



**HAL**  
open science

# Le wind-up des neurones nociceptifs trigéminaux dépend de l'activation des récepteurs NK1 situés dans le sous-noyau caudal

Jerome Coste, Daniel L Voisin, Philippe Luccarini, Maryse Chalus,  
Radhouane Dallel

## ► To cite this version:

Jerome Coste, Daniel L Voisin, Philippe Luccarini, Maryse Chalus, Radhouane Dallel. Le wind-up des neurones nociceptifs trigéminaux dépend de l'activation des récepteurs NK1 situés dans le sous-noyau caudal. 6ème Colloque de la Société des Neurosciences, May 2003, Rouen, France. hal-01871916

**HAL Id: hal-01871916**

**<https://uca.hal.science/hal-01871916>**

Submitted on 19 Sep 2018

**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.

# Le wind-up des neurones nociceptifs trigéminaux dépend de l'activation des récepteurs NK1 situés dans le sous-noyau caudal.

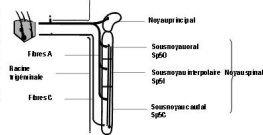
J. Coste, D. L. Voisin, P. Luccarini, M. Chalus et R. Dallel.

H-20

INSERM EMI 0216 Neurobiologie de la douleur trigéminal, Clermont Ferrand.

## INTRODUCTION

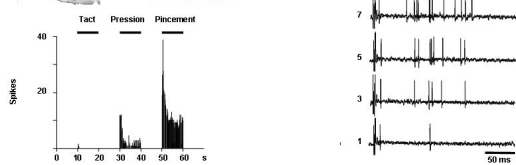
Le wind-up, augmentation progressive de la décharge des neurones nociceptifs lors de la stimulation répétitive des fibres C, est considéré comme un modèle simple de sensibilisation centrale. Le rôle et la localisation des récepteurs NK1 à la substance P dans le wind-up des neurones nociceptifs du sous-noyau oral (Sp5O) du complexe sensitif trigéminal du tronc cérébral a été étudié chez le rat.



## METHODES

**Électrophysiologie:** des rats Sprague-Dawley (280-300 g) sont anesthésiés (halothane 0,6%; 2R N2O-1R O2) et curarisés. Des enregistrements électrophysiologiques extracellulaires de neurones nociceptifs du Sp5O sont obtenus en réponse à un train de stimulation électrique (0,5 Hz; 2 msec; 15 stim; 1 à 3 fois le seuil de stimulation des fibres C). Tous ces neurones répondent à la stimulation électrique percutanée répétée de leur champ récepteur par un phénomène de wind-up. Les effets de l'administration intraveineuse de l'antagoniste des récepteurs NK1 (SR140333; 12 et 100µg/kg) ainsi que la microinjection de substance P (120 ng) ou de SR140333 (0,2 µg) dans le sous noyau caudal (Sp5C) du complexe sensitif trigéminal sont étudiés. Les sites d'injection et d'enregistrement sont marqués au bleu de Pontamine. Les rats sont anesthésiés profondément (pentobarbital) et perfusés (paraformaldéhyde 6%). Le tronc cérébral est prélevé puis coupé à 100 µm. **Tracage rétrograde et immunocytochimie:** les rats sont anesthésiés (chloral hydrate; 400mg/kg intra péritonéale) et placés dans un cadre stéréotaxique. Le traceur rétrograde fluorescent Fluorogold est injecté par iontophorèse dans le Sp5O (courant positif; 5 µA; 10-15 min). Après une semaine, les rats injectés sont sacrifiés (pentobarbital) et perfusés par voie transcardiaque: solution de sérum physiologique hépariné puis paraformaldéhyde 4%, acide picrique 0,8% dans un tampon phosphate. Des coupes coronales de 40 µm du tronc cérébral et de la moelle cervicale haute sont effectuées et incubées en présence de l'anticorps primaire anti-NK1 (1/5000; 48h) avant révélation par un anticorps secondaire marqué au Cy3 (1/600; 2h). Quelques rats ont reçu une injection de formol (100µL à 6%) dans la lèvre supérieure deux heures avant d'être sacrifiés et perfusés.

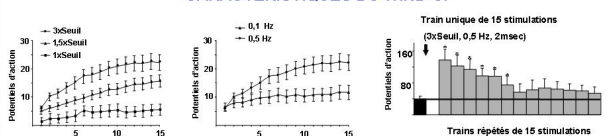
## CARACTERISTIQUES DES NEURONES NOCICEPTIFS DU Sp5O



Réponse à des stimulations mécaniques d'intensité croissante.

Wind-up consécutif à une stimulation électrique répétitive (0,66Hz; 2 msec; 3x seuil; stimulations 1, 3, 5, 7 et 9 représentées).

## CARACTERISTIQUES DU WIND-UP



Le wind-up dépend de l'intensité de stimulation.

Le wind-up dépend de la fréquence de stimulation.

Le wind-up induit une sensibilisation à court terme des neurones du Sp5O.

## L'ACTIVATION DES RECEPTEURS NK1 CONTRIBUE AU WIND-UP DES NEURONES DU Sp5O

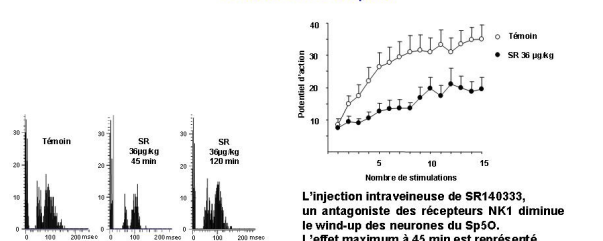


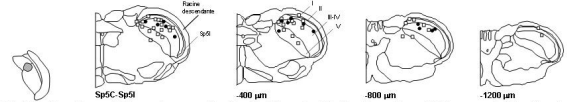
Illustration du déroulé temporel des effets d'une injection intraveineuse de SR140333 sur un neurone du Sp5O.

L'injection intraveineuse de SR140333, un antagoniste des récepteurs NK1 diminue le wind-up des neurones du Sp5O. L'effet maximum à 45 min est représenté.

L'effet inhibiteur du SR 140333 iv est dose dépendant. 2/3 des neurones sont affectés par le SR140333.

## IMMUNOLocalISATION DES RECEPTEURS NK1 DANS LE COMPLEXE SENSITIF TRIGEMINAL

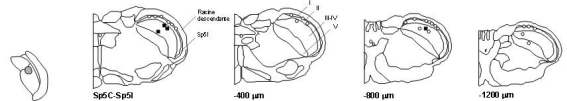
## UNE POPULATION D'INTERNEURONES QUI CONNECTENT LE Sp5C AU Sp5O EXPRIME LE RECEPTEUR NK1



Distribution des cellules qui connectent le Sp5C au Sp5O et qui expriment (■) ou non (□) le récepteur NK1 à 4 niveaux du Sp5C chez un rat représentatif. En bas à gauche, site d'injection (Sp5O).

Images numériques illustrant des exemples de neurones du Sp5C: A. marqués par le traceur rétrograde B. immunopositifs pour le récepteur NK1 C. doublement marqués.

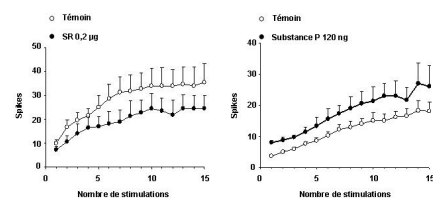
## INTERNALISATION DES RECEPTEURS NK1 DANS LES INTERNEURONES CONNECTANT LE Sp5C AU Sp5O A LA SUITE D'UNE STIMULATION NOCICEPTIVE



Distribution des neurones internalisant le récepteur NK1 en réponse à une injection de formol dans la lèvre supérieure à 4 niveaux du Sp5C chez un rat représentatif. Cellules projetant (■) ou non (□) sur le Sp5O. En bas à gauche, site d'injection (Sp5O).

Images numériques montrant des exemples de neurones du Sp5C: A. internalisant les récepteurs NK1 suite à une injection de formol dans la lèvre supérieure B. d'un même neurone marqué par le traceur rétrograde et qui internalise le récepteur NK1.

## MODULATION DU WIND-UP DES NEURONES NOCICEPTIFS DU Sp5O PAR ACTIVATION DES RECEPTEURS NK1 SITUÉS DANS LE Sp5C



La microinjection de SR140333 dans le Sp5O diminue le wind-up des neurones du Sp5O. L'effet maximum à 25 min est représenté (0,66Hz; 2 msec; 3x seuil).

La microinjection de substance P dans Sp5C augmente la réponse C des neurones du Sp5O. L'effet maximum à 3 min est représenté (0,66Hz; 2 msec; 1,2x seuil).

## CONCLUSIONS

L'activation des récepteurs NK1 contribue au wind-up des neurones nociceptifs du Sp5O via des interneurones exprimant NK1 localisés dans le Sp5C.

Remerciements  
Travaux effectués avec le soutien de la Direction Générale de l'Armement (n°01.34.012.00470.75.01) et l'institut UPSA de la douleur.