

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

THESE

**Présentée à l'Université d'Auvergne
Pour obtenir le grade de**

DOCTEUR D'UNIVERSITE

Spécialité : Neurosciences

**Présentée et soutenue publiquement le 19 décembre 2006
par**

Jérôme COSTE

**ETUDE DE LA FONCTION ET DES MECANISMES DU WIND-UP DES NEURONES
NOCICEPTIFS TRIGEMINAUX CHEZ LE RAT: ROLE DES RECEPTEURS NMDA
ET DES RECEPTEURS NK1**

Directeur de thèse : Professeur Philippe LUCCARINI

JURY

**Monsieur le Professeur Yves BOUCHER, Rapporteur
Monsieur le Professeur Radhouane DALLEL
Monsieur le Professeur Claude DUBRAY
Monsieur le Professeur Marc LANDRY, Rapporteur
Monsieur le Professeur Philippe LUCCARINI, Directeur de thèse**

Jérôme COSTE – “ Etude de la fonction et des mécanismes du wind-up des neurones nociceptifs trigéminaux chez le rat: rôle des récepteurs NMDA et des récepteurs NK1”

18 fig, 2 ill, 138 p-(Thèse: Université; Spécialité Neurosciences – Auvergne - Clermont-Ferrand I ; 2006) - N° 2006CLF1D038

Résumé : Le wind-up est une augmentation progressive, fréquence dépendante, de la réponse d'un neurone lors de l'application répétitive de stimuli électriques nociceptifs identiques sur un même territoire. Ce phénomène est essentiellement exprimé par les neurones WDR de la moelle comme du trijumeau. Il dépend en partie de l'activation des récepteurs NMDA et NK1. Il est apparenté chez l'homme à la sommation temporelle et a des conséquences sur la perception de la douleur. Sa signification fonctionnelle n'est pas encore clairement établie.

Chez le rat anesthésié et au sein du complexe sensitif du trijumeau, l'objectif de ce travail est : 1) d'analyser les caractéristiques et la fonction du wind-up des neurones WDR trigéminaux, 2) d'identifier les réseaux neuronaux sous tendant le wind-up et 3) d'établir le rôle des rNMDA et des rNK1 dans le wind-up. Nous avons adopté une approche électrophysiologique lors d'enregistrements extracellulaires au sein du Sp5O associés à des micro-injections dans le Sp5C. De plus, une approche neuroanatomique a permis d'identifier des réseaux d'interneurones véhiculant le message depuis le Sp5C vers le Sp5O.

1) le wind-up des neurones WDR du Sp5O dépend de l'intensité de la stimulation nociceptive et permet d'améliorer les capacités de codage de stimuli nociceptifs de courte durée. Par ailleurs, nous montrons que le wind-up entraîne une modification transitoire (environ 2min) de l'excitabilité des neurones WDR. Cette modification d'excitabilité générée par le wind-up est responsable uniquement de la facilitation des réponses évoquées par la mise en jeu des fibres C. Nous suggérons que l'augmentation de l'excitabilité centrale générée par le wind-up et la sensibilisation centrale sont des phénomènes différents. 2) le wind-up dépend de l'activation des rNMDA locaux alors qu'il est soumis à une inhibition via les rNMDA situés dans les couches superficielles du Sp5C. Le modèle trigéminale permet donc de montrer que, dès l'étage segmentaire, il existe un ajustement permanent de l'amplification du message douloureux. 3) enfin, le développement du wind-up dépend également de l'activation des rNK1 situés sur des interneurones localisés dans la couche III du Sp5C.

En conclusion, il apparaît que le wind-up est un phénomène segmentaire permettant le codage de stimulations nociceptives de courte durée et sous tendu à la mise en jeu de voies polysynaptiques rNK1 et rNMDA dépendantes.

Abstract : Wind-up is a frequency-dependent increase of neuronal response during electrical repetitive noxious stimulation of receptive field. This phenomenon is generally expressed in spinal and trigeminal WDR neurons. It partially depends on the activation of NMDA and NK1 receptors. In human, wind-up is related with the temporal summation and has consequences on the perception of pain. Its functional significance is not yet clearly established.

In sensory trigeminal complex of anesthetized rat, we aim at: 1) analysing the characteristics and function of the wind-up of trigeminal WDR neurons. 2) identifying the neural networks underlying the wind-up and 3) establishing the role of rNMDA and rNK1 in this phenomenon. We use an electrophysiological approach with extracellular recordings in the Sp5O associated with microinjections in the Sp5C. Moreover a neuroanatomical study allowed identifying networks of interneurons conveying the message since the Sp5C towards the Sp5O.

1) the wind-up of WDR neurons of the Sp5O depends on the intensity of noxious stimulation and makes it possible to improve the coding capacities of short duration noxious stimuli. In addition, we show that wind-up involves a transitory modification (approximately 2min duration) of the WDR neurons excitability. The modification of excitability generated by the wind-up is responsible only for the facilitation responses evoked by C fibres. We suggest that the increase in the central excitability generated by the wind-up and central sensitization are different phenomena. 2) wind-up depends on the activation of the local rNMDA whereas it is submitted to an inhibition mediated by the rNMDA located in the superficial layers of the Sp5C. The trigeminal model enables to show that, even at the segmentary level, there is a permanent adjustment of the amplification of the painful message. 3) finally, the development of the wind-up also depends on the activation of the rNK1 located on interneurons localised of the lamina III of the Sp5C.

To conclude, it appears that wind-up is a segmentary phenomenon allowing the coding of short duration noxious stimulations and triggered by rNK1 and rNMDA polysynaptic ways.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : NEUROSCIENCES

MOTS - CLES : wind-up, douleur, nociception, complexe sensitif du trijumeau (CST), neurones à convergence WDR, rNK1, rNMDA, électrophysiologie, neuroanatomie, rat

KEY - WORDS : wind-up, pain, nociception, sensory trigeminal complex , WDR neurons , rNK1, rNMDA, electrophysiology, neuroanatomy, rat

JURY :

Président : M. le Pr Radhouane DALLEL
 Rapporteurs : M. le Pr Yves BOUCHER
 M. le Pr Marc LANDRY
 Assesseurs: M. le Pr Claude DUBRAY
 M. le Pr Philippe LUCCARINI

ADRESSE DE L'AUTEUR :