another plate at different (painful or non-painful) temperatures. Data are shown as (b) mean of the time spent on the thermoneutral plate ( $30^\circ\text{C}$ ) or (c) percentage of time spent on each plate, one at  $30^\circ\text{C}$  and the second at  $20^\circ\text{C}$ . \* $P < 0.05$  and \*\* $P < 0.01$ : significantly different from Veh-treated mice.

Fig. 3



Chronic fluoxetine treatment (18 mg/kg/day) significantly prevents the development of hind paw thermal hyperalgesia and cold allodynia in the corticosterone (CORT) model. All data are shown as mean  $\pm$  SEM. (a) The latency to the first hind paw licking is increased in the hot plate test. \* $P < 0.05$  versus vehicle (Veh) analysis of variance repeated measure. (b) The time spent on the plate stored at  $20^\circ\text{C}$  is increased in the thermal preference plate test. Values are plotted as the difference (s) between the times spent on the  $30^\circ\text{C}$  to  $20^\circ\text{C}$  plate before and after fluoxetine treatment. \*\* $P < 0.01$  significantly different from Veh-treated mice.

Nevertheless, these observations were made in a fibromyalgia-like animal model, which does not display depressive phenotype [14]. In marked contrast, social defeated mice [15] displayed an opioid-dependent analgesia [16]. Interestingly, our results are consistent with studies performed in other species. For example, in rats, an acute local CORT administration within the amygdala resulted in both long-term anxiety and increased sensitivity to painful stimuli [17], suggesting that stress and anxiety can enhance nociceptive processing by descending supraspinal pathways originating from within the central nucleus of the amygdala.

One of the most remarkable results obtained herein is the observation that a chronic treatment with the SSRI fluoxetine, which normalizes anxiety-depressive-like phenotype in CORT-treated mice [8], also attenuated

both thermal hyperalgesia and cold allodynia in this model. Moreover, the lack of effects of fluoxetine on nociceptive thresholds in control mice emphasizes the importance of the affective dimension of pain and suggests that the altered pain perception in CORT-treated mice is likely related to the anxiety/depressive state. Some SSRIs have shown efficacy in animal models of pain [1] and greater efficacy compared with placebo in chronic pain management [18]. However, they are not recommended for the treatment of chronic pain [19]. Indeed, in humans, various neuropathic pain conditions can respond to dual-acting agents, but not to SSRIs [20].

The possibility that fluoxetine may be active on pain, specifically in the context of mood disorders, is consistent with previous clinical studies reporting the analgesic

efficacy of fluoxetine in pain disorders in patients with depression [21]. In the latter study, results were analyzed by separating depressive and nondepressive groups. A significant difference was observed between fluoxetine and placebo in patients with persistent somatoform pain disorder and depression, whereas no difference was found in the nondepressive group. SSRIs may thus exert their analgesic effect by modulating the affective aspect of pain in addition to a putative influence on sensory mechanisms. Interestingly, it has been shown recently that sustained administration of fluoxetine produced a greater enhancement of serotonergic neurotransmission in CORT-treated compared with vehicle-treated mice [22]. The latter results provide cellular explanations for the antidepressant and likely analgesic effects produced by SSRIs under pathological conditions.

Altered functioning of descending inhibitory and/or facilitatory pathways in patients with depression seems to be one of the major physiopathological hypotheses contributing to chronic pain. The involvement of monoamines, including serotonin and noradrenaline, in these pathways [23] is in agreement with the prescription of monoaminergic antidepressants such as tricyclics, SSRIs, and the dual serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor duloxetine or venlafaxine to treat chronic pain [24]. Further investigations in the CORT model should concentrate on the implication of brain monoaminergic regions involved in the initiation of the descending controls of pain as a main target mediating antidepressant-like effects. Interestingly, the amygdala and the cingulate cortex are two connected brain regions modulating both sensory and emotional components of pain [25]. This neural connectivity could mediate the relay of emotion-related information that may be recruited and/or affected in diseases in which mood is altered.

## Acknowledgements

This work has been supported by the technical assistance of the Animal Care Facility of the Institut Fédératif de Recherche IFR141 of the University of Paris Sud 11. The authors thank Dr G. Munro for helpful discussions and critical reading of the manuscript.

Guillaume Hache, Bruno P. Guiard, Denis J. David, Alain M. Gardier, François Coudoré: participated in the design of the study and wrote or contributed to the writing of the manuscript; Guillaume Hache, Yannick Le Dantec, Sophie Orvoën: conducted experiments; Guillaume Hache, Bruno P. Guiard, Denis J. David, François Coudoré: performed data analysis.

## Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

## References

- Hache G, Coudoré F, Gardier AM, Guiard BP. Monoaminergic antidepressants in the relief of pain: potential therapeutic utility of triple reuptake inhibitors (TRIs). *Pharmaceuticals* 2011; **4**:285–342.
- Begovic A, Zulic I, Becic F. Testing of analgesic effect of fluoxetine. *Bosn J Basic Med Sci* 2004; **4**:79–81.
- Singh VP, Jain NK, Kulkarni SK. On the antinociceptive effect of fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor. *Brain Res* 2001; **915**:218–226.
- Garcia X, del Valle J, Escribano E, Domenech J, Queralt J. Analgesic and antiallodynamic effects of antidepressants after infiltration into the rat. *Pharmacology* 2010; **86**:216–223.
- Sawynok J, Esser MJ, Reid AR. Peripheral antinociceptive actions of desipramine and fluoxetine in an inflammatory and neuropathic pain test in the rat. *Pain* 1999; **82**:149–158.
- Leo RJ. Chronic pain and comorbid depression. *Curr Treat Options Neurol* 2005; **7**:403–412.
- Melzack R. The future of pain. *Nat Rev Drug Discov* 2008; **7**:629.
- David DJ, Samuels BA, Rainer Q, Wang JW, Marsteller D, Mendez I, *et al.* Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron* 2009; **62**:479–493.
- Espejo EF, Mir D. Structure of the rat's behaviour in the hot plate test. *Behav Brain Res* 1993; **56**:171–176.
- Rainer Q, Xia L, Guilloux JP, Gabriel C, Mocaer E, Hen R, *et al.* Beneficial behavioural and neurogenic effects of agomelatine in a model of depression/anxiety. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; [Epub ahead of print].
- Ripoll N, Hascoet M, Bourin M. The four-plates test: anxiolytic or analgesic paradigm? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; **30**:873–880.
- Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, *et al.* Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003; **301**:805–809.
- Sacharczuk M, Juszcak G, Swiergiel AH, Jaszczak K, Lipkowski AW, Sadowski B. Alcohol reverses depressive and pronociceptive effects of chronic stress in mice with enhanced activity of the opioid system. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2009; **69**:459–468.
- Nishiyori M, Uchida H, Nagai J, Araki K, Mukae T, Kishioka S, *et al.* Permanent relief from intermittent cold stress-induced fibromyalgia-like abnormal pain by repeated intrathecal administration of antidepressants. *Mol Pain* 2011; **7**:69.
- Berton O, McClung CA, Dileone RJ, Krishnan V, Renthal W, Russo SJ, *et al.* Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science* 2006; **311**:864–868.
- McLaughlin JP, Li S, Valdez J, Chavkin TA, Chavkin C. Social defeat stress-induced behavioral responses are mediated by the endogenous kappa opioid system. *Neuropsychopharmacology* 2006; **31**:1241–1248.
- Myers B, Greenwood-Van Meerveld B. Elevated corticosterone in the amygdala leads to persistent increases in anxiety-like behavior and pain sensitivity. *Behav Brain Res* 2010; **214**:465–469.
- Ansari A. The efficacy of newer antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of current literature. *Harv Rev Psychiatry* 2000; **7**:257–277.
- Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, *et al.* EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; **17**:e1113–e1188.
- Staiger TO, Gaster B, Sullivan MD, Deyo RA. Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003; **28**:2540–2545.
- Luo YL, Zhang MY, Wu WY, Li CB, Lu Z, Li QW. A randomized double-blind clinical trial on analgesic efficacy of fluoxetine for persistent somatoform pain disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; **33**:1522–1525.
- Rainer Q, Nguyen HT, Quesseveur G, Gardier AM, David DJ, Guiard BP. Functional status of somatodendritic serotonin 1A autoreceptor after long-term treatment with fluoxetine in a mouse model of anxiety/depression based on repeated corticosterone administration. *Mol Pharmacol* 2012; **81**:106–112.
- Stahl S, Briley M. Understanding pain in depression. *Hum Psychopharmacol* 2004; **19** (Suppl 1):S9–S13.
- Wright A, Luedtke KE, Vandenberg C. Duloxetine in the treatment of chronic pain due to fibromyalgia and diabetic neuropathy. *J Pain Res* 2011; **4**:1–10.
- Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002; **66**:355–474.

Résultats complémentaires

Lors de cette étude, nous avons également exploré les modifications de la sensibilité mécanique par le test de Von frey (figure 29) et l'hyperalgie au froid par le test de la plaque froide à +2°C (figure 30). Aucune modification statistiquement significative de ces paramètres n'a été détectée chez les souris CORT.

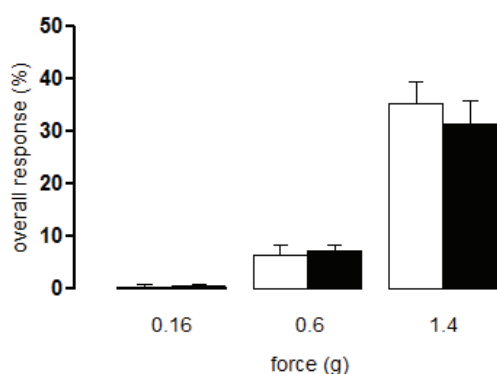


Figure 25: Test de Von Frey sur souris CORT.

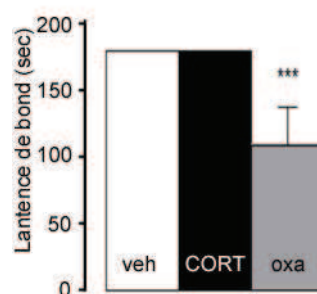


Figure 26: Test de la plaque froide sur souris CORT. Des souris traitées à l'oxaliplatine ont été utilisée comme contrôle hyperalgique

Par ailleurs, puisque l'administration chronique de glucocorticoïdes est un facteur de risque de développer un diabète, et que cette pathologie est à l'origine de troubles neuropathiques, nous avons contrôlé le statut glycémique des souris CORT (tableau 11 ; figure 31). Les souris CORT ne présentent pas d'altération de la glycémie basale ou du métabolisme glucidique, excluant ainsi la possibilité de modification de la sensibilité douloureuse imputable à une neuropathie diabétique.

Traitement	Glycémie (mg/dl)
Vehicule	79.2 ± 10.4
CORT	72.0 ± 10.5

Tableau 11 : Mesure de la glycémie à jeûn (16h) des souris CORT.

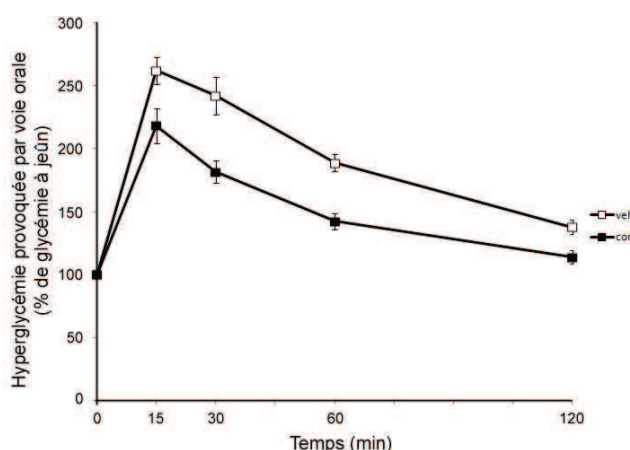


Figure 31 : Test d'hyperglycémie provoquée par voie orale chez les souris CORT

*Commentaires sur la publication n°1 :*

- 1- Le modèle animal d'anxiété/dépression induit par l'administration chronique de corticostérone (modèle CORT) présente-t-il des modifications de la sensibilité douloureuse chez la souris ?

Nous avons montré que des altérations de la sensibilité thermique chez les souris CORT accompagnaient le phénotype anxio/dépressif. Ces données sont en accord avec des résultats obtenus chez le rat, montrant que l'injection de CORT dans l'amygdale provoque à la fois un phénotype anxieux et une hypersensibilité à la douleur (Myers et al., 2010). Chez la souris, une étude récente montre qu'une élévation transitoire de CORT à la suite d'un stress est en lien avec des modifications de la perception douloureuse (Nishiyori et al., 2011). Toutefois, ces souris ne présentent pas de phénotype anxio/dépressif, contrairement aux observations faites dans ce modèle.

De manière intéressante, ces altérations de la sensibilité thermique sont corrigées par l'administration chronique de fluoxétine, dont les doses et durées de traitement ont été validées sur la base de leurs propriétés antidépressives dans les différents tests comportementaux sur ce modèle CORT. Il est également intéressant de noter que la fluoxétine n'a eu aucun effet sur la sensibilité douloureuse des animaux contrôles. Ce constat souligne :

- que les altérations de la sensibilité douloureuse des souris CORT sont bien associées à l'existence d'un état anxio/dépressif ;
- que l'effet antalgique de la fluoxétine ne pourrait se manifester que spécifiquement en conditions pathologiques ;
- l'importance de la **composante affective** de la douleur.

Le fait que la fluoxétine puisse avoir des effets antalgiques, alors que les ISRS ne sont pas recommandés en traitement des douleurs chroniques, suggèrent que cette substance exerce ses effets par modulation de la composante affective, en plus des actions potentielles sur les composantes sensorielles. La caractérisation de la participation sérotoninergique des aires supraspinales impliquées à la fois dans la douleur et dans la dépression, telles que l'amygdale ou le cortex cingulaire, pourrait être intéressante dans ce modèle. De plus, il a été montré que les effets antidépresseurs de la fluoxétine se manifestaient par des mécanismes dépendants et indépendants de la neurogénèse hippocampique (David et al., 2009), il serait intéressant de connaître la participation des mécanismes de neurogénèse dans l'antalgie induite par la fluoxétine dans un modèle d'anxiété/dépression.

## 2- Intérêt de ce travail

Nous montrons pour la première fois que le modèle CORT en un modèle d'anxiété/dépression/douleur. Ce constat permet de soutenir l'hypothèse qu'un « terrain » dépressif peut favoriser la survenue de modifications de la sensibilité et/ou le développement de douleurs chroniques et que la fluoxétine dans notre étude, mais peut-être aussi les ISRS et les autres antidépresseurs, pourraient exercer leurs propriétés spécifiquement dans ces conditions pathologiques. **Le modèle CORT constitue donc un outil intéressant pour caractériser les mécanismes unissant ces pathologies et la pharmacologie de candidats médicaments dans cette situation.**

## Article 2

### **Adding a dopaminergic action to antidepressants in the treatment of neuropathic pain: potential therapeutic utility of triple reuptake inhibitors (TRI)**

Hache G, Nguyen TH, Quesseveur G, Guiard BP, Coudoré F.

#### *Question posée*

**La composante dopaminergique des antidépresseurs monoaminergiques a-t-elle un impact majeur dans l'effet analgésique de ces composés dans le traitement des douleurs neuropathiques ?**

comparaisons des effets pharmacologiques entre des inhibiteurs de recapture de sérotonine et de noradrénaline vs. les triples inhibiteurs (TRI)

Dans la publication n°1, nous avons vu qu'en fonction du contexte pathologique, la fluoxétine, appartenant à la classe des ISRS, pouvait avoir des effets antalgiques. Cependant, les ISRS ne sont pas recommandés dans le traitement des douleurs chroniques en tant qu'antalgique. Leur prescription concerne essentiellement une utilisation en tant que co-antalgique notamment chez des patients souffrant de troubles de l'humeur associés. Au contraire, les IRSN tel que la duloxétine font partie depuis peu des recommandations de première ligne dans le traitement des douleurs neuropathiques (Attal et al., 2010), pour une activité antalgique indépendante des effets psychotropes. Comme une nouvelle génération d'antidépresseurs, les TRI, intègre une composante dopaminergique et qu'une participation des voies dopaminergiques est décrite dans les phénomènes d'analgésie (Wood 2008), il est intéressant de savoir si l'apport de la composante dopaminergique améliore les propriétés antalgiques des antidépresseurs sur les douleurs neuropathiques chez la souris.

Plutôt que de travailler avec le modèle CORT, modèle d'anxiété/dépression ayant des altérations de la sensibilité, nous avons choisi dans un premier temps de mettre au point un modèle de douleur à proprement dit. Nous avons ainsi développé un modèle de douleur neuropathique induit par injections répétées d'oxaliplatine chez la souris, afin de comparer l'efficacité de l'indatraline, un TRI, à des antidépresseurs inhibiteurs de recapture existants (ISRS : escitalopram, IRSN : venlafaxine) sur les altérations de la sensibilité de ce modèle. Le cortex cingulé antérieur est une région particulièrement intéressante pour l'étude de ces composés car elle est impliquée dans les composantes affectives et cognitives de la douleur (Johansen et al., 2001 ; Schackman et al., 2011). De plus, 5-HT, NA et DA sont présentes dans cette aire à des taux mesurables par microdialyse intracérébrale *in vivo*.





## Adding a dopaminergic action to antidepressants in the treatment of neuropathic pain: potential therapeutic utility of triple reuptake inhibitors (TRI)

Guillaume Hache, Than Hai Nguyen, Gaël Quesseveur, Bruno P. Guiard, François Coudoré

*Paris Sud University, Faculty of Pharmacy, EA 3544, Lab NeuroPharmacology, F-92296, Châtenay-Malabry cedex, France*

### Abstract

Neuropathic pain is a poorly understood debilitating chronic disorder not adequately alleviated by classic analgesics. Recent guidelines advice serotonin and norepinephrin reuptake inhibitors (SNRI) antidepressants in first line treatment, but efficacy remains unsatisfying in many cases. Compelling evidence suggest that dopamine (DA) is involved in the pathophysiology of depression, leading to the development of a new generation of antidepressant, the Triple Reupake Inhibitors (TRIs). These compounds block serotonin (5-HT), norepinephrin (NE) and DA transporters thereby increasing all three monoamines in the synapse. Moreover, evidence support a role for DA in analgesia through an action at both the spinal and supraspinal levels. We thus assessed the antinociceptive properties of the TRI indatraline in an animal model of neuropathic pain. Antinociceptive effects of indatraline after acute administration was compared to SNRI venlafaxine, the selective serotonin reuptake inhibitor escitalopram and morphine as a reference compound, on neuropathic pain induced by repeated injections of oxaliplatin

in mice. Different behavioural tests were performed: the Von Frey test to assess mechanical sensitivity, the thermal preference plate test for cold allodynia and the cold plate test for cold hyperalgesia. *In vivo* capacities of each antidepressant to increase monoamines levels in the anterior cingulate cortex (ACC) were tested by intracerebral microdialysis. In addition, the anxio-depressive phenotype of OXA mice was assessed by using the relevant paradigm of the Novelty Suppressed Feeding. Anxiolytic and antidepressant effects of indatraline were respectively tested in the Elevated Plus Maze and the Tail Suspension Test. Our results revealed that indatraline reversed oxaliplatin-induced mechanical hypersensitivity, cold allodynia and cold hyperalgesia, venlafaxine reversed cold allodynia and escitalopram acted on mechano-hypersensitivity. These results support that indatraline provide a better analgesic profile than escitalopram and venlafaxine in pain relief, with antidepressant-like activity in oxaliplatin-induced neuropathic mice.

**Keywords:** triple reuptake inhibitor, neuropathic pain, antidepressant, oxaliplatin, dopamine, cingulated cortex

## Intro

Pain sensitivity is regulated by endogenous inhibitory systems, predominantly through the descending noradrenergic (NA) and serotonergic (5-HT) pathways, in addition to endogenous opioids such as  $\beta$ -endorphin and dynorphin (Yoshimura and Furue, 2006). Antidepressant drugs typically increase extracellular levels of NA and 5-HT via the inhibition of their low- and high-affinity transporters (Stahl, 1998). Tricyclic antidepressants, that block the reuptake of both monoamines, have been widely used in the clinical treatment of neuropathic pain (Valverde et al., 1994, Sindrup et al., 2005). However, their therapeutic use is limited by a poor side-effect profile mainly consisting of dry mouth, nausea, and cardiotoxicity issues (Lader, 1996). More recent pharmacological agents such as the dual NA and 5-HT reuptake inhibitors venlafaxine or duloxetine appear devoided of many of these side-effects but still attenuate signs and symptoms of neuropathic pain in preclinical (Iyengar et al., 2004, Bomholt et al., 2005, Pedersen et al., 2005) and clinical studies (Rowbotham et al., 2004, Yucel et al., 2005, Wernicke et al., 2006). This explains that recent guidelines advice SNRI antidepressants in first line treatment of various neuropathic pain conditions (Attal et al., 2010).

Compelling evidence suggest that dopamine (DA) is also involved in the regulation of pain and more particularly in the induction of analgesia (Wood, 2008). For instance, pain is one of the most common non-motor symptoms

in patients with DA neuron degeneration related Parkinson's disease (Hanagasi et al., 2011). Together with the observations that the lesion of DA neurons by the neurotoxin 6-OHDA, produced hypersensitivity to mechanical, electrical and thermal stimulation (Saade et al., 1997, Takeda et al., 2005) or attenuated the effect of morphine (Flores et al., 2004), these results strongly suggest that an intact DA system is necessary to produce antinociception. Accordingly, a double-blind randomized trial reported that the increase in brain DA neurotransmission induced by bupropion improved neuropathic pain relief (Semenchuk et al., 2001). Interestingly, the systemic injection of haloperidol increased nociceptive responses in diabete-induced neuropathic rats (Rutledge et al., 2002) demonstrating the role of the D2-like receptor, at least in part, in the effect of DA. Despite these data its precise site of action has yet to be determined although spinal and supraspinal mechanisms of action have been proposed notably the PAG and the limbic system (Wood, 2008).

Remarkably, DA also controls a variety of functions including locomotor activity, cognition, reward and emotion (Missale et al., 1998) that may participate in the modulation of pain (Hache et al., 2011). In particular, there is growing interest for DA in the field of mood disorders, since drugs that enhance its transmission are clinically effective on their own. For example, the selective D2/D3 agonist pramipexole, customarily used in the treatment of Parkinson's disease, was shown to be

effective in depression as a monotherapy (Corrigan et al., 2000, Barone et al., 2006), as well as an augmentation strategy for SSRI resistant patients (Lattanzi et al., 2002, Goldberg et al., 2004). Conversely, degeneration of DA neurons in PD patients typically leads to anhedonia and loss of motivation, two symptoms frequently associated with depression (Harro and Oreland, 2001). More importantly, the prevalence of depression can reach 50% in PD patients (McDonald et al., 2003). Taken together, these observations suggest that an attenuation of DA transmission could participate in the pathogenesis of mood disorders.

These considerations have led to the development of a new generation of putative antidepressants named the Triple Reuptake Inhibitors (TRIs). These compounds block 5-HT, NE and DA transporter thereby increasing all three monoamines in the synapse (Guiard et al., 2009). It is believed that enhancement of dopaminergic neurotransmission might further expand the favorable analgesic (Pedersen et al., 2005, Basile et al., 2007) and antidepressant (Bourin et al., 2009, Ghanbari et al., 2011) profile of the dual NET and SERT inhibitors.

Since the usual symptomatic treatment of neuropathy or preventive treatment fails to alleviate neuropathic pain (Wolf et al., 2008), there is therefore a need to propose alternative pharmacological strategies to improve patients' quality of life. In this context, the aim of the present study was to compare the antinociceptive properties of the TRI indatraline with those of the SNRI venlafaxine

and the SSRI escitalopram in a mice model of chemotherapy-induced neuropathic pain. This study also addresses the possibility that the analgesic effects of monoaminergic reuptake inhibitors may be linked to their antidepressant activity.

## Materials and methods

### *Animals*

Experiments were performed on male C57BL6j mice (7-8 weeks) (Janvier, Le genest sur l'isle, France) housed in group of five per cage under a 12h light/dark cycle (lights on at 07:00) at a constant room temperature of 23°C. Food and water were available *ad libitum*. All experiments were performed during the light period. Pharmacological tests and care of animals were conducted in accordance with the guidelines of the International Association for the Study of Pain (Zimmermann, 1983), the recommendation of the European Community (86/609/EEC) and the French National Committee (87/848) for care and use of laboratory animals (permission #B 92 – 373, F. Coudoré).

### *Drugs*

Oxaliplatin (Leancare, Flintshire, United Kingdom) was dissolved in Glucose 5% and administered intraperitoneally in volume of 10 ml/kg. Indatraline (Tocris, Bristol, United Kingdom), Venlafaxine (Biotrend, Zurich, Germany), Escitalopram (Lundbeck A/S, Denmark) and Morphine (Cooper, France) were dissolved in saline (0.9% sodium

chloride) and administered subcutaneously at the dose of 3, 16, 4 and 5 mg/kg respectively.

#### ***Neuropathic pain model***

Neuropathic pain was induced by repeated injections of oxaliplatin (7mg/kg) in mice. Treatment doses were based on preliminary studies having determined the threshold concentration producing a measurable difference in pain response between drug-treated and naïve mice (data not shown). Mice were treated with daily intraperitoneal (i.p.) injection of oxaliplatin for 2 days, followed by 2 days of rest. This protocol was repeated twice before behavioral analyses. Total cumulative doses of 28 mg/kg oxaliplatin over a total of 4 injections were used.

#### ***Behavioral assessment***

Behavioral assessment started 7 days after the last day of injection. Animals were habituated to the behavioral testing environment prior to each test and handled every day. All subsequent behavior were measured 45 min after subcutaneous injection of antidepressants, morphine or vehicle and were obtained by an observer blinded of treatment.

#### ***Mechanical behavioural testing***

Animals were placed in an elevated mesh floor surrounded by a clear plastic enclosure (10 cm x 10 cm x 10 cm). We validated previously described method in rats (Flatters and Bennett, 2004) for mice experiment. Mechanical sensitivity was assessed using three von Frey filaments with bending force 0.16g, 0.6g and 1.4g (Bioseb, Vitrolles, France). In ascending

order force, each filament was applied during 2s to the mid-plantar area of each hind paw five times, 3s between each application. Rapid retraction, shake and licking hind paw were considered as positive response. Withdrawal responses to the von Frey filaments from both hind paws were counted and then expressed as an overall percentage response.

#### ***Thermal preference plate test (T2PT)***

T2PT was performed as described before (Hache et al., 2012). Briefly, mice were allowed to freely explore an enclosure in which the floor is composed by 2 adjoining thermoelectric computer-managed metal plates (Bioseb Inc., Vitrolles, France). Both plates are enclosed by an opaque Plexiglas box. Illumination of each compartment is equal and low. Preliminary experiments determined that 30°C corresponded to comfortable temperature in the test animals as “naïve” spend as much time on the two plates when they were set at 30°C. Under these experimental conditions, the time spent on each plate in mice treated with oxaliplatin was similar, confirming that these mice had similar exploratory behavior to control mice that received the vehicle (unpublished data). In present work, the floor of one compartment was maintained at 30°C and the other plate was set at 20°C. The animals were videotaped from above and time spent on each plate was recorded.

#### ***Cold plate test (CPT)***

Mice were placed individually on a cold plate at  $-4.0 \pm 0.2^\circ\text{C}$  with four 30.5-cm Plexiglas

walls (Bioseb Inc., Vitrolles, France) and the reaction time (in seconds) until the first signs of a painful positive response jumping was recorded. In order to avoid paw damage, mice were immediately removed after first jump and the cut-off latency was set at 3 min.

#### *Novelty suppressed feeding (NSF)*

NSF is a conflict test that elicits competing motivations: the drive to eat and the fear of venturing into the center of the brightly lit arena. Latency to begin eating is used as an index of depressive/anxiety-like behavior. The NSF test was performed during a 10-min period as previously described (David et al., 2009). Food consumption during 5 min in the home cage was immediately measured after the test to control that mice were hungry enough to elicit the conflict.

#### *Elevated plus maze (EPM)*

The elevated plus maze was performed as previously described (Guilloux et al., 2011). Briefly, each mouse was allowed to explore the apparatus for 5 min. Anxiolytic-like activity was assessed by comparing entries in the open arms vs total entries, an increase in the ratio can be interpreted as anxiolytic-like activity.

#### *Tail suspension test (TST)*

The tail suspension test is a paradigm to predict antidepressant-like activity in mice and was performed as previously described (Cryan et al., 2005). Total duration of immobility upon a 6 min session was recorded in the automatized apparatus (Bioseb inc, France). A

decrease in immobility duration can be interpreted as an antidepressant-like activity.

#### *Evaluation of general toxicity*

Mouse body weight was determined at baseline, and every week up to the end of experiment session. In addition, mice were also examined daily for evaluation of general health including observation for signs of hair loss, piloerection, general gait weakness, condition of the hind paws and tail skin. Core body temperature was measured using rectal probe (Bioseb Inc, Vitrolles, France) at baseline and prior to experimental sequence. Motor strength was evaluated using a classic rotarod (Ugo basile, Milan, Italy) set at 15 rpm. Number of falls was counted to measure dysfunction in motricity. Home-cage activity was quantified using the ActiVMeter (Bioseb Inc, Vitrolles, France) over a 24-h period. During the experiment, food and water were available ad libitum. Total ambulatory activity over a 24-h period was measured (Rainer et al., 2011).

#### *Microdialysis*

Levels of 5-HT, NE and DA were measured in the anterior cingulate cortex (ACC) by microdialysis prior to and following a single subcutaneous administration of indatraline (3 mg/kg), venlafaxine (16 mg/kg, s.c.) or escitalopram (4 mg/kg.). A stable baseline level 5-HT, NE and DA were determined for 90 min prior to dosing; Anesthetized mice were implanted with homemade probes in the ACC (stereotaxic coordinates in mm from bregma (Hof et al., 2000): A= +1.3, L= +0.3, V= -2.3; A, anterior; L lateral; and V, ventral).

Animals were allowed to recover from the surgery overnight. The next day (D1), near 20h after surgery, the probes were continuously perfused with artificial cerebrospinal fluid (aCSF: NaCl 147 mM, KCl 3.5 mM, CaCl<sub>2</sub> 1.26 mM, MgCl<sub>2</sub> 1.2 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.0 mM, NaHCO<sub>3</sub> 25.0 mM; pH 7.4 ± 0.2) at a flow rate of 1.5 µL/min using a CMA/100 pump (Carnegie Medicin, Stockholm, Sweden) while animals were awake and freely moving in their cage. One hour after the start of aCSF perfusion stabilization period, four fractions were collected each hour in small Eppendorf tubes to measure the basal values (mean ± S.E.M. corresponding to B<sub>0</sub> at t<sub>0</sub>) calculated for each mouse before s.c. administration. Vehicle was injected at D1 and compound at D2. Dialysate samples were analyzed for 5-HT, DA and NE by a high-performance liquid chromatography (HPLC) method (limit of sensitivity near 0.5 fmol/sample; signal-to-noise ratio=2) (Malagie et al., 2001). Results were expressed in percentage of B<sub>0</sub> and statistical analyses were performed comparing antidepressant vs vehicle administration. Localization of microdialysis probes was histologically verified according to Bert et al., (Bert et al., 2004).

### Data analysis and statistics

Results from data analyses are expressed as mean ± SEM. Data were analyzed using StatView 5.0 software (SAS Institute, Cary, NC). For all experiments, one-way or two-way ANOVAs with repeated-measure were applied to the data as appropriate. Significant main

effects and/or interactions were followed by Bonferroni post hoc analysis or unpaired t tests as appropriate. In the NSF test and the cold plate test, we used the Kaplan-Meier survival analysis due to the lack of normal distribution of the data. Mantel-Cox log-rank test was used to evaluate differences between experimental groups.

### Results

#### *Oxaliplatin do not affect general health*

All mice survived until the end of study. There was no evidence of severe oxaliplatin toxicity as shown by a lack of deterioration of general mice state. A significant decrease in weight gain compared to the control group was observed at any time in the OXA-treated group ( $F(1,18) = 5,07$ ,  $p < 0.001$ ), with a maximal decrease of -13% of baseline after the last injection. No differences in core body temperature, muscular strength, motor coordination and locomotion were observed between OXA-treated and control groups (Table 1).

#### *Oxaliplatin induces mechano-hyperalgesia, cold allodynia and cold hyperalgesia*

In the von Frey Hair test, OXA-treated mice had a percentage of paw withdrawal to application of 1.4 g filament significantly higher than vehicle-injected mice ( $54.0 \pm 6.5\%$  vs  $20.0 \pm 4.7\%$ ,  $t(18) = -4.71$ ,  $p < 0.001$ ). However, there was no difference in response to the application of 0.16 g and 0.6 g filaments (Fig 1A). Using the thermal preference plate test, OXA-treated mice spent less time on the 20°C plate ( $15.5 \pm 2.1\%$  vs  $37.0 \pm 4.6\%$ ,

$t(18)=4.19$ ,  $p<0.001$ ) compared to the 30°C plate, suggesting a cold allodynia (Fig 1B).

In the cold plate test (Fig. 1C,D), we explored whether OXA treatment was able to induce a cold hyperalgesia state (Fig. 1D; Kaplan–Meier survival analysis, Mantel–Cox log-rank test,  $p<0.01$ ). Student *t* test revealed a significant effect of OXA ( $t(18)=2.88$ ,  $p<0.01$ ) on the latency to jump ( $70.5 \pm 22.8$  vs  $153.5 \pm 17.6$  sec, Fig. 1D).

#### *Neurochemical effects of monoaminergic antidepressant in the ACC*

Using *in vivo* microdialysis in the ACC, we showed that escitalopram (4 mg/kg, s.c.) significantly elevated the extracellular concentrations of 5-HT ( $215.7 \pm 16.5\%$  vs  $86.19 \pm 7.0\%$  of baseline,  $F(1,6)=52.917$ ,  $p<0.001$ ). However escitalopram did not change NE and DA extracellular concentrations (Fig. 2A, B). Venlafaxine (16 mg/kg, sc) significantly increased extracellular concentrations of 5-HT ( $283.8 \pm 34.2$  vs  $110.4\%$  of baseline,  $F(1,6)=25.446$ ,  $p<0.01$ ) and NE ( $259.0 \pm 41.2$  vs  $61.25 \pm 9.4\%$  of baseline,  $F(1,6)=17.513$ ,  $p<0.05$ ) (Fig. 2C, D). Unexpectedly, a small but significant increase in extracellular concentrations of DA was also observed. Indatraline (3 mg/kg, sc) significantly increased the extracellular concentrations of 5-HT ( $194.6 \pm 14.4$  vs  $104.2 \pm 8.03\%$  of baseline,  $F(1,6)=30.114$ ,  $p<0.01$ ), NE ( $262,5 \pm 44.4$  vs  $94.5 \pm 13.9\%$  of baseline,  $F(1,6)=17.070$ ,  $p<0.01$ ) and DA ( $292.7 \pm 53.4$  vs  $93.7 \pm 6.1\%$  of baseline,  $F(1,6)=13.725$ ,  $p<0.01$ ) (Fig. 2E, F). These results

demonstrated that the *in vivo* properties of these monoaminergic agents are in agreement with their pharmacological profile determined *in vitro* (for review see Hache et al., 2011: pharmaceuticals).

#### *Pain modulation by monoaminergic antidepressants*

Antinociceptive effects of antidepressants were tested in OXA-treated mice. In the Von Frey hair test, a one-way ANOVA revealed a significant effect of treatments ( $F(4,52)=10,752$ ,  $p<0.001$ ). Frequency of hind paw withdrawal was significantly lower in escitalopram- ( $30.8 \pm 6.7\%$  of withdrawal paw,  $p<0.01$ ) and indatraline-administered mice ( $26.4 \pm 6.2\%$  of withdrawal paw,  $p<0.001$ ) compared to vehicle (Fig 3A). In the T2PT, a one-way ANOVA revealed a significant effect of treatments ( $F(4,52)=9.00$ ,  $p<0.001$ ). Time spent upon 20°C was lower in venlafaxine- ( $36.52 \pm 2.9\%$  on 20°C plate,  $p<0.001$ ) and indatraline-administered mice ( $37.3 \pm 3.9\%$  on 20°C plate,  $p<0.001$ ) compared to vehicle (Fig 3B). In the cold plate test (Fig. 3C,D), we explored whether escitalopram, venlafaxine and indatraline were able to increase latency of first jump (Fig. 3C ; Kaplan–Meier survival analysis, Mantel–Cox log-rank test,  $p<0.001$ ). One-way ANOVA revealed a significant effect of treatments ( $F(4,52)=13.89$ ,  $p<0.001$ ). Indatraline only was able to significantly increase latency of first jump ( $170.3 \pm 9.7$ sec,  $p<0.001$ , Fig 3D).

Morphine was used as a positive control for analgesic effect. As expected, this drug reversed mechano-hyperalgesia ( $9.0 \pm 2.3\%$  of

paw withdrawal,  $p < 0.001$ ), cold allodynia ( $38.4 \pm 4.6\%$  on  $20^\circ\text{C}$  plate,  $p < 0.001$ ) and cold hyperalgesia ( $180.0 \pm 0.0$  sec.,  $p < 0.001$ ).

#### *Anxiodepressive phenotype of OXA-mice and antidepressive property of indatraline*

In the NSF test (Fig. 5A, B), we explored the depressive/anxiety-like state of OXA-mice (Fig. 4A; Kaplan–Meier survival analysis, Mantel–Cox log-rank test,  $p = 0.09$ ). ANOVA revealed a significant effect of OXA [ $t(18) = -2.79$ ,  $p < 0.05$ ] on the latency to feed (Fig. 4B). No differences in food intake were observed ( $t(18) = 1.12$ ,  $p = 0.26$ ) (Fig. 4C). OXA-treated mice displayed an anxio/depressive-like phenotype in the NSF ( $394.7 \pm 34.3$  vs  $233.2 \pm 46.4$  s latency to feed).

Antidepressant- and anxiolytic-like properties of indatraline were assessed using the TST and the EPM paradigm in OXA-treated mice, respectively. In the TST, two mice in indatraline group were removed because they climbed their tail. Indatraline was unable to reveal anxiolytic effects in OXA-treated mice in the EPM (Fig 5A, B, C). Antidepressive-like properties of indatraline were unveiled as shown by the decrease in the immobility time ( $19.2 \pm 16.5$  vs  $127.9 \pm 21.8$  sec. of immobility  $t(16) = 3.81$ ,  $p < 0.01$ ) in OXA-treated mice (Fig 5D).

#### **Discussion**

The present study reports a significant antinociceptive effect of indatraline, a triple reuptake inhibitor (TRI) which display an equal potency at inhibiting 5-HT, NE and DA uptake (Hyttel and Larsen, 1985), in

neuropathic pain induced by chronic administration of oxaliplatin (OXA) in mice. Other monoaminergic compounds tested herein inhibit either 5-HT alone (escitalopram) or both 5-HT and NE (venlafaxine). The efficacy of these single- or dual-acting agents in attenuating neuropathic pain was lower than that of indatraline underlying the beneficial effect of adding a dopaminergic activity to increase some deleterious aspects of neuropathic pain. Moreover, OXA-treated mice displayed an anxio-/depressive-like phenotype while indatraline elicited antidepressant, but not anxiolytic properties. These latter results raise the possibility that the analgesic effect of the TRI might be related, at least in part, to its psychopharmacologic activity.

#### ***The model of oxaliplatin-induced neuropathic pain in mouse***

Because the relief of pain remains an unmet need in occidental countries, it is of great importance to test the antinociceptive effects of new or currently available pharmacological agents. Among these compounds, monoaminergic reuptake inhibitors are particularly interesting given their ability to increase extracellular levels of 5-HT, NE and/or DA, all of them being involved in the activation of descending antinociceptive pathways (Hache et al., 2011). However, the examination of their putative therapeutic activity requires the development of relevant animal models. OXA is a third-generation platinum-based chemotherapeutic drug that



has gained importance in the treatment of advanced metastatic colorectal cancer (Baker, 2003). Unfortunately, after acute and chronic administration, OXA induces severe painful symptoms such as mechanical and cold hypersensitivity (Argyriou et al., 2007). We took advantage of this property to develop hypersensitivity in mice as previously reported (Ling et al., 2007a, Ling et al., 2007b). Indeed, we demonstrate here that repeated administration of OXA at the dose of 28 mg/kg (i.e., the therapeutic dose relative to body weight used in clinical studies) produces allodynia and hyperalgesia in mouse, with no major deterioration of physiological parameters. Remarkably, OXA neurotoxicity appears rapidly following acute infusion and persists after chronic administration with higher cumulative doses (Park et al., 2009). Nevertheless, most of OXA-induced pain in pre-clinical studies have been performed after single injection (Ling et al., 2007a, Gauchan et al., 2009, Joseph and Levine, 2009, Descoeur et al., 2011), thereby strengthening the originality of our study using chronic regimen.

***Distinct analgesic effects of monoaminergic antidepressants in OXA-induced pain in mouse***

Having validated the OXA mouse model of neuropathic pain, we then demonstrated the ability of indatraline to suppress both cold allodynia and hyperalgesia. These results parallel those obtained in initial studies showing that the TRI bicifadine, displaying a moderate *in vitro* affinity for the SERT, NET

and DAT, potently suppressed pain responses in two models of acute inflammatory pain in both rats and mice (Basile et al., 2007). It also normalized the nociceptive threshold in the complete Freund's adjuvant model of persistent inflammatory pain and suppressed mechanical allodynia in the spinal nerve ligation model of chronic neuropathic pain (Basile et al., 2007). Interestingly only cold allodynia was alleviated by the SNRI venlafaxine at the dose of 16 mg/kg which enhance both 5-HT and NE extracellular levels in the anterior cingulate cortex (ACC). These findings agree with previous preclinical studies reporting the analgesic activity of this SNRI in various animal models of neuropathic-pain (Hache et al., 2011) including in OXA-treated rats (Ling et al., 2007a). They are also concur with phase III clinical investigations reporting a reduction of the neuropathic pain symptom induced by venlafaxine in patients displaying OXA-induced neurotoxicity in (Durand et al., 2012), and with analgesic effects of duloxetine in various neuropathic pain syndromes (Bellingham and Peng, 2010). Conversely, the selective 5-HT reuptake inhibitor (SSRI) escitalopram displayed any effects on OXA-induced cold allodynia or hyperalgesia. *In vitro*, escitalopram is described as the most selective SSRI (Sanchez et al., 2003) and this property has been repeatedly demonstrated in rodents using intracerebral microdialysis (David et al., 2003, Mork et al., 2003). Here, we confirmed that escitalopram, at the dose of 4 mg/kg, increased extracellular levels of 5-HT in the ACC whereas it failed to enhance NE

and DA. Analgesic effects of SSRIs in animal models of pain remain somewhat controversial. Depending on the pain model (acute vs chronic) or the test and painful stimulus, SSRIs may relieve pain or, on the contrary, failed to do so as observed in the present study (for extensive review of these models, see (Hache et al., 2011)). In a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, escitalopram was found to alleviate pain scores in painful polyneuropathic patients, but clinical relevancy was obtained only in few patients and the number of patient needed to treat for one remission (6.8) appeared too high to recommend this agent as a standard in the treatment of neuropathic pain (Otto et al., 2008). To explain such inconsistency, it has been suggested that the increase in 5-HT levels would result in the activation of both pro- and anti-nociceptive 5-HT receptors (Bardin, 2011) thereby cancelling putative beneficial effects of this class of antidepressant. Alternatively, it is possible that the enhancement of 5-HT neurotransmission in the central nervous system is not sufficient to produce adequate analgesic responses and that the concomitant increase in 5-HT, NE and DA is a prerequisite for full activity. In line with this assumption, it was demonstrated that the activation of DA neurotransmission at D<sub>1</sub>- or D<sub>2</sub>-like receptor potentiated the antinociceptive effect of the SNRI duloxetine in the rat formalin test (Munro, 2007). Interestingly, we previously reported an analgesic action of the SSRI fluoxetine in an animal model anxiety/depression, specifically on mechanical

hypersensitivity (Hache et al., 2012). This finding suggested that SSRIs might exert their analgesic effects under certain pathological conditions, notably when animals or patients display an anxio-/depressive state.

#### *Anxio-/depressive-like effect of oxaliplatin in mouse*

Depression is a deleterious consequence of chronic painful syndromes (Blackburn-Munro and Blackburn-Munro, 2001, Gambassi, 2009). In addition, the prevalence of depression can reach up to 30% in patients suffering from neuropathic pain (Gustorff et al., 2008). Despite these considerations, only few clinical and pre-clinical studies were aimed at investigating the relationship between mood disorders and pain. In order to fill this gap, we assessed the consequence of OXA-induced chronic neuropathy on anxio-depressive-like behavior in mouse using the novelty suppressed feeding (NSF). This paradigm is a conflict test that elicits competing motivation: the drive to eat and the fear of venturing into the center of a brightly lit arena (Bodnoff et al., 1989). Interestingly, we showed that chronic administration of OXA resulted in an increased latency to feed compared to controls administered with vehicle. These results indicate mood changes in OXA-treated mice. Accordingly, Yalcin et al., (Yalcin et al., 2011) yielded a time dependent history of mood disorder in cuffed sciatic nerve model, with an increase in latency to feed in the NSF observed 5 weeks after the induction of neuropathy. Similarly chronic pain induced by nerve

ligation produced an anxio-/depressive behavior in mice associated with changes in opioidergic function in the amygdale (Narita et al., 2006). Lastly, some studies correlated hind paw hypersensitivity induced by nerve-injured in rodents and anxiety measured in the open field or zero maze (Narita et al., 2006, Hasnie et al., 2007). Unfortunately, the integration of the affective dimension of pain and treatment responses remains poorly studied in animal studies while pain perception in human involved both sensory and emotional components (Melzack, 2008).

***Anxiolytic-/antidepressant-like activity of monoaminergic antidepressants on OXA-induced Anxio-/depressive-like in mouse***

Having demonstrated that OXA induced anxio-depressive-like behavior in mouse, we next asked whether monoaminergic antidepressants reversed this particular phenotype determined in the NSF. However, this paradigm, unlike commonly used tests of antidepressant response, such as the tail suspension test or the forced swim test, is sensitive to chronic but not acute treatment (Dulawa and Hen, 2005). Therefore, we chose to determine the anxiolytic- and antidepressant-like activity of monoaminergic antidepressants in the elevated plus maze (EPM) and the tail suspension test (TST), respectively. Indatraline failed to elicit anxiolytic-like effects but produced a significant antidepressant-like effect as shown by a decrease in the time of immobility in the TST. This is of particular interest since it can be postulated that the analgesic activity of

indatraline resulted, at least in part, from its antidepressant-like activity. However, the observation that escitalopram or venlafaxine, known to produce antidepressant-like activity in naïve mice (David et al., 2003, Nguyen et al., 2012), were lacking adequate analgesic effect in the present study is not consistent with this hypothesis. Additionally, although it would be interesting to determine the anxiolytic-/antidepressant-like effects of escitalopram and venlafaxine in OXA-treated mice, it can be assumed that the dopaminergic component of indatraline might have played a major role in its antidepressant and analgesic effects. In thermal pain tests, it appeared that dopamine activity had a major influence to reverse cold hyperalgesia mechanisms since venlafaxine or escitalopram had lower antinociceptive effects. Interestingly, when an anxious state is present, as in corticosterone-treated mice, SSRI became efficient on cold allodynia (Hache et al., 2012). Accordingly, the systemic administration of the SSRI paroxetine showed mild antinociceptive effects in a nerve injured rats associated with a drastic anxiolytic activity (Matsuzawa-Yanagida et al., 2008). In another study, the SNRI duloxetine attenuated anxious behavior but had no effect on nociceptive response in the CCI model of neuropathic pain (Pedersen and Blackburn-Munro, 2006) whereas it alleviated signs and symptoms of pain in animal models of nerve injury (Iyengar et al., 2004, Bomholt et al., 2005). From these observations, we can thus infer that dopaminergic contribution of TRI could add a specific analgesic activity in

addition to a positive action on mood in pain relief.

Our results emphasize the importance of mood disorders in nociception and consequently the necessity to investigate them jointly. Classical pain test performed in animals predominantly reflected the sensory-discriminative processing of nociceptive transmission, comprising aspects of stimulus localization, intensity and modality. Moreover, complex interplay existed between these two related dimensions of pain processing (Hunt and Mantyh, 2001). Comorbidity between pain and anxiety/depressive-like behavior improved the validity of our model and provided a relevant tool to test candidate drugs for the treatment of chemotherapy-induced neuropathy. It has been often reported that analgesic effect of antidepressants was independent of their antidepressant action (Richeimer et al., 1997). However, these results have to be interpreted with caution given the delay in the therapeutic activity between antidepressant administration and antidepressant response (Lavergne and Jay, 2010). Several mechanisms can explain the analgesic effect of antidepressants. For example, venlafaxine is known to modulate the oxidative stress in the nervous system (Zafir et al., 2009) and suspected to be involved in OXA-induced neuropathy (Massicot et al., *submitted*). Some TCAs blocked sodium channels, a property also suspected to produce antihyperalgesic effects (Dick et al., 2007). Moreover, it has been shown that the antinociceptive effect of some antidepressants involved the release of opioids in the central

nervous system (Gray et al., 1998, Schreiber et al., 1999). However, it also has been considered that antidepressants modulated pain perception by increasing monoamines from the brain stem and thereby activating inhibitory pathways projecting to the spinal cord dorsal horn (Valverde et al., 1994).

Regardless the brain region where the antinociceptive effects take place, the present study focused on the ACC for several reasons i) the presence of all three monoamines in concentrations suitable for their detection (Lacroix et al., 2003, Sudakov et al., 2007) and ii) its role in the central integration of the cognitive and sensory informations (Shackman et al., 2011). A number of animal studies have shown that the ACC played a major relevant role in the processing of affective and cognitive aspects of nociception (Johansen et al., 2001, Ortega-Legaspi et al., 2011) while DA regulate these functions. Indeed, it has been demonstrated that the electrical stimulation of the VTA inhibits neurons within the ACC that respond to noxious stimuli (Mantz et al., 1988, Pirot et al., 1996). In addition, microinjections of DA or non-selective dopaminergic receptor agonist amantadine in the ACC suppressed pain-related state in sciatic denervated rats (Lopez-Avila et al., 2004). Moreover, it has been demonstrated that neuropathic nociception produces changes in the expression of dopaminergic receptor in the ACC (Ortega-Legaspi et al., 2011). In particular, increase in D2 mRNA in the rostral part of ACC cg1 has been reported in neuropathic conditions. This

latter example illustrates the fact that damage of peripheral nerves can induce long-term changes responsible for signs and symptoms of persistent pain (Woolf and Salter, 2000)(Blackburn-Munro, 2004).

## Conclusion

This study supports the fact that indatraline provides a better analgesic profile than escitalopram and venlafaxine in pain relief in mice. Indatraline and morphine were the sole compound able to alleviate both aspects of pain whatever the painful stimulus. Although other investigations are required to quantify the putative involvement of DA in the therapeutic action of indatraline, the benefit can be attributed to this additional component. Indeed, reinforcement of descending control pathways through 5-HT and NE systems has been proposed to participate in the analgesic properties of dual reuptake inhibitors. The fact that indatraline was able to enhance dopaminergic transmission in the ACC argues in favor of a more potent action upon this inhibitory descending control of pain. Results with indatraline in the TST cannot rule out the possibility that the antidepressant property of the TRI accounts for its analgesic effect.

## References

Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, Koutras A, Makatsoris T, Gerolymos MK, Gourzis P, Assimakopoulos K, Kalofonos HP, Chroni E (2007) Incidence and characteristics of peripheral neuropathy during oxaliplatin-based chemotherapy for metastatic colon cancer. *Acta oncologica* 46:1131-1137.

Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, European Federation of Neurological Societies (2010) EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European journal of neurology : the official journal of*

the European Federation of Neurological Societies 17:1113-e1188.

Baker DE (2003) Oxaliplatin: a new drug for the treatment of metastatic carcinoma of the colon or rectum. *Reviews in gastroenterological disorders* 3:31-38.

Bardin L (2011) The complex role of serotonin and 5-HT receptors in chronic pain. *Behavioural pharmacology* 22:390-404.

Barone P, Scarzella L, Marconi R, Antonini A, Morgante L, Bracco F, Zappia M, Musch B, Depression/Parkinson Italian Study G (2006) Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *Journal of neurology* 253:601-607.

Basile AS, Janowsky A, Golembiowska K, Kowalska M, Tam E, Benveniste M, Popik P, Nikiforuk A, Krawczyk M, Nowak G, Krieter PA, Lippa AS, Skolnick P, Koustova E (2007) Characterization of the antinociceptive actions of bicipadine in models of acute, persistent, and chronic pain. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 321:1208-1225.

Bellingham GA, Peng PW (2010) Duloxetine: a review of its pharmacology and use in chronic pain management. *Regional anesthesia and pain medicine* 35:294-303.

Bert L, Favale D, Jégo G, Greve P, Guilloux JP, Guiard BP, Gardier AM, Suaud-Chagny MF, Lestage P (2004) Rapid and precise method to locate microdialysis probe implantation in the rodent brain. *Journal of neuroscience methods* 140:53-57.

Blackburn-Munro G (2004) Pain-like behaviours in animals - how human are they? *Trends in pharmacological sciences* 25:299-305.

Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro RE (2001) Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? *Journal of neuroendocrinology* 13:1009-1023.

Bodnoff SR, Suranyi-Cadotte B, Quirion R, Meaney MJ (1989) A comparison of the effects of diazepam versus several typical and atypical anti-depressant drugs in an animal model of anxiety. *Psychopharmacology* 97:277-279.

Bomholt SF, Mikkelsen JD, Blackburn-Munro G (2005) Antinociceptive effects of the antidepressants amitriptyline, duloxetine, mirtazapine and citalopram in animal models of acute, persistent and neuropathic pain. *Neuropharmacology* 48:252-263.

Bourin M, Chenu F, Prica C, Hascoet M (2009) Augmentation effect of combination therapy of aripiprazole and antidepressants on forced swimming test in mice. *Psychopharmacology* 206:97-107.

Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans DL (2000) Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depression and anxiety* 11:58-65.

Cryan JF, Mombereau C, Vassout A (2005) The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 29:571-625.

David DJ, Bourin M, Jégo G, Przybylski C, Jolliet P, Gardier AM (2003) Effects of acute treatment with paroxetine, citalopram and venlafaxine in vivo on noradrenaline and serotonin outflow: a microdialysis study in Swiss mice. *British journal of pharmacology* 140:1128-1136.

David DJ, Samuels BA, Rainer Q, Wang JW, Marsteller D, Mendez I, Drew M, Craig DA, Guiard BP, Guilloux JP, Artymyshyn RP, Gardier AM, Gerald C, Antonijevic IA, Leonardo ED, Hen R (2009) Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron* 62:479-493.

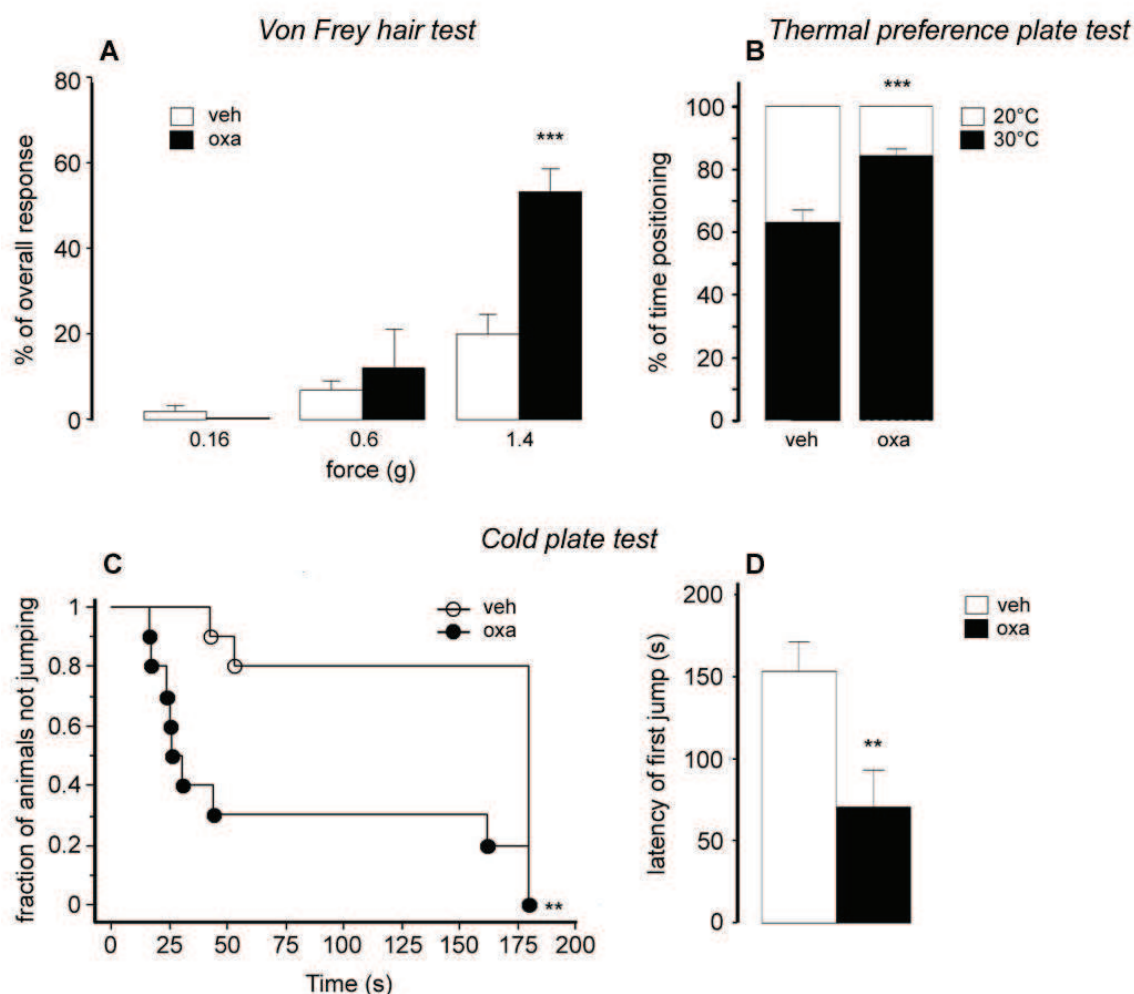
- Descoeur J, Pereira V, Pizzoccaro A, Francois A, Ling B, Maffre V, Couette B, Busserolles J, Courteix C, Noel J, Lazdunski M, Eschalier A, Authier N, Bourinet E (2011) Oxaliplatin-induced cold hypersensitivity is due to remodelling of ion channel expression in nociceptors. *EMBO molecular medicine* 3:266-278.
- Dick IE, Brochu RM, Purohit Y, Kaczorowski GJ, Martin WJ, Priest BT (2007) Sodium channel blockade may contribute to the analgesic efficacy of antidepressants. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 8:315-324.
- Dulawa SC, Hen R (2005) Recent advances in animal models of chronic antidepressant effects: the novelty-induced hypophagia test. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 29:771-783.
- Durand JP, Deplanque G, Montheil V, Gornet JM, Scotte F, Mir O, Cessot A, Coriat R, Raymond E, Mitry E, Herait P, Yataghene Y, Goldwasser F (2012) Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFOFX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 23:200-205.
- Flores JA, El Banoua F, Galan-Rodriguez B, Fernandez-Espejo E (2004) Opiate anti-nociception is attenuated following lesion of large dopamine neurons of the periaqueductal grey: critical role for D1 (not D2) dopamine receptors. *Pain* 110:205-214.
- Gambassi G (2009) Pain and depression: the egg and the chicken story revisited. *Archives of gerontology and geriatrics* 49 Suppl 1:103-112.
- Gauchan P, Andoh T, Ikeda K, Fujita M, Sasaki A, Kato A, Kuraishi Y (2009) Mechanical allodynia induced by paclitaxel, oxaliplatin and vincristine: different effectiveness of gabapentin and different expression of voltage-dependent calcium channel  $\alpha(2)\delta-1$  subunit. *Biological & pharmaceutical bulletin* 32:732-734.
- Ghanbari R, El Mansari M, Blier P (2011) Electrophysiological impact of trazodone on the dopamine and norepinephrine systems in the rat brain. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*.
- Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ (2004) Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *The American journal of psychiatry* 161:564-566.
- Gray AM, Spencer PS, Sewell RD (1998) The involvement of the opioidergic system in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds. *British journal of pharmacology* 124:669-674.
- Guiard BP, El Mansari M, Blier P (2009) Prospect of a dopamine contribution in the next generation of antidepressant drugs: the triple reuptake inhibitors. *Current drug targets* 10:1069-1084.
- Guilloux JP, David DJ, Xia L, Nguyen HT, Rainer Q, Guiard BP, Reperant C, Deltheil T, Toth M, Hen R, Gardier AM (2011) Characterization of 5-HT(1A/1B)-/- mice: an animal model sensitive to anxiolytic treatments. *Neuropharmacology* 61:478-488.
- Gustorff B, Dorner T, Likar R, Grisold W, Lawrence K, Schwarz F, Rieder A (2008) Prevalence of self-reported neuropathic pain and impact on quality of life: a prospective representative survey. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 52:132-136.
- Hache G, Coudoré F, AM. G, BP. G (2011) Monoaminergic Antidepressants in the Relief of Pain: Potential Therapeutic Utility of Triple Reuptake Inhibitors (TRIs). *Pharmaceuticals* 4:285-342.
- Hache G, Guiard BP, Le Dantec Y, Orvoen S, David DJ, Gardier AM, Coudore F (2012) Antinociceptive effects of fluoxetine in a mouse model of anxiety/depression. *Neuroreport* 23:525-529.
- Hanagasi HA, Akat S, Gurvit H, Yazici J, Emre M (2011) Pain is common in Parkinson's disease. *Clinical neurology and neurosurgery* 113:11-13.
- Harro J, Orelund L (2001) Depression as a spreading adjustment disorder of monoaminergic neurons: a case for primary implication of the locus coeruleus. *Brain research Brain research reviews* 38:79-128.
- Hasnie FS, Wallace VC, Hefner K, Holmes A, Rice AS (2007) Mechanical and cold hypersensitivity in nerve-injured C57BL/6J mice is not associated with fear-avoidance- and depression-related behaviour. *British journal of anaesthesia* 98:816-822.
- Hunt SP, Mantyh PW (2001) The molecular dynamics of pain control. *Nature reviews Neuroscience* 2:83-91.
- Hyttel J, Larsen JJ (1985) Neurochemical profile of Lu 19-005, a potent inhibitor of uptake of dopamine, noradrenaline, and serotonin. *Journal of neurochemistry* 44:1615-1622.
- Iyengar S, Webster AA, Hemrick-Luecke SK, Xu JY, Simmons RM (2004) Efficacy of duloxetine, a potent and balanced serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor in persistent pain models in rats. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 311:576-584.
- Johansen JP, Fields HL, Manning BH (2001) The affective component of pain in rodents: direct evidence for a contribution of the anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98:8077-8082.
- Joseph EK, Levine JD (2009) Comparison of oxaliplatin- and cisplatin-induced painful peripheral neuropathy in the rat. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 10:534-541.
- Lacroix LP, Hows ME, Shah AJ, Hagan JJ, Heibredre CA (2003) Selective antagonism at dopamine D3 receptors enhances monoaminergic and cholinergic neurotransmission in the rat anterior cingulate cortex. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 28:839-849.
- Lader MH (1996) Tolerability and safety: essentials in antidepressant pharmacotherapy. *The Journal of clinical psychiatry* 57 Suppl 2:39-44.
- Lattanzi L, Dell'Osso L, Cassano P, Pini S, Rucci P, Houck PR, Gemignani A, Battistini G, Bassi A, Abelli M, Cassano GB (2002) Pramipexole in treatment-resistant depression: a 16-week naturalistic study. *Bipolar disorders* 4:307-314.
- Lavergne F, Jay TM (2010) A new strategy for antidepressant prescription. *Frontiers in neuroscience* 4:192.
- Ling B, Authier N, Balayssac D, Eschalier A, Coudore F (2007a) Behavioral and pharmacological description of oxaliplatin-induced painful neuropathy in rat. *Pain* 128:225-234.
- Ling B, Coudore-Civiale MA, Balayssac D, Eschalier A, Coudore F, Authier N (2007b) Behavioral and immunohistological assessment of painful neuropathy induced by a single oxaliplatin injection in the rat. *Toxicology* 234:176-184.
- Lopez-Avila A, Coffeen U, Ortega-Legaspi JM, del Angel R, Pellicer F (2004) Dopamine and NMDA systems modulate long-term nociception in the rat anterior cingulate cortex. *Pain* 111:136-143.
- Malagie I, Trillat AC, Bourin M, Jacquot C, Hen R, Gardier AM (2001) 5-HT1B Autoreceptors limit the effects of selective serotonin re-uptake inhibitors in mouse hippocampus and frontal cortex. *Journal of neurochemistry* 76:865-871.
- Mantz J, Milla C, Glowinski J, Thierry AM (1988) Differential effects of ascending neurons containing dopamine and noradrenaline in the control of spontaneous

- activity and of evoked responses in the rat prefrontal cortex. *Neuroscience* 27:517-526.
- Matsuzawa-Yanagida K, Narita M, Nakajima M, Kuzumaki N, Niikura K, Nozaki H, Takagi T, Tamai E, Hareyama N, Terada M, Yamazaki M, Suzuki T (2008) Usefulness of antidepressants for improving the neuropathic pain-like state and pain-induced anxiety through actions at different brain sites. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 33:1952-1965.
- McDonald WM, Richard IH, DeLong MR (2003) Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biological psychiatry* 54:363-375.
- Melzack R (2008) The future of pain. *Nature reviews Drug discovery* 7:629.
- Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG (1998) Dopamine receptors: from structure to function. *Physiological reviews* 78:189-225.
- Mork A, Kreilgaard M, Sanchez C (2003) The R-enantiomer of citalopram counteracts escitalopram-induced increase in extracellular 5-HT in the frontal cortex of freely moving rats. *Neuropharmacology* 45:167-173.
- Munro G (2007) Dopamine D(1) and D(2) receptor agonism enhances antinociception mediated by the serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine in the rat formalin test. *European journal of pharmacology* 575:66-74.
- Narita M, Kaneko C, Miyoshi K, Nagumo Y, Kuzumaki N, Nakajima M, Nanjo K, Matsuzawa K, Yamazaki M, Suzuki T (2006) Chronic pain induces anxiety with concomitant changes in opioidergic function in the amygdala. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 31:739-750.
- Nguyen HT, Guiard BP, Bacq A, David DJ, David I, Quesseveur G, Gautron S, Sanchez C, Gardier AM (2012) Blockade of the high-affinity norepinephrine transporter (NET) by the selective serotonin reuptake inhibitor escitalopram: an in vivo microdialysis study in mice. *British journal of pharmacology*.
- Ortega-Legaspi JM, de Gortari P, Garduno-Gutierrez R, Amaya MI, Leon-Olea M, Coffeen U, Pellicer F (2011) Expression of the dopaminergic D1 and D2 receptors in the anterior cingulate cortex in a model of neuropathic pain. *Molecular pain* 7:97.
- Otto M, Bach FW, Jensen TS, Brosen K, Sindrup SH (2008) Escitalopram in painful polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Pain* 139:275-283.
- Park SB, Lin CS, Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander ML, Kiernan MC (2009) Oxaliplatin-induced lhermitte's phenomenon as a manifestation of severe generalized neurotoxicity. *Oncology* 77:342-348.
- Pedersen LH, Blackburn-Munro G (2006) Pharmacological characterisation of place escape/avoidance behaviour in the rat chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Psychopharmacology* 185:208-217.
- Pedersen LH, Nielsen AN, Blackburn-Munro G (2005) Antinociception is selectively enhanced by parallel inhibition of multiple subtypes of monoamine transporters in rat models of persistent and neuropathic pain. *Psychopharmacology* 182:551-561.
- Pirot S, Glowinski J, Thierry AM (1996) Mediodorsal thalamic evoked responses in the rat prefrontal cortex: influence of the mesocortical DA system. *Neuroreport* 7:1437-1441.
- Rainer Q, Xia L, Guilloux JP, Gabriel C, Mocaer E, Hen R, Enhame E, Gardier AM, David DJ (2011) Beneficial behavioural and neurogenic effects of agomelatine in a model of depression/anxiety. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 1-15.
- Richeimer SH, Bajwa ZH, Kahraman SS, Ransil BJ, Warfield CA (1997) Utilization patterns of tricyclic antidepressants in a multidisciplinary pain clinic: a survey. *The Clinical journal of pain* 13:324-329.
- Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D (2004) Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 110:697-706.
- Rutledge LP, Ngong JM, Kuperberg JM, Samaan SS, Soliman KF, Kolta MG (2002) Dopaminergic system modulation of nociceptive response in long-term diabetic rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 74:1-9.
- Saade NE, Atweh SF, Bahuth NB, Jabbur SJ (1997) Augmentation of nociceptive reflexes and chronic deafferentation pain by chemical lesions of either dopaminergic terminals or midbrain dopaminergic neurons. *Brain research* 751:1-12.
- Sanchez C, Bergqvist PB, Brennum LT, Gupta S, Hogg S, Larsen A, Wiborg O (2003) Escitalopram, the S-(+)-enantiomer of citalopram, is a selective serotonin reuptake inhibitor with potent effects in animal models predictive of antidepressant and anxiolytic activities. *Psychopharmacology* 167:353-362.
- Schreiber S, Backer MM, Pick CG (1999) The antinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through opioid and adrenergic mechanisms. *Neuroscience letters* 273:85-88.
- Semenchuk MR, Sherman S, Davis B (2001) Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 57:1583-1588.
- Shackman AJ, Salomons TV, Slagter HA, Fox AS, Winter JJ, Davidson RJ (2011) The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nature reviews Neuroscience* 12:154-167.
- Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS (2005) Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 96:399-409.
- Stahl SM (1998) Selecting an antidepressant by using mechanism of action to enhance efficacy and avoid side effects. *The Journal of clinical psychiatry* 59 Suppl 18:23-29.
- Sudakov SK, Rusakova IV, Trigub MM, Kudrin VS, Klodt PM (2007) Self-administration of morphine by rats causes monoamine release in the anterior cingulate cortex. *Bulletin of experimental biology and medicine* 144:210-213.
- Takeda R, Ikeda T, Tsuda F, Abe H, Hashiguchi H, Ishida Y, Nishimori T (2005) Unilateral lesions of mesostriatal dopaminergic pathway alters the withdrawal response of the rat hindpaw to mechanical stimulation. *Neuroscience research* 52:31-36.
- Valverde O, Mico JA, Maldonado R, Mellado M, Gibert-Rahola J (1994) Participation of opioid and monoaminergic mechanisms on the antinociceptive effect induced by tricyclic antidepressants in two behavioural pain tests in mice. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 18:1073-1092.
- Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, Raskin J (2006) A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 67:1411-1420.
- Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C (2008) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *European journal of cancer* 44:1507-1515.
- Wood PB (2008) Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert review of neurotherapeutics* 8:781-797.
- Woolf CJ, Salter MW (2000) Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 288:1765-1769.
- Yalcin I, Bohren Y, Waltisperger E, Sage-Ciocca D, Yin JC, Freund-Mercier MJ, Barrot M (2011) A time-dependent history of mood disorders in a murine

- model of neuropathic pain. *Biological psychiatry* 70:946-953.
- Yoshimura M, Furue H (2006) Mechanisms for the anti-nociceptive actions of the descending noradrenergic and serotonergic systems in the spinal cord. *Journal of pharmacological sciences* 101:107-117.
- Yucel A, Ozyalcin S, Koknel Talu G, Kiziltan E, Yucel B, Andersen OK, Arendt-Nielsen L, Disci R (2005) The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: a double blind, placebo controlled study. *European journal of pain* 9:407-416.
- Zafir A, Ara A, Banu N (2009) In vivo antioxidant status: a putative target of antidepressant action. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 33:220-228.
- Zimmermann M (1983) Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain* 16:109-110.

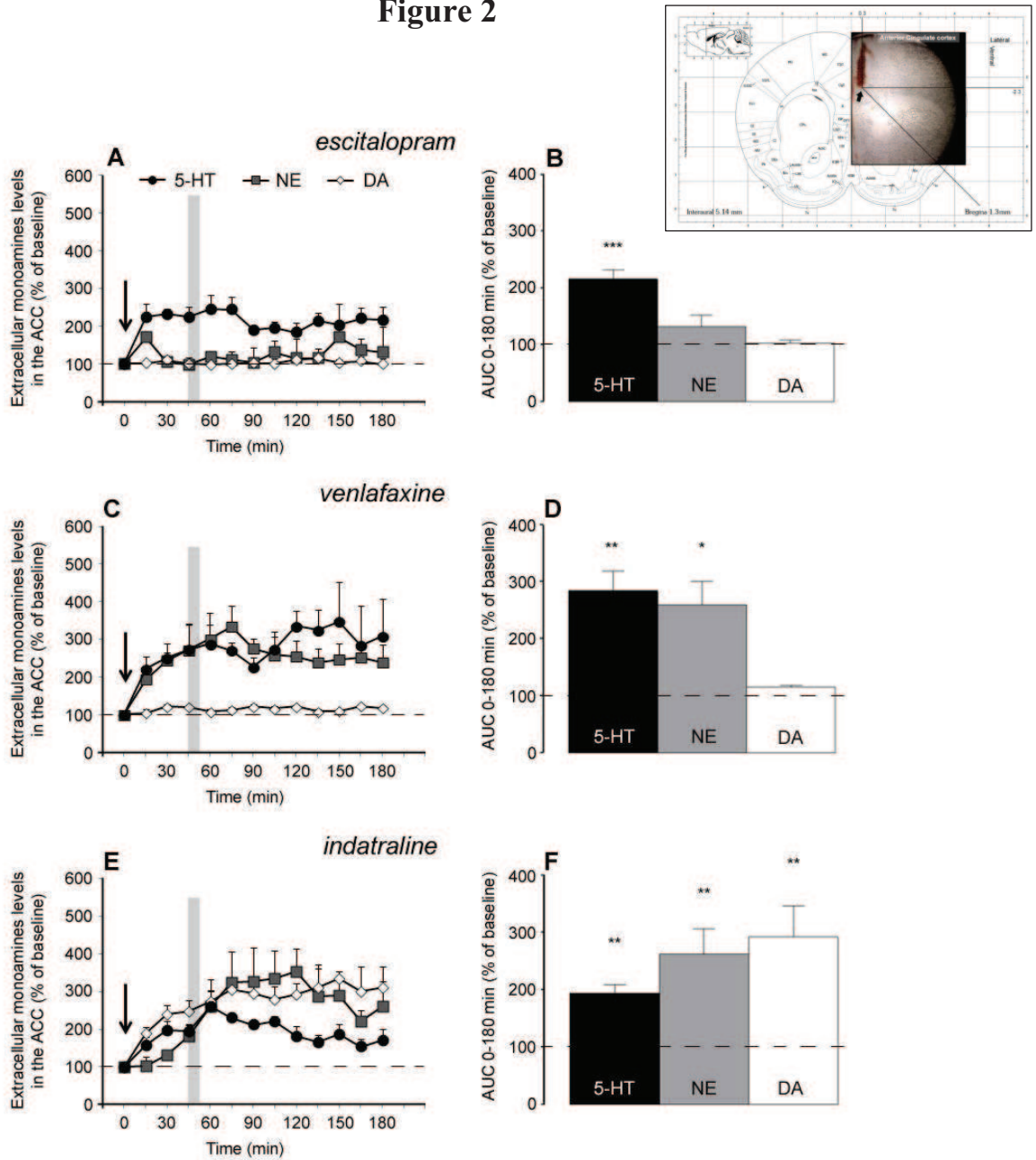


Figure 1



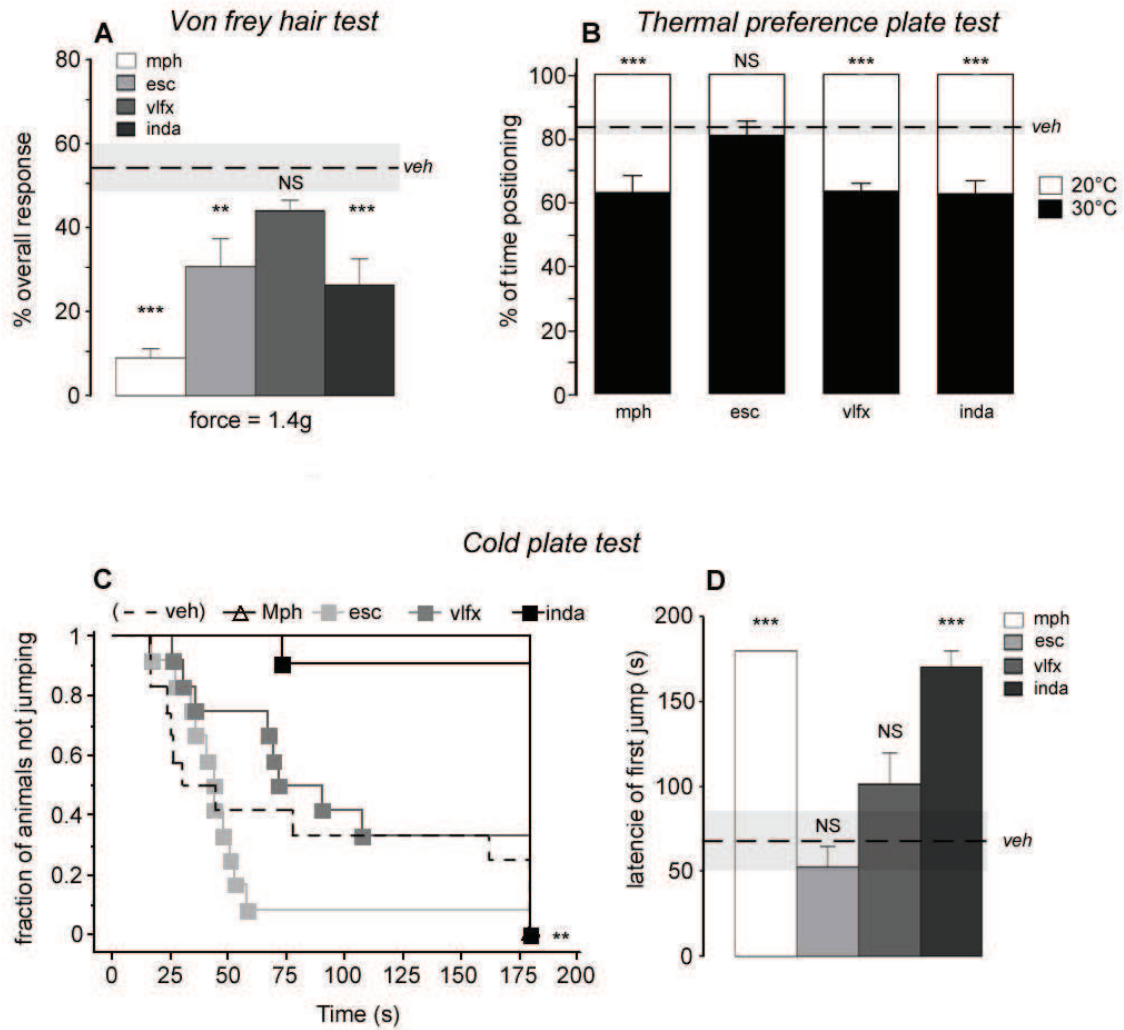
**Figure 1** Effects of oxaliplatin repeated injections (OXA) (cumulated dose 28mg/kg, i.p.) on nociception of naive mice. (A) In the Von frey hair test, OXA-mice displayed a mechano-hyperalgia. Percentage of paw withdrawal were measured with 10 stimulations of each filament, following ascendant force order. Percentages were significantly increased after oxaliplatin injections. Values represent the mean  $\pm$  SEM. Main effect of oxaliplatin: \*\*\*  $p < 0.001$  vs vehicule-treated mice,  $n = 10$  per group. (B) In the thermal preference plate test, OXA-mice displayed a cold allodynia. Time spent on plate at 20° was significantly decreased in OXA group vs control group ( $n = 10$  per group). Values represent the mean  $\pm$  SEM. Main effect of oxaliplatin: \*\*\*  $p < 0.001$ . (C&D) In the cold plate test, OXA-mice displayed cold hyperalgesia. Latencies of first jump were measured at -4°C, with a cut off set at 3 min in order to avoid tissue damages. (C) two animals reach the cut off in OXA group; eight in the vehicule treated group. Results are presented as Kaplan-Meier survival curve, \*\*  $p < 0.01$ . (D) Latencies were significantly decreased in OXA group. Values represent mean  $\pm$  SEM. Main effect of oxaliplatin: \*\*  $p < 0.01$ .

Figure 2



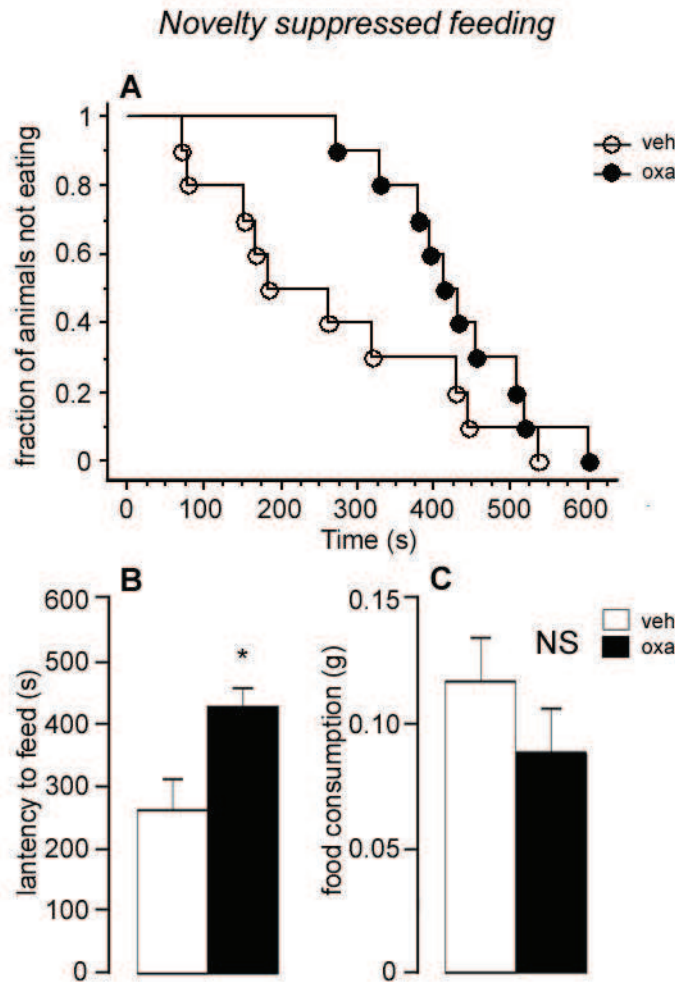
**Figure 2** Effect of subcutaneous acute administration of monoamine reuptake inhibitors on 5-HT, NE and DA concentrations in the ACC of OXA-mice. (A&B) At the dose of 4 mg/kg, escitalopram enhance [5-HT]ext. (C&D) At the dose of 16 mg/kg, venlafaxine enhance [5-HT]ext and [NE]ext. (E&F) At the dose of 3 mg/kg, indatraline enhance [5-HT]ext, [NE]ext and [DA]ext. In A, C and E, Results are expressed as means of % of baseline  $\pm$  SEM after s.c. injection (black narrow). Behavioural tests were performed at 45 min post injection (grey bar). In B, D and F, data are plotted as area under the curve values (AUC; means $\pm$  SEM; n=4 animals), i.e., relative amount of 5-HT, NE and DA outflow following the administration of antidepressant in percentage of baseline. Effects of drugs: \* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001 vs vehicle administration.

Figure 3



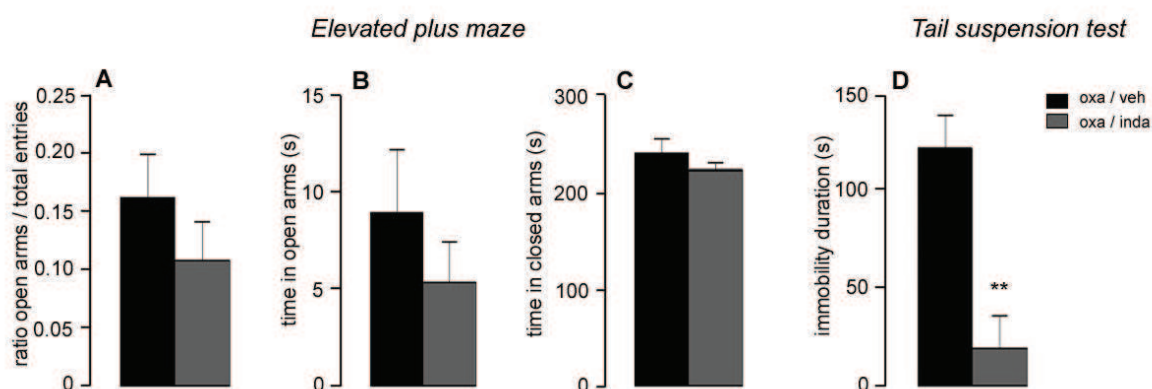
**Figure 3** Effects of subcutaneous acute administration of escitalopram (esc) 4mg/kg (n=12), venlafaxine (vlfx) 16 mg/kg (n=12) and indatraline (inda) 3 mg/kg (n=12) upon oxaliplatin-induced pain. Morphine (mph) 5 mg/kg (n=10) was used as positive control pain killer. (A) In the Von frey hair test, percentage of paw withdrawal after acute subcutaneous administration of drug were measured with filament 1,4g. Percentages were significantly decreased after mph, esc and inda injections. Values represent the mean  $\pm$  SEM. Main effect of drugs: \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$  vs veh. (B) In the thermal preference plate test, mph, vlfx and inda reversed oxaliplatin-induced cold allodynia at 20°C. Values represent the mean  $\pm$  SEM. Main effect of drugs: \*\*\*  $p < 0.001$  vs veh. (C&D) In the cold plate test, mph and inda reversed cold hyperalgesia. (C) all ten animals treated with mph reach the cut off ; one with esc; four with vlfx; eleven with indatraline. Results are presented as Kaplan-Meier survival curve, \*\*  $p < 0.01$ . (D) Latencies were significantly increases after mph and inda injections. Values represent mean  $\pm$  SEM. Main effect of treatment: \*\*\*  $p < 0.01$  vs veh.

**Figure 4**



**Figure 4** Oxaliplatin-treated mice displayed an anxio/depressive like phenotype in the novelty suppressed feeding paradigm (A & B) Results are expressed as cumulative survival curve of animals that have not eaten over 10 min (A) and as mean  $\pm$  SEM of latency to feed in seconds (B). Latencies were significantly increased in OXA-mice (n=10 per group),  $p < 0.05$ . (C) Food intake after testing session was similar, values represent food intake during 5min following the testing session in the home cage,  $p = 0.26$ .

**Figure 5**



**Figure 5** Analgesic effect of indatraline cannot be described as independent from antidepressant-like properties. (A, B & C) In the elevated plus maze, indatraline failed to display anxiolytic-like activity in OXA-treated mice, neither in time spent in open or closed arms nor in proportion of open arms vs total entries (n=10 per group). (D) In the tail suspension test, antidepressant-like activity of indatraline was unveiled in OXA-treated mice by a decrease in duration of immobility during a 6 min testing session. Results are plotted as mean ± SEM, \*\*p<0.01 vs veh.

**Table 1**

Group	oxaliplatin	vehicule	p
Weigth (g)	23.1 ± 0.3	25.4 ± 0.2	< 0.001 *
Basal temperature (°C)	36.3 ± 0.2	36.3 ± 0.2	0.969
Power in motion	25.4 ± 5.5	36.5 ± 4.2	0.126
Rotarod (nb of fall)	0.8 ± 0.2	1.2 ± 0.5	0.492
Activity time / 24h (s)	49677 ± 6206	50659 ± 4684	0.901

**Table 1** Evaluation of general toxicity of oxaliplatin repeated injections (OXA) (cumulated dose 28mg/kg, i.p.) in naïve mice. \* ANOVA repeated measure

*Commentaires sur la publication n°2*

- 1- Par rapport aux inhibiteurs de recapture de sérotonine et de noradrénaline, les triples bloqueurs apportent-ils un intérêt supplémentaire dans le traitement des douleurs neuropathiques ?

L'indatraline corrige l'ensemble des altérations de la sensibilité douloureuse décrites dans le modèle de douleurs neuropathiques provoquées par les injections répétées d'oxaliplatine. A notre connaissance, ces résultats sont en accord avec l'unique travail révélant les effets antalgiques d'un autre TRI, la bicifadine (Basile et al., 2007). En effet la bicifadine inhibe l'allodynie et l'hyperalgie mécanique provoquée par ligature de nerf sciatique chez le rat, ainsi que l'hyperalgie thermique. En outre, nos résultats suggèrent que l'indatraline présente un meilleur profil analgésique que la venlafaxine et l'escitalopram sur les souris OXA. En effet, la venlafaxine est efficace sur l'allodynie au froid uniquement tandis que l'escitalopram s'avère inefficace.

Les résultats de microdialyse intracérébrale *in vivo* présentés dans ce travail suggèrent que cet effet antalgique pourrait mobiliser le système dopaminergique puisque les effets de l'indatraline sur les concentrations de 5-HT et NA est comparable à celle obtenues après injection de venlafaxine dans l'ACC, aire fortement impliquée dans la composante affective de la douleur (Shackman et al., 2011 ; Zhuo, 2007). Ce cortex reçoit des projections DAergique depuis l'aire tegmentaire ventrale, riche en corps cellulaires DAergiques (Vogt et al., 1995), mais l'implication de la DA dans l'analgésie ne se limite pas à l'ACC puisque des projections DAergiques sont également retrouvées dans le RAIC participant également aux phénomènes de douleur et d'analgésie chez l'animal (Jasmin et al., 2004). De nombreuses connections cortico-corticales sont décrites entre RAIC - ACC et il est décrit que de nombreuses aires intervenant dans l'analgésie, comme la PAG ou la RVM, reçoivent des influences issues de l'ACC (Calejesan et al., 2000). Afin de quantifier la participation de cette région dans l'influence antalgique de la composante dopaminergique des TRI, il est possible d'imaginer d'effectuer ces tests chez des souris lésées par une neurotoxine spécifique du système dopaminergique, la 6-OHDA. De plus, des études futures pourraient se concentrer sur le sous type de récepteur DAergique préférentiellement investi dans cette action. En effet, il est montré sur un modèle de douleur inflammatoire chez le rat que l'ajout d'un agoniste D1 ou d'un agoniste D2, augmente les propriétés antinociceptives de l'IRSN duloxétine (Munro, 2007). Il serait ainsi intéressant de tester l'emploi d'antagonistes sélectifs D1 ou D2 co-administrés avec un TRI pour connaître si un sous-type est préférentiellement investi dans l'activité antinociceptive des TRI dans les modèles de douleur neuropathique.

Nos résultats montrent également que les souris OXA expriment des éléments de phénotype anxio/dépressif et que l'indatraline exerce également un effet de type antidépresseur chez ces souris. Outre le fait d'illustrer une possible implication des TRI sur la composante affective de la douleur, ces résultats mettent en relief l'importance des troubles de l'humeur associés à la douleur chronique. En effet, les tests « classiques » de douleur chez l'animal reflètent essentiellement les aspects sensoriels de la transmission nociceptive, sans prendre en compte la complexité des interrelations avec la composante affective.

## 2- Intérêt de ces travaux

Notre travail a permis de suggérer pour la première fois, que le profil analgésique d'un triple bloqueur serait meilleur que les inhibiteurs sélectifs ou doubles dans un modèle de douleurs neuropathiques chez la souris. Il est nécessaire de confirmer ces observations en testant d'autres molécules TRI. De plus, la description transversale des comportements douloureux et anxio/dépressifs sur un même modèle animal permet d'envisager les propriétés thérapeutiques des antidépresseurs dans leur ensemble, tendance nouvelle de l'expérimentation préclinique correspondant à un besoin clinique.



## Discussion générale

---

Ce travail souligne la complexité du traitement de la douleur chronique. Nous avons volontairement fait abstraction du problème de la douleur aiguë, pour laquelle des traitements efficaces indiscutables existent, pour nous concentrer sur la douleur chronique dont l'identification du ou des mécanismes physiopathologiques doit aider au choix du traitement antalgique adéquat.

Le premier point développé dans cette discussion est la prise en compte des comorbidités dans le traitement de la douleur chronique. Est-ce que certains antidépresseurs non antalgiques le deviennent en fonction du contexte, notamment dans un contexte algique associé à des troubles de l'humeur ?

En ce qui concerne les circuits et systèmes neuronaux mis en jeu dans les mécanismes sous-tendant la douleur, nous nous sommes intéressés en particulier à l'apport d'une composante dopaminergique centrale dans les effets antalgiques des antidépresseurs monoaminergiques. Considérant l'importance de la composante affective telle qu'elle est décrite dans le point précédent, la prise en compte de la voie dopaminergique nous a semblé intéressante et prometteuse : d'une part en raison de son implication dans certains symptômes dépressifs tel que l'anhédonie et d'autre part en raison de la dérégulation des contrôles descendants dopaminergiques responsables d'une inhibition tonique des influx nociceptifs pourrait entraîner des symptômes douloureux (Lapirot et al., 2011). Enfin, d'un point de vue anatomique, l'implication de structures centrales à la fois dans la genèse et le traitement du signal douloureux mais aussi dans le stress et la dépression renforce l'intérêt d'étudier le système dopaminergique comme substrat commun. Des cibles corticales pourraient constituer des indices de mesure de la douleur chronique (Zhuo, 2011). Toutefois, comme cela a été souligné dans la partie bibliographique de ce document, certaines réserves peuvent être émises quant à leur efficacité puisque selon le sous-type de récepteur dopaminergique stimulé, une augmentation de DA peut entraîner des effets pro- et anti-nociceptifs.

L'une des premières difficultés de l'étude de la douleur chronique concerne la modélisation chez l'animal des symptômes douloureux observés chez l'homme, avec toutes leurs diversités cliniques et mécanistiques. Nous envisagerons ici certaines limites des modèles animaux et les tendances actuelles de leur amélioration.

En guise de conclusion, nous proposons qu'à l'image de l'approche multidisciplinaire de la prise en charge de la douleur chez l'homme, la façon d'appréhender l'étude de la douleur chronique et ses traitements doit évoluer chez l'animal.

## I. **Prise en compte de la composante antalgique dans le choix d'un antidépresseur**

Il est difficile d'établir un lien de cause à effet lorsqu'on évoque douleur et humeur (Gambassi, 2009). Qu'une douleur chronique déclenche un état dépressif semble acquis, l'inverse est sujet à controverses. En effet, la plainte douloureuse chez une personne dépressive ne renvoie pas forcément à une douleur physique. De même l'épisode dépressif d'un patient douloureux chronique peut être un ressenti qui n'est pas psychiatrique à part entière, mais plutôt en lien avec la question de la perte de fonctionnalité et elle peut céder facilement et rapidement dès le début du soulagement de la douleur. La difficulté de caractérisation associée au manque d'outils expérimentaux pour étudier les bases neurophysiologiques de l'association de ses troubles, nous a mené à décrire le phénotype douloureux d'un modèle animal d'anxiété/dépression, le modèle CORT (Article 1). Nous avons mis en évidence dans ce travail de thèse une hyperalgie au chaud et une allodynie au froid chez les souris CORT.

### 1. **Comprendre les modifications de sensibilités dans le contexte d'anxiété/dépression**

Il est possible de retrouver dans les différentes hypothèses pathogéniques de la dépression des éléments physiologiques aidant la compréhension de l'existence d'altérations de la sensibilité douloureuse.

#### a. Implication des systèmes monoaminergiques

Concernant les voies ascendantes monoaminergiques, les corps cellulaires sérotoninergiques sont principalement localisés dans les noyaux du raphé, et les axones projettent dans le cortex préfrontal (régulation de l'humeur), les ganglions de la base (régulation du mouvement), et le système limbique (dont l'hippocampe et l'amygdale) responsable de la régulation des émotions, notamment de l'anxiété. Des projections sérotoninergiques sont également retrouvées dans l'hypothalamus où elles sont impliquées dans la régulation de la prise alimentaire, de l'appétit et du poids aussi bien que les pulsions sexuelles et les sensations de plaisir. De même les neurones du *locus coeruleus*, structure riche en corps cellulaires des neurones du système noradrénergique, projettent entre autres dans les mêmes aires que le système sérotoninergique. Ainsi, les influences des deux systèmes sérotoninergique et noradrénergique se retrouvent dans les fonctions citées ci-dessus. De plus, certaines voies noradrénergiques projettent dans une région du cortex frontal responsable de l'attention et des processus cognitifs, ainsi que dans le cervelet, où sont régulées de nombreuses fonctions motrices. Enfin, la voie dopaminergique nigrostriée qui s'étend de la

substance noire aux ganglions de la base, intervient dans le contrôle de la motricité. La voie dopaminergique mésolimbique envoie des projections de la VTA vers le noyau accumbens et le système limbique qui intervient dans de nombreux comportements tels que plaisir, récompense mais aussi dans la genèse de troubles psychotiques. Enfin la voie dopaminergique mésocorticale issue de la VTA vers le cortex limbique produit les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie.

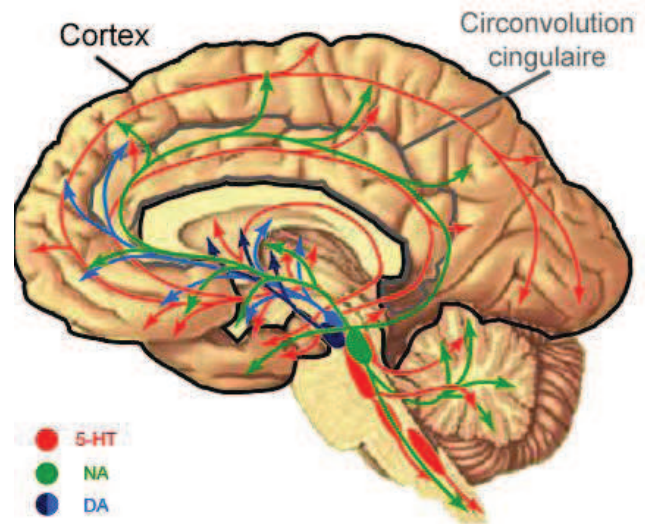


Figure 32 : représentation des principales voies monoaminergiques

De nombreux messages sensitifs associés au fonctionnement de l'organisme, notamment d'ordre musculo-squelettique, sont véhiculés au cerveau par la moelle épinière, subissant ici une modulation et il a été montré qu'une altération de ces voies de transfert pouvait être impliquées dans le développement de douleurs chroniques. Puisque les voies descendantes monoaminergiques proviennent des mêmes structures (RVM pour la 5HT, *locus coeruleus* pour la NA, VTA-SN pour la DA) que les voies centrales précédemment citées, une atteinte de ces voies centrales pourrait avoir des répercussions sur l'intensité du message douloureux et être ainsi associée aux manifestations émotionnelles et végétatives de la dépression (Stahl et Briley, 2004). Un défaut de contrôle de la douleur pourrait en partie expliquer les modifications de sensibilité dans un contexte d'anxiété/dépression.

Cependant, l'hypothèse monoaminergique expliquant la comorbidité entre douleur et dépression ne semble pas suffisante.

#### b. Dysfonctionnement de l'axe HPA

Comme nous l'avons vu, l'anxiété/dépression est caractérisée par une hyperactivité de l'axe HPA liée à une résistance au rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes (Mizoguchi et al., 2001 ; 2003). De plus, les glucocorticoïdes ayant une activité anti-inflammatoire, tant au niveau cérébral que somatique, il est raisonnable d'attendre une réduction des processus inflammatoires chez les patients déprimés. En revanche, nous montrons dans l'article 1 que les souris CORT présentent une augmentation de la sensibilité à des stimuli thermiques. Ces résultats sont en accord avec les résultats obtenus sur un modèle de séparation maternelle chez le rat (Stephan et al., 2002). De plus,

il a été montré que l'injection de formaline dans la patte arrière de rats augmente les concentrations plasmatiques d'ACTH et de corticostérone (Taylor et al., 1998). Ces résultats confirment que le stress et les altérations de l'humeur consécutives à la dérégulation de l'axe HPA représentent un facteur important dans la mise en place de douleurs. Les modèles de douleurs inflammatoires chroniques sont vraisemblablement les modèles de dysfonction de l'axe HPA en lien avec la douleur les mieux décrits (Blackburn-Munro, 2004). En effet, il est possible d'induire des arthrites par injection d'adjuvant. Ainsi, chez des rats « arthritiques », les niveaux de glucocorticoïdes circulants sont anormalement bas, d'autant plus que l'inflammation est sévère (Sternberg et al., 1989). La diminution de sévérité de l'inflammation suite à l'administration de dexaméthasone suggère qu'il n'existe pas de contrôle de l'état inflammatoire par l'axe HPA chez ces animaux. Il est cependant montré une activation des neurones CRH de l'hypothalamus (Chrousos, 2000) et une activité de la vasopressine hypothalamique augmentée, suggérant des mécanismes d'adaptation en réponse à cette hypoactivité de l'axe HPA (Chikanza et al., 2000).

Ces données suggèrent ainsi que l'axe HPA est impliqué dans différents types de douleurs. Les variations de différents marqueurs d'activité, notamment les faibles concentrations circulantes de corticostérone, vont dans le sens opposé de celles décrites dans le contexte d'anxiété dépression. En revanche, il semble que certains symptômes atypiques de la dépression soient corrélés avec ces variations, ce qui pousse à étudier préférentiellement ces dépressions atypiques en lien avec la douleur et l'axe HPA. De plus, la régulation de l'activité de cet axe semble nécessaire pour obtenir des améliorations cliniques dans les syndromes dépressifs mais il est encore nécessaire de préciser si cette régulation restaure les altérations de la sensibilité à la douleur dans le contexte de dépression.

### c. Altération de la plasticité neuronale

Hyper- ou hypo-actif dans le contexte de douleur et de dépression, les taux et le rythme circadien de cortisol sont dérégulés dans les troubles de l'humeur et lors de douleurs chroniques (McCain et al., 1989 ; Nater et al., 2008). Dans les modèles animaux, l'absence de pic quotidien de corticostérone diminue la production et la libération de BDNF ainsi que les phénomènes de neurogénèse associés aux effets antidépresseurs (Pinnock et al., 2008 – Huang et al., 2006).

Au-delà des modifications comportementales observées dans le modèle CORT, il existe également des modifications structurales liées à la plasticité neuronale. Plusieurs études ont pu mettre en évidence une diminution de la plasticité dans des régions cérébrales clefs impliquées dans la dépression. En effet, il a été observé une diminution de la dendritogénèse induite par la CORT dans l'hippocampe (Magarinos et al., 1999, 1998; Watanabe et al., 1992), l'amygdale (Mitra and Sapolsky, 2008), et le cortex préfrontal (Seib and Wellman, 2003). Bien que ces effets soient souvent

réversibles après l'arrêt du stress (McEwen, 1999; McEwen and Olie, 2005; Pittenger and Duman, 2008; Sousa et al., 2000), une dose ou une période d'administration de CORT suffisamment importante peut conduire à la mort cellulaire. Une autre forme d'altération structurale de la plasticité associée à la dépression concerne la diminution du processus de prolifération cellulaire et de la neurogenèse dans l'hippocampe adulte (David et al., 2009; Malberg et al., 2000). D'autres modèles de stress ont également pour conséquence une diminution de la prolifération et de la survie cellulaire dans le cerveau de rongeurs adultes (Sapolsky, 2004; Wong and Herbert, 2005; Wong and Herbert, 2006). Ces observations de plasticité neuronale s'intègrent dans une hypothèse de l'étiologie de la dépression, stipulant qu'une altération de la neurogenèse hippocampique résulterait de l'apparition d'un épisode dépressif (Malberg et al., 2000; Jacobs et al., 2000).

Il est ainsi probable que ces modifications morphologiques modulent la participation de l'hippocampe dans la fonction de mémorisation, influençant notamment la perception de la douleur chronique (McEwen 2001). Il est surprenant d'observer que peu d'études s'intéressent au lien potentiel entre douleurs chroniques et neurogenèse. Il a d'ailleurs été montré chez le rat que la neurogenèse hippocampique était diminuée dans des conditions inflammatoires chroniques (Duric et McCarson, 2006). De manière comparable aux effets modulateurs du stress. De même, des souris rendues neuropathiques par ligature du nerf sciatique ne montraient pas d'augmentation de la neurogenèse (Terada et al., 2008). Plus récemment, il a été montré qu'il existe une diminution de la neurogenèse hippocampique chez des souris adultes ayant subi une lésion nerveuse (Mutso et al., 2012). Ces mêmes souris présentaient une augmentation de la latence à se nourrir dans le NSF, test prédictif d'un phénotype anxio/dépressif dépendant de la neurogenèse (David et al., 2009). Ces premiers résultats suggèrent donc qu'il existe un lien entre anxiété, douleur et neurogenèse. De manière intéressante, il est montré que la duloxétine (IRSN) et le DOV 216,303 (TRI) augmentent les concentrations de BDNF dans l'hippocampe (Prickaerts et al., 2012). Ceci illustre une action pro neurogénique de ces antidépresseurs au même titre que les ISRS (Nibuya et al., 1995), pouvant jouer un rôle antalgique dans des modèles de douleurs chroniques.

De plus, il est décrit que le BDNF participe à l'activation des astrocytes au niveau supraspinal et spinal (Zhang et al., 2011). Il est intéressant de remarquer qu'au niveau spinal, cette activation participe aux mécanismes de sensibilisation à la douleur de rat subissant une ligature de nerf sciatique (Zhang et al., 2011). Le BDNF pourrait donc avoir une influence antalgique et antidépressive en favorisant la neurogenèse hippocampique mais également pro-algique au niveau spinal par activation astrocytaire.

## 2. Prise en charge de la composante somatique de l'anxiété/dépression

Un certain nombre d'arguments anatomiques et physiopathologiques plaident donc en faveur d'un lien fort entre douleurs et dépression. Le tableau 3 de la revue 1 présente l'ensemble des études effectuées chez le rat et la souris, s'intéressant aux effets antalgiques des inhibiteurs de recapture de monoamines. La littérature sur les effets antalgiques des IRSN, duloxétine, venlafaxine et milnacipran, semble assez univoque, tous modèles de douleurs confondus. En revanche, de nombreuses études décrivent l'absence d'effet antalgique des ISRS dans différents modèles de douleurs, notamment neuropathiques.

Les travaux décrits dans l'article 1, toute réserve gardée quant à l'extrapolation clinique, proposent que les ISRS pourraient être efficaces sur la symptomatologie douloureuse de la dépression. Il convient cependant de vérifier si tous les ISRS ont cette capacité. Autrement dit, la symptomatologie douloureuse est-elle liée réellement à une activité dépendante du SERT ? Les études s'intéressant aux effets antalgiques de la fluoxétine présentent des résultats contradictoires (tableau 3 ; revue 1). Cependant, une étude montre que les effets antalgiques de la fluoxétine dans des tests de douleurs inflammatoires sont annulés chez des souris *Lmx1(f/f/p)*, n'exprimant pas de système sérotoninergique. Ces résultats sont en faveur d'une activité antalgique sérotoninergique prépondérante. De plus, il est décrit qu'en plus de son action sur le SERT, la fluoxétine est un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> (Ni et Miledi, 1997 ; Palvimaki et al., 1996). Le manque de données sur les effets produits par l'activation du 5-HT<sub>2C</sub> sur la modulation de la douleur ne permet pas de conclure de façon définitive mais il a été montré que la superfusion de ritanserine (antagoniste 5-HT<sub>2A/2C</sub>) dans l'hippocampe de rat diminue les comportements douloureux induits par la formaline (Soleimannejad et al., 2006). Ces propriétés antagonistes de la fluoxétine pourraient expliquer une partie de ses effets antalgiques. De plus, il a été montré avec le modèle CORT que l'efficacité de la fluoxétine sur le système sérotoninergique est plus marquée chez les souris CORT que chez les souris véhicule (Rainer et al., 2011). Ces résultats suggèrent que l'activité antidépressive n'est effective qu'en conditions pathologiques. Cette hypothèse est probablement aussi applicable à la douleur.

## II. Intérêt d'une composante dopaminergique dans l'effet antalgique des antidépresseurs monoaminergiques.

### 1. Sur la dimension sensitive

Les antidépresseurs sont utilisés depuis quelques années dans le traitement des douleurs neuropathiques de différentes origines (Saarto et Wiffen, 2005 ; Sindrup et al., 2005), quelque soit l'état thymique. Il est ainsi décrit que l'efficacité des antidépresseurs, tricycliques ou double inhibiteurs de recapture, dans le traitement des douleurs neuropathiques fait intervenir des mécanismes qui sont indépendants de la composante affective de ces substances (Mico et al., 2006).

Cependant l'efficacité de ces médicaments reste insuffisante. L'ensemble des études pharmacologiques rapportées dans la revue 1 suggèrent que des substances capables d'inhiber à la fois la recapture de 5-HT, NA et de DA permettraient de couvrir un plus large spectre de douleurs chez l'animal, par rapport aux inhibiteurs simples ou doubles. Cet intérêt pour l'efficacité des triples bloqueurs dans le traitement de la douleur est corroboré par une étude caractérisant les effets antalgiques de la bicifadine dans plusieurs modèles animaux (Basile et al., 2007). L'impact de la bicifadine sur les systèmes 5-HT, NE et DA centraux est confirmé *in vitro* et par microdialyse *in vivo* chez le rat éveillé. De plus, le NS7051, également TRI, montre des effets antalgiques comparables au tramadol dans des modèles de douleur inflammatoire, et neuropathiques (Munro et al., 2008). Enfin, il a été montré que l'activité antalgique de la duloxétine, double inhibiteur de recapture, est améliorée par l'injection d'un agoniste dopaminergique (de type D1 ou D2) dans le test à la formaline chez le rat (Munro, 2007). Le support de cette hypothèse se situe dans l'effet antalgique du nefopam en clinique (Rosland et al., 1990). En effet ce composé semble inhiber l'activité des 3 transporteurs de monoamine sur des synaptosomes. De plus, l'analgésie induite par le nefopam est inhibée chez des rats préalablement traités par desipramine et 6-OHDA, une neurotoxine qui « déplete » le cerveau en DA, suggérant ainsi une influence de cette catécholamine au niveau supraspinal dans l'antalgie produite par le nefopam (Esposito et al., 1986). Cette antalgie semble être médiée en grande partie par les récepteurs de type D2 car l'injection de sulpiride (antagoniste D2) inhibe de même l'antalgie induite par le nefopam. Nous apportons un élément de confirmation par les résultats de l'article 2 : l'indatraline, activateurs des trois systèmes monoaminergiques corrige les altérations de perception douloureuse dans l'ensemble des tests réalisés, ce qui n'est pas le cas pour l'ISRS, ni pour l'IRSN.

## 2. Sur la dimension affective

Plus de 50% des patients douloureux chroniques expriment un sentiment dépressif (Dworkin et al., 2001). Plusieurs hypothèses neurobiologiques sous-tendent cette comorbidité (Blackburn-Munro et Blackburn-Munro, 2001). Par exemple, il est décrit que l'axe HPA est largement impliqué dans la plupart des syndromes douloureux chroniques (Clauw et Chrousos, 1997). Nous l'avons envisagé par ailleurs, cet axe est activé par un variété de stress et les stimuli nociceptifs peuvent représenter un tel stress (Taylor et al., 1998).

De plus, cette co-expression des deux syndromes est en partie attribuable au partage d'une dysfonction du système dopaminergique, qui joue un rôle à la fois dans la dépression et dans la douleur. Cela reflète également que les symptômes cognitifs et affectifs associés à l'humeur affectent la perception de la douleur chronique. Il existe ainsi de nombreuses preuves sur l'implication de la dopamine dans l'antinociception. Ce phénomène passe principalement par l'activation des récepteurs de type D2, dans des régions comme les ganglions de la base, le cortex limbique et la moelle épinière. Comme nous l'avons souligné dans la partie III de ce travail, il existe des différences entre l'implication de la dopamine au niveau spinal et au niveau supraspinal. En effet, la diminution de la transmission dopaminergique augmente la nociception, à la fois lorsqu'elle est produite au niveau spinal et supraspinal. Cependant, si la potentialisation de l'activité dopaminergique au niveau spinal (et notamment par les D2) est considérée comme analgésique sur les douleurs phasiques (application aiguë) et toniques (persistante), les interventions qui augmentent l'activité dopaminergique au niveau supraspinal semblent efficaces uniquement sur les douleurs toniques (Gao et al., 2001 ; Shimizu et al., 2004, 2006). Il est décrit, notamment par des études de neuro-imagerie, que deux voies ascendantes contribuent aux deux aspects de la douleur. Ainsi, la voie latérale intègre préférentiellement les éléments somatosensoriels de la douleur, qui intègre perception, détection du stimulus douloureux en termes d'intensité, localisation et durée. La voie médiale semble véhiculer l'aspect motivo/affectif de l'expérience douloureuse, qui intègre la relation entre douleur et émotion, incluant la mémoire et la stratégie de réponse à la douleur. Cette dernière pourrait jouer un rôle dans les processus émotionnels de la douleur prolongée (tonique) (Hofbauer et al., 2005 ; Rainville et al., 1999). Il est ainsi possible d'envisager que les capacités antalgiques de la dopamine au niveau supraspinal puissent être particulièrement dépendantes de la voie responsable de l'aspect affectif (thalamus et cortex cingulaire). Les résultats de l'article 2 vont dans le sens de cette hypothèse puisque l'action antalgique de l'indatraline dans tous les tests de douleur est observée parallèlement à sa capacité à augmenter les concentrations de dopamine dans l'ACC. De plus, cette substance révèle une activité antidépressive dans le TST. L'ajout d'une composante dopaminergique permettrait ainsi de proposer un double intérêt sur la composante somato-



sensorielle, particulièrement par des mécanismes spinaux, et sur la composante émotionnelle de la douleur au niveau supraspinal.

Une littérature abondante existe sur l'implication du cortex cingulaire antérieur dans les phénomènes affectifs, douloureux et de cognition (Shackman et al., 2011). Ainsi, l'ACC participe à la modulation de l'expérience douloureuse. En effet, des projections issues de l'ACC interviennent au niveau de la PAG qui sert de relais vers la RVM dans le tronc cérébral, participant ainsi à la modulation des contrôles descendants (Finnerup et al., 2007). De plus, l'ACC reçoit des informations nociceptives du thalamus et est requise pour la conscience de la douleur et des études chez l'animal confirment son importance dans l'intégration des aspects émotifs et cognitifs de la douleur (Johansen et al., 2001 ; Ortega-Legaspi et al., 2011). La dopamine semble jouer un rôle important dans ces aspects. En effet, il a été montré que la micro-injection d'agoniste D2, l'amantadine, dans le cortex cingulaire améliore les comportements douloureux de rats SNL (Lopez-Avila et al., 2004). De plus, il a été démontré qu'un remodelage de l'expression des récepteurs à la dopamine existe après lésion périphérique nerveuse (Ortega-Legaspi et al., 2011 ; Coffeen et al., 2010). Ces résultats illustrent donc une participation du système dopaminergique de l'ACC dans les phénomènes de sensibilisation lors d'une douleur chronique. Les résultats de l'article 2 proposent que la composante dopaminergique des triples bloqueurs puisse, en plus de renforcer les contrôles inhibiteurs descendants, venir corriger les effets de ces modifications au niveau supraspinal. Une telle propriété pourrait intervenir sur les processus émotionnels liés à la douleur.

Par ailleurs, en gardant à l'esprit que nous ne pouvons jamais connaître l'expérience de la douleur d'un individu, et *a fortiori* de l'animal, mais simplement les comportements résultant, nous soulignons les limites d'un modèle animal. La participation des mécanismes supra-spinaux d'intégration de la perception douloureuse, et la participation des antidépresseurs reste encore à caractériser.

### III. Difficulté de la modélisation chez l'animal

Les résultats présentés dans l'article 1 décrivent pour la première fois des modifications de la sensibilité douloureuse dans le modèle CORT. Ce résultat renforce la validité du modèle puisqu'il semble exprimer une comorbidité fréquente de la dépression clinique. De plus, le fait que ces altérations soient corrigées par l'utilisation d'un traitement antidépresseur, également efficace sur le phénotype anxio/dépressif renforce cette validité.

Les études pharmacologiques s'intéressant aux effets antalgiques de substances sur des modèles de souris ayant une neuropathie induite à l'oxaliplatine (tableau 8) utilisent quasi exclusivement des modèles d'injection unique. Nous décrivons dans l'article 2 une étude pharmacologique sur un modèle par injections répétée, plus révélateur de la toxicité chronique de l'oxaliplatine.

Nous proposons ainsi deux modèles animaux intéressant pour évaluer l'effet de nouveaux « candidats médicaments » antidépresseurs et/ou antalgiques. Il faut cependant rappeler que de nombreuses stratégies antalgiques prometteuses issues d'études précliniques, ont souvent échoué lors des premiers essais cliniques. C'est le cas par exemple des antagonistes des récepteurs NK1 de la substance P qui s'avèrent d'excellents antalgiques chez le rongeur (pour revue voir Rupniak and Kramer, 1999), tandis que ces composés n'ont jamais fait preuve d'une efficacité chez l'homme (Hill, 2000). Les raisons de ces différences entre l'homme et le rongeur sont imputables à une « barrière d'espèce » (ces composés passent mal la barrière hémato-encéphalique chez l'homme, ce qui n'est pas vrai chez le rat) mais la quantité et la qualité croissante des études de neuro-imagerie de la douleur chez le volontaire sains et chez les patients devraient permettre d'envisager le remplacement des études animales par des études cliniques plus pertinentes (Langley et al., 2008). Cependant, les modèles animaux permettent encore, par le contrôle et la standardisation des conditions expérimentales, d'apporter une grande aide dans la compréhension des mécanismes de la douleur. Il est ainsi proposé que les modèles viennent en complément de l'imagerie médicale (Mogil et al., 2010), particulièrement pour aider à cibler les questions intéressantes avant de passer chez l'homme. Cependant, il est nécessaire d'identifier les limites des approches animales passées et actuelles pour améliorer la validité des résultats obtenus. Il est proposé que la conception et les standards de l'expérimentation animale pourraient être moins restrictifs que ceux des essais cliniques, notamment en terme de randomisation et de mesure en aveugle (Rice et al., 2008). Le développement de tests opérateur-indépendants pourrait minimiser ces biais. De plus, de nombreuses études mesurent des seuils de réponse, ce qui est pour le moment rare en pratique clinique. Ainsi, de nouveaux paradigmes proposent le choix à l'animal entre des environnements associés ou non à la douleur ; c'est le cas du test de la préférence de plaque, mais d'autres tests ont

également été développés (Sufka, 1994 ; King et al., 2009). Ces approches semblent particulièrement intéressantes car elles proposent une illustration préclinique du rôle du cortex cingulaire antérieur dans la composante aversive de la douleur (Johansen et al., 2001). De plus, elles permettent de déceler l'existence d'un état aversif spontané dans les modèles animaux de douleur neuropathiques (King et al., 2009 ; Qu et al., 2011). Plus récemment, il a été proposé que le codage de l'expression faciale des animaux pouvait constituer une mesure intéressante de la douleur (Langford et al., 2010 ; Sotocinal et al., 2011). Cette technique se rapproche des méthodes d'hétéroévaluation de la douleur chez le patient dyscommunicant (Williams, 2002). De plus, les modèles animaux « traditionnels », tels que l'injection de formaline/carragénine ou chirurgicaux tels que la ligature du nerf sciatique, ont une validité de construction discutable. Sur ce point, les modèles de douleurs post-opératoires (Brennan et al., 1996), cancéreuses (Schwei et al., 1999) ou chimio-induites (Authier et al., 2009) proposent des alternatives intéressantes car plus proches de la réalité.

Enfin, le phénotype douloureux et les paramètres de temps sont actuellement les seuls éléments qui sont étudiés. Or cette focalisation ne prend pas ou peu en compte les comorbidités décrites en clinique. La question est posée : dans quelle(s) mesure(s) un modèle de douleur chronique doit-il aussi présenter un ou plusieurs paramètres reflétant la « qualité de vie » pour être considérée comme un modèle de douleur chronique ? L'impact de la douleur chronique sur « la qualité de vie » n'est que partiellement exploré dans les modèles animaux, mais cette dernière suscite maintenant un intérêt grandissant. En effet il semble important de mesurer l'impact d'un état douloureux chronique sur les contrôles autonomes, l'humeur, l'interaction sociale, les altérations du sommeil, les comportements de récompense et les fonctions cognitives. Cependant, l'examen de la littérature ne montre pas systématiquement de tels paramètres psychologiques. Ainsi, une tendance à évaluer l'anxiété et/ou la dépression consécutive aux états neuropathiques est engagée (Kontinen et al., 1999 ; Hasnie et al., 2007 ; Suzuki et al., 2007 ; Benbouzid et al., 2008 ; Matsuzawa-Yanagida et al., 2008 ; Urban et al., 2011 ; Yalcin et al., 2011). La difficulté réside en partie sur la spécificité des conditions nécessaires pour obtenir un tel élément phénotypique. Il a été montré que ces phénotypes sont retardés (Suzuki et al., 2007 ; Benbouzid et al., 2008 ; Yalcin et al., 2011) et sont largement dépendants du temps (Yalcin et al., 2011) par rapport à la neuropathie chronique. Cependant l'étude de ces états pourrait apporter beaucoup à la définition et la validation des modèles de douleur chronique et renforcerait la valeur de l'expérimentation animale dans ce domaine.

## Conclusion

Dépression et douleur, de *la poule ou de l'œuf*, aux 2 faces de la même pièce.

Il existe actuellement des preuves de relations réciproques entre signes de douleurs et signes de dépression, de telle sorte que l'expérience de l'un peut précipiter ou exacerber les symptômes de l'autre. La douleur chronique entraîne anxiété (Gureje et al., 2001) et états dépressifs majeurs (Dworkin 1994), et est souvent accompagnée d'une diminution de la joie de vivre (Bair et al., 2003 – Lantéri-minet et al., 2005) ainsi que par un sentiment continu de peur (Crombez et al., 1999). La relation de cause à effet est souvent discutée. Il est ainsi proposé cinq hypothèses principales (Blackburn-Munro et Blackburn-Munro, 2001) :

- L'hypothèse de conséquence propose que la dépression soit la conséquence de la douleur chronique ;
- L'hypothèse d'antécédent, selon laquelle la dépression précède le développement de la douleur chronique ;
- L'hypothèse de cicatrice, des épisodes de dépression apparaissent avant le développement de la douleur chronique et prédisposent le patient à développer une telle symptomatologie ;
- L'hypothèse cognitive, selon laquelle des facteurs interviennent dans la réciprocity des deux syndrômes ;
- L'hypothèse d'indépendance, selon laquelle les deux entités pathologiques partagent des mécanismes communs, mais n'entretiennent pas de lien de cause à effet.

Un large champ est ouvert pour tenter d'expliquer cette relation, ou peut-être de façon plus rationnelle pour identifier les situations se rapportant à l'une ou l'autre des hypothèses. D'un point de vue clinique, le fait de tenter de traiter chaque comorbidité de façon dissociée aura des effets préjudiciables sur l'efficacité des traitements. Ainsi, il est impératif d'envisager douleur et dépression comme symptômes associés et d'adapter leurs traitements en conséquence (Simon et al., 1999). La distinction nociception/émotion est donc intéressante d'un point de vue mécanistique, physiopathologique et pharmacologique mais la stratégie thérapeutique doit intégrer le traitement de la douleur comme une « synthèse » entre nociception et émotion, indissociable. Si le médicament n'est qu'un outil dans la prise en charge multidisciplinaire de la douleur, il n'en reste pas moins le plus fréquemment utilisé. Il semble ainsi indispensable de développer cette approche multidimensionnelle dans l'évaluation préclinique des substances « candidates antalgiques ».

## Annexe 1

Liste alphabétique des ligands des récepteurs monoaminergiques cités dans le chapitre II. *Implication des systèmes monoaminergiques dans la modulation de la douleur de la section Effets antalgiques des antidépresseurs monoaminergiques.*

Composé	propriété pharmacologique	Système	famille	sous type
8OH-DPAT	agoniste	5-HT	5-HT1	A
a-phenyl-1-(2-phenylethyl)-4-piperidinemethanol	antagoniste	5-HT	5-HT2	A
apomorphine	agoniste	DA	D2-like	
ARC239	antagoniste	NA	alpha	2A
BRL15572	antagoniste	5-HT	5-HT1	D
BRL44408	antagoniste	NA	alpha	2A
BW723C86	agoniste	5-HT	5-HT2	B
CGS120661	agoniste	5-HT	5-HT1	B
Clonidine	agoniste	NA	alpha	
CP93129	agoniste	5-HT	5-HT1	B
dexmetanidine	agoniste	NA	alpha	2
DOI	agoniste	5-HT	5-HT2	A
E55888	agoniste	5-HT	5-HT7	
E57431	agoniste	5-HT	5-HT7	
eticlopride	antagoniste	DA	D2-like	
F13640	agoniste	5-HT	5-HT1	A
GR127935	antagoniste	5-HT	5-HT1	B/D
GR46611	agoniste	5-HT	5-HT1	D
GR55562	antagoniste	5-HT	5-HT1	B
halopéridol	antagoniste	DA	D2-like	
idazoxan	antagoniste	NA	alpha	2
ketanserine	antagoniste	5-HT	5-HT2	A
L694247	agoniste	5-HT	5-HT1	D
mCPP	agoniste	5-HT	5-HT2	C
mesulergine	antagoniste	5-HT	5-HT2	C
MK212	agoniste	5-HT	5-HT2	C
monoxidine	agoniste	NA	alpha	2C
Naratriptan	agoniste	5-HT	5-HT1	B/D
NAS181	antagoniste	5-HT	5-HT1	B
ondosétron	antagoniste	5-HT	5-HT3	
Phenylephrine	agoniste	NA	alpha	1
PNU109291	agoniste	5-HT	5-HT1	D

<b>prazosine</b>	antagoniste	NA	alpha	1
<b>quinpirol</b>	agoniste	DA	D2-like	
<b>raclopride</b>	antagoniste	DA	D2-like	D2/D3
<b>ritanserine</b>	antagoniste	5-HT	5-HT2	A/C
<b>RS102221</b>	antagoniste	5-HT	5-HT2	C
<b>RS127445</b>	antagoniste	5-HT	5-HT2	B
<b>SB-224289</b>	antagoniste	5-HT	5-HT1	B
<b>SCH23390</b>	antagoniste	DA	D1-like	
<b>SKF38393</b>	agoniste	DA	D1-like	
<b>SR57227</b>	agoniste	5-HT	5-HT3	
<b>ST91</b>	agoniste	NA	alpha	2
<b>sulpiride</b>	antagoniste	DA	D2-like	
<b>sumatriptan</b>	agoniste	5-HT	5-HT1	B
<b>TFMPP</b>	agoniste	5-HT	5-HT2	C
<b>Tizanidine</b>	agoniste	NA	alpha	
<b>Tizanidine</b>	agoniste	NA	alpha	2
<b>UK14304</b>	agoniste	NA	alpha	2
<b>WAY100635</b>	antagoniste	5-HT	5-HT1	A
<b>WAY161503</b>	agoniste	5-HT	5-HT2	C
<b>WB4101</b>	antagoniste	NA	alpha	1A
<b>yohimbine</b>	antagoniste	NA	alpha	2

## Références Bibliographiques

- A** Aantaa R, Marjamaki A, Scheinin M (1995) Molecular pharmacology of alpha 2-adrenoceptor subtypes. *Annals of medicine* 27:439-449.
- Abram SE, Yaksh TL (1994) Systemic lidocaine blocks nerve injury-induced hyperalgesia and nociceptor-driven spinal sensitization in the rat. *Anesthesiology* 80:383-391; discussion 325A.
- Aghajanian GK, Sprouse JS, Sheldon P, Rasmussen K (1990) Electrophysiology of the central serotonin system: receptor subtypes and transducer mechanisms. *Annals of the New York Academy of Sciences* 600:93-103; discussion 103.
- Ago Y, Arikawa S, Yata M, Yano K, Abe M, Takuma K, Matsuda T (2008) Antidepressant-like effects of the glucocorticoid receptor antagonist RU-43044 are associated with changes in prefrontal dopamine in mouse models of depression. *Neuropharmacology* 55:1355-1363.
- Ahn AH, Basbaum AI (2006) Tissue injury regulates serotonin 1D receptor expression: implications for the control of migraine and inflammatory pain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26:8332-8338.
- Aira Z, Buesa I, Salgueiro M, Bilbao J, Aguilera L, Zimmermann M, Azkue JJ (2010) Subtype-specific changes in 5-HT receptor-mediated modulation of C fibre-evoked spinal field potentials are triggered by peripheral nerve injury. *Neuroscience* 168:831-841.
- Akada Y, Mori R, Matsuura K, Suzuki K, Kato K, Kamiya M, Naba H, Kurokawa M, Ogihara T, Kato Y, Yamasaki F, Yamamoto I (2006) Pharmacological profiles of the novel analgesic M58996 in rat models of persistent and neuropathic pain. *Journal of pharmacological sciences* 102:205-212.
- Alloui A, Pelissier T, Dubray C, Lavarenne J, Eschalier A (1996) Tropicisetron inhibits the antinociceptive effect of intrathecally administered paracetamol and serotonin. *Fundamental & clinical pharmacology* 10:406-407.
- Altier N, Stewart J (1999) The role of dopamine in the nucleus accumbens in analgesia. *Life sciences* 65:2269-2287.
- Amir R, Michaelis M, Devor M (1999) Membrane potential oscillations in dorsal root ganglion neurons: role in normal electrogenesis and neuropathic pain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19:8589-8596.
- Andersen OK, Felsby S, Nicolaisen L, Bjerring P, Jensen TS, Arendt-Nielsen L (1996) The effect of Ketamine on stimulation of primary and secondary hyperalgesic areas induced by capsaicin--a double-blind, placebo-controlled, human experimental study. *Pain* 66:51-62.
- Ansah OB, Leite-Almeida H, Wei H, Pertovaara A (2007) Striatal dopamine D2 receptors attenuate neuropathic hypersensitivity in the rat. *Experimental neurology* 205:536-546.
- Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY (2009) Towards a theory of chronic pain. *Progress in neurobiology* 87:81-97.
- Ariano MA, Sibley DR (1994) Dopamine receptor distribution in the rat CNS: elucidation using anti-peptide antisera directed against D1A and D3 subtypes. *Brain research* 649:95-110.
- Arviu L, Mauborgne A, Bourgoin S, Oliver C, Feltz P, Hamon M, Cesselin F (1996) Sumatriptan inhibits the release of CGRP and substance P from the rat spinal cord. *Neuroreport* 7:1973-1976.
- Attal N (2008) [Drug treatment for neuropathic pain]. *Presse medicale* 37:346-353.
- Attal N, Fermanian C, Fermanian J, Lanteri-Minet M, Alchaar H, Bouhassira D (2008) Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain* 138:343-353.
- Authier N, Balayssac D, Marchand F, Ling B, Zangarelli A, Descoeur J, Coudore F, Bourinet E, Eschalier A (2009) Animal models of chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathies. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 6:620-629.
- B** Baba H, Goldstein PA, Okamoto M, Kohno T, Ataka T, Yoshimura M, Shimoji K (2000a) Norepinephrine facilitates inhibitory transmission in substantia gelatinosa of adult rat spinal cord (part 2): effects on somatodendritic sites of GABAergic neurons. *Anesthesiology* 92:485-492.
- Baba H, Shimoji K, Yoshimura M (2000b) Norepinephrine facilitates inhibitory transmission in substantia gelatinosa of adult rat spinal cord (part 1): effects on axon terminals of GABAergic and glycinergic neurons. *Anesthesiology* 92:473-484.
- Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K (2003) Depression and pain comorbidity: a literature review. *Archives of internal medicine* 163:2433-2445.
- Bajic D, Proudfoot HK (1999) Projections of neurons in the periaqueductal gray to pontine and medullary catecholamine cell groups involved in the modulation of nociception. *The Journal of comparative neurology* 405:359-379.
- Bardin L (2011) The complex role of serotonin and 5-HT receptors in chronic pain. *Behavioural pharmacology* 22:390-404.
- Bardin L, Bardin M, Lavarenne J, Eschalier A (1997a) Effect of intrathecal serotonin on nociception in rats: influence of the pain test used. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 113:81-87.
- Bardin L, Jourdan D, Alloui A, Lavarenne J, Eschalier A (1997b) Differential influence of two serotonin 5-HT3 receptor antagonists on spinal serotonin-induced analgesia in rats. *Brain research* 765:267-272.

- Bardin L, Lavarenne J, Eschalier A (2000) Serotonin receptor subtypes involved in the spinal antinociceptive effect of 5-HT in rats. *Pain* 86:11-18.
- Bardin L, Tarayre JP, Koek W, Colpaert FC (2001) In the formalin model of tonic nociceptive pain, 8-OH-DPAT produces 5-HT<sub>1A</sub> receptor-mediated, behaviorally specific analgesia. *European journal of pharmacology* 421:109-114.
- Barnes NM, Sharp T (1999) A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 38:1083-1152.
- Barrot M (2012) Tests and models of nociception and pain in rodents. *Neuroscience* 211:39-50.
- Bartsch T, Knight YE, Goadsby PJ (2004) Activation of 5-HT(1B/1D) receptor in the periaqueductal gray inhibits nociception. *Annals of neurology* 56:371-381.
- Bellgowan PS, Helmstetter FJ (1998) The role of mu and kappa opioid receptors within the periaqueductal gray in the expression of conditional hypoalgesia. *Brain research* 791:83-89.
- Benbouzid M, Pallage V, Rajalu M, Waltisperger E, Doridot S, Poisbeau P, Freund-Mercier MJ, Barrot M (2008) Sciatic nerve cuffing in mice: a model of sustained neuropathic pain. *European journal of pain* 12:591-599.
- Bennett GJ (2003) Neuropathic pain: a crisis of definition? *Anesthesia and analgesia* 97:785-790.
- Bennett GJ, Xie YK (1988) A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 33:87-107.
- Berton O, McClung CA, Dileone RJ, Krishnan V, Renthal W, Russo SJ, Graham D, Tsankova NM, Bolanos CA, Rios M, Monteggia LM, Self DW, Nestler EJ (2006) Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science* 311:864-868.
- Besson JM, Chaouch A (1987) Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiological reviews* 67:67-186.
- Bevaart L, Vervoordeldonk MJ, Tak PP (2010) Evaluation of therapeutic targets in animal models of arthritis: how does it relate to rheumatoid arthritis? *Arthritis and rheumatism* 62:2192-2205.
- Bevan S (1999) Nociceptive peripheral neurons: cellular properties. In: Wall, PD, Melzack R. editors,. *Textbook of pain*, 4th edition 85-103.
- Bie B, Fields HL, Williams JT, Pan ZZ (2003) Roles of alpha1- and alpha2-adrenoceptors in the nucleus raphe magnus in opioid analgesia and opioid abstinence-induced hyperalgesia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 23:7950-7957.
- Billiau A, Matthys P (2011) Collagen-induced arthritis and related animal models: how much of their pathogenesis is auto-immune, how much is auto-inflammatory? *Cytokine & growth factor reviews* 22:339-344.
- Bingham S, Davey PT, Sammons M, Raval P, Overend P, Parsons AA (2001) Inhibition of inflammation-induced thermal hypersensitivity by sumatriptan through activation of 5-HT(1B/1D) receptors. *Experimental neurology* 167:65-73.
- Blackburn-Munro G (2004) Pain-like behaviours in animals - how human are they? *Trends in pharmacological sciences* 25:299-305.
- Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro RE (2001) Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? *Journal of neuroendocrinology* 13:1009-1023.
- Blendy JA (2006) The role of CREB in depression and antidepressant treatment. *Biological psychiatry* 59:1144-1150.
- Blier P (2012) Combined treatments for depression as for other medical disorders. *The American journal of psychiatry* 169:95; author reply 95-96.
- Blier P, de Montigny C (1983) Effects of quipazine on pre- and postsynaptic serotonin receptors: single cell studies in the rat CNS. *Neuropharmacology* 22:495-499.
- Boissier JR, Simon P, Aron C (1968) A new method for rapid screening of minor tranquilizers in mice. *European journal of pharmacology* 4:145-151.
- Bouhassira D (2008) [Definition and classification of neuropathic pain]. *Presse medicale* 37:311-314.
- Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lanteri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaute E (2005) Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 114:29-36.
- Bourgoin S, Pohl M, Mauborgne A, Benoliel JJ, Collin E, Hamon M, Cesselin F (1993) Monoaminergic control of the release of calcitonin gene-related peptide- and substance P-like materials from rat spinal cord slices. *Neuropharmacology* 32:633-640.
- Bourgoin S, Viguier F, Michot B, Kayser V, Vela JM, Hamon M (2008) 5-HT<sub>7</sub> receptor stimulation exerts anti-hyperalgesic effects in rat suffering from neuropathic pain via activation of GABAergic interneuron. *Fundamental & clinical pharmacology* 22:119-131.
- Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS (2000) Hippocampal volume reduction in major depression. *The American journal of psychiatry* 157:115-118.
- Brenchat A, Ejarque M, Zamanillo D, Vela JM, Romero L (2011) Potentiation of morphine analgesia by adjuvant activation of 5-HT<sub>7</sub> receptors. *Journal of pharmacological sciences* 116:388-391.
- Brenchat A, Nadal X, Romero L, Ovalle S, Muro A, Sanchez-Arroyos R, Portillo-Salido E, Pujol M, Montero A, Codony X, Burgueno J, Zamanillo D, Hamon M, Maldonado R, Vela JM (2010) Pharmacological activation of 5-HT<sub>7</sub> receptors reduces nerve injury-induced mechanical and thermal hypersensitivity. *Pain* 149:483-494.
- Brenchat A, Romero L, Garcia M, Pujol M, Burgueno J, Torrens A, Hamon M, Baeyens JM, Buschmann H, Zamanillo D, Vela JM (2009) 5-HT<sub>7</sub> receptor activation inhibits mechanical hypersensitivity secondary to capsaicin sensitization in mice. *Pain* 141:239-247.



- Brenchat A, Zamanillo D, Hamon M, Romero L, Vela JM (2012) Role of peripheral versus spinal 5-HT(7) receptors in the modulation of pain undersensitizing conditions. *European journal of pain* 16:72-81.
- Brennan TJ, Vandermeulen EP, Gebhart GF (1996) Characterization of a rat model of incisional pain. *Pain* 64:493-501.
- Brown GW, Prudo R (1981) Psychiatric disorder in a rural and an urban population: 1. Aetiology of depression. *Psychological medicine* 11:581-599.
- Bura SA, Nadal X, Ledent C, Maldonado R, Valverde O (2008) A 2A adenosine receptor regulates glia proliferation and pain after peripheral nerve injury. *Pain* 140:95-103.
- Burkey AR, Carstens E, Jasmin L (1999) Dopamine reuptake inhibition in the rostral agranular insular cortex produces antinociception. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19:4169-4179.
- Buwalda B, Kole MH, Veenema AH, Huininga M, de Boer SF, Korte SM, Koolhaas JM (2005) Long-term effects of social stress on brain and behavior: a focus on hippocampal functioning. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 29:83-97.
- Cardenas CG, Del Mar LP, Cooper BY, Scroggs RS (1997) 5HT4 receptors couple positively to tetrodotoxin-insensitive sodium channels in a subpopulation of capsaicin-sensitive rat sensory neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 17:7181-7189.
- Cardinaletti C, Mattioli L, Ghelfi F, Del Bello F, Giannella M, Bruzzone A, Paris H, Perfumi M, Piergentili A, Quaglia W, Pignini M (2009) Might adrenergic alpha2C-agonists/alpha2A-antagonists become novel therapeutic tools for pain treatment with morphine? *Journal of medicinal chemistry* 52:7319-7322.
- Carroll BJ (1982) Clinical applications of the dexamethasone suppression test for endogenous depression. *Pharmacopsychiatry* 15:19-25.
- Caspi A, Hariri AR, Holmes A, Uher R, Moffitt TE (2010) Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *The American journal of psychiatry* 167:509-527.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301:386-389.
- Castro ME, Pascual J, Romon T, del Arco C, del Olmo E, Pazos A (1997) Differential distribution of [<sup>3</sup>H]sumatriptan binding sites (5-HT1B, 5-HT1D and 5-HT1F receptors) in human brain: focus on brainstem and spinal cord. *Neuropharmacology* 36:535-542.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL (2002) COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99:13926-13931.
- Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL (1994) Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *Journal of neuroscience methods* 53:55-63.
- Chen SR, Chen H, Yuan WX, Pan HL (2011) Increased presynaptic and postsynaptic alpha2-adrenoceptor activity in the spinal dorsal horn in painful diabetic neuropathy. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 337:285-292.
- Chikanza IC, Petrou P, Chrousos G (2000) Perturbations of arginine vasopressin secretion during inflammatory stress. Pathophysiologic implications. *Annals of the New York Academy of Sciences* 917:825-834.
- Choi IS, Cho JH, An CH, Jung JK, Hur YK, Choi JK, Jang IS (2012) 5-HT(1B) receptors inhibit glutamate release from primary afferent terminals in rat medullary dorsal horn neurons. *British journal of pharmacology*.
- Choi Y, Yoon YW, Na HS, Kim SH, Chung JM (1994) Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Pain* 59:369-376.
- Chrousos GP (2000) Stress, chronic inflammation, and emotional and physical well-being: concurrent effects and chronic sequelae. *The Journal of allergy and clinical immunology* 106:S275-291.
- Clauw DJ, Chrousos GP (1997) Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. *Neuroimmunomodulation* 4:134-153.
- Coffeen U, Lopez-Avila A, Ortega-Legaspi JM, del Angel R, Lopez-Munoz FJ, Pellicer F (2008) Dopamine receptors in the anterior insular cortex modulate long-term nociception in the rat. *European journal of pain* 12:535-543.
- Coffeen U, Ortega-Legaspi JM, de Gortari P, Simon-Arceo K, Jaimes O, Amaya MI, Pellicer F (2010) Inflammatory nociception diminishes dopamine release and increases dopamine D2 receptor mRNA in the rat's insular cortex. *Molecular pain* 6:75.
- Colleoni M, Sacerdote P (2010) Murine models of human neuropathic pain. *Biochimica et biophysica acta* 1802:924-933.
- Colpaert FC (2006) 5-HT(1A) receptor activation: new molecular and neuroadaptive mechanisms of pain relief. *Current opinion in investigational drugs* 7:40-47.
- Colpaert FC, Deseure K, Stinus L, Adriaensen H (2006) High-efficacy 5-hydroxytryptamine 1A receptor activation counteracts opioid hyperalldodynia and affective conditioning. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 316:892-899.
- Colpaert FC, Tarayre JP, Koek W, Pauwels PJ, Bardin L, Xu XJ, Wiesenfeld-Hallin Z, Cosi C, Carilla-Durand E, Assie MB, Vacher B (2002) Large-amplitude 5-HT1A receptor activation: a new mechanism of profound, central analgesia. *Neuropharmacology* 43:945-958.
- Coppen A, Shaw DM, Herzberg B, Maggs R (1967) Tryptophan in the treatment of depression. *Lancet* 2:1178-1180.
- Coull JA, Boudreau D, Bachand K, Prescott SA, Nault F, Sik A, De Koninck P, De Koninck Y (2003) Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. *Nature* 424:938-942.

- Courade JP, Chassaing C, Bardin L, Alloui A, Eschalier A (2001) 5-HT receptor subtypes involved in the spinal antinociceptive effect of acetaminophen in rats. *European journal of pharmacology* 432:1-7.
- Craig KD, Versloot J, Goubert L, Vervoort T, Crombez G (2010) Perceiving pain in others: automatic and controlled mechanisms. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 11:101-108.
- Crombez G, Eccleston C, Baeyens F, van Houdenhove B, van den Broeck A (1999) Attention to chronic pain is dependent upon pain-related fear. *Journal of psychosomatic research* 47:403-410.
- Cryan JF, Markou A, Lucki I (2002) Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends in pharmacological sciences* 23:238-245.
- Cryan JF, Slattery DA (2007) Animal models of mood disorders: Recent developments. *Current opinion in psychiatry* 20:1-7.
- Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M, Bartolomucci A, Fuchs E (2001) Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98:12796-12801.
- Czeh B, Simon M, Schmelting B, Hiemke C, Fuchs E (2006) Astroglial plasticity in the hippocampus is affected by chronic psychosocial stress and concomitant fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 31:1616-1626.
- D D'Mello R, Dickenson AH (2008) Spinal cord mechanisms of pain. *British journal of anaesthesia* 101:8-16.
- D'Sa C, Duman RS (2002) Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar disorders* 4:183-194.
- Dang YH, Xing B, Zhao Y, Zhao XJ, Huo FQ, Tang JS, Qu CL, Chen T (2011) The role of dopamine receptors in ventrolateral orbital cortex-evoked antinociception in a rat formalin test model. *European journal of pharmacology* 657:97-103.
- Danzebrink RM, Gebhart GF (1990) Antinociceptive effects of intrathecal adrenoceptor agonists in a rat model of visceral nociception. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 253:698-705.
- David DJ, Samuels BA, Rainer Q, Wang JW, Marsteller D, Mendez I, Drew M, Craig DA, Guiard BP, Guilloux JP, Artymyshyn RP, Gardier AM, Gerald C, Antonijevic IA, Leonardo ED, Hen R (2009) Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron* 62:479-493.
- Day HE, Campeau S, Watson SJ, Jr., Akil H (1997) Distribution of alpha 1a-, alpha 1b- and alpha 1d-adrenergic receptor mRNA in the rat brain and spinal cord. *Journal of chemical neuroanatomy* 13:115-139.
- De Bellis MD, Geraciotti TD, Jr., Altemus M, Kling MA (1993) Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in fluoxetine-treated patients with major depression and in healthy volunteers. *Biological psychiatry* 33:636-641.
- DeBattista C, Solvason HB, Poirier J, Kendrick E, Schatzberg AF (2003) A prospective trial of bupropion SR augmentation of partial and non-responders to serotonergic antidepressants. *Journal of clinical psychopharmacology* 23:27-30.
- Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR (1990) Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Archives of general psychiatry* 47:411-418.
- Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, Licinio J, Heninger GR, Gelenberg AJ, Charney DS (1993) Monoamines and the mechanism of antidepressant action: effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants. *Psychopharmacology bulletin* 29:389-396.
- Dent GW, Smith MA, Levine S (2001) Stress-induced alterations in locus coeruleus gene expression during ontogeny. *Brain research Developmental brain research* 127:23-30.
- Descœur J, Pereira V, Pizzoccaro A, Francois A, Ling B, Maffre V, Couette B, Busserolles J, Courteix C, Noel J, Lazdunski M, Eschalier A, Authier N, Bourinet E (2011) Oxaliplatin-induced cold hypersensitivity is due to remodelling of ion channel expression in nociceptors. *EMBO molecular medicine* 3:266-278.
- Deyama S, Takishita A, Tanimoto S, Ide S, Nakagawa T, Satoh M, Minami M (2010) Roles of beta- and alpha2-adrenoceptors within the central nucleus of the amygdala in the visceral pain-induced aversion in rats. *Journal of pharmacological sciences* 114:123-126.
- Di Cesare Mannelli L, Zanardelli M, Failli P, Ghelardini C (2012) Oxaliplatin-induced neuropathy: oxidative stress as pathological mechanism. Protective effect of silibinin. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 13:276-284.
- Diaz SL, Doly S, Narboux-Neme N, Fernandez S, Mazot P, Banas SM, Boutourlinsky K, Moutkine I, Belmer A, Roumier A, Maroteaux L (2012) 5-HT(2B) receptors are required for serotonin-selective antidepressant actions. *Molecular psychiatry* 17:154-163.
- Doly S, Madeira A, Fischer J, Brisorgueil MJ, Daval G, Bernard R, Verge D, Conrath M (2004) The 5-HT2A receptor is widely distributed in the rat spinal cord and mainly localized at the plasma membrane of postsynaptic neurons. *The Journal of comparative neurology* 472:496-511.
- Doyle CA, Maxwell DJ (1991) Catecholaminergic innervation of the spinal dorsal horn: a correlated light and electron microscopic analysis of tyrosine hydroxylase-immunoreactive fibres in the cat. *Neuroscience* 45:161-176.
- Drevets WC (2003) Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences* 985:420-444.
- Drugan RC, Basile AS, Ha JH, Healy D, Ferland RJ (1997) Analysis of the importance of controllable versus uncontrollable stress on subsequent behavioral and physiological functioning. *Brain research Brain research protocols* 2:69-74.

- Ducottet C, Griebel G, Belzung C (2003) Effects of the selective nonpeptide corticotropin-releasing factor receptor 1 antagonist antalarmin in the chronic mild stress model of depression in mice. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 27:625-631.
- Duflo F, Li X, Bantel C, Pancaro C, Vincler M, Eisenach JC (2002) Peripheral nerve injury alters the alpha2 adrenoceptor subtype activated by clonidine for analgesia. *Anesthesiology* 97:636-641.
- Duman RS, Charney DS (1999) Cell atrophy and loss in major depression. *Biological psychiatry* 45:1083-1084.
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ (1997) A molecular and cellular theory of depression. *Archives of general psychiatry* 54:597-606.
- Duman RS, Nakagawa S, Malberg J (2001) Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 25:836-844.
- Duman RS, Newton SS (2007) Epigenetic marking and neuronal plasticity. *Biological psychiatry* 62:1-3.
- Duric V, McCarson KE (2006) Persistent pain produces stress-like alterations in hippocampal neurogenesis and gene expression. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 7:544-555.
- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, Bushnell MC, Farrar JT, Galer BS, Haythornthwaite JA, Hewitt DJ, Loeser JD, Max MB, Saltarelli M, Schmader KE, Stein C, Thompson D, Turk DC, Wallace MS, Watkins LR, Weinstein SM (2003) Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Archives of neurology* 60:1524-1534.
- Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, Betts RF, Gershon AA, Haanpaa ML, McKendrick MW, Nurmikko TJ, Oaklander AL, Oxman MN, Pavan-Langston D, Petersen KL, Rowbotham MC, Schmader KE, Stacey BR, Tyring SK, van Wijck AJ, Wallace MS, Wassilew SW, Whitley RJ (2007) Recommendations for the management of herpes zoster. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 44 Suppl 1:S1-26.
- Dworkin SF (1994) Somatization, distress and chronic pain. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 3 Suppl 1:S77-83.
- Dwyer JM, Platt BJ, Rizzo SJ, Pulicicchio CM, Wantuch C, Zhang MY, Cummons T, Leventhal L, Bender CN, Zhang J, Kowal D, Lu S, Rajarao SJ, Smith DL, Shilling AD, Wang J, Butera J, Resnick L, Rosenzweig-Lipson S, Schechter LE, Beyer CE (2010) Preclinical characterization of BRL 44408: antidepressant- and analgesic-like activity through selective alpha2A-adrenoceptor antagonism. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 13:1193-1205.
- Eide PK (2000) Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. *Eur J Pain* 4(1):5-15.
- Elia N, Tramer MR (2005) Ketamine and postoperative pain--a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 113:61-70.
- Entrena JM, Cobos EJ, Nieto FR, Cendan CM, Baeyens JM, Del Pozo E (2009) Antagonism by haloperidol and its metabolites of mechanical hypersensitivity induced by intraplantar capsaicin in mice: role of sigma-1 receptors. *Psychopharmacology* 205:21-33.
- Eschalier A, Courteix C (2007) [Antidepressants and pain]. *Revue medicale suisse* 3:1581-1584.
- Espejo EF, Gil E (1998) Antagonism of peripheral 5-HT4 receptors reduces visceral and cutaneous pain in mice, and induces visceral analgesia after simultaneous inactivation of 5-HT3 receptors. *Brain research* 788:20-24.
- Espejo EF, Mir D (1993) Structure of the rat's behaviour in the hot plate test. *Behavioural brain research* 56:171-176.
- Espósito E, Romandini S, Merlo-Pich E, Mennini T, Samanin R (1986) Evidence of the involvement of dopamine in the analgesic effect of nefopam. *European journal of pharmacology* 128:157-164.
- Fairbanks CA, Stone LS, Kitto KF, Nguyen HO, Posthumus IJ, Wilcox GL (2002) alpha(2C)-Adrenergic receptors mediate spinal analgesia and adrenergic-opioid synergy. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 300:282-290.
- Fales CL, Barch DM, Rundle MM, Mintun MA, Mathews J, Snyder AZ, Sheline YI (2009) Antidepressant treatment normalizes hypoactivity in dorsolateral prefrontal cortex during emotional interference processing in major depression. *Journal of affective disorders* 112:206-211.
- Fang F, Proudfit HK (1998) Antinociception produced by microinjection of morphine in the rat periaqueductal gray is enhanced in the foot, but not the tail, by intrathecal injection of alpha1-adrenoceptor antagonists. *Brain research* 790:14-24.
- Fields HL, Barbaro NM, Heinricher MM (1988) Brain stem neuronal circuitry underlying the antinociceptive action of opiates. *Progress in brain research* 77:245-257.
- Fields HL, Basbaum AI, Heinricher MM (2006) Central nervous system mechanism of pain modulation. In: McMahon S, Koltzenburg M, editors. *Wall and melzack's textbook of pain* 125-142.
- Filip M, Bader M (2009) Overview on 5-HT receptors and their role in physiology and pathology of the central nervous system. *Pharmacological reports : PR* 61:761-777.
- Fink KB, Gothert M (2007) 5-HT receptor regulation of neurotransmitter release. *Pharmacological reviews* 59:360-417.
- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH (2005) Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 118:289-305.
- Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS (2007) Chronic neuropathic pain: mechanisms, drug targets and measurement. *Fundamental & clinical pharmacology* 21:129-136.

- Fishbain DA, Cutler RB, Lewis J, Cole B, Rosomoff RS, Rosomoff HL (2004) Do the second-generation "atypical neuroleptics" have analgesic properties? A structured evidence-based review. *Pain medicine* 5:359-365.
- Flatters SJ, Bennett GJ (2004) Ethosuximide reverses paclitaxel- and vincristine-induced painful peripheral neuropathy. *Pain* 109:150-161.
- Flores JA, El Banoua F, Galan-Rodriguez B, Fernandez-Espejo E (2004) Opiate anti-nociception is attenuated following lesion of large dopamine neurons of the periaqueductal grey: critical role for D1 (not D2) dopamine receptors. *Pain* 110:205-214.
- Fonseca MI, Ni YG, Dunning DD, Miledi R (2001) Distribution of serotonin 2A, 2C and 3 receptor mRNA in spinal cord and medulla oblongata. *Brain research Molecular brain research* 89:11-19.
- Francken BJ, Josson K, Lijnen P, Jurzak M, Luyten WH, Leysen JE (2000) Human 5-hydroxytryptamine(5A) receptors activate coexpressed G(i) and G(o) proteins in *Spodoptera frugiperda* 9 cells. *Molecular pharmacology* 57:1034-1044.
- Fraulob JC, Ogg-Diamantino R, Fernandes-Santos C, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA (2010) A Mouse Model of Metabolic Syndrome: Insulin Resistance, Fatty Liver and Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) in C57BL/6 Mice Fed a High Fat Diet. *Journal of clinical biochemistry and nutrition* 46:212-223.
- Frazer A (2001) Serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitors: prediction of clinical effects from in vitro potencies. *The Journal of clinical psychiatry* 62 Suppl 12:16-23.
- Fuchs E, Kramer M, Hermes B, Netter P, Hiemke C (1996) Psychosocial stress in tree shrews: clomipramine counteracts behavioral and endocrine changes. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 54:219-228.
- Fundyus ME, Fisher K, Dray A, Henry JL, Coderre TJ (1998) In vivo antinociceptive activity of anti-rat mGluR1 and mGluR5 antibodies in rats. *Neuroreport* 9:731-735.
- Fuxe K, Dahlstrom AB, Jonsson G, Marcellino D, Guescini M, Dam M, Manger P, Agnati L (2010) The discovery of central monoamine neurons gave volume transmission to the wired brain. *Progress in neurobiology* 90:82-100.
- Gajraj NM (2007) Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. *Anesthesia and analgesia* 105:1805-1815.
- Gambassi G (2009) Pain and depression: the egg and the chicken story revisited. *Archives of gerontology and geriatrics* 49 Suppl 1:103-112.
- Gao X, Zhang Y, Wu G (2000) Effects of dopaminergic agents on carrageenan hyperalgesia in rats. *European journal of pharmacology* 406:53-58.
- Gao X, Zhang Y, Wu G (2001) Effects of dopaminergic agents on carrageenan hyperalgesia after intrathecal administration to rats. *European journal of pharmacology* 418:73-77.
- Garraway SM, Hochman S (2001a) Modulatory actions of serotonin, norepinephrine, dopamine, and acetylcholine in spinal cord deep dorsal horn neurons. *Journal of neurophysiology* 86:2183-2194.
- Garraway SM, Hochman S (2001b) Pharmacological characterization of serotonin receptor subtypes modulating primary afferent input to deep dorsal horn neurons in the neonatal rat. *British journal of pharmacology* 132:1789-1798.
- Garraway SM, Hochman S (2001c) Serotonin increases the incidence of primary afferent-evoked long-term depression in rat deep dorsal horn neurons. *Journal of neurophysiology* 85:1864-1872.
- Gassner M, Ruscheweyh R, Sandkuhler J (2009) Direct excitation of spinal GABAergic interneurons by noradrenaline. *Pain* 145:204-210.
- Gauchan P, Andoh T, Ikeda K, Fujita M, Sasaki A, Kato A, Kuraishi Y (2009a) Mechanical allodynia induced by paclitaxel, oxaliplatin and vincristine: different effectiveness of gabapentin and different expression of voltage-dependent calcium channel alpha(2)delta-1 subunit. *Biological & pharmaceutical bulletin* 32:732-734.
- Gauchan P, Andoh T, Kato A, Kuraishi Y (2009b) Involvement of increased expression of transient receptor potential melastatin 8 in oxaliplatin-induced cold allodynia in mice. *Neuroscience letters* 458:93-95.
- Gauldie SD, McQueen DS, Clarke CJ, Chessell IP (2004) A robust model of adjuvant-induced chronic unilateral arthritis in two mouse strains. *Journal of neuroscience methods* 139:281-291.
- Ghelardini C, Galeotti N, Casamenti F, Malmberg-Aiello P, Pepeu G, Gualtieri F, Bartolini A (1996) Central cholinergic antinociception induced by 5HT4 agonists: BIMU 1 and BIMU 8. *Life sciences* 58:2297-2309.
- Ghirardi O, Lo Giudice P, Pisano C, Vertechy M, Bellucci A, Vesce L, Cundari S, Miloso M, Rigamonti LM, Nicolini G, Zanna C, Carminati P (2005) Acetyl-L-Carnitine prevents and reverts experimental chronic neurotoxicity induced by oxaliplatin, without altering its antitumor properties. *Anticancer research* 25:2681-2687.
- Gilbert AK, Franklin KB (2001) Characterization of the analgesic properties of nomifensine in rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 68:783-787.
- Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP, Pitman RK (2002) Smaller hippocampal volume predicts pathological vulnerability to psychological trauma. *Nature neuroscience* 5:1242-1247.
- Girard P, Coppe MC, Verniers D, Pansart Y, Gillardin JM (2006) Role of catecholamines and serotonin receptor subtypes in nefopam-induced antinociception. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society* 54:195-202.
- Gjerstad J, Tjolsen A, Svendsen F, Hole K (2000) Inhibition of spinal nociceptive responses after intramuscular injection of capsaicin involves activation of noradrenergic and opioid systems. *Brain research* 859:132-136.
- Goadsby PJ (2005) New targets in the acute treatment of headache. *Current opinion in neurology* 18:283-288.
- Godinez-Chaparro B, Barragan-Iglesias P, Castaneda-Corral G, Rocha-Gonzalez HI, Granados-Soto V (2011) Role of peripheral 5-HT(4), 5-HT(6), and 5-HT(7) receptors in development and maintenance of secondary mechanical allodynia and hyperalgesia. *Pain* 152:687-697.

- Gordon NC, Heller PH, Gear RW, Levine JD (1994) Interactions between fluoxetine and opiate analgesia for postoperative dental pain. *Pain* 58:85-88.
- Gorwood P (2009) [Severe depression: genes and the environment]. *L'Encephale* 35 Suppl 7:S306-309.
- Gorzalka B, Hanson L, Harrington J, Killam S, Campbell-Meiklejohn D (2003) Conditioned taste aversion: modulation by 5-HT receptor activity and corticosterone. *European journal of pharmacology* 471:129-134.
- Gorzalka BB, Hanson LA, Hong JJ (2001) Ketanserin attenuates the behavioural effects of corticosterone: implications for 5-HT(2A) receptor regulation. *European journal of pharmacology* 428:235-240.
- Gourley SL, Kedves AT, Olausson P, Taylor JR (2009) A history of corticosterone exposure regulates fear extinction and cortical NR2B, GluR2/3, and BDNF. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 34:707-716.
- Gourley SL, Kiraly DD, Howell JL, Olausson P, Taylor JR (2008) Acute hippocampal brain-derived neurotrophic factor restores motivational and forced swim performance after corticosterone. *Biological psychiatry* 64:884-890.
- Graham BA, Hammond DL, Proudfit HK (2000) Synergistic interactions between two alpha(2)-adrenoceptor agonists, dexmedetomidine and ST-91, in two substrains of Sprague-Dawley rats. *Pain* 85:135-143.
- Grahn RE, Watkins LR, Maier SF (2000) Impaired escape performance and enhanced conditioned fear in rats following exposure to an uncontrollable stressor are mediated by glutamate and nitric oxide in the dorsal raphe nucleus. *Behavioural brain research* 112:33-41.
- Grailhe R, Grabtree GW, Hen R (2001) Human 5-HT(5) receptors: the 5-HT(5A) receptor is functional but the 5-HT(5B) receptor was lost during mammalian evolution. *European journal of pharmacology* 418:157-167.
- Granados-Soto V, Arguelles CF, Rocha-Gonzalez HI, Godinez-Chaparro B, Flores-Murrieta FJ, Villalon CM (2010) The role of peripheral 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1E and 5-HT1F serotonergic receptors in the reduction of nociception in rats. *Neuroscience* 165:561-568.
- Gregus A, Wintink AJ, Davis AC, Kalynchuk LE (2005) Effect of repeated corticosterone injections and restraint stress on anxiety and depression-like behavior in male rats. *Behavioural brain research* 156:105-114.
- Griebel G, Simiand J, Serradeil-Le Gal C, Wagnon J, Pascal M, Scatton B, Maffrand JP, Soubrie P (2002) Anxiolytic- and antidepressant-like effects of the non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist, SSR149415, suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99:6370-6375.
- Gu M, Miyoshi K, Dubner R, Guo W, Zou S, Ren K, Noguchi K, Wei F (2011) Spinal 5-HT(3) receptor activation induces behavioral hypersensitivity via a neuronal-glia-neuronal signaling cascade. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31:12823-12836.
- Guiard BP, El Mansari M, Blier P (2009) Prospect of a dopamine contribution in the next generation of antidepressant drugs: the triple reuptake inhibitors. *Current drug targets* 10:1069-1084.
- Gurden H, Takita M, Jay TM (2000) Essential role of D1 but not D2 receptors in the NMDA receptor-dependent long-term potentiation at hippocampal-prefrontal cortex synapses in vivo. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20:RC106.
- Gureje O, Simon GE, Von Korff M (2001) A cross-national study of the course of persistent pain in primary care. *Pain* 92:195-200.
- Gurevich EV, Joyce JN (1999) Distribution of dopamine D3 receptor expressing neurons in the human forebrain: comparison with D2 receptor expressing neurons. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 20:60-80.
- H Hajszan T, Dow A, Warner-Schmidt JL, Szigeti-Buck K, Sallam NL, Parducz A, Leranath C, Duman RS (2009) Remodeling of hippocampal spine synapses in the rat learned helplessness model of depression. *Biological psychiatry* 65:392-400.
- Hamon M (1995a) [Is it feasible to develop a 5-HT basis for the treatment of depression?]. *L'Encephale* 21 Spec No 4:27-32.
- Hamon M (1995b) [New perspectives in the serotonergic treatment for depression]. *Therapie* 50:505-509.
- Hamon M, Bourgoin S (1999) Serotonin and its receptors in pain control. In: Sawynok J, Cowan A, editors. *Novel aspects of pain management* 203-228.
- Harasawa I, Honda K, Tanoue A, Shinoura H, Ishida Y, Okamura H, Murao N, Tsujimoto G, Higa K, Kamiya HO, Takano Y (2003) Responses to noxious stimuli in mice lacking alpha(1d)-adrenergic receptors. *Neuroreport* 14:1857-1860.
- Harte SE, Kender RG, Borszcz GS (2005) Activation of 5-HT1A and 5-HT7 receptors in the parafascicular nucleus suppresses the affective reaction of rats to noxious stimulation. *Pain* 113:405-415.
- Hasnie FS, Wallace VC, Hefner K, Holmes A, Rice AS (2007) Mechanical and cold hypersensitivity in nerve-injured C57BL/6J mice is not associated with fear-avoidance- and depression-related behaviour. *British journal of anaesthesia* 98:816-822.
- Heinricher MM, McGaraughty S, Tortorici V (2001) Circuitry underlying antiopioid actions of cholecystokinin within the rostral ventromedial medulla. *Journal of neurophysiology* 85:280-286.
- Hentall ID, Mesigill R, Pinzon A, Noga BR (2003) Temporal and spatial profiles of pontine-evoked monoamine release in the rat's spinal cord. *Journal of neurophysiology* 89:2943-2951.
- Hildebrand J (2006) Neurological complications of cancer chemotherapy. *Current opinion in oncology* 18:321-324.
- Hill R (2000) NK1 (substance P) receptor antagonists--why are they not analgesic in humans? *Trends in pharmacological sciences* 21:244-246.

- Hitzemann R (2000) Animal models of psychiatric disorders and their relevance to alcoholism. *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* 24:149-158.
- Hofbauer RK, Olausson HW, Bushnell MC (2006) Thermal and tactile sensory deficits and allodynia in a nerve-injured patient: a multimodal psychophysical and functional magnetic resonance imaging study. *The Clinical journal of pain* 22:104-108.
- Hoffman JM, Tyler K, MacEachern SJ, Balemba OB, Johnson AC, Brooks EM, Zhao H, Swain GM, Moses PL, Galligan JJ, Sharkey KA, Greenwood-Van Meerveld B, Mawe GM (2012) Activation of colonic mucosal 5-HT(4) receptors accelerates propulsive motility and inhibits visceral hypersensitivity. *Gastroenterology* 142:844-854 e844.
- Holmberg M, Fagerholm V, Scheinin M (2003) Regional distribution of alpha(2C)-adrenoceptors in brain and spinal cord of control mice and transgenic mice overexpressing the alpha(2C)-subtype: an autoradiographic study with [(3)H]RX821002 and [(3)H]rauwolscine. *Neuroscience* 117:875-898.
- Holmdahl R, Lorentzen JC, Lu S, Olofsson P, Wester L, Holmberg J, Pettersson U (2001) Arthritis induced in rats with nonimmunogenic adjuvants as models for rheumatoid arthritis. *Immunological reviews* 184:184-202.
- Holsboer F, Dorr HG, Sippell WG (1982) Blunted aldosterone response to dexamethasone in female patients with endogenous depression. *Psychoneuroendocrinology* 7:155-162.
- Hong S, Wiley JW (2006) Altered expression and function of sodium channels in large DRG neurons and myelinated A-fibers in early diabetic neuropathy in the rat. *Biochemical and biophysical research communications* 339:652-660.
- Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, Hoschl C (2006) Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS drugs* 20:389-409.
- Hore SK, Dumka VK, Kumar D, Tripathi HC, Tandan SK (1997) Central noradrenergic & dopaminergic modulation of brewer's yeast-induced inflammation & nociception in rats. *The Indian journal of medical research* 105:93-97.
- Huang GJ, Herbert J (2006) Stimulation of neurogenesis in the hippocampus of the adult rat by fluoxetine requires rhythmic change in corticosterone. *Biological psychiatry* 59:619-624.
- Huang J, Wang YY, Wang W, Li YQ, Tamamaki N, Wu SX (2008) 5-HT(3A) receptor subunit is expressed in a subpopulation of GABAergic and enkephalinergic neurons in the mouse dorsal spinal cord. *Neuroscience letters* 441:1-6.
- Huang Y, Stamer WD, Anthony TL, Kumar DV, St John PA, Regan JW (2002) Expression of alpha(2)-adrenergic receptor subtypes in prenatal rat spinal cord. *Brain research Developmental brain research* 133:93-104.
- Inoue M, Rashid MH, Fujita R, Contos JJ, Chun J, Ueda H (2004) Initiation of neuropathic pain requires lysophosphatidic acid receptor signaling. *Nature medicine* 10:712-718.
- Inoue N, Ito S, Tajima K, Nogawa M, Takahashi Y, Sasagawa T, Nakamura A, Kyoji T (2009) Etodolac attenuates mechanical allodynia in a mouse model of neuropathic pain. *Journal of pharmacological sciences* 109:600-605.
- Jacobs BL, van Praag H, Gage FH (2000) Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Molecular psychiatry* 5:262-269.
- Jaggi AS, Jain V, Singh N (2011) Animal models of neuropathic pain. *Fundamental & clinical pharmacology* 25:1-28.
- Jarema M (2007) Atypical antipsychotics in the treatment of mood disorders. *Current opinion in psychiatry* 20:23-29.
- Jasmin L, Kohan L, Franssen M, Janni G, Goff JR (1998) The cold plate as a test of nociceptive behaviors: description and application to the study of chronic neuropathic and inflammatory pain models. *Pain* 75:367-382.
- Jensen TS, Baron R, Haanpaa M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, Treede RD (2011) A new definition of neuropathic pain. *Pain* 152:2204-2205.
- Jeong CY, Choi JI, Yoon MH (2004) Roles of serotonin receptor subtypes for the antinociception of 5-HT in the spinal cord of rats. *European journal of pharmacology* 502:205-211.
- Jeong HJ, Chenu D, Johnson EE, Connor M, Vaughan CW (2008) Sumatriptan inhibits synaptic transmission in the rat midbrain periaqueductal grey. *Molecular pain* 4:54.
- Jeong HJ, Mitchell VA, Vaughan CW (2012) Role of 5-HT(1) receptor subtypes in the modulation of pain and synaptic transmission in rat spinal superficial dorsal horn. *British journal of pharmacology* 165:1956-1965.
- Jeong Y, Holden JE (2009) Lateral hypothalamic-induced alpha-adrenoceptor modulation occurs in a model of inflammatory pain in rats. *Biological research for nursing* 10:331-339.
- Jevtovic-Todorovic V, Wozniak DF, Powell S, Nardi A, Olney JW (1998) Clonidine potentiates the neuropathic pain-relieving action of MK-801 while preventing its neurotoxic and hyperactivity side effects. *Brain research* 781:202-211.
- Johansen JP, Fields HL, Manning BH (2001) The affective component of pain in rodents: direct evidence for a contribution of the anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98:8077-8082.
- Johnson MS, Ryals JM, Wright DE (2008) Early loss of peptidergic intraepidermal nerve fibers in an STZ-induced mouse model of insensate diabetic neuropathy. *Pain* 140:35-47.
- Jones SL (1991) Descending noradrenergic influences on pain. *Progress in brain research* 88:381-394.
- Joseph EK, Chen X, Bogen O, Levine JD (2008) Oxaliplatin acts on IB4-positive nociceptors to induce an oxidative stress-dependent acute painful peripheral neuropathy. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 9:463-472.
- Julius D, Basbaum AI (2001) Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413:203-210.
- Kamisaki Y, Hamada T, Maeda K, Ishimura M, Itoh T (1993) Presynaptic alpha 2 adrenoceptors inhibit glutamate release from rat spinal cord synaptosomes. *Journal of neurochemistry* 60:522-526.
- Kapur S, Seeman P (2001) Ketamine has equal affinity for NMDA receptors and the high-affinity state of the dopamine

- D2 receptor. *Biological psychiatry* 49:954-957.
- Kapur S, Seeman P (2002) NMDA receptor antagonists ketamine and PCP have direct effects on the dopamine D(2) and serotonin 5-HT(2) receptors-implications for models of schizophrenia. *Molecular psychiatry* 7:837-844.
- Katz J, Melzack R (1990) Pain 'memories' in phantom limbs: review and clinical observations. *Pain* 43:319-336.
- Katz RJ, Roth KA, Carroll BJ (1981) Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 5:247-251.
- Kawamata T, Omote K, Yamamoto H, Toriyabe M, Wada K, Namiki A (2003) Antihyperalgesic and side effects of intrathecal clonidine and tizanidine in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesiology* 98:1480-1483.
- Kayser V, Aubel B, Hamon M, Bourgoin S (2002) The antimigraine 5-HT 1B/1D receptor agonists, sumatriptan, zolmitriptan and dihydroergotamine, attenuate pain-related behaviour in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *British journal of pharmacology* 137:1287-1297.
- Kayser V, Elfassi IE, Aubel B, Melfort M, Julius D, Gingrich JA, Hamon M, Bourgoin S (2007) Mechanical, thermal and formalin-induced nociception is differentially altered in 5-HT1A<sup>-/-</sup>, 5-HT1B<sup>-/-</sup>, 5-HT2A<sup>-/-</sup>, 5-HT3A<sup>-/-</sup> and 5-HTT<sup>-/-</sup> knock-out male mice. *Pain* 130:235-248.
- Kayser V, Guilbaud G, Besson JM (1992) Potent antinociceptive effects of clonidine systemically administered in an experimental model of clinical pain, the arthritic rat. *Brain research* 593:7-13.
- Kendler KS (1996) Major depression and generalised anxiety disorder. Same genes, (partly) different environments--revisited. *The British journal of psychiatry Supplement* 68-75.
- Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA (1999) Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *The American journal of psychiatry* 156:837-841.
- Khasar SG, Green PG, Chou B, Levine JD (1995) Peripheral nociceptive effects of alpha 2-adrenergic receptor agonists in the rat. *Neuroscience* 66:427-432.
- Kiguchi N, Maeda T, Tsuruga M, Yamamoto A, Yamamoto C, Ozaki M, Kishioka S (2008) Involvement of spinal Met-enkephalin in nicotine-induced antinociception in mice. *Brain research* 1189:70-77.
- King MA, Bradshaw S, Chang AH, Pintar JE, Pasternak GW (2001) Potentiation of opioid analgesia in dopamine2 receptor knock-out mice: evidence for a tonically active anti-opioid system. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 21:7788-7792.
- King T, Vera-Portocarrero L, Gutierrez T, Vanderah TW, Dussor G, Lai J, Fields HL, Porreca F (2009) Unmasking the tonic-aversive state in neuropathic pain. *Nature neuroscience* 12:1364-1366.
- Kingery WS, Agashe GS, Guo TZ, Sawamura S, Davies MF, Clark JD, Kobilka BK, Maze M (2002) Isoflurane and nociception: spinal alpha2A adrenoceptors mediate antinociception while supraspinal alpha1 adrenoceptors mediate pronociception. *Anesthesiology* 96:367-374.
- Kingery WS, Guo TZ, Davies MF, Limbird L, Maze M (2000) The alpha(2A) adrenoceptor and the sympathetic postganglionic neuron contribute to the development of neuropathic heat hyperalgesia in mice. *Pain* 85:345-358.
- Kjorsvik A, Tjolsen A, Hole K (2001) Activation of spinal serotonin(2A/2C) receptors augments nociceptive responses in the rat. *Brain research* 910:179-181.
- Knabl J, Witschi R, Hosl K, Reinold H, Zeilhofer UB, Ahmadi S, Brockhaus J, Sergejeva M, Hess A, Brune K, Fritschy JM, Rudolph U, Mohler H, Zeilhofer HU (2008) Reversal of pathological pain through specific spinal GABAA receptor subtypes. *Nature* 451:330-334.
- Kontinen VK, Kauppila T, Paananen S, Pertovaara A, Kalso E (1999) Behavioural measures of depression and anxiety in rats with spinal nerve ligation-induced neuropathy. *Pain* 80:341-346.
- Koppert W, Dern SK, Sittl R, Albrecht S, Schuttler J, Schmelz M (2001) A new model of electrically evoked pain and hyperalgesia in human skin: the effects of intravenous alfentanil, S(+)-ketamine, and lidocaine. *Anesthesiology* 95:395-402.
- Kresec O, Richard J, Brusserolles J, Guastella V, Eschalié A (2007) composante centrale de l'effet antalgiques des AINS. *Douleur et analgésie* 20:1-9.
- Krishnan V, Han MH, Graham DL, Berton O, Renthal W, Russo SJ, Laplant Q, Graham A, Lutter M, Lagace DC, Ghose S, Reister R, Tannous P, Green TA, Neve RL, Chakravarty S, Kumar A, Eisch AJ, Self DW, Lee FS, Tamminga CA, Cooper DC, Gershenfeld HK, Nestler EJ (2007) Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell* 131:391-404.
- Kukkonen JP, Jansson CC, Akerman KE (2001) Agonist trafficking of G(i/o)-mediated alpha(2A)-adrenoceptor responses in HEL 92.1.7 cells. *British journal of pharmacology* 132:1477-1484.
- Kuner R (2010) Central mechanisms of pathological pain. *Nature medicine* 16:1258-1266.
- Kwiat GC, Basbaum AI (1992) The origin of brainstem noradrenergic and serotonergic projections to the spinal cord dorsal horn in the rat. *Somatosensory & motor research* 9:157-173.
- Lanfume Y, Hamon M (2004) 5-HT1 receptors. *Current drug targets CNS and neurological disorders* 3:1-10.
- Langford DJ, Bailey AL, Chanda ML, Clarke SE, Drummond TE, Echols S, Glick S, Ingrao J, Klassen-Ross T, Lacroix-Fralish ML, Matsumiya L, Sorge RE, Sotocinal SG, Tabaka JM, Wong D, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD, Craig KD, Mogil JS (2010) Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nature methods* 7:447-449.
- Langley CK, Aziz Q, Bountra C, Gordon N, Hawkins P, Jones A, Langley G, Nurmikko T, Tracey I (2008) Volunteer studies in pain research--opportunities and challenges to replace animal experiments: the report and recommendations of a Focus on Alternatives workshop. *NeuroImage* 42:467-473.

- Lapirot O, Melin C, Modolo A, Nicolas C, Messaoudi Y, Monconduit L, Artola A, Luccarini P, Dallel R (2011) Tonic and phasic descending dopaminergic controls of nociceptive transmission in the medullary dorsal horn. *Pain* 152:1821-1831.
- Lazorthes Y (1993) les médicaments de la douleur: Maloine.
- Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW (2001) Animal models of nociception. *Pharmacological reviews* 53:597-652.
- Lee YH, Ryu TG, Park SJ, Yang EJ, Jeon BH, Hur GM, Kim KJ (2000) Alpha1-adrenoceptors involvement in painful diabetic neuropathy: a role in allodynia. *Neuroreport* 11:1417-1420.
- Levant B, Morgan KA, Ahlgren-Beckendorf JA, Grandy DK, Chen K, Shih JC, Seif I (2001) Modulation of [3H]quinpirole binding at striatal D2 dopamine receptors by a monoamine oxidaseA-like site: evidence from radioligand binding studies and D2 receptor- and MAO(A)-deficient mice. *Life sciences* 70:229-241.
- Li DP, Pan HL (2006) Plasticity of GABAergic control of hypothalamic presympathetic neurons in hypertension. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 290:H1110-1119.
- Li T, Hou Y, Cao W, Yan CX, Chen T, Li SB (2012) Role of dopamine D3 receptors in basal nociception regulation and in morphine-induced tolerance and withdrawal. *Brain research* 1433:80-84.
- Ling B, Authier N, Balayssac D, Eschalier A, Coudore F (2007a) Behavioral and pharmacological description of oxaliplatin-induced painful neuropathy in rat. *Pain* 128:225-234.
- Ling B, Coudore-Civiale MA, Balayssac D, Eschalier A, Coudore F, Authier N (2007b) Behavioral and immunohistological assessment of painful neuropathy induced by a single oxaliplatin injection in the rat. *Toxicology* 234:176-184.
- Ling B, Coudore F, Decalonne L, Eschalier A, Authier N (2008) Comparative antiallodynic activity of morphine, pregabalin and lidocaine in a rat model of neuropathic pain produced by one oxaliplatin injection. *Neuropharmacology* 55:724-728.
- Llado-Pelfort L, Santana N, Ghisi V, Artigas F, Celada P (2012) 5-HT1A Receptor Agonists Enhance Pyramidal Cell Firing in Prefrontal Cortex Through a Preferential Action on GABA Interneurons. *Cerebral cortex*.
- Loeser JD, Treede RD (2008) The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 137:473-477.
- Lopez-Avila A, Coffeen U, Ortega-Legaspi JM, del Angel R, Pellicer F (2004) Dopamine and NMDA systems modulate long-term nociception in the rat anterior cingulate cortex. *Pain* 111:136-143.
- M** Magarinos AM, Deslandes A, McEwen BS (1999) Effects of antidepressants and benzodiazepine treatments on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress. *European journal of pharmacology* 371:113-122.
- Magarinos AM, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E (1996) Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 16:3534-3540.
- Magarinos AM, Orchinik M, McEwen BS (1998) Morphological changes in the hippocampal CA3 region induced by non-invasive glucocorticoid administration: a paradox. *Brain research* 809:314-318.
- Magnusson JE, Martin RV (2002) Additional evidence for the involvement of the basal ganglia in formalin-induced nociception: the role of the nucleus accumbens. *Brain research* 942:128-132.
- Mailliet F, Qi H, Rocher C, Spedding M, Svenningsson P, Jay TM (2008) Protection of stress-induced impairment of hippocampal/prefrontal LTP through blockade of glucocorticoid receptors: implication of MEK signaling. *Experimental neurology* 211:593-596.
- Malberg JE, Duman RS (2003) Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 28:1562-1571.
- Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS (2000) Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20:9104-9110.
- Mansikka H, Lahdesmaki J, Scheinin M, Pertovaara A (2004) Alpha(2A) adrenoceptors contribute to feedback inhibition of capsaicin-induced hyperalgesia. *Anesthesiology* 101:185-190.
- Marchand F, Perretti M, McMahon SB (2005) Role of the immune system in chronic pain. *Nature reviews Neuroscience* 6:521-532.
- Marchand S (2009) Le phénomène de la douleur - *Comprendre pour soigner*: Masson.
- Martins I, Costa-Araujo S, Fadel J, Wilson SP, Lima D, Tavares I (2010) Reversal of neuropathic pain by HSV-1-mediated decrease of noradrenaline in a pain facilitatory area of the brain. *Pain* 151:137-145.
- Maruo K, Yamamoto H, Yamamoto S, Nagata T, Fujikawa H, Kanno T, Yaguchi T, Maruo S, Yoshiya S, Nishizaki T (2006) Modulation of P2X receptors via adrenergic pathways in rat dorsal root ganglion neurons after sciatic nerve injury. *Pain* 120:106-112.
- Matsuzawa-Yanagida K, Narita M, Nakajima M, Kuzumaki N, Niikura K, Nozaki H, Takagi T, Tamai E, Hareyama N, Terada M, Yamazaki M, Suzuki T (2008) Usefulness of antidepressants for improving the neuropathic pain-like state and pain-induced anxiety through actions at different brain sites. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 33:1952-1965.
- Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B, Dubner R (1987) Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 37:589-596.
- McCain GA, Tilbe KS (1989) Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology Supplement* 19:154-157.
- McEwen BS (1999a) Stress and hippocampal plasticity. *Annual review of neuroscience* 22:105-122.



- McEwen BS (1999b) Stress and the aging hippocampus. *Frontiers in neuroendocrinology* 20:49-70.
- McEwen BS (2001) Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences* 933:265-277.
- McEwen BS, Olie JP (2005) Neurobiology of mood, anxiety, and emotions as revealed by studies of a unique antidepressant: tianeptine. *Molecular psychiatry* 10:525-537.
- Melzack R (1990) The tragedy of needless pain. *Scientific American* 262:27-33.
- Melzack R (2008) The future of pain. *Nature reviews Drug discovery* 7:629.
- Melzack R, Wall PD (1965) Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150:971-979.
- Meyer PJ, Morgan MM, Kozell LB, Ingram SL (2009) Contribution of dopamine receptors to periaqueductal gray-mediated antinociception. *Psychopharmacology* 204:531-540.
- Mico JA, Ardid D, Berrocoso E, Eschalié A (2006) Antidepressants and pain. *Trends in pharmacological sciences* 27:348-354.
- Miczek KA, de Wit H (2008) Challenges for translational psychopharmacology research--some basic principles. *Psychopharmacology* 199:291-301.
- Millan MJ (2002) Descending control of pain. *Progress in neurobiology* 66:355-474.
- Millan MJ, Girardon S, Bervoets K (1997) 8-OH-DPAT-induced spontaneous tail-flicks in the rat are facilitated by the selective serotonin (5-HT)<sub>2C</sub> agonist, RO 60-0175: blockade of its actions by the novel 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonist SB 206,553. *Neuropharmacology* 36:743-745.
- Mineka S, Watson D, Clark LA (1998) Comorbidity of anxiety and unipolar mood disorders. *Annual review of psychology* 49:377-412.
- Mirescu C, Peters JD, Gould E (2004) Early life experience alters response of adult neurogenesis to stress. *Nature neuroscience* 7:841-846.
- Mitra R, Sapolsky RM (2008) Acute corticosterone treatment is sufficient to induce anxiety and amygdaloid dendritic hypertrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105:5573-5578.
- Mitsikostas DD, Sanchez del Rio M, Waeber C (2002) 5-Hydroxytryptamine(1B/1D) and 5-hydroxytryptamine1F receptors inhibit capsaicin-induced c-fos immunoreactivity within mouse trigeminal nucleus caudalis. *Cephalalgia : an international journal of headache* 22:384-394.
- Mizoguchi K, Ishige A, Aburada M, Tabira T (2003) Chronic stress attenuates glucocorticoid negative feedback: involvement of the prefrontal cortex and hippocampus. *Neuroscience* 119:887-897.
- Mizoguchi K, Yuzurihara M, Ishige A, Sasaki H, Chui DH, Tabira T (2001) Chronic stress differentially regulates glucocorticoid negative feedback response in rats. *Psychoneuroendocrinology* 26:443-459.
- Moalem G, Tracey DJ (2006) Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain. *Brain research reviews* 51:240-264.
- Mogil JS, Davis KD, Derbyshire SW (2010) The necessity of animal models in pain research. *Pain* 151:12-17.
- Molina C, Herrero JF (2006) The influence of the time course of inflammation and spinalization on the antinociceptive activity of the alpha2-adrenoceptor agonist medetomidine. *European journal of pharmacology* 532:50-60.
- Monleon S, D'Aquila P, Parra A, Simon VM, Brain PF, Willner P (1995) Attenuation of sucrose consumption in mice by chronic mild stress and its restoration by imipramine. *Psychopharmacology* 117:453-457.
- Moqrich A, Hwang SW, Earley TJ, Petrus MJ, Murray AN, Spencer KS, Andahazy M, Story GM, Patapoutian A (2005) Impaired thermosensation in mice lacking TRPV3, a heat and camphor sensor in the skin. *Science* 307:1468-1472.
- Morales M, Wang SD (2002) Differential composition of 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> receptors synthesized in the rat CNS and peripheral nervous system. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22:6732-6741.
- Moreno FA, McGahuey CA, Freeman MP, Delgado PL (2006) Sex differences in depressive response during monoamine depletions in remitted depressive subjects. *The Journal of clinical psychiatry* 67:1618-1623.
- Morgan MJ, Franklin KB (1991) Dopamine receptor subtypes and formalin test analgesia. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 40:317-322.
- Munro G (2007) Dopamine D(1) and D(2) receptor agonism enhances antinociception mediated by the serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine in the rat formalin test. *European journal of pharmacology* 575:66-74.
- Munro G, Baek CA, Erichsen HK, Nielsen AN, Nielsen EO, Scheel-Kruger J, Weikop P, Peters D (2008) The novel compound (+/-)-1-[10-((E)-3-Phenyl-allyl)-3,10-diaza-bicyclo[4.3.1]dec-3-yl]-propan-1-one (NS7051) attenuates nociceptive transmission in animal models of experimental pain; a pharmacological comparison with the combined mu-opioid receptor agonist and monoamine reuptake inhibitor tramadol. *Neuropharmacology* 54:331-343.
- Murray F, Smith DW, Hutson PH (2008) Chronic low dose corticosterone exposure decreased hippocampal cell proliferation, volume and induced anxiety and depression like behaviours in mice. *European journal of pharmacology* 583:115-127.
- Mutso AA, Radzicki D, Baliki MN, Huang L, Banisadr G, Centeno MV, Radulovic J, Martina M, Miller RJ, Apkarian AV (2012) Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 32:5747-5756.
- N Nadeson R, Goodchild CS (2002) Antinociceptive role of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in rat spinal cord. *British journal of anaesthesia* 88:679-684.
- Nakai K, Nakae A, Oba S, Mashimo T, Ueda K (2010) 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists attenuate pain-related behaviour in a rat

- model of trigeminal neuropathic pain. *European journal of pain* 14:999-1006.
- Nalepa I, Vetulani J, Borghi V, Kowalska M, Przewlocka B, Pavone F (2005) Formalin hindpaw injection induces changes in the [3H]prazosin binding to alpha1-adrenoceptors in specific regions of the mouse brain and spinal cord. *Journal of neural transmission* 112:1309-1319.
- Nater UM, Maloney E, Boneva RS, Gurbaxani BM, Lin JM, Jones JF, Reeves WC, Heim C (2008) Attenuated morning salivary cortisol concentrations in a population-based study of persons with chronic fatigue syndrome and well controls. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 93:703-709.
- Negus SS, Vanderah TW, Brandt MR, Bilsky EJ, Becerra L, Borsook D (2006) Preclinical assessment of candidate analgesic drugs: recent advances and future challenges. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 319:507-514.
- Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W (1984) Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 226:1342-1344.
- Nestler EJ, Gould E, Manji H, Buncan M, Duman RS, Greshenfeld HK, Hen R, Koester S, Lederhendler I, Meaney M, Robbins T, Winsky L, Zalcman S (2002) Preclinical models: status of basic research in depression. *Biological psychiatry* 52:503-528.
- Neugebauer V, Han JS, Adwanikar H, Fu Y, Ji G (2007) Techniques for assessing knee joint pain in arthritis. *Molecular pain* 3:8.
- Neumeister A, Wood S, Bonne O, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Young T, Bain EE, Charney DS, Drevets WC (2005) Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biological psychiatry* 57:935-937.
- Ni YG, Miledi R (1997) Blockage of 5HT<sub>2C</sub> serotonin receptors by fluoxetine (Prozac). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94:2036-2040.
- Nibuya M, Morinobu S, Duman RS (1995) Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 15:7539-7547.
- Nicholas AP, Pieribone V, Hokfelt T (1993) Distributions of mRNAs for alpha-2 adrenergic receptor subtypes in rat brain: an in situ hybridization study. *The Journal of comparative neurology* 328:575-594.
- Nicholson R, Dixon AK, Spanswick D, Lee K (2005) Noradrenergic receptor mRNA expression in adult rat superficial dorsal horn and dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience letters* 380:316-321.
- Noel J, Zimmermann K, Busserolles J, Deval E, Alloui A, Diochot S, Guy N, Borsotto M, Reeh P, Eschalièr A, Lazdunski M (2009) The mechano-activated K<sup>+</sup> channels TRAAK and TREK-1 control both warm and cold perception. *The EMBO journal* 28:1308-1318.
- O'Mahony SM, Bulmer DC, Coelho AM, Fitzgerald P, Bongiovanni C, Lee K, Winchester W, Dinan TG, Cryan JF (2010) 5-HT<sub>2B</sub> receptors modulate visceral hypersensitivity in a stress-sensitive animal model of brain-gut axis dysfunction. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 22:573-578, e124.
- O'Neil MF, Moore NA (2003) Animal models of depression: are there any? *Human psychopharmacology* 18:239-254.
- Obata H, Conklin D, Eisenach JC (2005) Spinal noradrenaline transporter inhibition by reboxetine and Xen2174 reduces tactile hypersensitivity after surgery in rats. *Pain* 113:271-276.
- Obata H, Saito S, Sakurazawa S, Sasaki M, Usui T, Goto F (2004) Antiallodynic effects of intrathecally administered 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists in rats with nerve injury. *Pain* 108:163-169.
- Ohashi-Doi K, Himaki D, Nagao K, Kawai M, Gale JD, Furness JB, Kurebayashi Y (2010) A selective, high affinity 5-HT<sub>2B</sub> receptor antagonist inhibits visceral hypersensitivity in rats. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 22:e69-76.
- Okamoto K, Imbe H, Kimura A, Donishi T, Tamai Y, Senba E (2007) Activation of central 5HT<sub>2A</sub> receptors reduces the craniofacial nociception of rats. *Neuroscience* 147:1090-1102.
- Olave MJ, Maxwell DJ (2002) An investigation of neurones that possess the alpha 2C-adrenergic receptor in the rat dorsal horn. *Neuroscience* 115:31-40.
- Olave MJ, Maxwell DJ (2003) Axon terminals possessing the alpha 2c-adrenergic receptor in the rat dorsal horn are predominantly excitatory. *Brain research* 965:269-273.
- Oliver KR, Kinsey AM, Wainwright A, Sirinathsinghi DJ (2000) Localization of 5-HT<sub>2A</sub> receptor-like immunoreactivity in the rat brain. *Brain research* 867:131-142.
- Onozawa K, Yagasaki Y, Izawa Y, Abe H, Kawakami Y (2011) Amygdala-prefrontal pathways and the dopamine system affect nociceptive responses in the prefrontal cortex. *BMC neuroscience* 12:115.
- Ortega-Legaspi JM, de Gortari P, Garduno-Gutierrez R, Amaya MI, Leon-Olea M, Coffeen U, Pellicer F (2011) Expression of the dopaminergic D1 and D2 receptors in the anterior cingulate cortex in a model of neuropathic pain. *Molecular pain* 7:97.
- Palkovits M, Baffi JS, Pacak K (1999) The role of ascending neuronal pathways in stress-induced release of noradrenaline in the hypothalamic paraventricular nucleus of rats. *Journal of neuroendocrinology* 11:529-539.
- Palvimäki EP, Roth BL, Majasuo H, Laakso A, Kuoppamäki M, Syvälahti E, Hietala J (1996) Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with the serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor. *Psychopharmacology* 126:234-240.

- Papakostas GI, Petersen TJ, Perlis RH, Judy AE, Burns AM, Alpert JE, Birnbaum RJ, Fava M (2006) A survey of antidepressant prescribing practices in major depression with comorbid attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of clinical psychopharmacology* 26:216-218.
- Paquet M, Smith Y (2000) Presynaptic NMDA receptor subunit immunoreactivity in GABAergic terminals in rat brain. *The Journal of comparative neurology* 423:330-347.
- Paul D, Yao D, Zhu P, Minor LD, Garcia MM (2001) 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> (5-HT<sub>3</sub>) receptors mediate spinal 5-HT antinociception: an antisense approach. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 298:674-678.
- Pedersen LH, Blackburn-Munro G (2006) Pharmacological characterisation of place escape/avoidance behaviour in the rat chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Psychopharmacology* 185:208-217.
- Pertovaara A (2006) Noradrenergic pain modulation. *Progress in neurobiology* 80:53-83.
- Pertovaara A, Kalmari J (2003) Comparison of the visceral antinociceptive effects of spinally administered MPV-2426 (fadolmidine) and clonidine in the rat. *Anesthesiology* 98:189-194.
- Pezet S, McMahon SB (2006) Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annual review of neuroscience* 29:507-538.
- Pickering G, Esteve V, Lorient MA, Eschalié A, Dubray C (2008) Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways. *Clinical pharmacology and therapeutics* 84:47-51.
- Pierce PA, Xie GX, Levine JD, Peroutka SJ (1996) 5-Hydroxytryptamine receptor subtype messenger RNAs in rat peripheral sensory and sympathetic ganglia: a polymerase chain reaction study. *Neuroscience* 70:553-559.
- Pineyro G, Azzi M (2005) *Pharmacologie des antidépresseurs et des anticonvulsivants*. Montréal: Les presses de l'Université de Montréal.
- Pinnock SB, Lasic SE, Wong HT, Wong IH, Herbert J (2009) Synergistic effects of dehydroepiandrosterone and fluoxetine on proliferation of progenitor cells in the dentate gyrus of the adult male rat. *Neuroscience* 158:1644-1651.
- Pittenger C, Duman RS (2008) Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 33:88-109.
- Plone MA, Emerich DF, Lindner MD (1996) Individual differences in the hotplate test and effects of habituation on sensitivity to morphine. *Pain* 66:265-270.
- Prica C, Hascoet M, Bourin M (2008) Is co-administration of bupropion with SSRIs and SNRIs in forced swimming test in mice, predictive of efficacy in resistant depression? *Behavioural brain research* 194:92-99.
- Prut L, Belzung C (2003) The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *European journal of pharmacology* 463:3-33.
- Qu C, King T, Okun A, Lai J, Fields HL, Porreca F (2011) Lesion of the rostral anterior cingulate cortex eliminates the aversiveness of spontaneous neuropathic pain following partial or complete axotomy. *Pain* 152:1641-1648.
- R** Raadsheer FC, Hoogendijk WJ, Stam FC, Tilders FJ, Swaab DF (1994) Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology* 60:436-444.
- Radja F, Laporte AM, Daval G, Verge D, Gozlan H, Hamon M (1991) Autoradiography of serotonin receptor subtypes in the central nervous system. *Neurochemistry international* 18:1-15.
- Rahman W, Bannister K, Bee LA, Dickenson AH (2011) A pronociceptive role for the 5-HT<sub>2</sub> receptor on spinal nociceptive transmission: an in vivo electrophysiological study in the rat. *Brain research* 1382:29-36.
- Rahman W, Suzuki R, Webber M, Hunt SP, Dickenson AH (2006) Depletion of endogenous spinal 5-HT attenuates the behavioural hypersensitivity to mechanical and cooling stimuli induced by spinal nerve ligation. *Pain* 123:264-274.
- Rainer Q, Xia L, Guilloux JP, Gabriel C, Mocaer E, Hen R, Enhamre E, Gardier AM, David DJ (2011) Beneficial behavioural and neurogenic effects of agomelatine in a model of depression/anxiety. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 1-15.
- Rainville P, Carrier B, Hofbauer RK, Bushnell MC, Duncan GH (1999) Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. *Pain* 82:159-171.
- Rajaofetra N, Passagia JG, Marlier L, Poulat P, Pellas F, Sandillon F, Verschuere B, Gouy D, Geffard M, Privat A (1992) Serotonergic, noradrenergic, and peptidergic innervation of Onuf's nucleus of normal and transected spinal cords of baboons (*Papio papio*). *The Journal of comparative neurology* 318:1-17.
- Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ (2007) Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS & neurological disorders drug targets* 6:219-233.
- Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, Overholser JC, Roth BL, Stockmeier CA (1999) Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biological psychiatry* 45:1085-1098.
- Ramadan NM, Skljarevski V, Phebus LA, Johnson KW (2003) 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonists in acute migraine treatment: a hypothesis. *Cephalalgia : an international journal of headache* 23:776-785.
- Reeves RR, Burke RS (2008) Tramadol: basic pharmacology and emerging concepts. *Drugs of today* 44:827-836.
- Rentsch D, Piguet V, Cedraschi C, Desmeules J, Luthy C, Andreoli A, Allaz AF (2009) [Chronic pain and depression]. *Revue medicale suisse* 5:1364-1366, 1368-1369.

- Rice AS, Cimino-Brown D, Eisenach JC, Kontinen VK, Lacroix-Fralish ML, Machin I, Preclinical Pain C, Mogil JS, Stohr T (2008) Animal models and the prediction of efficacy in clinical trials of analgesic drugs: a critical appraisal and call for uniform reporting standards. *Pain* 139:243-247.
- Richebe P, Rivat C, Laulin JP, Maurette P, Simonnet G (2005) Ketamine improves the management of exaggerated postoperative pain observed in perioperative fentanyl-treated rats. *Anesthesiology* 102:421-428.
- Ridet JL, Rajaofetra N, Teilhac JR, Geffard M, Privat A (1993) Evidence for nonsynaptic serotonergic and noradrenergic innervation of the rat dorsal horn and possible involvement of neuron-glia interactions. *Neuroscience* 52:143-157.
- Ripoll N, Hascoet M, Bourin M (2006) The four-plates test: anxiolytic or analgesic paradigm? *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 30:873-880.
- Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang KY, Eaves L, Hoh J, Griem A, Kovacs M, Ott J, Merikangas KR (2009) Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 301:2462-2471.
- Rivot JP, Chiang CY, Besson JM (1982) Increase of serotonin metabolism within the dorsal horn of the spinal cord during nucleus raphe magnus stimulation, as revealed by in vivo electrochemical detection. *Brain research* 238:117-126.
- Ro LS, Chen ST, Tang LM, Jacobs JM (1999) Effect of NGF and anti-NGF on neuropathic pain in rats following chronic constriction injury of the sciatic nerve. *Pain* 79:265-274.
- Rocher C, Spedding M, Munoz C, Jay TM (2004) Acute stress-induced changes in hippocampal/prefrontal circuits in rats: effects of antidepressants. *Cerebral cortex* 14:224-229.
- Rosland JH, Hole K (1990) The effect of nefopam and its enantiomers on the uptake of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and dopamine in crude rat brain synaptosomal preparations. *The Journal of pharmacy and pharmacology* 42:437-438.
- Roudet C, Savasta M, Feuerstein C (1993) Normal distribution of alpha-1-adrenoceptors in the rat spinal cord and its modification after noradrenergic denervation: a quantitative autoradiographic study. *Journal of neuroscience research* 34:44-53.
- Rubin RT, Poland RE, Lesser IM, Martin DJ, Blodgett AL, Winston RA (1987a) Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. III. Cortisol secretion in relation to diagnosis and symptom patterns. *Psychological medicine* 17:609-619.
- Rubin RT, Poland RE, Lesser IM, Winston RA, Blodgett AL (1987b) Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. I. Cortisol secretory dynamics in patients and matched controls. *Archives of general psychiatry* 44:328-336.
- Ruffolo RR, Jr., Stadel JM, Hieble JP (1994) Alpha-adrenoceptors: recent developments. *Medicinal research reviews* 14:229-270.
- Rupniak NM, Kramer MS (1999) Discovery of the antidepressant and anti-emetic efficacy of substance P receptor (NK1) antagonists. *Trends in pharmacological sciences* 20:485-490.
- Rush AJ, Laux G, Giles DE, Jarrett RB, Weissenburger J, Feldman-Koffler F, Stone L (1995) Clinical characteristics of outpatients with chronic major depression. *Journal of affective disorders* 34:25-32.
- Saade NE, Atweh SF, Bahuth NB, Jabbur SJ (1997) Augmentation of nociceptive reflexes and chronic deafferentation pain by chemical lesions of either dopaminergic terminals or midbrain dopaminergic neurons. *Brain research* 751:1-12.
- Saarto T, Wiffen PJ (2005) Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane database of systematic reviews* CD005454.
- Saarto T, Wiffen PJ (2007) Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane database of systematic reviews* CD005454.
- Sada H, Egashira N, Ushio S, Kawashiri T, Shirahama M, Oishi R (2012) Repeated administration of amitriptyline reduces oxaliplatin-induced mechanical allodynia in rats. *Journal of pharmacological sciences* 118:547-551.
- Sagen J, Proudfit HK (1987) Release of endogenous monoamines into spinal cord superfusates following the microinjection of phentolamine into the nucleus raphe magnus. *Brain research* 406:246-254.
- Sakitama K (1993) Intrathecal noradrenaline facilitates and inhibits the flexor reflex mediated by group II afferent fibers via alpha 1- and alpha 2-receptors, respectively. *Japanese journal of pharmacology* 62:131-136.
- Salter MW (2003) D1 and NMDA receptors hook up: expanding on an emerging theme. *Trends in neurosciences* 26:235-237.
- Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R (2003) Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 301:805-809.
- Sapolsky RM (2000a) Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of general psychiatry* 57:925-935.
- Sapolsky RM (2000b) The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biological psychiatry* 48:755-765.
- Sapolsky RM (2004) Is impaired neurogenesis relevant to the affective symptoms of depression? *Biological psychiatry* 56:137-139.
- Sasaki M, Obata H, Saito S, Goto F (2003) Antinociception with intrathecal alpha-methyl-5-hydroxytryptamine, a 5-hydroxytryptamine 2A/2C receptor agonist, in two rat models of sustained pain. *Anesthesia and analgesia* 96:1072-1078, table of contents.
- Schildkraut JJ (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *The American journal of psychiatry* 122:509-522.

- Scholz J, Woolf CJ (2007) The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nature neuroscience* 10:1361-1368.
- Schwei MJ, Honore P, Rogers SD, Salak-Johnson JL, Finke MP, Ramnaraine ML, Clohisy DR, Mantyh PW (1999) Neurochemical and cellular reorganization of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19:10886-10897.
- Seligman ME, Maier SF (1967) Failure to escape traumatic shock. *Journal of experimental psychology* 74:1-9.
- Seltzer Z, Dubner R, Shir Y (1990) A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 43:205-218.
- Serretti A, Chiesa A, Calati R, Linotte S, Sentissi O, Papageorgiou K, Kasper S, Zohar J, De Ronchi D, Mendlewicz J, Amital D, Montgomery S, Souery D (2012) Influence of family history of major depression, bipolar disorder, and suicide on clinical features in patients with major depression and bipolar disorder. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*.
- Shackman AJ, Salomons TV, Slagter HA, Fox AS, Winter JJ, Davidson RJ (2011) The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nature reviews Neuroscience* 12:154-167.
- Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH (1999) Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19:5034-5043.
- Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW (1996) Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93:3908-3913.
- Shi TJ, Winzer-Serhan U, Leslie F, Hokfelt T (1999) Distribution of alpha2-adrenoceptor mRNAs in the rat lumbar spinal cord in normal and axotomized rats. *Neuroreport* 10:2835-2839.
- Shimizu T, Iwata S, Miyata A, Fukuda T, Nomoto M (2006) Delayed L-DOPA-induced hyperalgesia. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 85:643-647.
- Shimizu T, Iwata S, Morioka H, Masuyama T, Fukuda T, Nomoto M (2004) Antinociceptive mechanism of L-DOPA. *Pain* 110:246-249.
- Simon GE, VonKorff M, Piccinelli M, Fullerton C, Ormel J (1999) An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *The New England journal of medicine* 341:1329-1335.
- Sindrup SH, Brosen K, Gram LF (1992) Antidepressants in pain treatment: antidepressant or analgesic effect? *Clinical neuropharmacology* 15 Suppl 1 Pt A:636A-637A.
- Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS (2005) Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 96:399-409.
- Sklair-Tavron L, Nestler EJ (1995) Opposing effects of morphine and the neurotrophins, NT-3, NT-4, and BDNF, on locus coeruleus neurons in vitro. *Brain research* 702:117-125.
- Smith BH, Macfarlane GJ, Torrance N (2007) Epidemiology of chronic pain, from the laboratory to the bus stop: time to add understanding of biological mechanisms to the study of risk factors in population-based research? *Pain* 127:5-10.
- Smith GM, Berry RL, Yang J, Tanelian D (1997) Electrophysiological analysis of dorsal root ganglion neurons pre- and post-coexpression of green fluorescent protein and functional 5-HT3 receptor. *Journal of neurophysiology* 77:3115-3121.
- Soleimannejad E, Semnani S, Fathollahi Y, Naghdi N (2006) Microinjection of ritanserin into the dorsal hippocampal CA1 and dentate gyrus decrease nociceptive behavior in adult male rat. *Behavioural brain research* 168:221-225.
- Sommer C (2004) Serotonin in pain and analgesia: actions in the periphery. *Molecular neurobiology* 30:117-125.
- Sorkin LS, Yaksh TL (2009) Behavioral models of pain states evoked by physical injury to the peripheral nerve. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 6:609-619.
- Sotelo C, Cholley B, El Mestikawy S, Gozlan H, Hamon M (1990) Direct Immunohistochemical Evidence of the Existence of 5-HT1A Autoreceptors on Serotonergic Neurons in the Midbrain Raphe Nuclei. *The European journal of neuroscience* 2:1144-1154.
- Sotocinal SG, Sorge RE, Zaloum A, Tuttle AH, Martin LJ, Wieskopf JS, Mapplebeck JC, Wei P, Zhan S, Zhang S, McDougall JJ, King OD, Mogil JS (2011) The Rat Grimace Scale: a partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. *Molecular pain* 7:55.
- Sousa N, Lukoyanov NV, Madeira MD, Almeida OF, Paula-Barbosa MM (2000) Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement. *Neuroscience* 97:253-266.
- Sprouse JS, Aghajanian GK (1987) Electrophysiological responses of serotonergic dorsal raphe neurons to 5-HT1A and 5-HT1B agonists. *Synapse* 1:3-9.
- Stafford-Smith M, Schambra UB, Wilson KH, Page SO, Hulette C, Light AR, Schwinn DA (1995) alpha2-adrenergic receptors in human spinal cord: specific localizes expression of mRNA encoding alpha2-adrenergic receptor subtypes at four distinct levels. *Mol Brain Res* 34:109-117.
- Stahl S, Briley M (2004) Understanding pain in depression. *Human psychopharmacology* 19 Suppl 1:S9-S13.
- Stahl SM (2010) Enhancing outcomes from major depression: using antidepressant combination therapies with multifunctional pharmacologic mechanisms from the initiation of treatment. *CNS spectrums* 15:79-94.
- Stein C, Schafer M, Hassan AH (1995) Peripheral opioid receptors. *Annals of medicine* 27:219-221.

- Stephan M, Helfritz F, Pabst R, von Horsten S (2002) Postnatally induced differences in adult pain sensitivity depend on genetics, gender and specific experiences: reversal of maternal deprivation effects by additional postnatal tactile stimulation or chronic imipramine treatment. *Behavioural brain research* 133:149-158.
- Sternberg EM, Hill JM, Chrousos GP, Kamilaris T, Listwak SJ, Gold PW, Wilder RL (1989) Inflammatory mediator-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation is defective in streptococcal cell wall arthritis-susceptible Lewis rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 86:2374-2378.
- Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P (1985) The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology* 85:367-370.
- Stillman M, Cata JP (2006) Management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Current pain and headache reports* 10:279-287.
- Stone LS, Broberger C, Vulchanova L, Wilcox GL, Hokfelt T, Riedl MS, Elde R (1998) Differential distribution of alpha2A and alpha2C adrenergic receptor immunoreactivity in the rat spinal cord. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 18:5928-5937.
- Sufka KJ (1994) Conditioned place preference paradigm: a novel approach for analgesic drug assessment against chronic pain. *Pain* 58:355-366.
- Surget A, Saxe M, Leman S, Ibarguen-Vargas Y, Chalon S, Griebel G, Hen R, Belzung C (2008) Drug-dependent requirement of hippocampal neurogenesis in a model of depression and of antidepressant reversal. *Biological psychiatry* 64:293-301.
- Suzuki T, Amata M, Sakaue G, Nishimura S, Inoue T, Shibata M, Mashimo T (2007) Experimental neuropathy in mice is associated with delayed behavioral changes related to anxiety and depression. *Anesthesia and analgesia* 104:1570-1577, table of contents.
- Swanson LW, Kuypers HG (1980) A direct projection from the ventromedial nucleus and retrochiasmatic area of the hypothalamus to the medulla and spinal cord of the rat. *Neuroscience letters* 17:307-312.
- T** Ta LE, Low PA, Windebank AJ (2009) Mice with cisplatin and oxaliplatin-induced painful neuropathy develop distinct early responses to thermal stimuli. *Molecular pain* 5:9.
- Tal M, Wall PD, Devor M (1999) Myelinated afferent fiber types that become spontaneously active and mechanosensitive following nerve transection in the rat. *Brain research* 824:218-223.
- Tamae A, Nakatsuka T, Koga K, Kato G, Furue H, Katafuchi T, Yoshimura M (2005) Direct inhibition of substantia gelatinosa neurons in the rat spinal cord by activation of dopamine D2-like receptors. *The Journal of physiology* 568:243-253.
- Tamagaki S, Suzuki T, Hagihira S, Hayashi Y, Mashimo T (2010) Systemic daily morphine enhances the analgesic effect of intrathecal dexmedetomidine via up-regulation of alpha 2 adrenergic receptor subtypes A, B and C in dorsal root ganglion and dorsal horn. *The Journal of pharmacy and pharmacology* 62:1760-1767.
- Tang NK, Salkovskis PM, Hodges A, Soong E, Hanna MH, Hester J (2009) Chronic pain syndrome associated with health anxiety: a qualitative thematic comparison between pain patients with high and low health anxiety. *The British journal of clinical psychology / the British Psychological Society* 48:1-20.
- Taniguchi W, Nakatsuka T, Miyazaki N, Yamada H, Takeda D, Fujita T, Kumamoto E, Yoshida M (2011) In vivo patch-clamp analysis of dopaminergic antinociceptive actions on substantia gelatinosa neurons in the spinal cord. *Pain* 152:95-105.
- Taylor BK, Akana SF, Peterson MA, Dallman MF, Basbaum AI (1998) Pituitary-adrenocortical responses to persistent noxious stimuli in the awake rat: endogenous corticosterone does not reduce nociception in the formalin test. *Endocrinology* 139:2407-2413.
- Taylor BK, Joshi C, Uppal H (2003) Stimulation of dopamine D2 receptors in the nucleus accumbens inhibits inflammatory pain. *Brain research* 987:135-143.
- Terada M, Kuzumaki N, Hareyama N, Imai S, Niikura K, Narita M, Yamazaki M, Suzuki T, Narita M (2008) Suppression of enriched environment-induced neurogenesis in a rodent model of neuropathic pain. *Neuroscience letters* 440:314-318.
- Terron JA, Bouchelet I, Hamel E (2001) 5-HT7 receptor mRNA expression in human trigeminal ganglia. *Neuroscience letters* 302:9-12.
- Thibault K, Van Steenwinkel J, Brisorgueil MJ, Fischer J, Hamon M, Calvino B, Conrath M (2008) Serotonin 5-HT2A receptor involvement and Fos expression at the spinal level in vincristine-induced neuropathy in the rat. *Pain* 140:305-322.
- Treede RD (2006) Chapter 1 Pain and hyperalgesia: definitions and theories. *Handbook of clinical neurology / edited by PJ Vinken and GW Bruyn* 81:3-10.
- Tsuda M, Inoue K, Salter MW (2005) Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in "small" glia. *Trends in neurosciences* 28:101-107.
- Tuveson B, Leffler AS, Hansson P (2011) Ondansetron, a 5HT3-antagonist, does not alter dynamic mechanical allodynia or spontaneous ongoing pain in peripheral neuropathy. *The Clinical journal of pain* 27:323-329.
- U** Ueda M, Oyama T, Kuraishi Y, Akaike A, Satoh M (1995) Alpha 2-adrenoceptor-mediated inhibition of capsaicin-evoked release of glutamate from rat spinal dorsal horn slices. *Neuroscience letters* 188:137-139.
- Ushio S, Egashira N, Sada H, Kawashiri T, Shirahama M, Masuguchi K, Oishi R (2012) Goshajinkigan reduces oxaliplatin-induced peripheral neuropathy without affecting anti-tumour efficacy in rodents. *European journal of cancer* 48:1407-1413.

- V Valdizan EM, Gutierrez O, Pazos A (2003) Adenylate cyclase activity in postmortem brain of suicide subjects: reduced response to beta-adrenergic stimulation. *Biological psychiatry* 54:1457-1464.
- van Dijken H, Dijk J, Voom P, Holstege JC (1996) Localization of dopamine D2 receptor in rat spinal cord identified with immunocytochemistry and in situ hybridization. *The European journal of neuroscience* 8:621-628.
- Van Steenwinckel J, Brisorgueil MJ, Fischer J, Verge D, Gingrich JA, Bourgoin S, Hamon M, Bernard R, Conrath M (2008) Role of spinal serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor in 2',3'-dideoxycytidine-induced neuropathic pain in the rat and the mouse. *Pain* 137:66-80.
- Voisin DL, Guy N, Chalus M, Dallel R (2005) Nociceptive stimulation activates locus coeruleus neurones projecting to the somatosensory thalamus in the rat. *The Journal of physiology* 566:929-937.
- von Heijne M, Hao JX, Sollevi A, Xu XJ (2001) Effects of intrathecal morphine, baclofen, clonidine and R-PIA on the acute allodynia-like behaviours after spinal cord ischaemia in rats. *European journal of pain* 5:1-10.
- W Wada T, Hasegawa Y, Ono H (1997) Characterization of alpha<sub>1</sub>-adrenoceptor subtypes in facilitation of rat spinal motoneuron activity. *European journal of pharmacology* 340:45-52.
- Walczak JS, Beaulieu P (2006) Comparison of three models of neuropathic pain in mice using a new method to assess cold allodynia: the double plate technique. *Neuroscience letters* 399:240-244.
- Wamsley JK, Alburges ME, McQuade RD, Hunt M (1992) CNS distribution of D1 receptors: use of a new specific D1 receptor antagonist, [3H]SCH39166. *Neurochemistry international* 20 Suppl:123S-128S.
- Watanabe Y, Gould E, Daniels DC, Cameron H, McEwen BS (1992) Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus. *European journal of pharmacology* 222:157-162.
- Wei F, Dubner R, Zou S, Ren K, Bai G, Wei D, Guo W (2010) Molecular depletion of descending serotonin unmasks its novel facilitatory role in the development of persistent pain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30:8624-8636.
- Wei H, Pertovaara A (1997) Peripherally administered alpha<sub>2</sub>-adrenoceptor agonist in the modulation of chronic allodynia induced by spinal nerve ligation in the rat. *Anesthesia and analgesia* 85:1122-1127.
- Wei H, Pertovaara A (2006a) 5-HT<sub>1A</sub> receptors in endogenous regulation of neuropathic hypersensitivity in the rat. *European journal of pharmacology* 535:157-165.
- Wei H, Pertovaara A (2006b) Spinal and pontine alpha<sub>2</sub>-adrenoceptors have opposite effects on pain-related behavior in the neuropathic rat. *European journal of pharmacology* 551:41-49.
- Wei H, Viisanen H, Pertovaara A (2009) Descending modulation of neuropathic hypersensitivity by dopamine D2 receptors in or adjacent to the hypothalamic A11 cell group. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society* 59:355-363.
- Williams AC (2002) Facial expression of pain: an evolutionary account. *The Behavioral and brain sciences* 25:439-455; discussion 455-488.
- Willner P (2005) Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology* 52:90-110.
- Willner P, Sanger D, Emmett-Oglesby M (1993) Behavioural Sensitization. *Behavioural pharmacology* 4:287.
- Willner P, Towell A, Sampson D, Sophokleous S, Muscat R (1987) Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology* 93:358-364.
- Wong EY, Herbert J (2005) Roles of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the regulation of progenitor proliferation in the adult hippocampus. *The European journal of neuroscience* 22:785-792.
- Wong EY, Herbert J (2006) Raised circulating corticosterone inhibits neuronal differentiation of progenitor cells in the adult hippocampus. *Neuroscience* 137:83-92.
- Wood PB (2008) Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert review of neurotherapeutics* 8:781-797.
- Woolf CJ, Mannion RJ (1999) Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 353:1959-1964.
- Woolf CJ, Salter MW (2000) Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 288:1765-1769.
- Wu SC, Wrobel JS, Armstrong DG (2007) Assessing the impact of pharmacologic intervention on the quality of life in diabetic peripheral neuropathic pain and fibromyalgia. *Pain medicine* 8 Suppl 2:S33-42.
- X Xie GX, Jones K, Peroutka SJ, Palmer PP (1998) Detection of mRNAs and alternatively spliced transcripts of dopamine receptors in rat peripheral sensory and sympathetic ganglia. *Brain research* 785:129-135.
- Xie Z, Lee SP, O'Dowd BF, George SR (1999) Serotonin 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>1D</sub> receptors form homodimers when expressed alone and heterodimers when co-expressed. *FEBS letters* 456:63-67.
- Y Yalcin I, Bohren Y, Waltisperger E, Sage-Ciocca D, Yin JC, Freund-Mercier MJ, Barrot M (2011) A time-dependent history of mood disorders in a murine model of neuropathic pain. *Biological psychiatry* 70:946-953.
- Yang HW, Zhou LJ, Hu NW, Xin WJ, Liu XG (2005) Activation of spinal d<sub>1</sub>/d<sub>5</sub> receptors induces late-phase LTP of C-fiber-evoked field potentials in rat spinal dorsal horn. *Journal of neurophysiology* 94:961-967.
- Yokogawa F, Kiuchi Y, Ishikawa Y, Otsuka N, Masuda Y, Oguchi K, Hosoyamada A (2002) An investigation of monoamine receptors involved in antinociceptive effects of antidepressants. *Anesthesia and analgesia* 95:163-168, table of contents.
- Yuan WX, Chen SR, Chen H, Pan HL (2009) Stimulation of alpha<sub>1</sub>-adrenoceptors reduces glutamatergic synaptic input from primary afferents through GABA(A) receptors and T-type Ca<sup>2+</sup> channels. *Neuroscience* 158:1616-1624.

- Z** Zeitz KP, Guy N, Malmberg AB, Dirajlal S, Martin WJ, Sun L, Bonhaus DW, Stucky CL, Julius D, Basbaum AI (2002) The 5-HT<sub>3</sub> subtype of serotonin receptor contributes to nociceptive processing via a novel subset of myelinated and unmyelinated nociceptors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22:1010-1019.
- Zhang X, Wang J, Zhou Q, Xu Y, Pu S, Wu J, Xue Y, Tian Y, Lu J, Jiang W, Du D (2011) Brain-derived neurotrophic factor-activated astrocytes produce mechanical allodynia in neuropathic pain. *Neuroscience* 199:452-460.
- Zhang YH, Fang LH (2001) Antagonism of morphine-induced antinociception by tetrandrine is dependent on serotonergic mechanisms. *Life sciences* 69:1429-1439.
- Zhao ZQ, Chiechio S, Sun YG, Zhang KH, Zhao CS, Scott M, Johnson RL, Deneris ES, Renner KJ, Gereau RWt, Chen ZF (2007) Mice lacking central serotonergic neurons show enhanced inflammatory pain and an impaired analgesic response to antidepressant drugs. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27:6045-6053.
- Zhu J, Chen Y, Lai J, Dang Y, Yan C, Xu M, Chen T (2010) Dopamine D<sub>3</sub> receptor regulates basal but not amphetamine-induced changes in pain sensitivity in mice. *Neuroscience letters* 477:134-137.
- Zhuo M (2007) Neuronal mechanism for neuropathic pain. *Molecular pain* 3:14.
- Zhuo M (2011) Cortical plasticity as a new endpoint measurement for chronic pain. *Molecular pain* 7:54.
- Zimmermann M (1983) Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain* 16:109-110.
- Zimmermann M (2001) Pathobiology of neuropathic pain. *European journal of pharmacology* 429:23-37.
- Zoli M, Agnati LF (1996) Wiring and volume transmission in the central nervous system: the concept of closed and open synapses. *Progress in neurobiology* 49:363-380.
- Zubieta JK, Stohler CS (2009) Neurobiological mechanisms of placebo responses. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1156:198-210.



## **Effets antalgiques des antidépresseurs monoaminergiques : de la dépression à la neuropathie**

### *Approche préclinique*

L'objectif de ce travail a été d'étudier les propriétés analgésiques des antidépresseurs inhibiteurs de recapture de monoamine dans des modèles animaux co-exprimant des éléments de phénotypes douloureux et dépressifs. Pour cela nous avons développé des tests évaluant la sensibilité douloureuse chez la souris et les effets pharmacologiques de substances de référence et innovantes. En parallèle différents paradigmes d'anxiété-dépression ont été réalisés.

Nous avons ainsi démontré que la fluoxétine, inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine (ISRS), possède des effets antalgiques sur les altérations de sensibilité d'un modèle d'anxiété/dépression chez la souris : le modèle CORT. L'efficacité antalgique de la fluoxétine dans ce modèle plaide en faveur d'une modulation de la composante affective de la douleur par les ISRS. De plus, nous avons caractérisé l'effet antalgique d'une nouvelle classe d'antidépresseurs monoaminergiques, les triples inhibiteurs de recapture des monoamines capables d'augmenter à la fois les concentrations intracérébrales de sérotonine, noradrénaline et dopamine, dans un modèle de douleur neuropathique induite par injections répétées d'oxaliplatine chez la souris. Dans ces modèles, les effets antalgiques sont accompagnés d'effets anxiolytiques et/ou antidépresseurs.

L'ensemble de nos travaux fait ressortir l'importance du développement et de l'utilisation de modèles animaux co-exprimant douleurs et anxiété/dépression afin de mieux définir les mécanismes liant ces pathologies et d'optimiser les critères de développement des futurs antidépresseurs et analgésiques.

### **Mots clés**

Antidépresseurs, douleur, dépression, neuropathie, monoamines, dopamine

### **Laboratoire d'accueil**

EA3544 « Neuropharmacologie des troubles anxio/dépressifs et neurogénèse »

Université Paris-Sud XI

Faculté de Pharmacie – Tour D1 – 2<sup>ème</sup> étage

5, rue J.B. Clément – 92290 CHATENAY-MALABRY

PÔLE : PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11

UFR « FACULTÉ DE PHARMACIE DE CHATENAY-MALABRY »

5, rue Jean Baptiste Clément

92296 CHÂTENAY-MALABRY Cedex