



HAL
open science

TITRES et TRAVAUX

P Luccarini

► **To cite this version:**

P Luccarini. TITRES et TRAVAUX. Sciences du Vivant [q-bio]. Université d'auvergne, 1999. tel-04355204

HAL Id: tel-04355204

<https://hal.science/tel-04355204v1>

Submitted on 20 Dec 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

UNIVERSITE D'AUVERGNE
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE
IUT GENIE BIOLOGIQUE

TITRES et TRAVAUX

Philippe LUCCARINI

SOMMAIRE

CURRICULUM VITAE.....	3
ETAT CIVIL.....	3
DIPLOMES UNIVERSITAIRES	3
AUTRES DIPLOMES.....	4
STAGES.....	4
CONTRATS DE RECHERCHE	4
GRADES UNIVERSITAIRES.....	4
ENCADREMENTS D'ETUDIANTS	4
ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT	5
ACTIVITES ADMINISTRATIVES UNIVERSITAIRES	6
SOCIETES SCIENTIFIQUES.....	6
PUBLICATIONS.....	7
TRAVAUX DE RECHERCHE.....	10
AJUSTEMENTS POSTURAUX PRECOCES CHEZ LE CHAT.....	10
NOCICEPTION TRIGEMINALE CHEZ LE RAT	12
<i>Introduction.....</i>	<i>12</i>
<i>Etudes Comportementales.....</i>	<i>14</i>
Introduction.....	14
Microinjections intranucléaires de morphine	15
Lésions nucléaires par l'acide quinolinique	16
Discussion relative aux études comportementales	16
<i>Etudes Electrophysiologiques</i>	<i>20</i>
Introduction.....	20
Caracteristiques des neurones à convergence du Sp50	21
Sensibilité à la morphine des neurones à convergence du Sp50	21
Effet du MK801 sur les réponses nociceptives des neurones à convergence du Sp50.....	22
Effets de l'application intrathécale de NMDA sur l'activité des neurones à convergence du Sp5C.....	23
Discussion relatives aux études électrophysiologiques.....	23
<i>Conclusion générale.....</i>	<i>28</i>
PROJETS DE RECHERCHE.....	29
BIBLIOGRAPHIE.....	33

CURRICULUM VITAE

Etat Civil

Philippe LUCCARINI

Né le 28 Février 1962 à Allauch (13190)

Nationalité : Française

Situation familiale : marié, 2 enfants

Adresse personnelle : Les Verdiers, 63270 Yronde et Buron.

Adresses professionnelles:

Laboratoire de Physiologie Oro-Faciale
Faculté de Chirurgie Dentaire
11 Bd Charles de Gaulle
63000 Clermont-Ferrand

IUT de Génie Biologique
Ensemble Universitaire des Cézeaux, BP 86
63172 Aubière Cedex

Diplomes Universitaires

Baccalauréat D, Aix- marseille, 1980

D.E.U.G. Biologie, Aix-Marseille I, 1983

Licence de Neurosciences du Comportement, Aix-Marseille I, 1984

Maîtrise de Neurosciences du Comportement, Aix-Marseille I, 1985

DEA de Neurosciences, Option Neurophysiologie, Aix-Marseille I, 1986

Doctorat de Neurosciences, Aix-Marseille I, 1991

Autres Diplômes

Titulaire du **Diplôme d'Initiation à la Chirurgie Expérimentale** et de **l'Habilitation à l'Expérimentation Animale** (niveau I).

Stages

Durant la thèse de doctorat, plusieurs séjours (de 2 semaines) effectués au « **Laboratorio di Fisiologia e di Biochimica** » de **l'Université de Pise** (Italie) dans le cadre de la collaboration avec le professeur O. Pompeiano.

Durant la période du service national (1988), j'ai été incorporé dans le **laboratoire de physiologie hyperbare de l'Hopital Inter Armées Ste Anne de Toulon**. J'ai participé aux mesures des taux de dopamine en voltamétrie impulsionnelle lors de plongées hyperbares sur le singe chronique.

Contrats de Recherche

En 1989, lauréat d'un **contrat « jeune chercheur » de la DRET** (contrat n° 88/1536, Ministère de la Défense : 180 KF).

Grades Universitaires.

Maître de Conférences 2^{ème} classe (section CNU 69, neurosciences) d'octobre 1992 à septembre 1996 à l'I.U.T. de Génie Biologique, Université d'Auvergne.

Maître de Conférences 1^{ère} classe (section CNU 69, neurosciences) depuis septembre 1996 à l'I.U.T de Génie Biologique, Université d'Auvergne.

Encadrements d'étudiants

- **Encadrement d'étudiants de 2^{ème} année de l'IUT** de Génie Biologique (Stage de fin d'études, 10 semaines):

- 1994 : un étudiant (David Couque) formé à la technique de microinjection intracérébrale chez le rat chronique et à l'analyse comportementale.

- 1996 : une étudiante (Anne Moné) formée aux techniques de marquages immunohistochimiques.

- **Encadrement d'étudiants :**

- M. SAADE. Docteur en Chirurgie Dentaire (Faculté de Beyrouth, Liban). Antinociceptive effect of morphine microinjections into the spinal trigeminal subnucleus oralis, 1995.

- C. DUALE. DEA de Neurosciences (Paris VI): *Effets des microinjections de morphine dans le complexe sensitif du trijumeau sur le test au formol chez le rat*. 1995 (Co-direction avec A. Woda).

- C.A. PARADA : étudiant étranger en stage pré-doctoral (Université de Campinas, Brazil). *Effects of an NMDA antagonist on the wind-up of neurons in the trigeminal nucleus oralis in the rat*. 1997 (Co-direction avec A. Woda)

- R. CADET. Chercheur post-doctorat. Université d'Auvergne: *Effects of lesions in the trigeminal oralis and caudalis subnuclei on different orofacial nociceptive responses in the rat*. 1998 (Co-direction avec A. Woda).

- O. BLANC. DEA de Physiologie et Génétique Moléculaires (Clermont-Ferrand I et II). *Effets de l'injection de NMDA dans le sous noyau caudal sur les neurones à convergence du sous noyau oral du complexe sensitif du trijumeau*. 1998 (Co-direction avec A. Woda)

Activités d'enseignement

- Enseignements à l'IUT de Génie Biologique.

Depuis ma nomination à l'IUT en septembre 1992, j'assure l'enseignement de Neurophysiologie en 1^{ère} année du DUT (125 étudiants). Cet enseignement se fait sous la forme de cours magistraux (20h), de travaux dirigés (6h/groupe soit 30h/an) et de travaux pratiques (24h/groupe soit 240h/an).

Parallèlement, je participe à la mise à niveau des étudiants d'année spéciale DUT en neurophysiologie (4h de cours et 2 séances de TP)

En plus de l'enseignement en neurophysiologie, j'assure l'initiation au traitement de texte sur PC (Word) pour les étudiants de 1^{ère} année (60h/an).

Enfin, j'assure 2h de cours en 2^{ème} année (option Diététique) sur la neurophysiologie des comportements alimentaires.

Je propose et encadre également en moyenne 2 projets (4 à 6 étudiants) en 2^{ème} année (option Analyses Biologiques) consistant en une recherche bibliographique associée à des enquêtes sur le terrain ou en laboratoire.

Dans le cadre des stages de fin de cursus, j'assure le tutorat d'étudiants (option Analyses Biologiques et option Diététique) et participe à leurs jurys de soutenance (12 étudiants environ).

- Enseignements au Conservatoire National des Arts et Métiers (CNAM)

Depuis 1997, je participe à l'enseignement du cycle B en Biologie en assurant 10 h de cours de neurophysiologie.

- Enseignements dans le cadre de la Formation Continue de l'Université d'Auvergne.

Dans le cadre de la formation pour l'Habilitation à l'Expérimentation Animale (Niveau II) j'assure 7h de cours (2h d'éthologie, 3h d'anesthésie et euthanasie et 2h de chirurgie expérimentale) et 2 séances de TP (chirurgie et cathétérisations).

Dans le cadre de la Bureautique, j'enseigne le traitement de texte Microsoft Word sur PC (36 h).

- Examineur au Baccalauréat de la section européenne du Lycée Virlogeux à Riom (Puy de Dôme) depuis 1997 pour l'épreuve orale « Sciences de la vie et italien ».

Activités Administratives Universitaires

Membre nommé de la **Commission Scientifique de la Faculté de Chirurgie Dentaire** de Clermont-Ferrand depuis 1994.

Membre titulaire du **Conseil de Département de Génie Biologique de l'IUT** depuis 1995.

Membre titulaire du **Conseil Scientifique de l'Université d'Auvergne** depuis 1997.

Membre titulaire de la **Commission de Spécialistes 66-68-69** de l'Université d'Auvergne depuis 1998.

Membre suppléant de la **Commission de Spécialistes 64-65** de l'Université d'Auvergne depuis 1998.

Sociétés Scientifiques

Membre titulaire de la **Société des Neurosciences** depuis 1992.

Publications

Revue internationale à comité de lecture.

1. LUCCARINI, P., GAHERY, Y. and POMPEIANO, O. Injection of a cholinergic agonist in the dorsolateral pontine tegmentum of cats affects the posturokinetic responses to cortical stimulation. *Neurosciences Letters*, 114 (1990) 75-81.
2. LUCCARINI, P., GAHERY, Y. and POMPEIANO, O. Cholinoceptive pontine reticular structures modify the postural adjustments during the limb movements induced by cortical stimulation. *Archives Italiennes de Biologie*, 128 (1990) 19-45.
3. LUCCARINI, P., GAHERY, Y., BLANCHET, G. and POMPEIANO, O. GABA receptors in Deiters nucleus modulate posturokinetic responses to cortical stimulation in the cat. *Archives Italiennes de Biologie*, 130 (1992) 127-154.
4. POMPEIANO, O., LUCCARINI, P., GAHERY, Y. and BLANCHET, G. Somatotopical effects of local microinjection of GABAergic agents in Deiters nucleus on the posturokinetic responses to cortical stimulation. *Journal of Vestibular Research*, 3 (1993) 391-407.
5. LUCCARINI, P., CADET, R., SAADE, M. and WODA, A. Antinociceptive effect of morphine microinjections into the spinal trigeminal subnucleus oralis. *Neuroreport*, 6 (1995) 365-368.
6. DUALE, C., LUCCARINI, P., CADET, R. and WODA, A. Effects of morphine microinjections into the trigeminal sensory complex on the formalin test in the rat. *Experimental Neurology*, 142 (1996) 331-339.
7. DALLEL, R., LUCCARINI, P., MOLAT, J.L. and WODA, A. Effects of systemic morphine on the activity of nociceptive neurons of spinal trigeminal nucleus oralis in the rat. *European Journal of Pharmacology*, 314 (1996) 19-25.
8. PARADA, C. A., LUCCARINI, P. and WODA, A. Effect of an NMDA antagonist on the wind-up of neurons in the trigeminal oralis subnucleus. *Brain Research*, 761 (1997) 313-320.
9. LUCCARINI, P., CADET, R., DUALE, C. and WODA, A. Effects of lesions in the trigeminal oralis and caudalis subnuclei on different orofacial nociceptive responses in the rat. *Brain Research*, 803 (1-2) (1998) 79-85.
10. DALLEL, R., DUALE, C., LUCCARINI, P. and MOLAT, J. L. Stimulus-function, wind-up and modulation by diffuse noxious inhibitory controls of responses of convergent neurons of the spinal trigeminal nucleus oralis. *European Journal of Neuroscience*, 11 (1999) 31-40.
11. LUCCARINI, P., SESSLE, B.J. and WODA, A. Bi-directional effects of intrathecal NMDA on convergent neurons of the rat medullary dorsal horn. (*Submitted*)

Publications dans des ouvrages collectifs.

GAHERY, Y. and LUCCARINI, P. Déplacement du centre de gravité du chat pendant le mouvement d'une patte après réduction des ajustements posturaux. *Archives Internationales de Physiologie et de Biochimie*, 96 (1988) C16-C17.

LUCCARINI, P., GAHERY, Y., BLANCHET, G. and POMPEIANO, O. Cholinergic mechanisms responsible for the gain regulation of the postural adjustments during the cortically induced limb movement. *Disorders of Posture and Gait*. Xth International Symposium of the Society for Postural and Gait Research, T. Brandt, W. Paulus, W. Bles, M. Dieterich, S. Krafczyk and A. Straube Editors. Georg Thieme Verlag Stuttgart. New York, 1990, pp 346-349.

Communications aux congrès

LUCCARINI, P. and GAHERY, Y. Postural responses accompanying head movements induced by peripheral stimulation in the cat. *IXth Annual Meeting of the European Neuroscience Association, September 1986, Marseille, France.*

LUCCARINI, P., GAHERY, Y. and POMPEIANO, O. Effects of local injection of a cholinergic agonist into the pontine reticular formation on postural adjustments accompanying limb movements induced by motor cortex stimulation. *IXth International Symposium on Postural and Gait Research, May 29 - June 1st 1988, Marseille, France.*

LUCCARINI, P., GAHERY, Y., POMPEIANO, O. and BLANCHET, G. Cholinergic pontine reticular mechanism involved in the gain regulation of the postural adjustments during cortically induced limb movements. *Afferent Control of Posture and Locomotion, September 1st-4, 1988, Rheinfelden, Switzerland.*

LUCCARINI, P., GAHERY, Y., BLANCHET, G. and POMPEIANO, O. Effects of local injection of GABAergic agents in Deiters nucleus on the postural adjustments accompanying limb flexion in the cat. *XIIIth Annual Meeting of the European Neuroscience Association, September 8-12, 1990, Stockholm, Sweden.*

LUCCARINI, P., GAHERY, Y. and POMPEIANO, O. Somatotopical effects of local microinjection of GABAergic agents in Deiters nucleus on the posturokinetic responses to cortical stimulation. *XIth International Symposium on Postural and Gait Research, May 1992, Portland, USA.*

LUCCARINI, P., CADET, R., SAADE, M. and WODA, A. Effets de l'injection de morphine dans le sous noyau oral du trijumeau sur la nociception orofaciale lors du test à la formaline chez le rat. *XVII^{ème} réunion annuelle de la Société Française de la Douleur, Paris (1993).*

LUCCARINI, P., CADET, R., SAADE, M. and WODA, A. Effects of morphine microinjections into the spinal trigeminal subnucleus oralis on behavioural responses induced by subcutaneous formalin in the upper lip of the rat. *XVIth Annual Meeting of the European Neuroscience Association, September 1993, Madrid, Spain.*

LUCCARINI, P., DUALE, C., CADET, R. and WODA, A. Morphine microinjections in the spinal trigeminal nucleus and behavioural responses to formalin in the rat. *31st Annual meeting of continental european division of IADR (International Association for Dental Research)*, September 1994, Lyon, France.

LUCCARINI, P., CADET, R., DUALE, C. and WODA, A. Effets des lésions des sous-noyaux oral et caudal du trijumeau sur la nociception oro-faciale chez le rat. *2^{ème} Colloque de la Société des Neurosciences*, Mai 1995, Lyon, France.

DALLEL, R., LUCCARINI, P., DUALE, C., MOLAT, J.L., and WODA, A. Mechanism of action of morphine on convergent neurons of spinal trigeminal nucleus oralis in the rat. *VIIIth World Congress on Pain, IASP*, August 1996, Vancouver, Canada.

PARADA, C., LUCCARINI, P. and WODA, A. Effects of systemic MK-801 on the activity of convergent neurons of the spinal trigeminal nucleus oralis in the rat. *VIIIth World Congress on Pain, IASP*, August 1996, Vancouver, Canada.

LUCCARINI, P., PARADA, C.A., MOLAT, J.L. and WODA, A. Modulation par le MK801 de l'activité nociceptive des neurones à convergence du sous-noyau oral du trijumeau chez le rat. *3^{ème} Colloque de la Société des Neurosciences*, Mai 1997, Bordeaux, France.

WODA, A., PARADA, C.A. et LUCCARINI, P. Intranuclear injection of MK801 in the trigeminal caudalis subnucleus decreases the wind-up of neurones in the trigeminal oralis subnucleus. *76th World Annual Meeting of IADR*, June 1998, Nice, France.

WODA, A., PARADA, C.A. et LUCCARINI, P. Effets des microinjections de MK801 dans le sous-noyau caudal du trijumeau sur l'activité nociceptive des neurones à convergence du sous-noyau oral chez le rat. *4^{ème} Colloque de la Société des Neurosciences*, Mai 1999, Marseille, France.

LUCCARINI, P., BLANC, O. et WODA, A. Effets de l'injection intrathécale de NMDA sur l'activité nociceptive des neurones à convergence du noyau spinal du trijumeau chez le rat. *4^{ème} Colloque de la Société des Neurosciences*, Mai 1999, Marseille, France.

WODA, A, BLANC, O, MOLAT, J.L., PARADA, C.A. and LUCCARINI, P. Activation of NMDA receptors of superficial layers of medullary dorsal horn triggers an inhibitory control on trigeminal convergent neurons. *IXth World Congress on Pain, IASP*, August 1999, Vienna, Austria.

TRAVAUX DE RECHERCHE

Mes travaux de recherche ont d'abord porté sur les mécanismes centraux responsables des ajustements posturaux précoces associés au mouvement chez le chat. Après cette période d'études sur la motricité, c'est au niveau de la somesthésie que se sont orientés mes nouveaux travaux et plus particulièrement sur la nociception trigéminal chez le rat.

Ajustements posturaux précoces chez le chat.

Cette recherche s'est déroulée dans le Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles du CNRS Marseille de 1986 à 1991 (DEA et Doctorat). Dans l'Unité de Neurosciences Intégratives, j'ai entrepris avec le Dr Yves GAHERY et en collaboration avec le professeur Ottavio POMPEIANO (Università di Pisa) des travaux sur l'élaboration des réponses posturales précoces associées à un mouvement déclenché par stimulation électrique du cortex moteur chez le chat. En effet la flexion d'une patte déclenchée par stimulation du cortex moteur s'accompagne au niveau des autres pattes de réponses posturales précoces. Les structures centrales responsables de l'élaboration de ces réponses restaient inconnues. C'est pourquoi nous avons cherché à modifier spécifiquement ces réponses en intervenant chez le chat chronique directement sur des structures centrales. Nous avons choisi la formation réticulée pontique et le noyau vestibulaire latéral qui représentent des centres de départ des voies motrices du système médian impliquées dans la plupart des activités posturales.

Nous avons réalisé des microinjections intranucléaires d'un agoniste cholinergique au niveau du tegmentum pontique dorsolatéral (*Publications I et II*) ainsi que d'agonistes et antagonistes GABAergique au niveau du noyau vestibulaire latéral (*Publication III*). Les résultats ont montré qu'une modification de l'activité neurochimique au niveau de ces deux structures pouvait sélectivement altérer l'amplitude des ajustements posturaux précoces sans modifier celle du mouvement déclenché par stimulation corticale. De plus, les résultats ont mis en évidence un contrôle somatotopique de ces réponses posturales à partir de la zone dorso-caudale et de la zone rostro-ventrale du noyau vestibulaire latéral (*Publication IV*).

Enfin, l'altération spécifique de ces réponses posturales précoces a pu montrer leur importance fonctionnelle dans le maintien de l'équilibre dynamique, notamment dans la minimisation des déplacements verticaux et horizontaux du centre de gravité au cours du mouvement.

Conclusion

Grâce à cette méthode de microinjections intracérébrales chez l'animal chronique, il a été possible pour la première fois d'identifier des structures pontiques, le tegmentum pontique dorsolatéral et le noyau vestibulaire latéral, responsables de la modulation des ajustements posturaux précoces associés à un mouvement chez le chat.

Cependant ces structures identifiées ne doivent pas être considérées comme les seules impliquées. En effet, bien qu'elles soient à l'origine de voies descendantes véhiculant la majorité des messages posturaux, elles sont aussi sous le contrôle d'une structure clef : le cervelet. Il est raisonnable de penser que les ajustements posturaux précoces peuvent être élaborés par cette structure. Le cervelet reçoit à la fois les copies d'exécution motrice en provenance du cortex (mouvement) et les informations périphériques proprioceptives depuis la moelle (état des muscles) et peut ainsi coordonner les activités posturales et celles du mouvement.

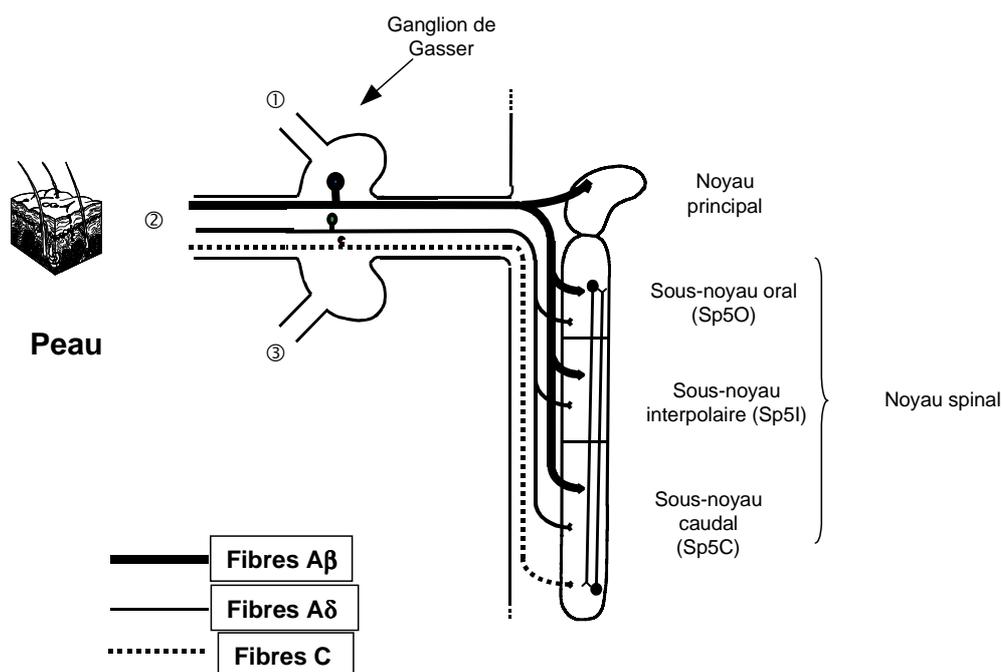
Nociception Trigéminal chez le rat

Lors de ma nomination comme maître de conférences à l'IUT de Génie Biologique (Université d'Auvergne), j'ai été accueilli dans le Laboratoire de Physiologie Oro-Faciale du professeur Alain Woda (Equipe d'Accueil n° 2144) à la Faculté de Chirurgie Dentaire. A partir de là, mon activité de recherche a été consacrée à la neurophysiologie de la nociception trigéminal, c'est à dire la douleur oro-faciale.

Introduction

Les messages somato-sensoriels en provenance de la région orofaciale sont véhiculés par les trois branches du nerf trijumeau. Ce nerf crânien (V) est constitué de fibres sensibles correspondant aux neurones en T dont les corps cellulaires sont situés dans le ganglion de Gasser. Ces fibres atteignent les centres au niveau d'un premier relais, le complexe sensitif du trijumeau.

Complexe Sensitif du Trijumeau



Branches ① ophtalmique, ② maxillaire et ③ mandibulaire du nerf trijumeau (V)

Ce complexe s'étend depuis la région pontique jusqu'au niveau cervical C1-C2. Il est composé dans sa partie la plus rostrale du noyau principal qui reçoit les projections des fibres myélinisées de gros diamètre (type A β). La partie caudale du complexe est représentée par le noyau spinal. Ce noyau spinal est constitué de 3 sous-noyaux : le sous noyau oral (Sp5O), le sous noyau interpolaire (Sp5I) et le sous noyau caudal (Sp5C). Au niveau de ces 3 parties parviennent les terminaisons des fibres myélinisées de gros et petit diamètre (types A β et A δ respectivement) alors que les fibres amyéliniques (type C) parviennent presque exclusivement au niveau du Sp5C. Le Sp5C constitue un analogue morphologique et fonctionnel de la corne dorsale de la moelle. Les anglo-saxons le caractérisent parfois de « medullary dorsal horn ». De nombreuses études ont montré que le Sp5C était le site de projection essentiel des afférences primaires nociceptives en provenance des aires orofaciales (*pour revue voir Sessle 1987 et Sessle 1996*). Les messages afférents nociceptifs sont très rares voire inexistantes au niveau du Sp5I. Par contre la partie la plus rostrale du noyau spinal, le Sp5O, peut être également considérée comme un site de relais des messages nociceptifs trigéminaux et plus particulièrement en provenance des régions intra-orales et péri-orales. En effet, la dé-afférentation du Sp5C par tractotomie (section de la racine descendante du trijumeau au niveau bulbaire) est connue pour entraîner une analgésie faciale ipsilatérale. Mais cette opération ne modifie pas toutes les sensations et les réponses comportementales nociceptives des zones intra et péri-orales chez l'homme ou chez l'animal (*Vyklicky et coll., 1977; Young, 1982*). De nombreux arguments pour un rôle du Sp5O dans la nociception trigéminal ont également été apportés par d'autres études électrophysiologiques, anatomiques, comportementales et cliniques (*pour revue voir Dallel et coll., 1990 et 1999*).

La caractérisation du rôle joué par le Sp5O dans la nociception est l'un des pôles majeurs du Laboratoire de Physiologie Oro-Faciale. Ainsi, dans la continuité des travaux antérieurs chez le rat, il était nécessaire d'enrichir les données en faveur de l'implication nociceptive du noyau et ainsi mieux comprendre le rôle du Sp5O dans la transmission des informations nociceptives trigéminales.

Dans la recherche d'informations supplémentaires sur le rôle nociceptif du Sp5O, il était intéressant de vérifier si une intervention directe au niveau du Sp5O pouvait modifier les réponses comportementales liées à une stimulation nociceptive trigéminal. De plus, il restait à approfondir les propriétés des réponses électriques des neurones nociceptifs du Sp5O. C'est pourquoi nos travaux ont été conduits selon 2 axes principaux : approche comportementale et approche électrophysiologique.

L'approche comportementale a concerné 2 études portant sur les effets de microinjections intranucléaires de morphine et de lésions nucléaires excitotoxiques dans le noyau spinal du trijumeau (au niveau du Sp5O ou du Sp5C) sur les réponses comportementales à des stimuli nociceptifs appliqués dans la région orofaciale.

L'approche électrophysiologique a recouvert 3 études concernant la caractérisation des réponses électriques extracellulaires des neurones à convergence du Sp5O aux stimulations électriques et mécaniques de leurs champs récepteurs, ainsi que sur les effets de l'injection systémique de morphine ou d'un antagoniste des récepteurs N-Methyl-D-Aspartate (NMDA), le MK801, sur l'activité nociceptive de ces neurones.

Etudes Comportementales

INTRODUCTION.

Chez le rat, les réponses comportementales aux stimulations nociceptives de la région orofaciale peuvent être analysées en pratiquant deux tests de nociception.

Le premier test, dit « au formol », consiste en une injection sous-cutanée (50 µl) de formaldéhyde (0,55%) au niveau d'une région péri-orale, la lèvre supérieure du rat. La réponse comportementale observée est la réaction de grattage (avec les pattes antérieures ou postérieures) de la zone stimulée. La mesure de la réponse nociceptive est réalisée en quantifiant la durée (en secondes) des séquences de grattage (*Clavelou et coll., 1989*). Ce grattage s'effectue en deux phases : une première phase dite « précoce » pendant laquelle on observe un grattage relativement intense dans la plage des 3 minutes qui suivent l'injection de formol et une deuxième phase dite « tardive » pour laquelle le grattage est plus modéré mais sur une durée plus importante, entre la 12^{ème} et la 39^{ème} minute après injection.

Le deuxième test concerne la mesure du seuil (en µA) d'apparition des réponses motrices nociceptives à la stimulation électrique d'une région intra-orale, la pulpe dentaire. Les réponses observées sont le réflexe d'ouverture de la gueule (R.O.G) qui se manifeste lors d'une stimulation de faible intensité, la rotation de la tête vers le coté stimulé et le grattage de la région faciale injectée qui apparaissent pour des intensités plus élevées (*Rajaona et coll., 1986*).

Au cours de ces expérimentations, j'ai participé à l'encadrement des docteurs Marwan Saade, Rémi Cadet et Christian Dualé. Avec leur collaboration et celle du professeur Alain Woda, 3 articles internationaux ainsi que plusieurs communications à des congrès nationaux

ou internationaux ont été publiées.

MICROINJECTIONS INTRANUCLEAIRES DE MORPHINE

(Publications V et VI)

La première expérimentation relative aux microinjections intra-trigéminales d'un analgésique de référence, la morphine, a été réalisée avec le test nociceptif « au formol ».

Les microinjections intranucléaires de morphine ont été effectuées dans les 3 régions du noyau spinal du trijumeau qui possèdent une population de récepteurs aux opiacés et/ou de terminaisons enképhalinerigiques très importante au niveau du Sp5C et relativement faible au niveau des deux autres sous-noyaux (*Murakami et coll., 1987; Sar et coll., 1978; Atweh and Kuhar, 1977a et 1977b*).

Les résultats montraient une spécificité des effets liée au site d'injection. En effet, les injections effectuées à l'extérieur du Sp5O ou du Sp5C ainsi que celles réalisées dans le Sp5I et la zone de transition entre le Sp5O et le noyau principal, n'ont pas entraîné de modifications significatives de la réponse comportementale au formol. Seules les microinjections localisées dans le Sp5O ou le Sp5C ont provoqué une diminution significative des réponses nociceptives.

Les effets antinociceptifs observés après microinjection dans le Sp5O étaient dose-dépendants (25, 90 et 180 nmol/ μ l) et renversés par la naloxone. La diminution de la durée du grattage concernait aussi bien la phase précoce que la phase tardive.

Les microinjections dans le Sp5C ne modifiaient pas la durée de grattage lors de la phase précoce mais entraînaient une baisse significative et dose-dépendante de la réponse au cours de la phase tardive.

Si on compare les effets des microinjections dans les deux sous-noyaux, il ressort qu'au cours de la phase précoce, la morphine injectée dans le Sp5O est significativement plus efficace que lorsqu'elle est injectée dans le Sp5C. Il est à noter également que la morphine à 25 nmol/ μ l injectée dans le Sp5C provoque une diminution significative du grattage lors de la phase tardive alors que la même dose injectée dans le Sp5O est sans effet sur cette phase. Durant cette phase la comparaison entre les deux sous-noyaux ne montre pas de différence significative. Il est à noter que les effets des microinjections dans le Sp5C ont été probablement sous-estimés car d'après le marquage des sites d'injections, la morphine a sans doute atteint toutes les parties du Sp5O alors que seulement des parties du Sp5C semblent avoir été concernées par l'action de la morphine.

LESIONS NUCLEAIRES PAR L'ACIDE QUINOLINIQUE

(Publication IX).

Toujours dans le but de spécifier le rôle du Sp5O dans la nociception trigéminal, nous avons réalisé un travail d'exclusion fonctionnelle du sous-noyau oral par lésion excitotoxique à l'acide quinolinique. Cette substance était intéressante car, en fonction du volume et de la concentration utilisée (0.4 μ l à 60nmol/ μ l), elle permettait de réaliser des lésions très circonscrites au site d'injection (*Bouhassira et coll., 1993*) sans atteinte des structures voisines. Ainsi les microinjections d'acide quinolinique nous ont permis d'obtenir des lésions complètes et spécifiques du Sp5O. Les effets de ces lésions ont été observés au cours du test au formol et de celui de la stimulation électrique de la pulpe dentaire (2 groupes de rats différents).

Les résultats ont montré que par rapport aux témoins (injection de NaCl 0.9% dans le Sp5O), la durée de grattage en réponse au formol ne subissait pas de modification significative chez le rat lésé. Après lésion, les seuils des réponses comportementales à la stimulation électrique de la pulpe dentaire étaient augmentés mais seule la première réponse nociceptive, le R.O.G, montrait un seuil significativement plus élevé que le témoin.

Nous avons également pratiqué des microinjections d'acide quinolinique dans le Sp5C rostral et testé les effets des lésions sur le grattage lié au formol. Les deux phases précoce et tardive du grattage étaient significativement diminuées après lésion. Ce résultat constituait un contrôle positif.

Il est à noter que les lésions du Sp5C rostral étaient relativement partielles et qu'elles ne constituaient pas une exclusion complète du sous-noyau, comme c'était le cas pour les lésions du Sp5O. D'ailleurs la durée de grattage après lésion du Sp5C bien que diminuée montre qu'une réponse nociceptive au formol existe toujours.

L'étude des effets des lésions du Sp5C sur les réponses à la stimulation électrique de la pulpe dentaire n'a pas été réalisée car un travail équivalent (*Dallel et coll., 1989*) avait été réalisé en sectionnant au niveau de l'obex la racine descendante du trijumeau (tractotomie) ce qui excluait fonctionnellement le Sp5C de la transmission des messages nociceptifs trigéminaux (voir discussion ci-dessous).

DISCUSSION RELATIVE AUX ETUDES COMPORTEMENTALES

En premier lieu, les effets antinociceptifs après microinjections de morphine dans le

Sp5C étaient comparables à ceux obtenus lors de travaux précédents chez le rat (*Rosenfeld et coll., 1983*), chez le singe (*Oliveras et coll., 1986*) et chez le chat (*Andersen et coll., 1978*). Ce groupe de résultats constitue en fait un groupe "positif" qui confirme le rôle nociceptif du Sp5C et qui valide notre technique de microinjection de morphine.

Dans le cas des microinjections dans le Sp5O, les effets antinociceptifs de la morphine étaient de nature pharmacologique. En effet, les diminutions de durée de grattage n'étaient pas dues à un effet mécanique de l'injection puisque les microinjections de sérum physiologique montraient des temps de grattage similaires à ceux observés lors des études comportementales précédentes (*Clavelou et coll., 1995*). De plus les effets antinociceptifs étaient dépendants du site d'injection, de la dose et renversés par la naloxone. Lors de travaux antérieurs, Rosenfeld et coll., 1983, avaient montré un effet antinociceptif de la morphine injectée dans le Sp5O. Cependant le test nociceptif utilisé par ces auteurs était la mesure d'un seuil à partir d'une stimulation thermique de courte durée et de faible intensité (type phasique) alors que notre test impliquait une stimulation chimique intense et de longue durée (type tonique). Le Sp5O pouvait donc être impliqué dans la transmission de messages nociceptifs phasiques mais qu'en plus (à ce stade de nos travaux) il pouvait également avoir un rôle dans une nociception plus intense et plus durable.

De plus, nos résultats montraient que la microinjection de morphine dans le Sp5O altérait de façon plus importante la phase précoce que lorsqu'elle était injectée dans le Sp5C. Nous pouvions à partir de là suggérer une spécialisation différente du Sp5O et du Sp5C dans la transmission des messages nociceptifs. Le Sp5O serait préférentiellement impliqué dans la transmission des messages de faible durée alors que le Sp5C pourrait être la seule structure trigéminal impliqué dans la nociception durable. Cette hypothèse semble être appuyée par des travaux montrant que les neurones qui répondaient à l'application de formol périphérique de façon biphasique (2 phases d'activité électrophysiologique correspondant aux deux phases comportementales) étaient beaucoup plus nombreux dans le Sp5C que dans le Sp5O où de nombreuses cellules ne présentaient seulement que la première phase (*Raboisson et coll., 1995*). D'autres études ont également montré que la seconde phase du test au formol impliquait des processus cellulaires durables via l'activation entre autres des récepteurs NMDA par le glutamate (*Haley et coll., 1990*). La population de ces récepteurs était très dense dans le Sp5C alors qu'une faible densité était observée au niveau du Sp5O où nous retrouvions des récepteurs AMPA plutôt impliqués dans des phénomènes brefs (*Tallaksen-Greene et coll., 1992*). Les résultats des expériences de lésion excitotoxique nous ont conduit à affiner cette hypothèse de différence fonctionnelle entre les deux sous-noyaux.

L'exclusion anatomique du Sp5O ne modifiait significativement que le seuil d'apparition du R.O.G dans le test de stimulation pulpaire alors qu'elle ne provoquait aucun effet significatif sur la réponse nociceptive au formol. Cet effet antinociceptif sur le R.O.G peut être rapproché de ceux d'études antérieures montrant une altération des réactions nociceptives à la suite de la lésion du Sp5O. En effet les mesures concernaient les seuils de comportements souvent déclenchés par des stimulations de faible intensité et de courte durée appliquées au niveau oral ou péri-oral (*Broton et Rosenfeld, 1982; Pickoff-Matuk et coll., 1986; Young et Perryman, 1984*). Les résultats à la suite de la section de la racine descendante du trijumeau (tractotomie) qui entraîne une exclusion fonctionnelle du Sp5C (et laisse fonctionnelles des structures plus rostrales comme la Sp5O) montraient également la persistance chez l'homme d'une sensation de douleur déclenchée par des stimuli de courte durée et de faible intensité (voir pour revue *Dallel et coll., 1988*). De plus nos résultats semblent complémentaires de ceux obtenus au laboratoire par *Dallel et coll., 1989* qui observaient après tractotomie aucun effet sur le R.O.G mais une augmentation des seuils du grattage de la face et de la rotation de la tête (réactions à une nociception déclenchée par des intensités de stimulation plus importantes que le R.O.G). Enfin des travaux récents au laboratoire ont permis de montrer une abolition complète de la réponse nociceptive lors du test au formol après tractotomie (*Pajot et coll., soumis*). Ces derniers travaux étaient en accord avec les lésions partielles du Sp5C à l'aide de l'acide quinolinique qui n'entraînaient qu'une réduction partielle du comportement nociceptif au formol (voir ci-dessus).

En conclusion, nous pouvons suggérer que le Sp5O ne joue pas un rôle majeur (au contraire du Sp5C) dans la transmission des messages nociceptifs oro-faciaux d'intensité et de durée élevée mais serait plutôt impliqué (avec le Sp5C) dans des messages nociceptifs brefs et d'intensité faible en provenance des régions orale et péri-orale. Cette hypothèse fait également référence à des résultats montrant que le Sp5O ne reçoit pratiquement pas de terminaisons de fibres C qui en grande majorité atteignent le Sp5C (*Ambalavanar et Morris, 1992; Kobayashi et Matsumura, 1996*) et qu'en fait chez le rat les fibres transmettant directement les messages nociceptifs au Sp5O sont majoritairement de nature A δ et donc le support de messages nociceptifs de nature relativement brève et peu intense. Enfin cette hypothèse est confortée par le fait que chez le rat, les fibres afférentes majoritairement impliquées dans le R.O.G sont probablement de type A δ (*Dickenson et coll., 1981; Toda et coll., 1981*) alors que les réponses à longue latence (fibres C) que l'on peut observer lors de la stimulation pulpaire sont probablement dues à l'intensité utilisée et à la diffusion du courant hors de la pulpe vers le parodonte (*Rajaona et coll., 1986*). De plus la capsaïcine, utilisée comme substance lésant

spécifiquement les fibres C, n'a pas d'effet sur le R.O.G (*Tal, 1984*).

Cependant, une contradiction subsiste puisque dans une étude la microinjection de morphine dans le Sp5O provoque une diminution de la réponse au formol alors que dans une seconde étude la lésion de ce même noyau ne modifie pas cette réponse nociceptive. Les résultats des microinjections de morphine sont vraisemblablement de nature pharmacologique bien que les doses de 90 et 180 nmol/ μ l de morphine soient des quantités relativement très élevées par rapport à celles utilisées en général dans la littérature. Il demeure que le résultat de la morphine intra-Sp5O à 25nmol/ μ l suggère que ce noyau est impliqué dans les réponses nociceptives de la phase précoce. D'autre part, la microinjection intranucléaire de morphine dans le Sp5O a pu provoquer la mise en jeu de connections descendantes vers le Sp5C (*Nasution et Shigenaga, 1987; Dallel et coll., communication personnelle*). Ainsi elle a pu entraîner une inhibition des messages nociceptifs véhiculés par les fibres C via le Sp5C. Dans ce dernier cas, le Sp5O ne jouerait plus un rôle direct dans les messages de la phase précoce, comme semblent le souligner d'ailleurs les résultats récents du laboratoire montrant que la déafférentation du Sp5C entraîne une disparition complète des réponses nociceptives liées au formol (*Pajot et coll., soumis*).

L'explication du non-effet de la lésion sur la réponse au formol n'est pas aisée et aujourd'hui deux hypothèses peuvent être avancées. Le délai d'une semaine entre la microinjection d'acide quinolinique et le test a pu être suffisant pour qu'une plasticité se soit mise en place et qu'au final le Sp5C transmette seul les informations nociceptives relatives au formol. Ainsi les informations nociceptives du Sp5O feraient partie d'un système redondant dans la nociception trigéminale. La lésion du Sp5O a pu aussi interrompre des connections descendantes vers le Sp5C provoquant à ce niveau une réorganisation synaptique telle qu'une hypersensibilité des récepteurs (*Coggeshall et Carlton, 1997*) des neurones du Sp5C aux messages nociceptifs comme le formol. Cette réorganisation du Sp5C s'est peut-être aussi organisée autour d'un recrutement de synapses silencieuses (*Wall, 1988*).

Etudes Electrophysiologiques

INTRODUCTION

L'implication du Sp5O dans la transmission des messages nociceptifs trigéminaux a été appuyée par un nombre conséquent de données électrophysiologiques chez le chat, chez le singe (*voir pour revue Dallel et coll., 1988*) et plus récemment chez le rat où les activités de neurones nociceptifs spécifiques et de neurones à convergence (WDR) ont pu être enregistrées dans le Sp5O en réponse à des stimulations mécanique, thermique, électrique et chimique (*Hu, 1990; Dallel et coll., 1990; Hu et coll., 1992; Raboisson et coll., 1995*). Les neurones à convergence se différencient des neurones nociceptifs spécifiques par le fait qu'ils reçoivent en plus des informations nociceptives, des messages non-nociceptifs tels que le tact.

Cependant chez le rat, les réponses nociceptives du Sp5O n'ont pas été étudiées avec la même attention que pour les réponses du Sp5C (*voir pour revue Hu, 1990*). Pour apporter des données supplémentaires sur le rôle nociceptif du Sp5O chez le rat, nous avons examiné les réponses des neurones à convergence du Sp5O. Le choix des neurones à convergence a été fait en raison de leur prédominance dans le Sp5O et de leur rôle important dans la transmission de l'information sensori-discriminative (*Willis et Coggeshall, 1991*). Ces neurones présentent des caractéristiques classiques que nous nous sommes efforcés de démontrer au niveau Sp5O. Pour cela ; nos travaux ont porté sur les réponses de ces neurones aux stimulations électriques et mécaniques de leur champ récepteur. Le phénomène de « wind-up » et la sensibilité des réponses nociceptives aux contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulations nociceptives (CIDN) ont été également analysés. Nous avons aussi testé les effets de la morphine systémique sur l'activité nociceptive des neurones à convergence lors de stimulations électriques du champ récepteur. Le wind-up des neurones à convergence du Sp5O a été analysé lors d'un travail qui visait à montrer l'influence du récepteur NMDA dans ce phénomène comme c'est le cas dans la corne dorsale de la moelle.

Cette approche réalisée en collaboration avec Jean Louis Molat, le professeur Alain Woda et les docteurs Radhouane Dallel, Christian Dualé et Carlos Amilcar Parada a donné lieu à 3 publications internationales et à 8 communications à des congrès nationaux ou internationaux.

Enfin une dernière expérimentation terminée récemment nous a permis de mesurer les effets de l'application intrathécale de NMDA au niveau bulbaire sur l'activité nociceptive des

neurones à convergence du Sp5C. Ce travail réalisé en collaboration avec le professeur Barry J. Sessle de l'Université de Toronto (Canada) amorce les travaux futurs présentés dans les projets. Il a bénéficié du financement accordé par la Communauté Européenne (contrat BIO n°4.98.0076) obtenu par le Laboratoire de Physiologie Oro-Faciale (voir projets de recherche). Les résultats de ce travail (article n°11) ont été récemment soumis à la revue Neuroreport.

CARACTERISTIQUES DES NEURONES A CONVERGENCE DU SP5O (Publication X)

Les enregistrements extracellulaires unitaires ont été réalisés sur une population de 53 neurones à convergence localisés dans le Sp5O chez le rat anesthésié à l'halothane. Le champ récepteur de ces neurones était principalement localisé dans les régions orales et péri-orales. A la stimulation électrique percutanée à haute intensité, deux pics de réponses apparaissaient : un premier pic avec une latence ($4,3 \pm 0,3$ ms) et un seuil ($0,35 \pm 0,04$ mA) très faibles, et un deuxième avec une latence ($68,1 \pm 3,4$ ms) et un seuil ($7,3 \pm 0,5$ mA) plus importants.

Tout suggérait que les réponses à longues latences des neurones à convergence du Sp5O étaient véhiculées par les fibres de petit diamètre de type C. Des injections intracutanées de capsaïcine (0,1%) dans le champ récepteur produisait une réduction rapide et importante des réponses à longues latences sans effet majeur sur les réponses plus précoces. Dans la majorité des cas (73 %), les réponses à longues latences présentaient un phénomène de wind-up lors de stimulations électriques répétitives (0,66 Hz à 3 fois le seuil d'activation des fibres C). Ce wind-up se caractérisait par un accroissement du nombre des réponses à longues latences à chaque stimulation au fur et à mesure de leur succession. Les réponses évoquées par la mise en jeu des fibres C présentaient une relation linéaire entre l'intensité de la stimulation et l'importance de la réponse. Ce codage de l'intensité de la stimulation se retrouvait tant dans le cas d'une stimulation électrique (1 à 3 fois le seuil des C) que mécanique (5 à 50 g). Ces réponses à longues latences pouvaient être fortement diminuées (96 % d'inhibition) par la mise en jeu des CIDN via l'application d'un stimulus nociceptif au niveau d'une autre partie du corps (queue plongée dans un bain d'eau à 52°C).

SENSIBILITE A LA MORPHINE DES NEURONES A CONVERGENCE DU SP5O (Publication VII)

Afin de confirmer l'identité nociceptive des neurones à convergence enregistrés dans

le Sp5O, nous avons tester la sensibilité de ceux-ci à l'analgésique de référence, la morphine.

A la suite de l'injection intraveineuse (via la jugulaire) de morphine, les réponses C de 23 neurones à convergence du Sp5O évoquées par la stimulation électrique du champ récepteur (0.66Hz à 3 fois le seuil d'activation des fibres C) étaient déprimées de façon dose dépendante (3, 6 et 12 mg/kg) et cet effet inhibiteur était renversé par un antagoniste des opiacés, la naloxone (0.4 mg/kg). Les effets inhibiteurs de la morphine étaient observés à 5 minutes après injection et les réponses C étaient diminuées jusqu'à 64%, 54% et 19% de la valeur témoin pour des doses de 3, 6 et 12 mg/kg, respectivement.

EFFET DU MK801 SUR LES REPNSES NOCICEPTIVES DES NEURONES A CONVERGENCE DU SP5O

(Publication VIII)

Comme cela a été observé ci-dessus, la répétition à basse fréquence (0.66Hz) et à haute intensité (3 fois le seuil d'activation des fibres C) de la stimulation électrique du champ récepteur provoque sur les neurones à convergence une augmentation progressive du nombre de potentiels d'action évoqués par la mise en jeu des fibres C. Ce phénomène appelé « wind-up » par les anglo-saxons correspond à une sensibilisation centrale reposant sur la mise en jeu entre autres des récepteurs NMDA (*Davies et Lodge, 1987; Dickenson et Sullivan, 1987; Chapman et coll., 1994*). Au niveau du Sp5O la plupart des neurones à convergence présentait ce phénomène et afin de vérifier si le wind-up du Sp5O relevait de l'activation des récepteurs NMDA, nous avons testé la sensibilité des réponses C et du wind-up des neurones à convergence à un antagoniste NMDA non-compétitif, le MK801. Le wind-up était calculé comme la différence entre le nombre total de potentiels d'action à longues latences après 27 stimulations (réponses C) et le nombre de potentiels d'action de la réponse C à la première stimulation multiplié par 27 stimulations (input C).

L'injection intraveineuse de doses cumulées de MK801 (0.05 à 1 mg/kg) provoquait une baisse dose-dépendante des réponses C. Cet effet était maximum à 15 minutes après injection et nous pouvions observer un retour aux valeurs de départ à 80 minutes. Plus précisément, la baisse significative (50 % du témoin à 0.15 mg/kg) de la réponse nociceptive concernait spécifiquement le wind-up. En effet, alors qu'une baisse significative du wind-up était observée (jusqu'à 60 % du témoin), l'input C lui n'était pas significativement modifié par le MK801.

De plus, les stimulations électriques étant réalisées à 3 fois le seuil d'activation des

fibres C, la plupart des neurones enregistrés présentaient des post-décharges, c'est à dire des potentiels d'action survenant entre 150 et 1500 ms après la stimulation. Le nombre total de ces post-décharges étaient également diminué avec un effet significatif à 35 minutes après injection (0.15mg/kg).

EFFETS DE L'APPLICATION INTRATHECALE DE NMDA SUR L'ACTIVITE DES NEURONES A CONVERGENCE DU SP5C

(article soumis n°XI).

Parmi les nombreuses études concernant le rôle joué par les récepteurs NMDA dans les réponses nociceptives des neurones à convergence, certaines ont pu mettre en évidence leur implication fonctionnelle dans les phénomènes d'amplification, comme le wind-up, à la suite de l'application intrathécale de NMDA ou d'antagonistes NMDA au niveau de la corne dorsale de la moelle (*Dickenson et Sullivan, 1987, Chapman et coll., 1994, Sher et Mitchell, 1990*). Ces études montraient que les réponses nociceptives et plus particulièrement le wind-up des neurones à convergence spinaux étaient augmentés à la suite de l'activation de ces récepteurs. Au niveau trigéminal, nous savons que le Sp5C présente la même organisation morphologique et fonctionnelle que la corne dorsale de la moelle. Par opposition au Sp5O, la surface du Sp5C est accessible au niveau bulbaire pour une application intrathécale et de plus il possède une densité de récepteurs NMDA supérieure à celle du Sp5O. Dans une première expérimentation, nous avons donc voulu vérifier la sensibilité des neurones à convergence du Sp5C au NMDA et voir s'ils réagissaient comme ceux de la moelle.

Nos résultats ont montré que le NMDA pouvait affecter différemment les neurones à convergence du Sp5C selon que ceux-ci étaient localisés dans les couches superficielles ou dans les couches profondes du noyau. En effet, après application intrathécale de NMDA (0.1 µg, 50 µl), les réponses nociceptives C des neurones à convergence enregistrées au niveau des couches superficielles du Sp5C (principalement couches II et III) étaient en grande majorité augmentées alors que celles des neurones de la couche profonde V étaient significativement diminuées. Cet effet inhibiteur paradoxal du NMDA était renversé par l'application intrathécale de MK801. Il est à noter que les cellules dont l'activité nociceptive était diminuée par le NMDA présentaient un wind-up plus important que celles dont l'activité était augmentée.

DISCUSSION RELATIVE AUX ETUDES ELECTROPHYSIOLOGIQUES.

Les caractéristiques électrophysiologiques des réponses nociceptives des neurones à convergence sont conformes aux données issues d'enregistrements réalisés précédemment au niveau du Sp5O (*Dallel et coll., 1990; Raboisson et coll., 1995*). Les champs récepteurs de ces neurones étaient également localisés au niveau des aires intra-orales et péri-orales principalement. Les réponses électrophysiologiques présentaient une composante à longue latence attribuée à l'activation des fibres amyéliniques C, très impliquées dans la transmission périphérique des messages nociceptifs. Le rôle des fibres C dans ces réponses à longue latence s'appuie sur différentes données :

- Les longues latences et l'évaluation de la distance entre la stimulation et le site d'enregistrement (environ 50 mm) permettent d'envisager une vitesse de conduction comprise entre 0.5 et 1 m/s pour les fibres concernées. Cette vitesse de conduction est compatible avec les fibres C (*Gasser et Erlanger, 1927*).
- La réponse tardive peut être spécifiquement diminuée par la capsaïcine périphérique qui bloque préférentiellement les fibres C amyéliniques (*Holzer, 1991*). Cet effet est comparable à celui obtenu au niveau de la corne dorsale de la moelle (*Dickenson et coll., 1990*).
- Ces réponses peuvent également être diminuées par la morphine comme cela est le cas au niveau des neurones des couches profondes de la corne dorsale de la moelle (*Le Bars et coll., 1979*).
- Comme les neurones à convergence des couches profondes de la corne dorsale de la moelle (*Davies et Lodge, 1987*), les neurones à convergence du Sp5O présentent le phénomène de wind-up, qui dépend de l'activation des récepteurs NMDA. A la basse fréquence de stimulation utilisée (0.66 Hz) seules les fibres C présentaient ce phénomène (*Mendell, 1966*).

En résumé, toutes ces données confirment que les activités à longue latence observées lors des enregistrements des neurones du Sp5O sont bien dues au recrutement de fibre C par la stimulation électrique du champ récepteur neuronal.

Nous avons évoqué plus haut le fait que les terminaisons des fibres C parviennent presque exclusivement au niveau des couches superficielles du Sp5C. L'absence ou la faible densité des terminaisons de fibres C au niveau du Sp5O peut également être rapprochée des très faibles quantités de substance P, un neurotransmetteur libéré par les fibres C, retrouvée dans le Sp5O (*Rhoades et coll., 1988; Sugimoto et coll., 1997*). De plus, l'application électrophorétique de substance P n'a pas d'effet sur les neurones du Sp5O alors qu'elle excite

ceux du Sp5C (*Henry et coll., 1980*). La question se posait alors de savoir comment les neurones du Sp5O étaient activés par les fibres C. L'idée selon laquelle les réponses C parviennent au Sp5O indirectement via le Sp5C a alors été proposée. Deux résultats supportent cette hypothèse : d'une part les latences des réponses C du Sp5O sont en moyenne plus importantes que celles observées dans le Sp5C (*Bouhassira et coll., 1987; Villanueva et coll., 1986*), et d'autre part la microinjection de morphine dans le Sp5C produit une inhibition de la réponse C évoquée dans le Sp5O (*Dallel et coll., 1998*). A priori 3 circuits peuvent être proposés : **a)** les neurones du Sp5O pourraient recevoir les activités C via des dendrites qui s'étendraient jusqu'au Sp5C ; **b)** la substance gélatineuse de Rolando (couche II) du Sp5C pourrait contacter, via un interneurone ascendant, le Sp5O et transmettre ainsi les activités C ; **c)** les neurones des couches profondes du Sp5C qui sont à l'origine de voies intra-trigéminales ascendantes vers le Sp5O (*Panneton et coll., 1994*) pourraient transmettre ces activités C directement via leur dendrite dorsal qui pénètre dans la couche II du Sp5C ou indirectement via un interneurone de la couche II.

En résumé, les neurones à convergence du Sp5O présentent des réponses nociceptives dues à l'activation des fibres C qui cheminent en grande majorité par le Sp5C.

Il est intéressant de noter que pour une même durée de stimulation (2 ms), les réponses C évoquées dans le Sp5O ou le Sp5C ont des seuils d'activation (6-8 mA) supérieurs à ceux enregistrés dans la corne dorsale de la moelle (3-4 mA) (*Le Bars et coll., 1979; Bouhassira et coll., 1988*). Cette différence peut s'expliquer par la proportion de fibres A et C dans le nerf trijumeau. En effet, le nerf trijumeau est constitué d'une population de fibres C moins importante que pour les nerfs spinaux (environ 50% contre 80%, (*Young, 1977*)). Autrement dit, Il y a plus de fibres de gros diamètre dans le nerf trijumeau que dans les nerfs spinaux. Comme il existe au niveau central un équilibre entre les messages véhiculés par les fibres myélinisées de gros diamètre et ceux des fibres amyéliniques, une stimulation non-nociceptive, activant les fibres de gros diamètre, exerce une inhibition sur la transmission des messages nociceptifs véhiculés par les fibres de petit diamètre (*Willis et Coggeshall, 1991*). Si l'intensité de la stimulation est augmentée jusqu'à une certaine valeur seuil, le message nociceptif cesse d'être inhibé et est transmis vers les voies ascendantes. On peut suggérer que plus la population de fibres de gros diamètre est importante plus le barrage des messages nociceptifs est performant, ce qui pourrait expliquer le seuil d'activation élevé des fibres C du complexe sensitif du trijumeau.

Récemment, à l'aide du phaséolus-vulgaris, un marqueur spécifique du transport

axonal antérograde, l'immunocytochimie a montré que des neurones du Sp5O possédaient des projections axonales vers des structures thalamiques comme le noyau ventro-postero-médian (*Dallel et coll., 1997*). Les enregistrements électrophysiologiques indiquent en outre que les neurones à convergence du Sp5O sont capables de coder l'intensité des stimulations électriques ou mécaniques et également la durée de la stimulation (*Publication X*). Bien qu'il reste à montrer que les projections thalamiques du Sp5O sont capables de transmettre l'information nociceptive, tout cela, suggère que la neurophysiologie du Sp5O peut comprendre une fonction sensori-discriminative dans la nociception trigéminal.

En conclusion les caractéristiques électrophysiologiques des neurones à convergence du Sp5O présentées ci-dessus sont similaires à celles des neurones à convergence des couches profondes du Sp5C ou de la corne dorsale de la moelle.

Au cours de la dernière expérimentation, l'application intrathécale de NMDA a entraîné des effets différents sur l'activité nociceptive C des neurones à convergence du Sp5C. Une augmentation de cette activité était enregistrée très majoritairement au niveau des neurones des couches II et III, alors qu'une diminution des réponses était enregistrée exclusivement dans la couche V. L'effet inhibiteur du NMDA est paradoxal. Il est sans doute de nature pharmacologique car il était renversé par le MK801. Cet effet peut être expliqué par des mécanismes segmentaires et/ou supraspinaux.

Au niveau spinal, l'application intrathécale de NMDA provoque des effets facilitateur aussi bien au niveau des neurones des couches superficielles qu'au niveau des neurones des couches profondes (*Sher et Mitchell, 1990; Chapman et coll., 1994*). Des travaux antérieurs avaient également montré après application intrathécale des effets différents selon le lieu d'enregistrement dans la corne dorsale de la moelle. En effet, à la suite d'applications intrathécales de AP5 (antagoniste NMDA) ou de morphine (*Dickenson et Sullivan, 1986, 1990*) une augmentation de l'activité avait pu être enregistrée au niveau de cellules de la substance gélatineuse alors que l'activité des cellules des couches profondes était diminuée. L'effet excitateur de l'antagoniste AP5 peut donc paraître en contradiction avec celui également excitateur observé au niveau des couches superficielles avec l'agoniste NMDA (*Sher et Mitchell, 1990*). Selon Dickenson et Sullivan l'effet excitateur de l'AP5, enregistré sur des neurones des couches gélatineuses intermédiaires, serait dû à une désinhibition par blocage d'interneurones inhibiteurs de la substance gélatineuse. On peut suggérer que, selon le type d'interneurone ou le type de couche enregistrés, l'activation des récepteurs NMDA peut produire des effets opposés. Dans le cas du Sp5C, le NMDA pourrait se fixer sur des

récepteurs situés au niveau d'interneurones inhibiteurs (par exemple GABAergiques) des couches superficielles (*Todd et McKenzie, 1989; Aimar et coll., 1998; Nagy et coll., 1994*), ce qui provoquerait la baisse d'activité nociceptive des neurones de la couche V (*voir Sessle, 1987, Willis et Coggeshall, 1991*).

L'activation par le NMDA de structures supraspinales est également envisageable puisque lors des applications intrathécales le volume utilisé peut permettre une diffusion de NMDA vers des structures supraspinales du tronc cérébral comme le noyau raphé magnus ou le locus coeruleus. Des effets comportementaux d'hyperalgie et d'analgésie ont été observés après application intrathécale de NMDA au niveau spinal. L'effet analgésique paradoxal du NMDA était supprimé après blocage pharmacologique des contrôles descendants sérotoninergiques (noyaux du raphé) et noradrénergiques (locus coeruleus) (*Kolhekar et coll., 1993; Raigorodsky et Urca, 1987*). Les récepteurs à la sérotonine et à la noradrénaline étant majoritairement localisés dans les couches superficielles (*Coggeshall et Carlton, 1997*), l'action descendante inhibitrice sur les neurones profonds pourrait se faire via l'activation d'interneurones ou de systèmes inhibiteurs propre à cette zone du Sp5C. On peut aussi proposer que la mise en jeu de différents types ou sous-type de récepteurs, en particulier sérotoninergiques, dont la diversité est grande, peut entraîner des effets soit facilitateurs soit inhibiteurs (*Coggeshall et Carlton, 1997*).

Une dernière explication possible de cet effet inhibiteur, paradoxal du NMDA réside dans l'ampleur de la réponse nociceptive C aux 30 stimulations observée avant injection. Les enregistrements témoins montraient au niveau des neurones des couches superficielles une réponse très faible alors qu'au niveau des couches profondes les cellules présentaient une réponse forte. Après NMDA, la réponse faible et la réponse forte étaient respectivement augmentée et diminuée. Un résultat similaire a été obtenu lors de l'application de carragénine (substance inflammatoire algogène) dans le champ récepteur des neurones à convergence (*Stanfa et coll., 1992*). Les cellules qui présentaient au départ un wind-up faible étaient excitées alors que celles qui présentaient un wind-up fort étaient inhibées. Les auteurs suggéraient qu'une activation excessive des récepteurs NMDA pouvait conduire à un phénomène d'auto-inhibition pour lutter contre un dommage cellulaire. A un degré moindre, on peut envisager un pareil phénomène pour lutter contre un excès de nociception. En effet, si le wind-up consécutif à 30 stimulations est observé, on remarque que l'amplification de la réponse C atteint progressivement un plateau. Ce plateau pourrait être le résultat de la mise en jeu de contrôles inhibiteurs susceptibles de limiter la quantité de messages nociceptifs. La mise en route des contrôles inhibiteurs serait proportionnelle à la quantité de nociception et

donc aux nombre de récepteurs NMDA mis en jeu. Au cours de notre étude, l'ajout de NMDA intrathécal lors d'un wind-up déjà important a pu provoquer une activation des contrôles inhibiteurs et donc une diminution de la réponse. Lors d'un faible wind-up, les contrôles inhibiteurs étant faiblement activés, le NMDA intrathécal aurait induit une amplification supplémentaire de la réponse.

Conclusion générale

Ces travaux apportent des données supplémentaires en faveur de l'implication du Sp5O dans la nociception trigéminal chez le rat. Les données issues de l'approche comportementale tendent à conférer à ce noyau de relais un rôle dans une douleur trigéminal transitoire et peu intense. Les résultats des travaux électrophysiologiques font ressortir que les neurones à convergence de ce noyau possèdent toutes les caractéristiques classiques de ce type de cellule et sont donc à même de coder les principales qualités sensori-discriminatives des stimuli nociceptifs.

Les activités nociceptives C enregistrées dans le Sp5O sont, cependant, dépendantes de l'activité des neurones du Sp5C. Il semble donc que le Sp5C puisse exercer une influence importante sur au moins une partie des messages nociceptifs atteignant le Sp5O. Le rôle nociceptif du Sp5O ne pourra pas être totalement compris si les mécanismes neurophysiologiques qui sous-tendent cette influence ne sont pas parfaitement connus.

Projets de recherche.

Les résultats des injections systémiques de morphine ou de MK801 nous ont conduit à rechercher quels étaient les sites possibles d'action de ces molécules.

Le Sp5C constitue une structure équipée pour jouer un rôle important dans la modulation des messages nociceptifs du Sp5O. En effet, il possède une organisation lamellaire avec une substance gélatineuse de Rolando (couche II). Au sein de cette couche superficielle, il existe des populations d'interneurones pouvant jouer un rôle essentiel dans la modulation des messages nociceptifs trigéminaux des couches profondes (*Sessle, 1987, Willis et Coggeshall, 1991*). Cette zone possède également la densité de récepteurs opioïdes ou NMDA la plus importante du noyau spinal du trijumeau (*Atweh et Kuhar, 1977a, 1977b ; Petralia et coll., 1994*). De plus, comme nous l'avons vu, le Sp5O reçoit des influences ascendantes de la part du Sp5C (*Panneton et coll., 1994*). Enfin, la grande majorité des terminaisons des fibres C parviennent dans les couches superficielles du Sp5C. Récemment, on a pu montrer que la microinjection de morphine dans les couches superficielles du Sp5C pouvaient diminuer voir abolir les réponses nociceptives C dans le Sp5O alors que les microinjections directement dans le Sp5O étaient sans effet sur les neurones (*Dallel et coll., 1998*). Ainsi le Sp5C s'avère être une zone clef dans la modulation des messages nociceptifs du Sp5O.

La technique de microinjection intranucléaire dans le noyau spinal du trijumeau présente un avantage qui est lié à la morphologie de cette structure. En effet, le Sp5O est distant du Sp5C de plusieurs millimètres (*Paxinos et Watson, 1986*). Il est donc possible de pratiquer des microinjections dans le Sp5C avec un volume (0.2 à 0.5 μ l) suffisant pour influencer une grande partie de la structure sans possible diffusion vers le Sp5O. Ce genre de protocole est difficile à mettre en œuvre au niveau de la corne dorsale de la moelle ou du Sp5C. En effet, si on veut étudier l'influence modulatrice de la couche II sur les neurones à convergence de la couche V, il apparaît impossible d'injecter de tels volumes dans les couches superficielles sans éviter une diffusion vers les couches profondes. D'autre part, notre analyse électrophysiologique a fait apparaître que les activités nociceptives enregistrées au niveau du Sp5O présentaient de nombreuses similitudes avec les mêmes activités équivalentes

enregistrées dans les couches profondes (couche V) du Sp5C ou de la moelle. La modulation des réponses nociceptives du Sp5O par les couches superficielles du Sp5C constitue donc un excellent modèle des relations entre couches superficielles et profondes de la corne dorsale de la moelle épinière

Sur la base des résultats montrant l'effet inhibiteur du MK801 sur les réponses nociceptives des neurones à convergence du Sp5O (*Publication VIII*), il sera possible avec la même préparation de rechercher si les récepteurs NMDA de la couche II du Sp5C peuvent être impliqués dans la genèse et/ou l'amplification des réponses C des neurones du Sp5O. L'évolution des réponses nociceptives des neurones à convergence du Sp5O sera analysée après des injections dans les couches superficielles du Sp5C de NMDA ou des antagonistes MK801 et AP5. Afin de confirmer la nature pharmacologique des effets, certaines conditions expérimentales devront être remplies. D'une part les effets des injections de solvant (NaCl 0.9%) ou d'un énantiomère inactif ne devront pas modifier les réponses nociceptives. D'autre part les effets observés devront être dose-dépendants et l'application des antagonistes MK801 ou AP5 doit être capable de renverser l'effet du NMDA. Pour renverser l'effet du NMDA, le MK801 pourra être administré par voie intraveineuse ou intranucléaire au niveau du Sp5C. Dans ce dernier cas, les microinjections de MK801 pourront être associées à celles de NMDA grâce à une micropipette triple-canaux. L'antagoniste compétitif AP5 ne sera administré que par microinjection intranucléaire car il ne passe pas la barrière hémato-encéphalique.

L'existence d'un mécanisme local d'amplification des réponses C n'est pas cependant à exclure. En effet le Sp5O est pourvu de récepteurs NMDA selon une densité qualifiée de moyenne (*Petralia et coll., 1994*). Afin de vérifier si le mécanisme existe, il faudra enregistrer les neurones à convergence du Sp5O et pratiquer dans le noyau les microinjections de NMDA et/ou d'antagonistes. Techniquement le protocole sera réalisé à l'aide d'une micropipette de verre collée à celle de l'enregistrement et dont la pointe sera positionnée à 150 μm en moyenne au-dessus. La microinjection sera effectuée par un système de pulsation sous air comprimé relié à la micropipette, qui pourra expulser des petits volumes de l'ordre de 2 nl minimum. De plus, pour pouvoir renverser de façon intranucléaire un éventuel effet NMDA, il sera utilisé un système à 3 micropipettes (une pour l'enregistrement et 2 pour les microinjections de l'agoniste et l'antagoniste) collées et reliées à un système de pulsation sous air comprimé doté de 3 électrovannes.

Enfin, en réglant la distance entre les pointes d'enregistrement et d'injection des micropipettes collées, nous pouvons envisager d'injecter un petit volume (2 nl) au niveau des couches superficielles du Sp5C pendant l'enregistrement des neurones de la couche V de ce

même noyau. Il faudra cependant tester si le petit volume injecté n'a pas une sphère de diffusion suffisamment grande pour atteindre les couches profondes. Si tel est le cas, cette technique permettra d'étudier effectivement l'influence des couches superficielles sur l'activité nociceptives des neurones à convergence des couches profondes.

Dans le Sp5O les neurones de la zone dorsomédiane ont des champs récepteurs plutôt intra-oraux et mandibulaire alors que la zone ventrolatérale possède des neurones à champs maxillaires et/ou ophtalmiques. Le Sp5C possède la même organisation dorso-ventrale mais constitue une structure anatomiquement plus allongée que le Sp5O. La partie rostrale présente en effet des neurones aux champs récepteurs intra-oraux et péri-oraux comme ceux du Sp5O alors que les parties plus caudales ont des neurones à champs plus faciaux. De plus le Sp5C constitue une structure fonctionnellement moins homogène que le Sp5O. En effet, une étude récente a montré que les neurones des zones rostrales du Sp5C étaient inhibés par la morphine alors que ceux des zones caudales étaient facilités (**Meng et coll., 1998**). Les auteurs suggèrent que les zones rostrales sont impliquées dans l'aspect sensori-discriminateur de la nociception trigéminal et que les zones plus caudales contribuent au recrutement de contrôles descendants supraspinaux. L'ensemble de ces données conduit à penser que le contrôle du Sp5C sur la nociception du Sp5O doit être différent selon les zones du Sp5C considérées. Ainsi, par la technique de microinjection, il sera possible de vérifier par quelle zone du Sp5C sont modulés les neurones de la partie dorso-médiane ou ventro-latérale du Sp5O. Enfin, les microinjections dans les zones rostrales ou caudales du Sp5C permettront de tester si les activités nociceptives des neurones du Sp5O sont modulées de la même façon par ces deux zones.

Les systèmes neurochimiques impliqués dans la modulation des réponses nociceptives C du Sp5O par les couches superficielles du Sp5C seront également explorés. Comme dans la corne dorsale de la moelle, les couches superficielles du Sp5C possèdent des systèmes d'interneurones inhibiteurs (**Coggeshall et Carlton, 1997**) pouvant être le support de mécanismes de modulation segmentaire des messages nociceptifs. Divers arguments suggèrent que les interneurones GABAergiques et glycinergique jouent un rôle important comme neurotransmetteurs de la modulation des messages nociceptifs dans la corne dorsale de la moelle (voir **Willis et Coggeshall, 1991 ; Dikenson et coll., 1997**). Le GABA et la glycine ainsi que leurs récepteurs sont très représentés dans la substance gélatineuse de Rolando (**Palacios et coll., 1981 ; Basbaum, 1988 ; Todd et McKenzie, 1989 ; Todd, 1990**). Ils peuvent exercer une action inhibitrice sur l'activité des neurones de la corne dorsale de la moelle comme ceux des couches II ou V (**Willis et Coggeshall, 1991**). Des microinjections

d'agonistes et d'antagonistes de ces substances seront donc pratiquées afin de préciser l'influence des systèmes GABA et Glycine du Sp5C sur les réponses nociceptives des neurones à convergence du Sp5O. De la même façon, il sera possible d'évaluer l'influence respective des récepteurs GABA-A et GABA-B du Sp5C (*voir Dickenson et coll., 1997*) sur les réponses du Sp5O.

Tous ces travaux seront en partie financés par le contrat de recherche de la Communauté Européenne (BIO n° 4 98 0076) obtenu par le Laboratoire de Physiologie Oro-Faciale du professeur A. Woda et ceci en collaboration avec les équipes des professeurs K. Hole (University of Bergen, Norvège), D. Lima (University of Porto, Portugal), O. Berge (Astra Pain, Suède) et du docteur E. Brodin (Karolinska Institute, Suède).

Bibliographie

- Aimar, P., Pasti, L., Carmignoto, G., and Merighi, A. Nitric oxide-producing islet cells modulate the release of sensory neuropeptides in the rat substantia gelatinosa. *J.Neurosci.* 18:10375-10388, 1998.
- Ambalavanar, R. and Morris, R. The distribution of binding by isolectin I-B4 from *Griffonia simplicifolia* in the trigeminal ganglion and brainstem trigeminal nuclei in the rat. *Neuroscience* 47:421-429, 1992.
- Andersen, R.K., Lund, J.P., and Puil, E. Enkephalin and substance P effects related to trigeminal pain. *Can.J Physiol.Pharmacol* 56:216-222, 1978.
- Atweh, S.F. and Kuhar, M.J. Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. II. The brain stem. *Brain Res.* 129:1-12, 1977a.
- Atweh, S.F. and Kuhar, M.J. Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain.I.Spinal cord and lower medulla. *Brain Res.* 124:53-67, 1977b.
- Basbaum, A.I. Distribution of glycine receptor immunoreactivity in the spinal cord of the rat. *J. Comp. Neurol.* 278 :330-336, 1988
- Bouhassira, D., Bing, Z., and Le Bars, D. Studies of brain structures involved in diffuse noxious inhibitory controls in the rat: The rostral ventromedial medulla. *J.Physiol.(Lond.)* 463:667-687, 1993.
- Bouhassira, D., Le Bars, D., and Villanueva, L. Heterotopic activation of A delta and C fibres triggers inhibition of trigeminal and spinal convergent neurones in the rat. *J.Physiol.(Lond.)* 389:301-317, 1987.
- Bouhassira, D., Villanueva, L., and Le Bars, D. Intracerebroventricular morphine decreases descending inhibitions acting on lumbar dorsal horn neuronal activities related to pain in the rat. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 247:332-342, 1988.
- Broton, J.G. and Rosenfeld, J.P. Rostral trigeminal projections signal perioral facial pain. *Brain Res.* 243:395-400, 1982.
- Chapman, V., Dickenson, A.H., and Tjolsen, A. Bi-directional effects of intrathecal NMDA and substance P on rat dorsal horn neuronal responses. *Neurosci.Lett.* 178:90-94, 1994.
- Clavelou, P., Dallel, R., Orliaguet, T., Woda, A., and Raboisson, P. The orofacial formalin test in rats: effects of different formalin concentrations. *Pain* 62:295-301, 1995.
- Clavelou, P., Pajot, J., Dallel, R., and Raboisson, P. Application of the formalin test to the study of orofacial pain in the rat. *Neurosci.Lett.* 103:349-353, 1989.
- Coggeshall, R.E. and Carlton, S.M. Receptor localization in the mammalian dorsal horn and primary afferent neurons. *Brain Res.Rev.* 24:28-66, 1997.
- Dallel, R., Clavelou, P., and Woda, A. Effects of tractotomy on nociceptive reactions induced by tooth pulp stimulation in the rat. *Exp.Neurol.* 106:78-84, 1989.
- Dallel, R., De Chazeron, I., Sierralta, F., and Raboisson, P. Diencephalic projections of the rat spinal trigeminal nucleus oralis studied with the PHA-1 method. *Society for Neuroscience* 23:154 1997.(Abstract)
- Dallel, R., Duale, C., Luccarini, P., and Molat, J.L. Stimulus-function, wind-up and modulation by diffuse

- noxious inhibitory controls of responses of convergent neurons of the spinal trigeminal nucleus oralis. *Eur.J.Neurosci.* 11:31-40, 1999.
- Dallel, R., Duale, C., and Molat, J.L. Morphine administered in the substantia gelatinosa of the spinal trigeminal nucleus caudalis inhibits nociceptive activities in the spinal trigeminal nucleus oralis. *J.Neurosci.* 18:3529-3536, 1998.
- Dallel, R., Raboisson, P., Auroy, P., and Woda, A. The rostral part of the trigeminal sensory complex is involved in orofacial nociception. *Brain Res.* 448:7-19, 1988.
- Dallel, R., Raboisson, P., Woda, A., and Sessle, B.J. Properties of nociceptive and non-nociceptive neurons in trigeminal subnucleus oralis of the rat. *Brain Res.* 521:95-106, 1990
- Davies, S.N. and Lodge, D. Evidence for involvement of N-methylaspartate receptors in 'wind- up' of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. *Brain Res.* 424:402-406, 1987
- Dickenson, A.H., Ashwood, N., Sullivan, A.F., James, I., and Dray, A. Antinociception produced by capsaicin: Spinal or peripheral mechanism. *Eur.J.Pharmacol.* 187:225-233, 1990.
- Dickenson, A.H., Chapman, V. and Green, G.M. The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *Gen. Pharmac.* 28 : 633-638, 1997.
- Dickenson, A.H., Hellon, R.F., and Woolf, C.J. Tooth pulp input to the spinal trigeminal nucleus : a comparison of inhibitions following segmental and raphe magnus stimulation. *Brain Res.* 214:73-87, 1981.
- Dickenson, A.H. and Sullivan, A.F. Electrophysiological studies on the effects of intrathecal morphine on nociceptive neurones in the rat dorsal horn. *Pain*, 24 : 211-222, 1986.
- Dickenson, A.H. and Sullivan, A.F. Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation. *Neuropharmacology* 26 n°8:1235-1238, 1987.
- Dickenson, A.H. and Sullivan, A.F. Differential effects of excitatory amino acid antagonists on dorsal horn nociceptive neurones in the rat. *Brain Res.*, 506 : 31-39 , 1990.
- Gasser, H.S. and Erlanger, J. The role played by the sizes of the constituent fibers of a nerve trunk in determining the form of its action potential wave. *Am.J.Physiol.* 80:522-547, 1927.
- Haley, J.E., Sullivan, A.F., and Dickenson, A.H. Evidence for spinal N-methyl-D-aspartate receptor involvement in prolonged chemical nociception in the rat. *Brain Res.* 518:218-226, 1990.
- Henry, J.L., Sessle, B.J., Lucier, G.E., and Hu, J.W. Effects of substance P on nociceptive and non-nociceptive trigeminal brain stem neurons. *Pain* 8:33-45, 1980.
- Holzer, P. Capsaicin: Cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacol.Rev.* 43:143-201, 1991.
- Hu, J.W. Response properties of nociceptive and non-nociceptive neurons in the rat's trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) related to cutaneous and deep craniofacial afferent stimulation and modulation by diffuse noxious inhibitory controls. *Pain* 41:331-345, 1990.
- Hu, J.W., Sessle, B.J., Raboisson, P., Dallel, R., and Woda, A. Stimulation of craniofacial muscle afferents induces prolonged facilitatory effects in trigeminal nociceptive brain-stem neurones. *Pain* 48:53-60, 1992.
- Kobayashi, Y. and Matsumura, G. Central projections of primary afferent fibers from the rat trigeminal nerve labeled with isolectin B4-HRP. *Neurosci.Lett.* 217:89-92, 1996.

- Kolhekar, R., Meller, S.T., and Gebhart, G.F. Characterization of the role of spinal *N*-methyl-D-aspartate receptors in thermal nociception in the rat. *Neuroscience* 57:385-395, 1993.
- Le Bars, D., Rivot, J.P., Guilbaud, G., Men trety, D., and Besson, J.-M. The depressive effect of morphine on the C fibre response of dorsal horn neurones in the spinal rat pretreated or not by pCPA. *Brain Res.* 176:337-353, 1979.
- Mendell, L.M. Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Exp.Neurol.* 16:316-332, 1966.
- Meng, I.D., Hu, J.W., and Bereiter, D.A. Differential effects of morphine on corneal-responsive neurons in rostral versus caudal regions of spinal trigeminal nucleus in the rat. *J Neurophysiol.* 79:2593-2602, 1998.
- Murakami, S., Okamura, H., Yanaihara, C., Yanaihara, N., and Ibata, Y. Immunocytochemical distribution of met-enkephalin-Arg6-Gly7-Leu8 in the rat lower brainstem. *J.Comp.Neurol.* 261:193-208, 1987.
- Nagy, I., Woolf, C.J., Dray, A., and Urban, L. Cobalt accumulation in neurons expressing ionotropic excitatory amino acid receptors in young rat spinal cord: Morphology and distribution. *J.Comp.Neurol.* 344:321-335, 1994.
- Nasution, I.D. and Shigenaga, Y. Ascending and descending internuclear projections within the trigeminal sensory nuclear complex. *Brain Res.* 425:234-247, 1987.
- Oliveras, J.-L., Maixner, W., Dubner, R., Bushnell, G., Duncan, D., and Bates, R. Dorsal horn opiate administration attenuates the perceived intensity of noxious heat stimulation in behaving monkey. *Brain Res.* 371:368-371, 1986.
- Pajot, J, Pelissier, T., Sierralta, F., Raboisson, P and Dallel R. Differential effects of trigeminal tractotomy on Adelta- and C-fiber-mediated oral nociceptive responses (submitted)
- Palacios, J.M., Wamsley, J.K. and Kuhar, M.J. High affinity GABA receptors-autoradiographic localization. *Brain Res.* 222 : 285-307, 1981.
- Panneton, W.M., Johnson, S.N., and Christensen, N.D. Trigeminal projections to the peribrachial region in the muskrat. *Neuroscience* 58:605-625, 1994.
- Paxinos, G. and Watson, C. The rat brain in stereotaxic coordinates. New York: Academic Press, 1986.
- Petralia, R.S., Yokotani, N., and Wenthold, R.J. Light and electron microscope distribution of the NMDA receptor subunit NMDAR1 in the rat nervous system using a selective anti-peptide antibody. *J.Neurosci.* 14 (2):667-696, 1994.
- Pickoff-Matuk, J.F., Rosenfeld, J.P., and Broton, J.G. Lesions of the mid-spinal trigeminal complex are effective in producing perioral thermal hypoalgesia. *Brain Res.* 382:291-298, 1986.
- Raboisson, P., Dallel, R., Clavelou, P., Sessle, B.J., and Woda, A. Effects of subcutaneous formalin on the activity of trigeminal brain stem nociceptive neurones in the rat. *J.Neurophysiol.* 73:496-505, 1995.
- Raigorodsky, G. and Urca, G. Intrathecal *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) activates both nociceptive and antinociceptive systems. *Brain Res* 422:158-162, 1987.
- Rajaona, J., Dallel, R., and Woda, A. Is electrical stimulation of the rat incisor an appropriate experimental nociceptive stimulus ? *Exp.Neurol.* 93:291-299, 1986.
- Rhoades, R.W., Chiaia, N.L., Hess, P.R., and Miller, M.W. Effect of neonatal infraorbital nerve transection on substance P- and leucine enkephalin-like immunoreactivities in trigeminal subnucleus caudalis of the rat. *J.Neurosci.* 8:2234-2247, 1988.

- Rosenfeld, J.P., Pickrel, C., and Broton, J.G. Analgesia for orofacial nociception produced by morphine microinjection into the spinal trigeminal complex. *Pain* 15:145-155, 1983.
- Sar, M., Stumpf, W.E., Miller, R.J., Chang, K.J., and Cuatrecasas, P. Immunohistochemical localization of Enkephalin in rat brain and spinal cord. *J.Comp.Neurol.* 182:17-38, 1978.
- Sessle, B.J. The neurobiology of facial and dental pain: present knowledge, future directions. *J.Dent.Res.* 66:962-981, 1987.
- Sessle, B.J. Mechanisms of trigeminal and occipital pain. *Pain reviews* 3:91-116, 1996.
- Sher, G.D. and Mitchell, D. Intrathecal N-methyl-D-aspartate induces hyperexcitability in rat dorsal horn convergent neurones. *Neurosci.Lett.* 119:199-202, 1990.
- Stanfa, L.C., Sullivan, A.F., and Dickenson, A.H. Alterations in neuronal excitability and the potency of spinal mu, delta and kappa opioids after carrageenan-induced inflammation. *Pain* 50:345-354, 1992.
- Sugimoto, T., Fujiyoshi, Y., Xiao, C., He, Y.F., and Ichikawa, H. Central projection of calcitonin gene-related peptide (CGRP)- and substance P (SP)-immunoreactive trigeminal primary neurons in the rat. *J.Comp.Neurol.* 378:425-442, 1997.
- Tal, M. The threshold for eliciting the jaw opening reflex in rats is not increased by neonatal capsaicin. *Behav.Brain Res.* 13:197-200, 1984.
- Tallaksen-Greene, S.J., Young, A.B., Penney, J.B., and Beitz, A.J. Excitatory amino acid binding sites in the trigeminal principal sensory and spinal trigeminal nuclei of the rat. *Neurosci.Lett.* 141:79-83, 1992.
- Toda, K., Iriki, A., and Tanaka, H. Jaw opening reflex affected by electroacupuncture in rat. *Neurosci.Lett.* 25:161-166, 1981.
- Todd, A.J. An electron microscope study of glycine-like immunoreactivity in laminae I-III of the spinal dorsal horn of the rat. *Neuroscience* 29 : 387-394, 1990
- Todd, A.J. and McKenzie, J. GABA-immunoreactive neurons in the dorsal horn of the rat spinal cord. *Neuroscience* 31:799-806, 1989.
- Villanueva, L., Peschanski, M., Calvino, B., and Le Bars, D. Ascending pathways in the spinal cord involved in triggering of diffuse noxious inhibitory controls in the rat. *J.Neurophysiol.* 55:34-55, 1986.
- Vyklicky, L., Keller, O., Jastreboff, P., Vyklicky, L., Jr., and Butkhuzi, S.M. Spinal trigeminal tractotomy and nociceptive reactions evoked by tooth pulp stimulation in the cat. *J.Physiol.(Paris)* 73:379-386, 1977.
- Wall, P.D. Recruitment of ineffective synapses after injury. In: *Advances in neurology.*, edited by S.G. Waxman. New York: Raven Press, 1988, p. 387-400.
- Willis, W.D. and Coggeshall, R.E. Sensory mechanisms of the spinal cord. In: *Sensory mechanisms of the spinal cord*, Anonymous New York and London: Plenum Press, 1991,
- Young, R.F. Fiber spectrum of the trigeminal sensory root of frog, cat and man determined by electronmicroscopy. In: *Pain in the trigeminal region.*, edited by D.J. Anderson and B. Matthews. New York: Elsevier, 1977, p. 137-147.
- Young, R.F. Effect of trigeminal tractotomy on dental sensation in humans. *J.Neurosurg.* 56:812-818, 1982.
- Young, R.F. and Perryman, K.M. Pathways for orofacial pain sensation in the trigeminal brain- stem nuclear complex of the Macaque monkey. *J.Neurosurg.* 61:563-568, 1984.

Implication du sous noyau oral du trijumeau dans la nociception orofaciale chez le rat

Philippe LUCCARINI (*UFR Odontologie, Université d'Auvergne*)

Résumé

Les messages nociceptifs des aires orofaciales sont transmis par le nerf trijumeau principalement vers le sous noyau caudal du trijumeau (Sp5C). Cependant des travaux récents ont pu montrer chez le rat qu'une partie plus rostrale, le sous noyau oral (Sp5O), participait également à la nociception trigéminal. Nos travaux s'articulent autour de deux approches expérimentales dont les résultats sont autant de données supplémentaires en faveur de l'implication du Sp5O dans la nociception trigéminal chez le rat.

Les données issues de l'approche comportementale tendent à conférer à ce noyau de relais un rôle dans une douleur trigéminal transitoire et peu intense. En effets, après lésion excitotoxique du Sp5O, les réponses comportementales à l'injection sous-cutanée de formol dans la lèvre supérieure ne sont pas significativement modifiées. Par contre, lors de la stimulation électrique de la pulpe, le seuil d'apparition du réflexe d'ouverture de la gueule (ROG) est significativement augmenté après lésion du Sp5O. Dans le cas de la lésion du Sp5C, le seuil du ROG n'est pas altéré alors que les réponses nociceptives du test au formol sont presque abolies.

Les résultats des travaux électrophysiologiques font ressortir que les neurones à convergence de ce noyau possèdent toutes les caractéristiques classiques de ce type de cellule et sont donc à même de coder les principales qualités sensori-discriminatives des stimuli nociceptifs. Ils présentent en effet des réponses à longues latences dues au recrutement de fibres C par la stimulation électrique du champ récepteur. Ces réponses sont inhibées par l'injection systémique de morphine ou par un antagoniste NMDA, le MK801, mais aussi par l'application périphérique de capsaïcine. Les neurones à convergence du Sp5O sont capables de coder l'intensité de la stimulation électrique ou mécanique et leur activité est inhibée par les contrôles descendants inhibiteurs diffus de la nociception. Enfin, la stimulation électrique du champ récepteur répétée à basse fréquence entraîne un accroissement du nombre de réponses à longue latence qui traduit un phénomène de sensibilisation centrale (wind-up) dépendant de l'activation des récepteurs NMDA. Les activités nociceptives C enregistrées dans le Sp5O sont, cependant, dépendantes de l'activité des neurones du Sp5C.

Il semble donc que le Sp5C puisse exercer une influence importante sur au moins une partie des messages nociceptifs atteignant le Sp5O. Le rôle nociceptif du Sp5O ne pourra pas être totalement compris si les mécanismes neurophysiologiques qui sous-tendent cette influence ne sont pas parfaitement connus.