



La douleur

Régulation de la nociception

Carine Bécamel

carine.becamel@igf.cnrs.fr

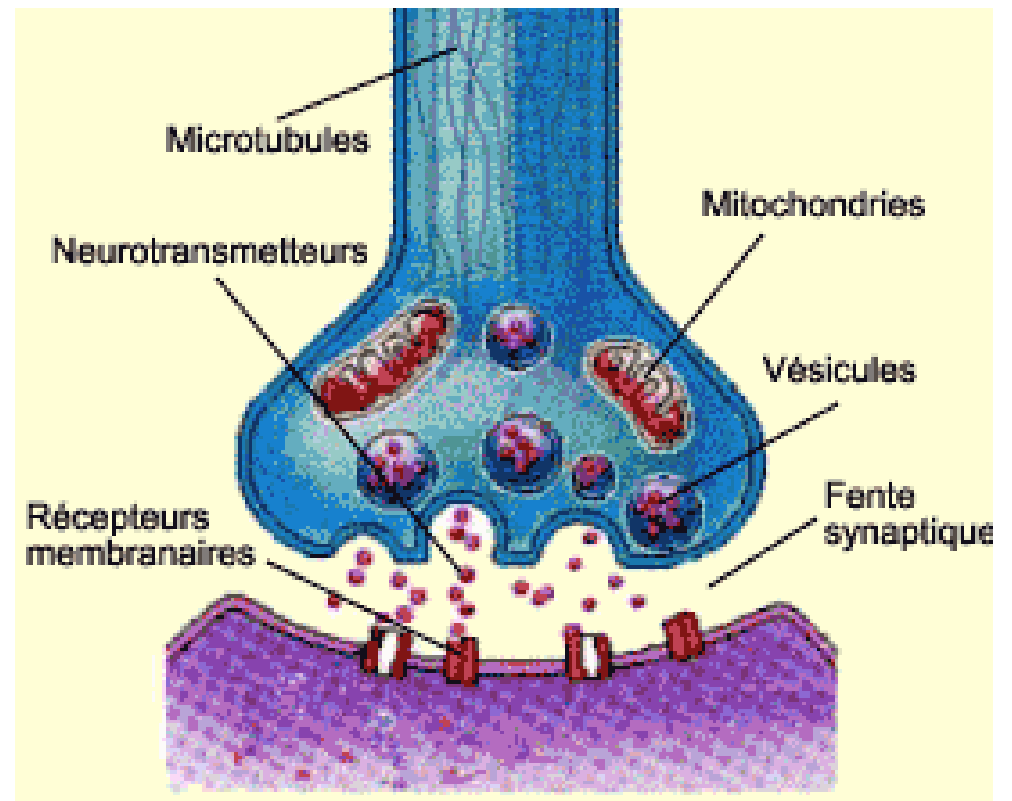
04 67 14 29 83

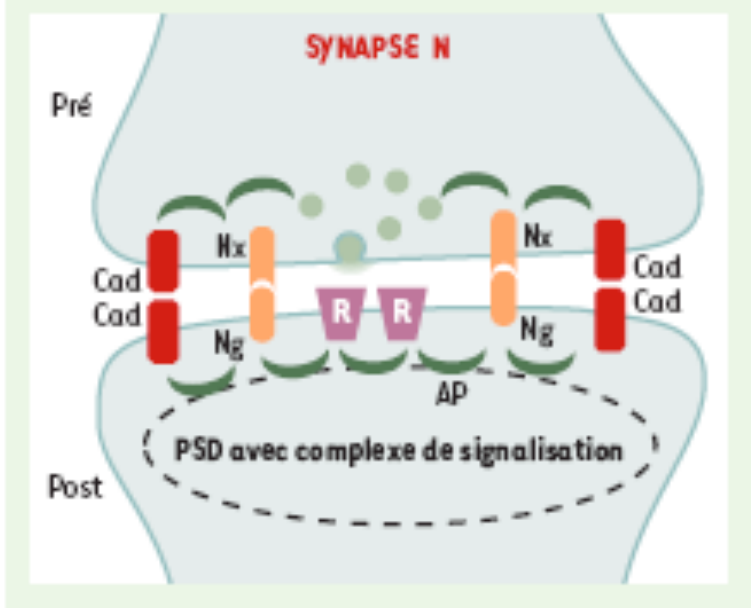
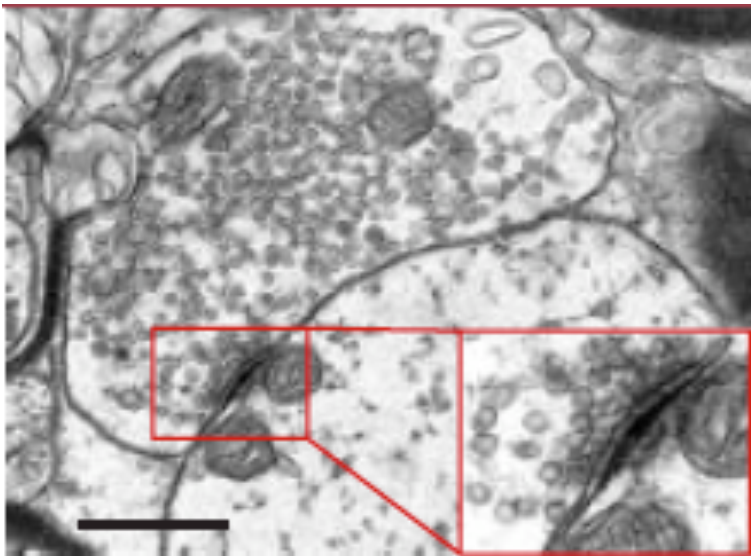
TRANSMISSION SYNAPTIQUE

Morphologie

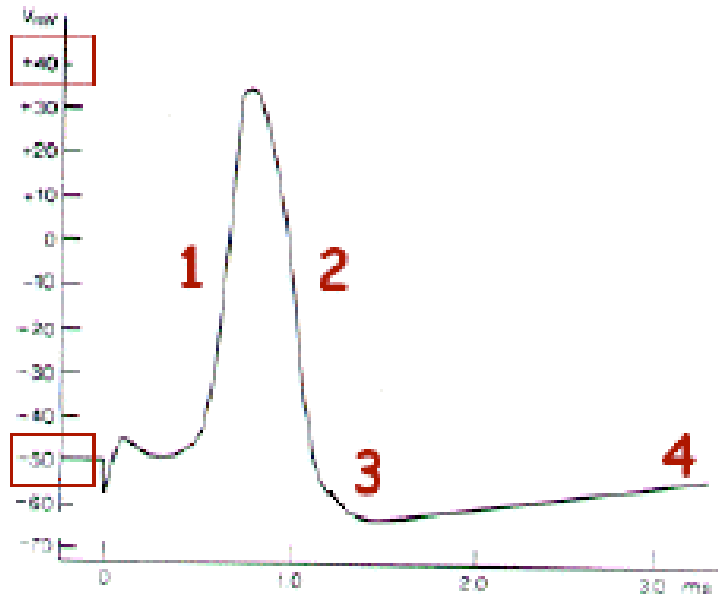
La synapse est constituée de trois parties :

- l'élément présynaptique,
- l'élément postsynaptique
- la fente synaptique





Le potentiel d'action



- La stimulation en un point de la membrane d'un élément excitable, entraînant une **dépolarisation membranaire** suffisante (**valeur seuil**), provoque l'apparition d'un potentiel d'action (PA).

- Ce PA est une inversion brutale et transitoire du potentiel de membrane, qui obéit à la **loi du tout ou rien** et **se propage sans atténuation**, de manière autonome, tout au long de la membrane de l'élément excité.

--> Les potentiels d'action codent l'information en fréquence.

Libération de neurotransmetteurs

- Le changement de polarité de membrane provoqué par l'arrivée d'un **potentiel d'action (PA)** au niveau d'une synapse déclenche l'ouverture de **canaux calcium membranaires dépendants du voltage**.

- L'augmentation de la concentration en **calcium intracellulaire** qui en résulte provoque la fusion de la membrane vésiculaire avec la membrane plasmique et la libération des neuromédiateurs. Ce phénomène s'appelle **l'exocytose**.

Libération de neurotransmetteurs

Trois mécanismes peuvent arrêter l'exocytose et donc faire cesser la libération de neurotransmetteur dans la fente synaptique :

- l'ouverture de canaux potassium, qui ramènent le potentiel de membrane à sa valeur d'origine et inhibent ainsi les canaux dépendants du voltage

- des pompes calciques, situées sur le réticulum et la mitochondrie, qui captent les ions calcium entrés dans la cellule, ce qui fait cesser le signal calcique

- disparition des vésicule synaptiques chargées en neurotransmetteur capable de fusionner avec la membrane (épuiement).

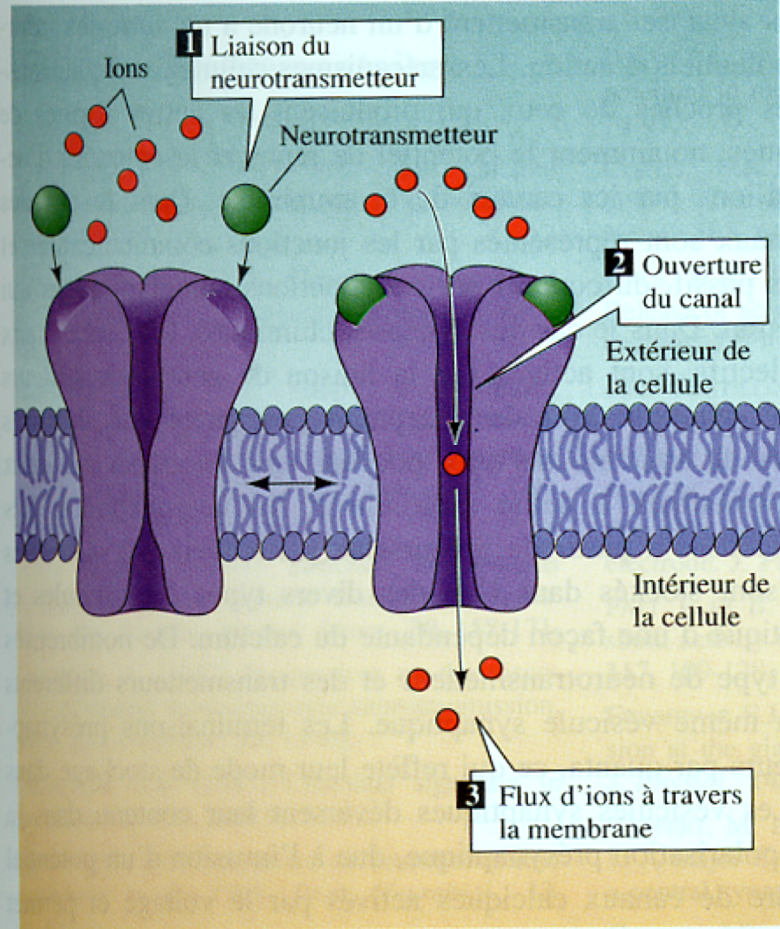
Diffusion des neurotransmetteurs dans la fente synaptique

Les neurotransmetteurs libérés dans la fente synaptique atteignent la membrane postsynaptique par simple diffusion. Avec le délai nécessaire pour provoquer l'exocytose, c'est l'étape qui nécessite le plus de temps dans la transmission synaptique

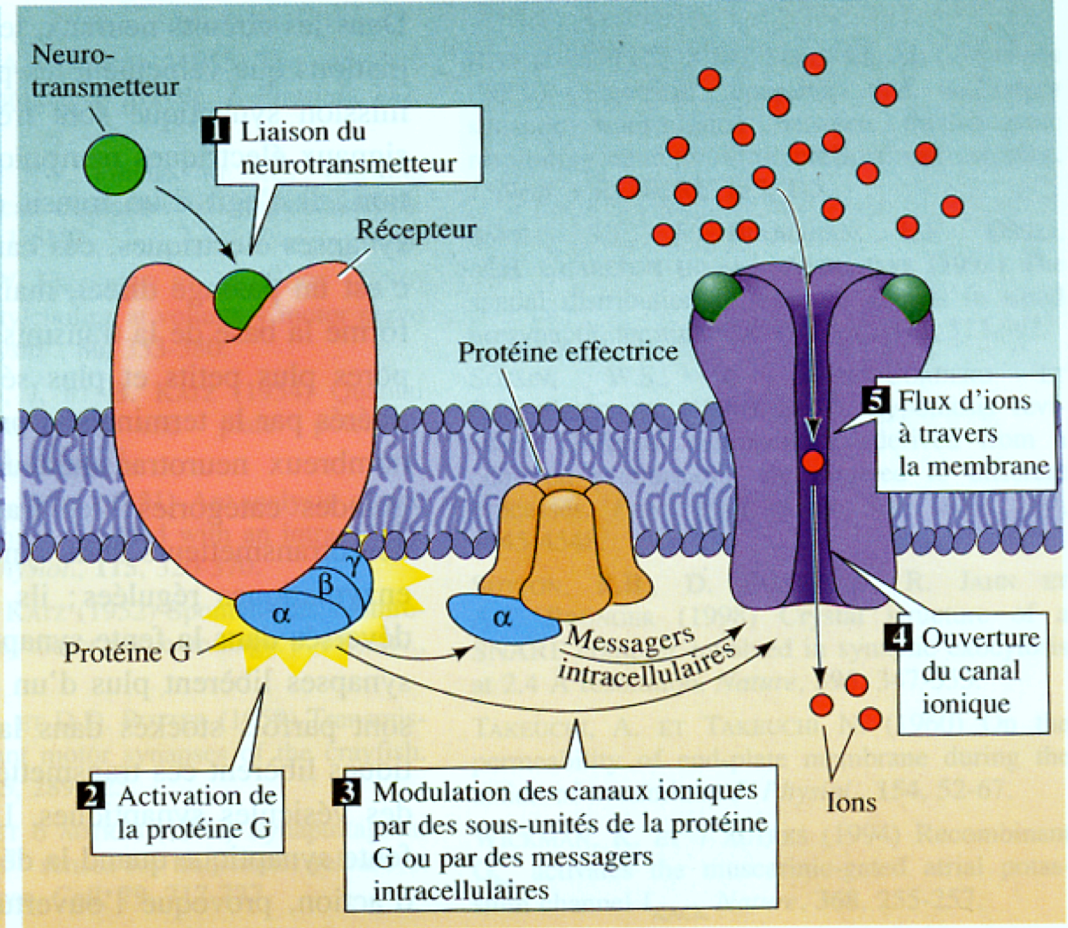
Activation des récepteurs membranaires

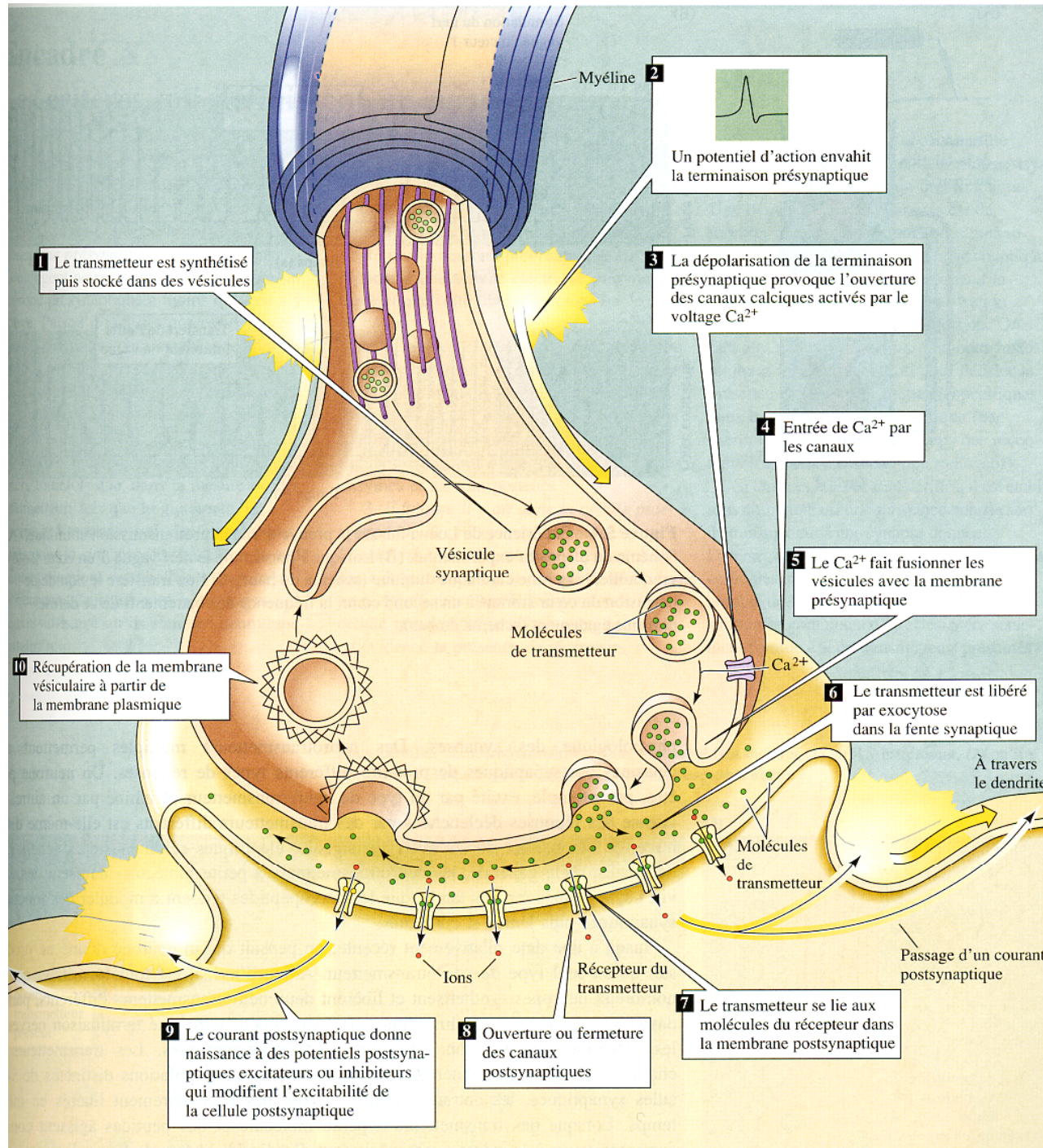
- Les neurotransmetteurs se fixent sur des récepteurs de la membrane postsynaptique. Il en existe deux sortes :
 - les récepteurs ionotropiques qui sont des protéines-canal s'ouvrant pour générer un courant ionique
 - les récepteurs métabotropiques qui sont des transducteurs de signal produisant des seconds messagers dans le cytoplasme
--> activation de différentes voies de signalisation.
Cette voie est beaucoup plus lente que la première

(A) Canaux ioniques activés par un ligand



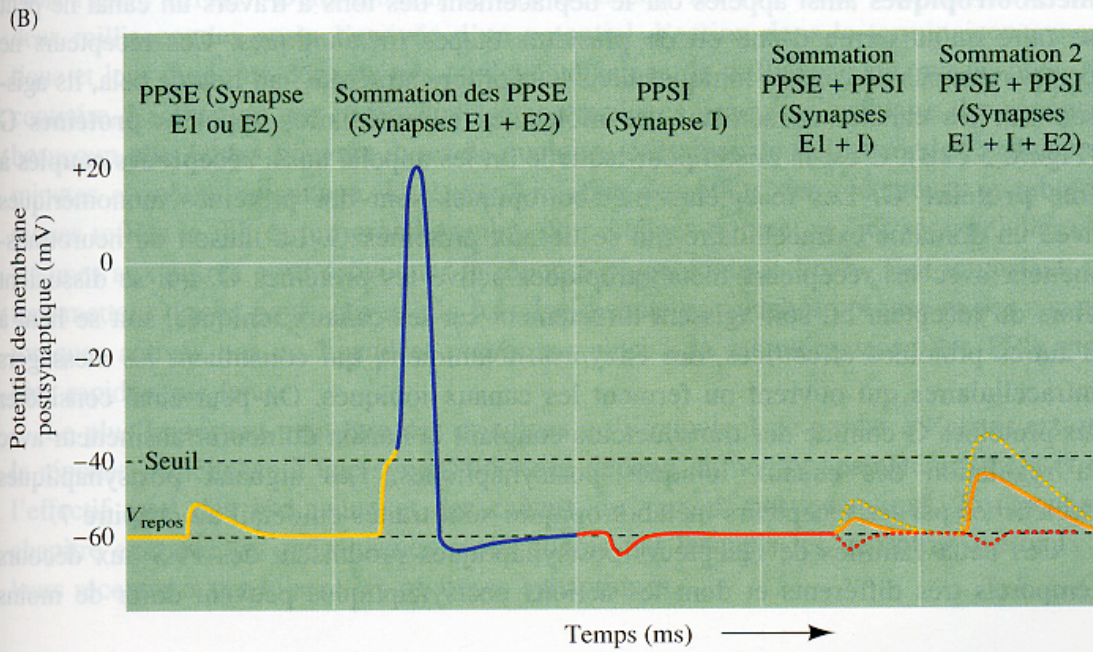
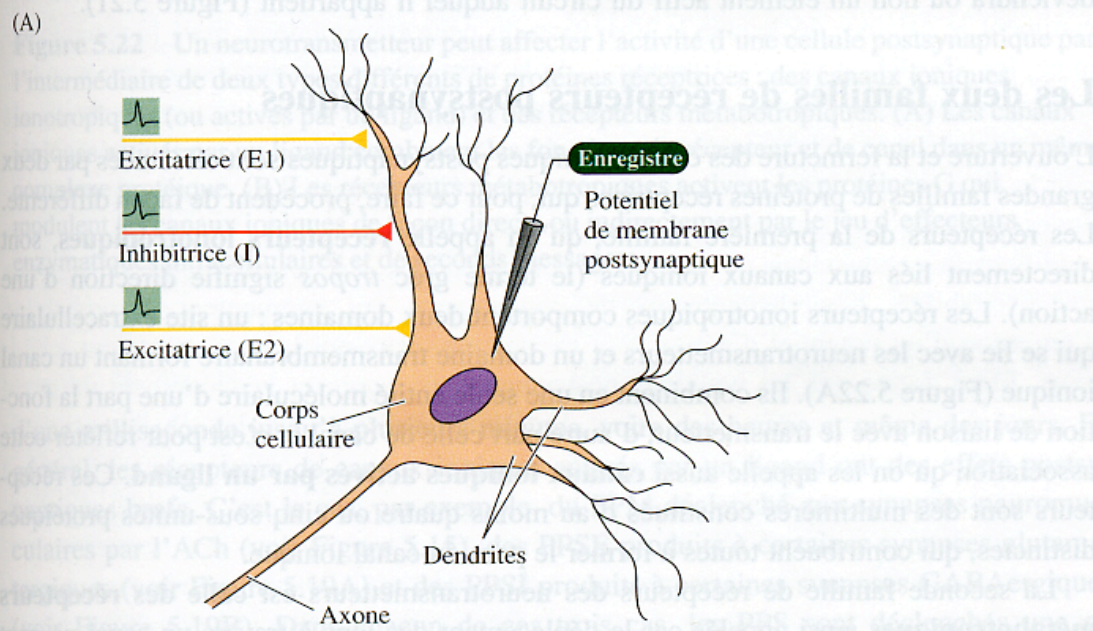
(B) Récepteurs couplés à une protéine G





Activation des récepteurs membranaires

- On assiste alors à une réponse physiologique locale appelée potentiel postsynaptique. On caractérise deux types de potentiel postsynaptique:
 - Le Potentiel Postsynaptique Excitateur (ou PPSE)
diminue la différence de potentiel entre les deux côtés de la membrane plasmique. Autrement dit le PPSE dépolarise localement la membrane
 - Le Potentiel Postsynaptique Inhibiteur (ou PPSI) augmente la différence de potentiel. Elle hyperpolarise la membrane.
- Si la membrane dépasse le seuil critique de dépolarisation, un potentiel d'action est initié. Les PPSI empêchent le déclenchement d'un potentiel d'action alors que les PPSE le favorisent.



Transmission synaptique

Au niveau d'une synapse, un potentiel d'action dans l'élément présynaptique provoque la libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Ces derniers interagissent avec leurs récepteurs correspondants au niveau de la membrane postsynaptique. Qu'ils soient métabotropiques ou bien ionotropiques, les récepteurs activés génèrent un courant postsynaptique par l'ouverture de canaux ioniques, et consécutivement un potentiel postsynaptique (PPS). Habituellement on dit que le signal est codé

1. dans l'élément présynaptique en terme de **fréquence de PA**,
2. dans la fente synaptique en terme de **concentration de neurotransmetteur** et
3. dans l'élément postsynaptique en terme **d'amplitude de Courants PostSynaptiques**

Transmission synaptique

La plasticité synaptique résulte d'un changement quantitatif de codage entre ces trois éléments, c'est à dire qu'il y a deux plasticités possibles, une plasticité présynaptique et une plasticité postsynaptique.

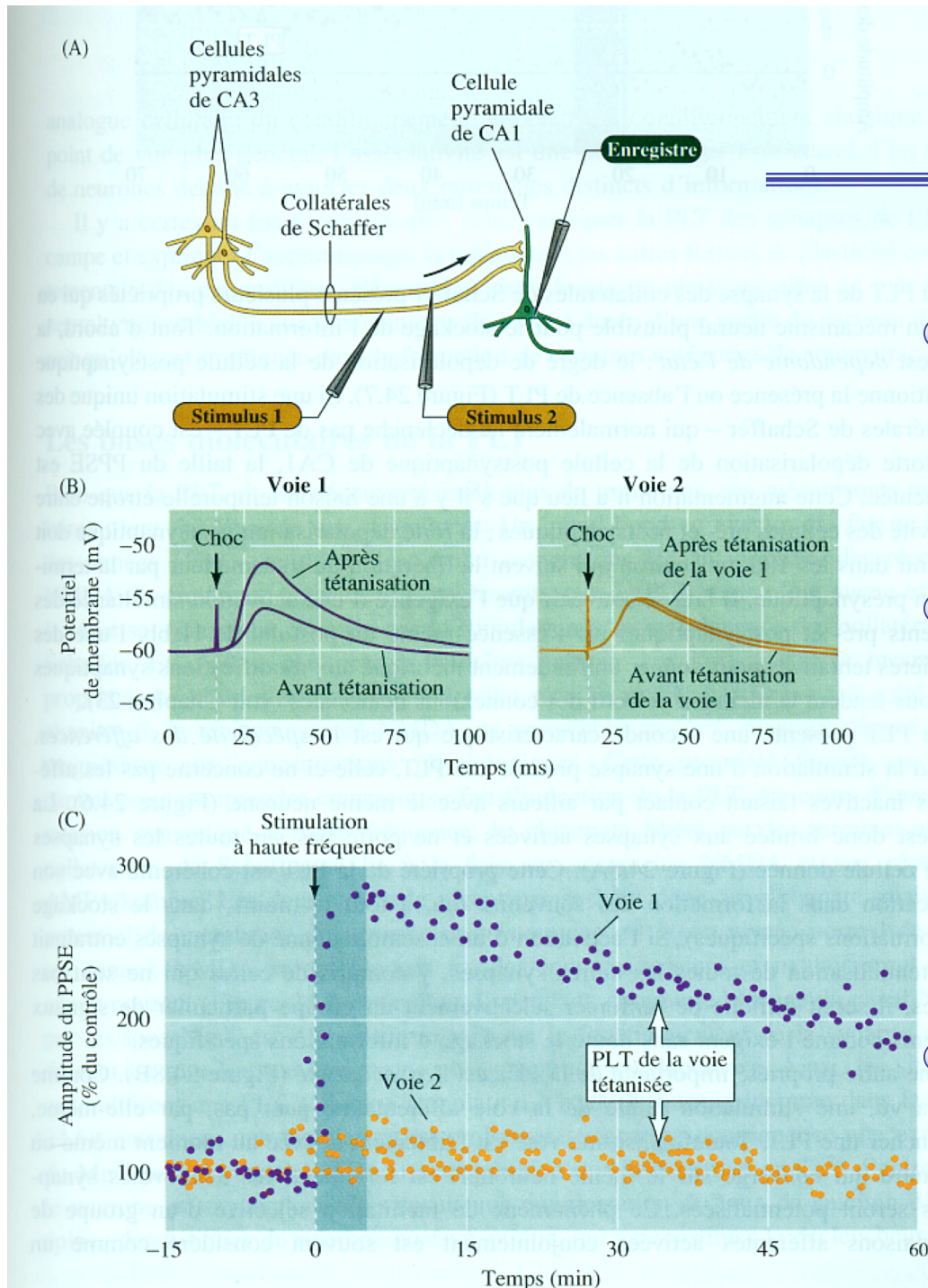
Plasticité présynaptique

Un même PA entraîne la libération de plus (ou moins) de neurotransmetteurs, alors pour une même fréquence de PA, il y aura une plus forte (faible) concentration de neurotransmetteur, et donc mécaniquement, une plus forte (faible) amplitude de courants postsynaptiques.

Plasticité postsynaptique

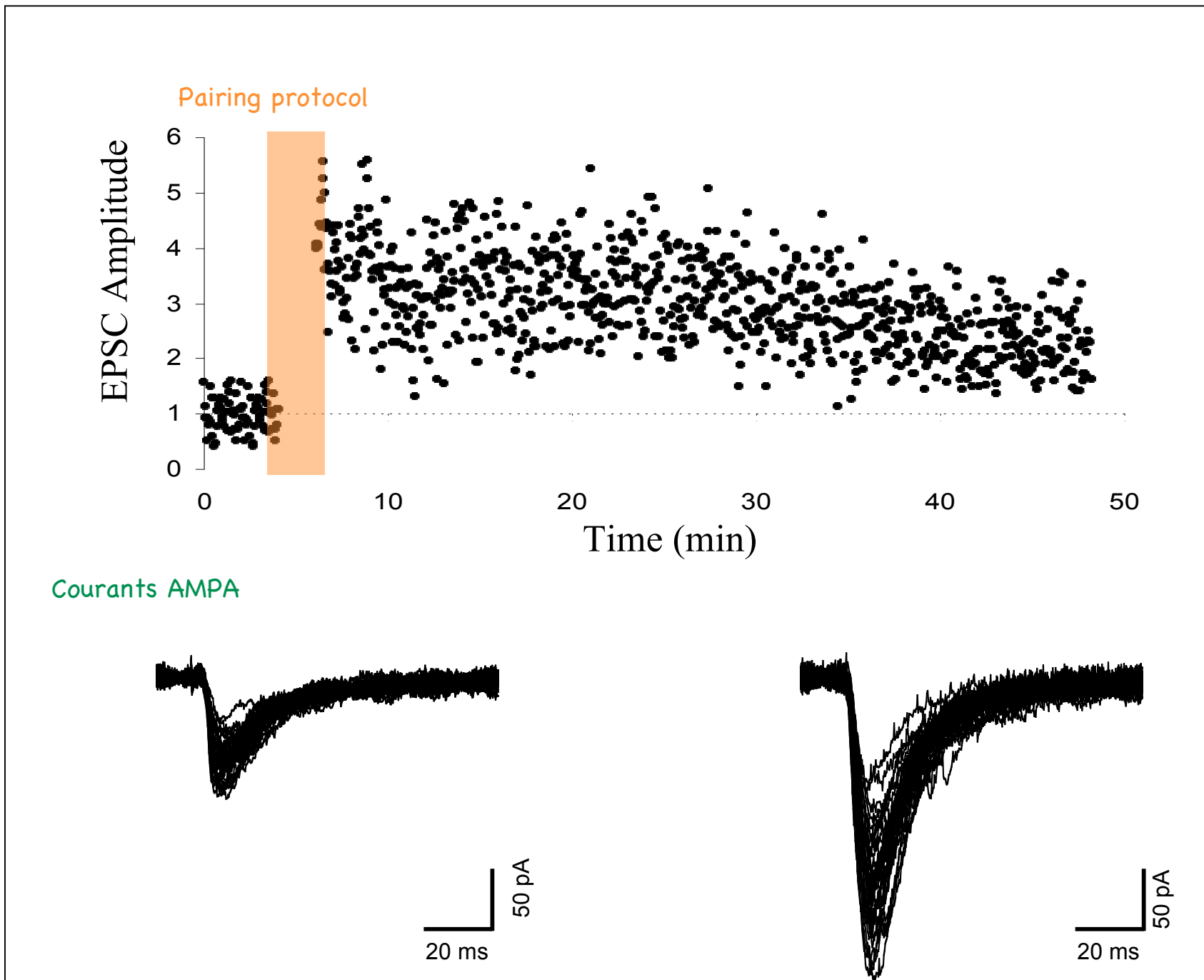
Une même concentration de neurotransmetteur rentre en contact avec une plus forte densité de récepteur dans la membrane postsynaptique, ou bien des récepteurs d'une autre nature, alors la même quantité de neurotransmetteur provoquera un courant postsynaptique de plus forte amplitude, ou bien un postsynaptique présentant d'autres propriétés.

LTP

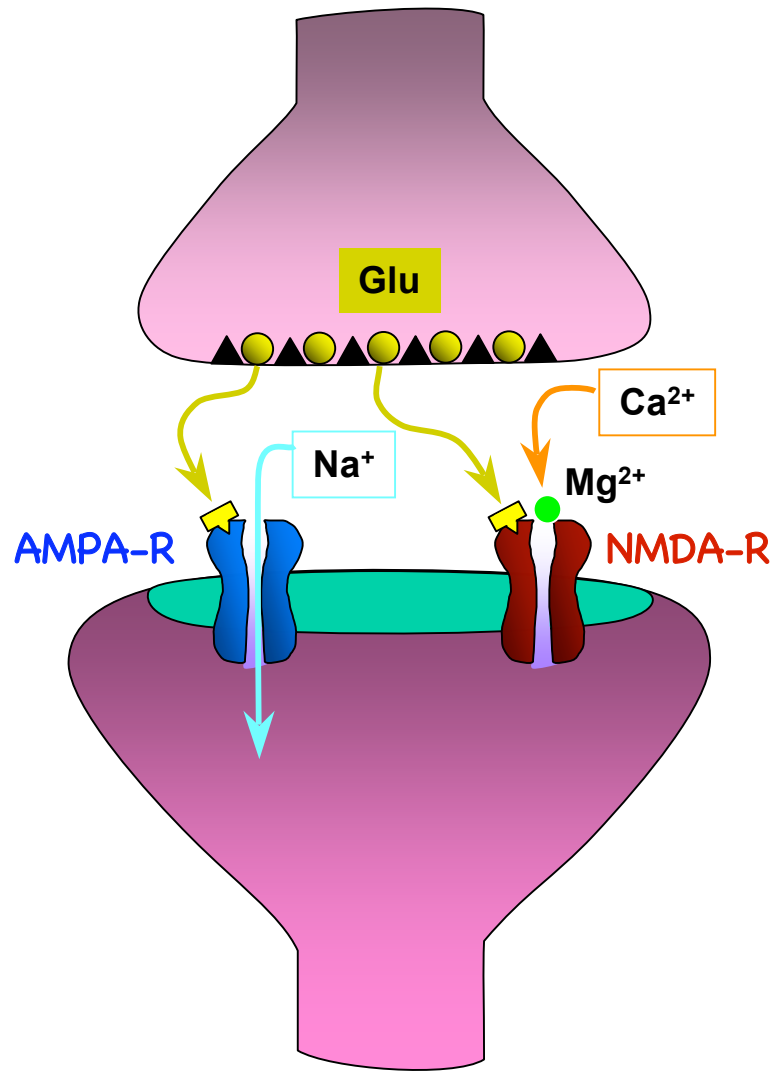


= Potentialisation à long terme

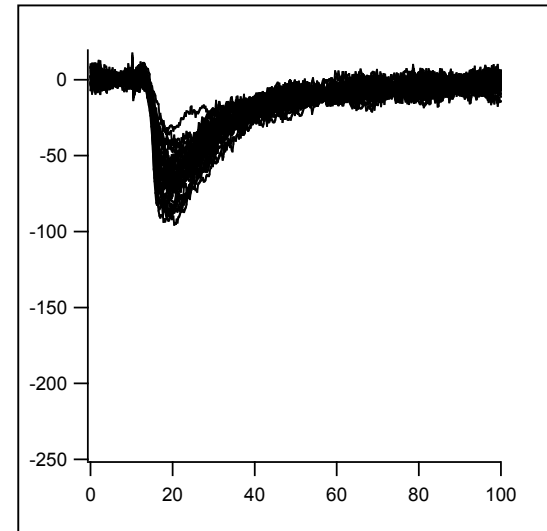
- Elle se manifeste après stimulations brèves (1,5 min) à haute fréquence (3 Hz) des collatérales de Schaffer
- Elle dépend:
 - ↳ de l'activation des R-NMDA (dépolarisation+glutamate)
 - > entrée de calcium
 - ↳ de l'activation des kinases CaMKII et PKC
- La phase tardive dépend de modifications de l'expression génique et de la synthèse de nouvelles protéines.



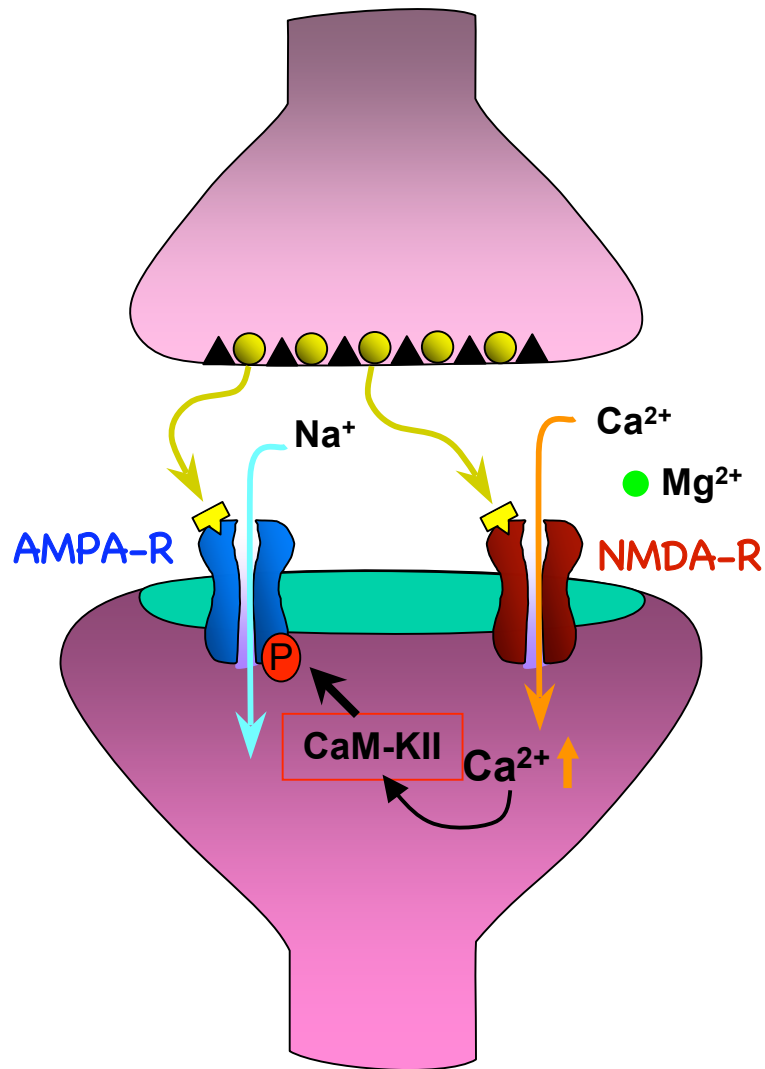
La synapse glutamatergique



Potentiel de repos (-60 mV)



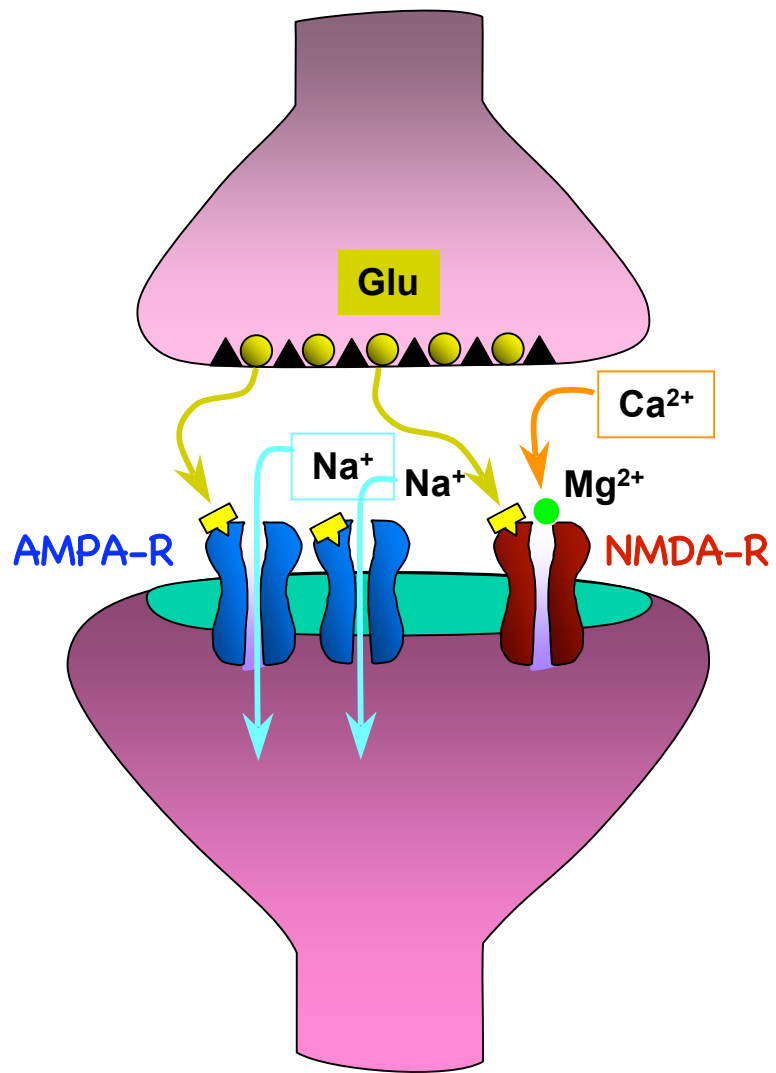
Implication des R-NMDA dans la LTP



→ The inflow of Ca triggers long-term potentiation or depression depending on the extent of the intracellular calcium increase.

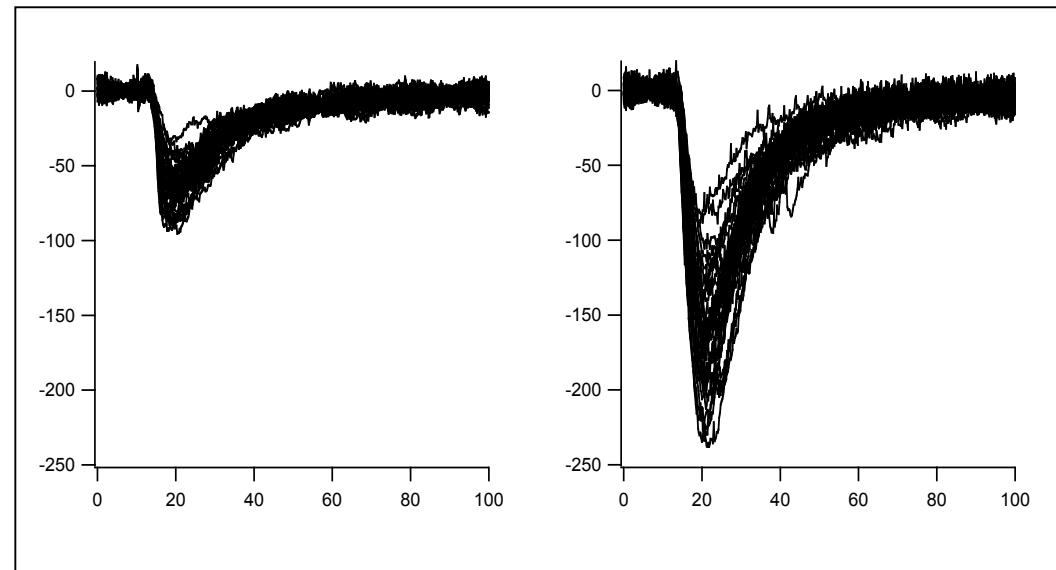
→ Most of the times it is Ca inflow through NMDAR that triggers long-term synaptic plasticity

→ NMDAR open in the postsynaptic membrane only if the postsynaptic cell is depolarized by a strong input, because Mg blocks NMDARs at hyperpolarized membrane potentials



Before

After



Potentiel de repos (-60 mV)



La douleur

Régulation de la nociception

Carine Bécamel

carine.becamel@igf.cnrs.fr

04 67 14 29 83

Définition officielle

(l'Association Internationale de l'Etude de la Douleur)

*« La douleur est l'expression d'une expérience sensorielle
et émotionnelle désagréable,
liée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle qui provoque
des réactions motrices et végétatives protectrices,
conduisant à la modification du comportement de l'individu. »*

LES NOCICEPTEURS

Douleur et nociception

PERCEPTION DE LA DOULEUR = NOCICEPTION

- **La nociception** est le processus sensoriel à l'origine du message nerveux qui provoque la douleur.
- La douleur nous apprend à éviter les situations dangereuses. C'est avant tout un **signal d'alarme** qui met en jeu des réflexes de protection nous permettant
 - de nous soustraire aux stimulus nocifs
 - de soulager les parties de notre corps soumises à de trop fortes tensions.

Les nocicepteurs

- Les terminaisons nerveuses à l'origine des sensations de douleur sont les **NOCICEPTEURS**
- Ce sont des **terminaisons libres** (extrémités distales de l'axone), amyéliniques (**Fibres C**) ou faiblement myélinisées (**Fibres Delta**), de neurones sensoriels primaires.
- Ils sont donc distincts des récepteurs de la sensibilité générale (récepteurs somesthésiques).

Les nocicepteurs

- Les nocicepteurs sont localisés dans les tissus cutanés, musculaires striés, musculaires lisses (viscères, vaisseaux), articulaires, osseux
- On distingue 3 types de NOCICEPTEURS:
 - Les nocicepteurs mécaniques
 - Les nocicepteurs mécano-thermiques
 - Les polymodaux

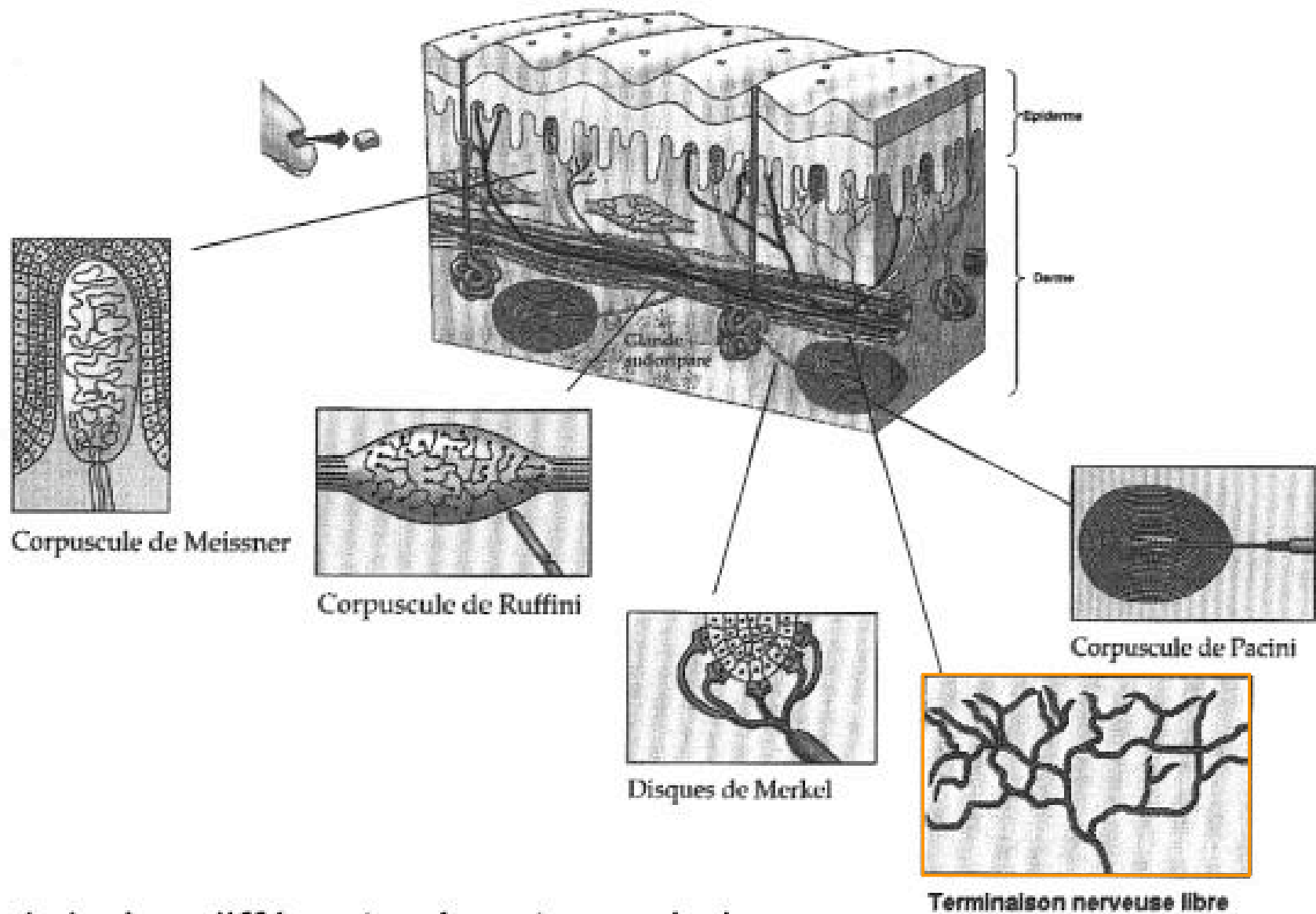


fig 1-1 : les différents récepteurs de la peau

1 - Les nocicepteurs mécaniques

- Ils sont activés par des pressions mécaniques intenses sur la peau de type pincements, piqûres.

- Les parties réceptrices sont les terminaisons libres d'axones myélinisées appelées **fibres A delta** ($A\delta$).

(1-5 μm de diamètre= gros diamètre, vitesse de conduction 4-30m/s)

2 - Les nocicepteurs mécano-thermiques

- Ils sont activés par des températures extrêmes ($>45^{\circ}\text{C}$, $<5^{\circ}\text{C}$)
- Ce sont des parties libres d'axones de type fibres $A\delta$

3 - Les polymodaux

- Ces récepteurs répondent non seulement à des stimuli mécaniques intenses, thermiques ($>18^{\circ}\text{C}$, $<45^{\circ}\text{C}$) ainsi qu'à des stimuli chimiques de types algogènes (= substances libérées par les cellules lésées).

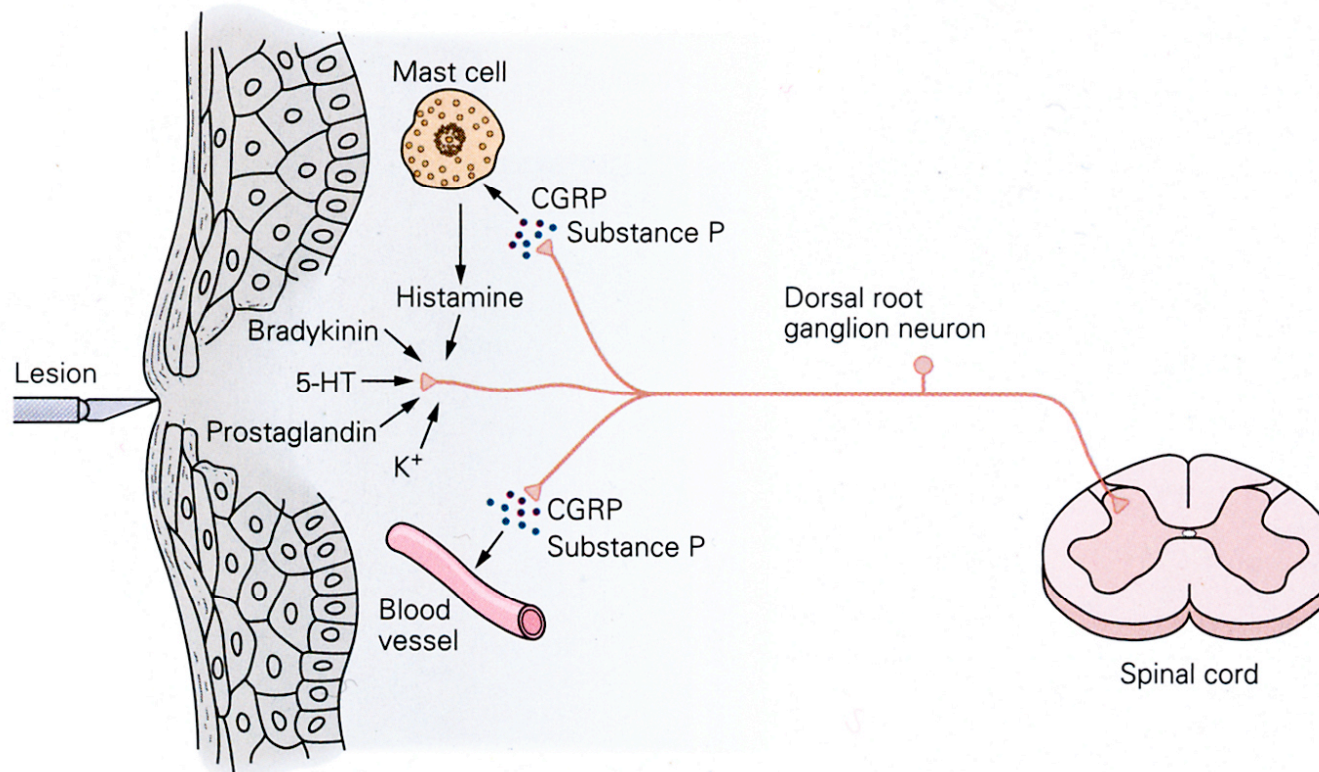
- Ce sont des parties libres d'axones amyéliniques très fines de types **fibres C**.

($0.3 - 1.5 \mu\text{m}$ de diamètre, vitesse de conduction $0.2 - 1\text{m/s}$).

Rq: vitesse de conduction d'informations nociceptives $<$ V info somesthésiques

Les substances algogènes

Ces substances, sont retrouvées dans l'espace extracellulaire à la suite d'un dommage tissulaire. Elles sont responsables de la **sensibilisation périphérique** (hyperalgie) ex: coups de soleil



Les substances algogènes

Elle proviennent de trois sources:

- Elles s'écoulent des cellules endommagées par le stimulus: K^+ , H^+ , **histamine** (douloureuse à forte [C]), **sérotonine**, **ATP**

- Elles sont synthétisées sur place par des enzymes provenant des substrats dus aux dommages, ou encore, arrivent dans cette zone à la suite de l'épanchement de plasma ou de migration des lymphocytes

Bradykinine, prostaglandine E, leucotriènes

Rq: L'aspirine et des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent la cyclo-oxygénase et, du même coup, la production des prostaglandines

Les substances algogènes

- Elles sont sécrétées par l'activité du nocicepteur lui-même (fibres C, A δ)

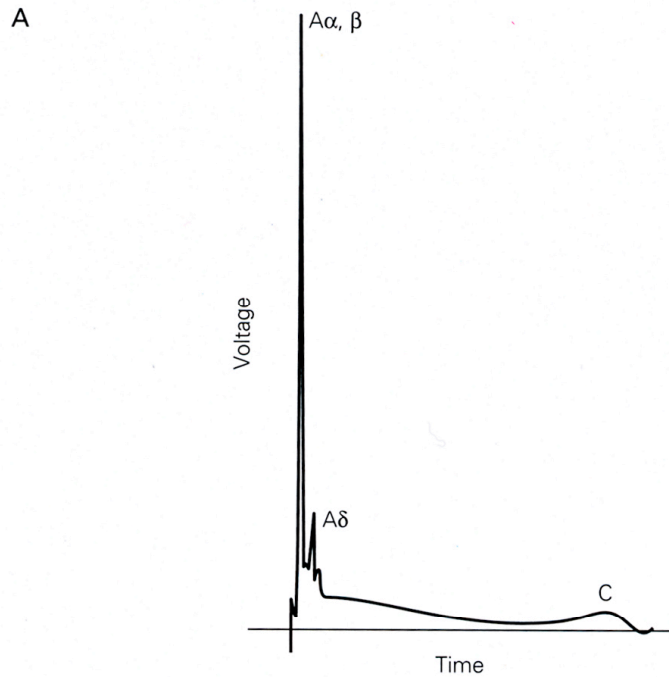
substance P elle entraîne la libération d'histamine.

--> ↗ réponse inflammatoire
et déclenche vasodilatation et oedème

le glutamate

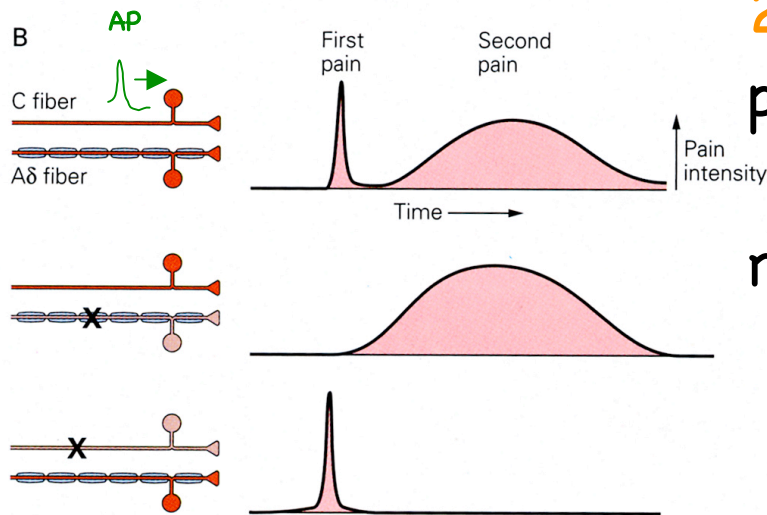
Ces nocicepteurs ont des caractéristiques communes:

- un seuil élevé de déclenchement
- une activité dont l'intensité est proportionnelle à celle de la stimulation
- une capacité de sensibilisation (une répétition de stimulations nociceptives crée une \searrow du seuil du nocicepteur et une \nearrow de son activité)



1^{ère} douleur: sensation brève et localisée de type piquêre

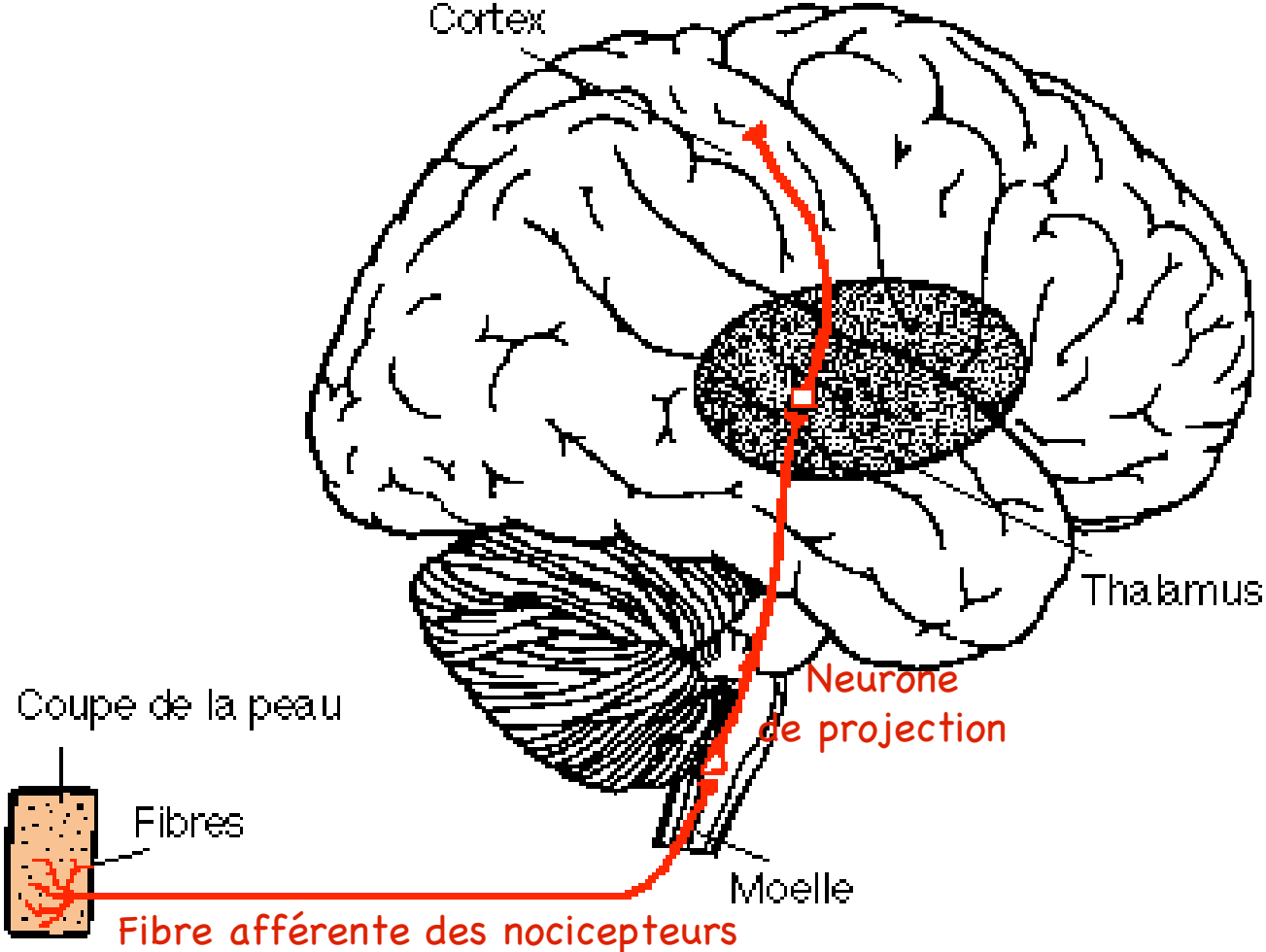
--> fibre Aδ = petits champs récepteur, conduction rapide
 --> réaction rapide à une stimulation d'intensité dangereuse --> défense



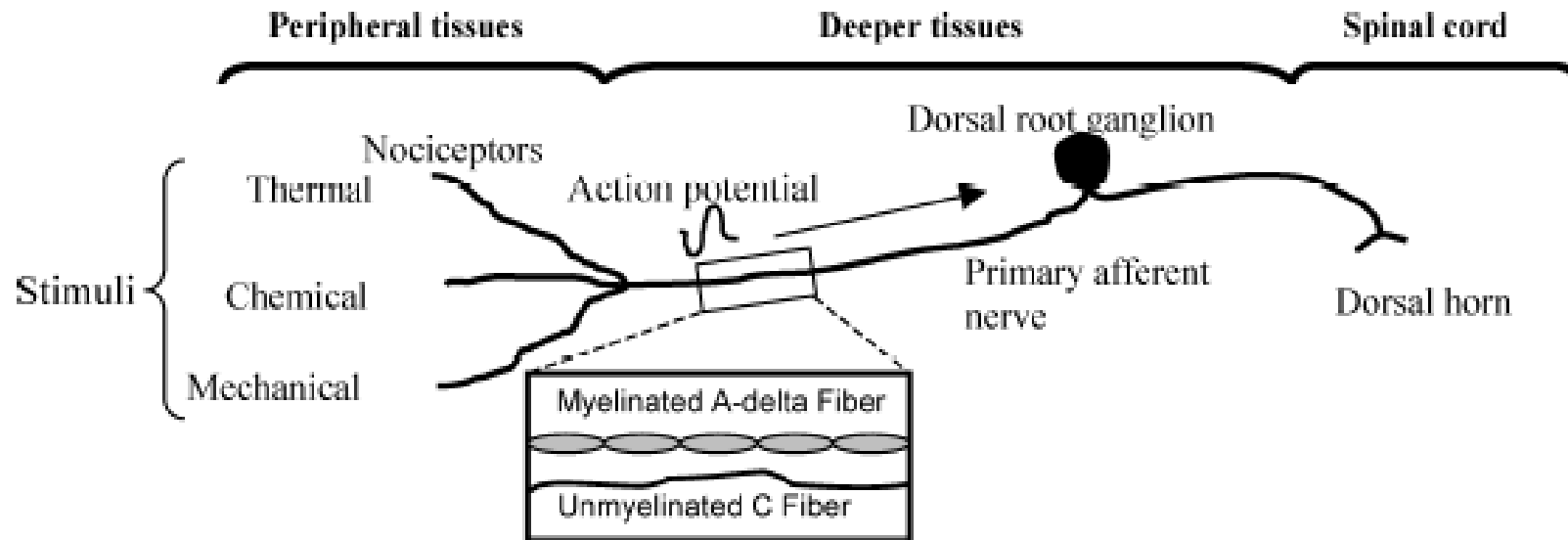
2^{nde} douleur: sensation plus tardive et plus diffuse de type brûlure

--> fibre C = champs récepteurs diffus, conduction lente

Les fibres nociceptives rejoignent la moelle par les racines dorsales puis, par les voies ascendantes médullaires, le message douloureux est transmis aux centres supérieurs.

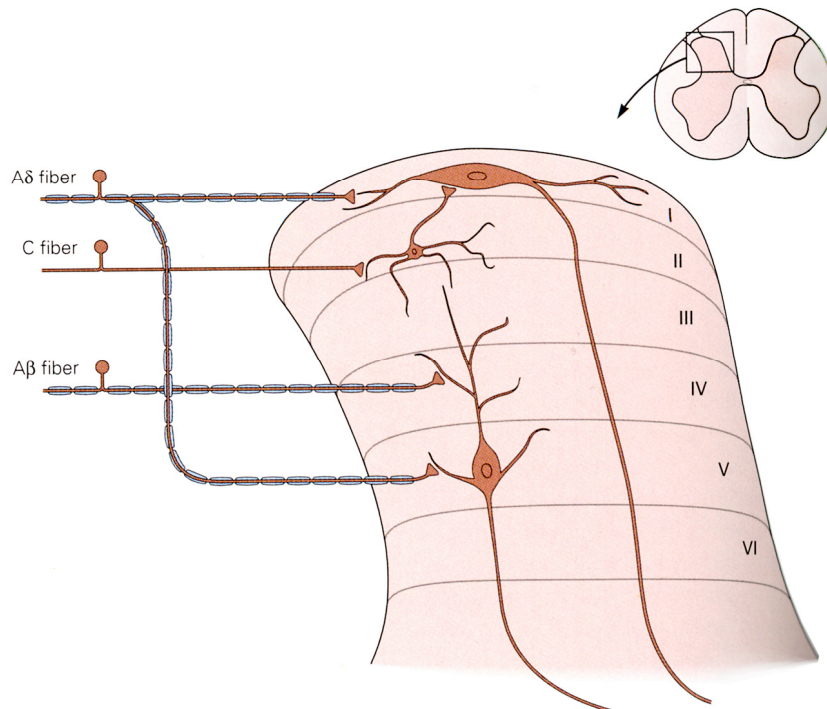
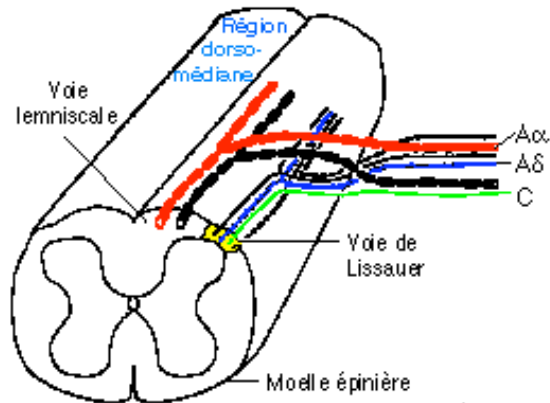
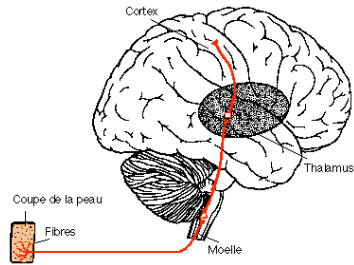


Fibres afférentes



TRAJET DES VOIES NOCICEPTIVES

1- Entrée dans la moelle

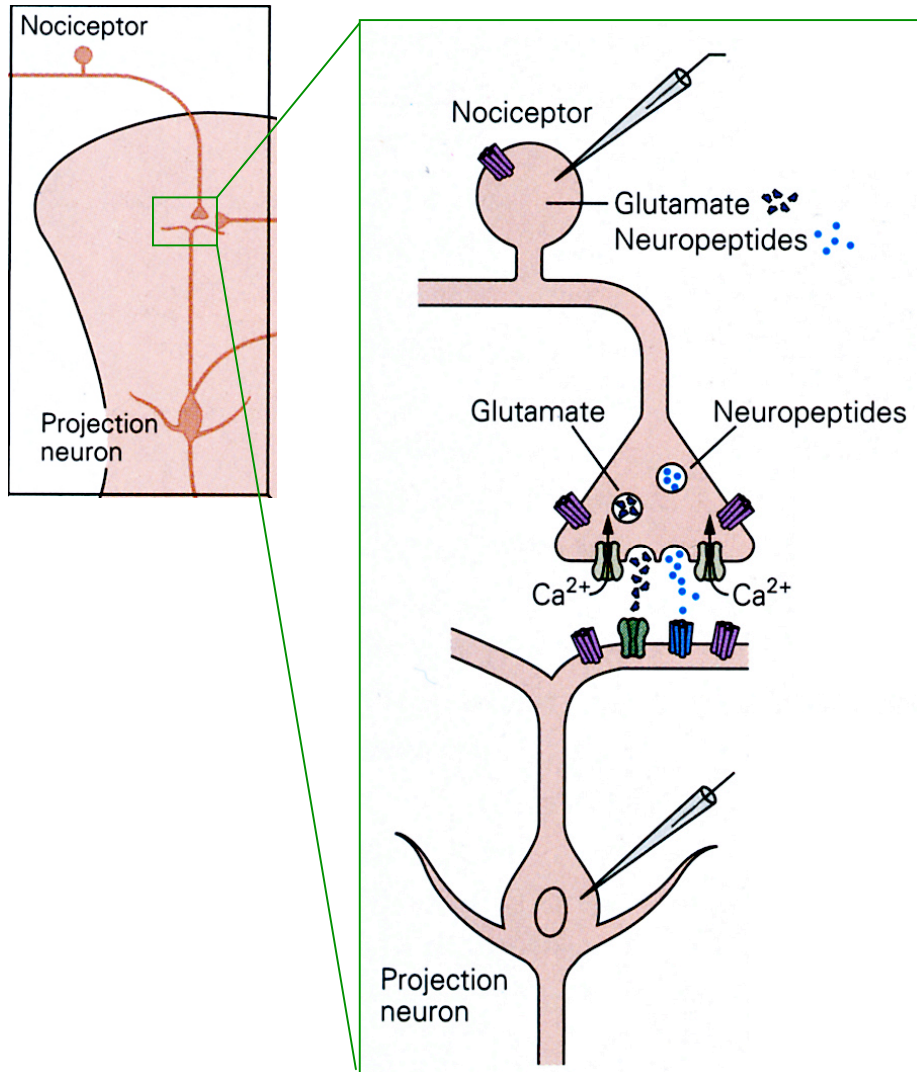


La substance grise de la moelle est divisée en 10 couches = lames de Rexed

Il existe 3 principaux types de neurones dans la corne dorsale:

- les neurones de projection qui relaient l'information vers l'encéphale
- les interneurons excitateurs qui relaient l'information à des neurones de projection, à d'autres interneurons ou à des neurones moteurs susceptibles d'induire une réponse spinale. Ils se concentrent au niveau de la couche II
- les interneurons inhibiteurs participent au contrôle du message nociceptif dans les couches I et II.

Neurotransmetteurs



- Glutamate

- > potentiel postsynaptique excitateur RAPIDE
- > action localisée au niveau post-synaptique (recapture du Glu)

- Substance P

- > potentiel postsynaptique excitateur LENT
- > prolonge l'action du glutamate
- > peut diffuser dans le tissu = action sur plusieurs synapses (pas de recapture)

Le cheminement de l'influx douloureux

Emprunte trois neurones:

- **Le protoneurone** conduit l'influx des nocicepteurs jusqu'à la corne postérieure de la moelle. Il fait synapse, au niveau des couches I et II de Rexed la substance grise spinale, sur un deutoneurone.

- **Le deutoneurone** assure la transmission spino-thalamique (voies ascendantes). On distingue:

- **les neurones nociceptifs dits SPÉCIFIQUES** (couches I et II)

Ils reçoivent exclusivement des fibres A δ et C et ne déclenchent une activité qu'à partir d'un certain seuil de stimulation. Il existe également à ce niveau des phénomènes de convergences

Le cheminement de l'influx douloureux

Emprunte trois neurones:

- les neurones nociceptifs dits NON SPÉCIFIQUES

(couche V).

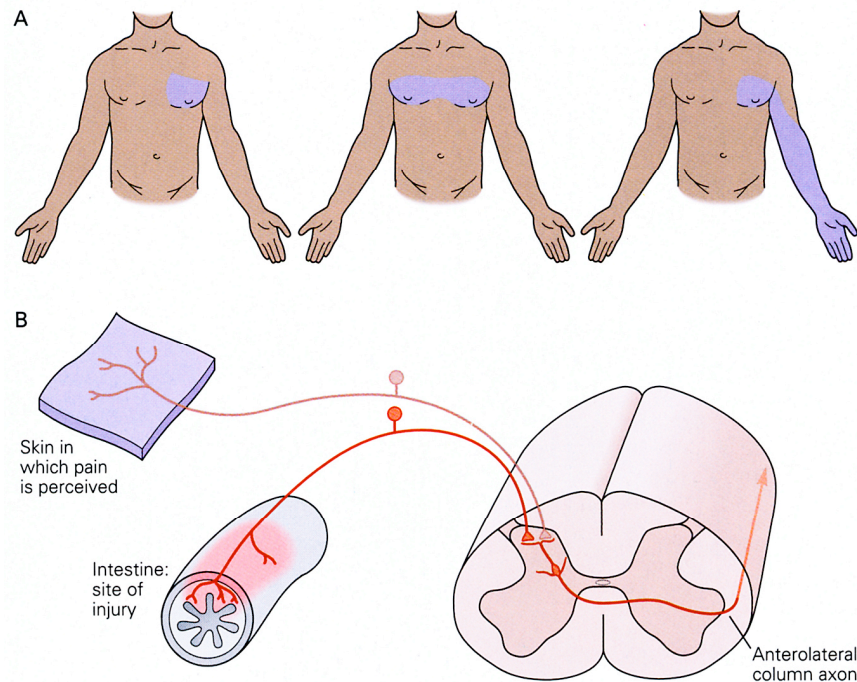
- Ces neurones reçoivent des informations non nociceptives et nociceptives dont l'activité est proportionnelle à l'intensité de la stimulation.

- A partir d'un certain seuil d'activité le message devient nociceptif

- Des messages musculaires, viscéraux et cutanés se projettent sur des neurones non spécifiques communs --> sensation de douleurs projetées

● **Le troisième neurone** assure la transmission thalamo-corticale.

Douleur projetée



La convergence des inputs nociceptifs somatiques et viscéraux peut expliquer les douleurs projetées

--> atteinte viscérale

= douleur ressentie également au niveau d'une zone corporelle différente.

Ex: Infarctus du myocarde

Douleur au niveau de la poitrine ainsi qu'au niveau du bras gauche

--> un neurone de projection

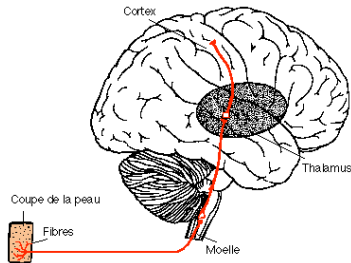
unique reçoit des inputs de ces 2 régions



Au niveau des centres:

- pas de discrimination de la source douloureuse

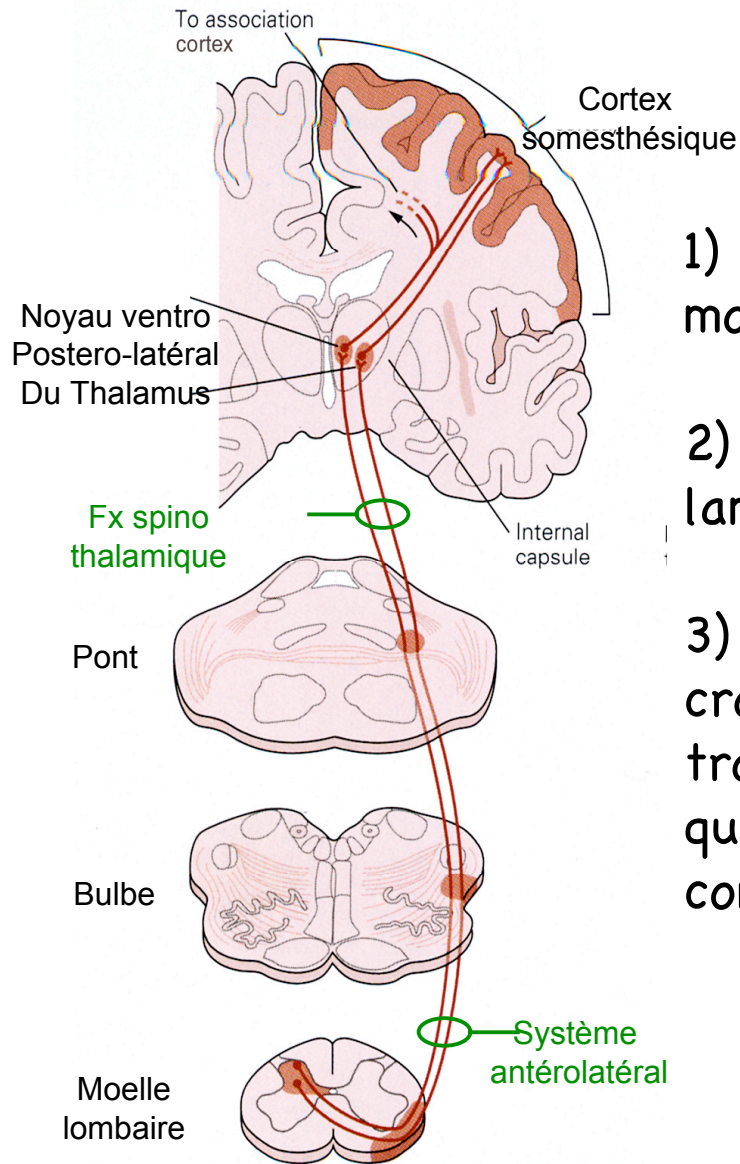
= douleur associée à une zone cutanée



2- De la moelle au thalamus

- Après les lames médullaires, le message nociceptif emprunte des voies ascendantes jusqu'au thalamus.
- On distingue 2 voies principales:
 - voie de la composante sensorielle discriminative de la douleur (emplacement, intensité, nature de la douleur)
= voie spino-thalamique latérale
 - la voie de la composante émotionnelle, affective (caractère désagréable, déclenche la fuite, la défense)
= voie spino-réticulaire

La voie spino-thalamique ou néospinothalamique

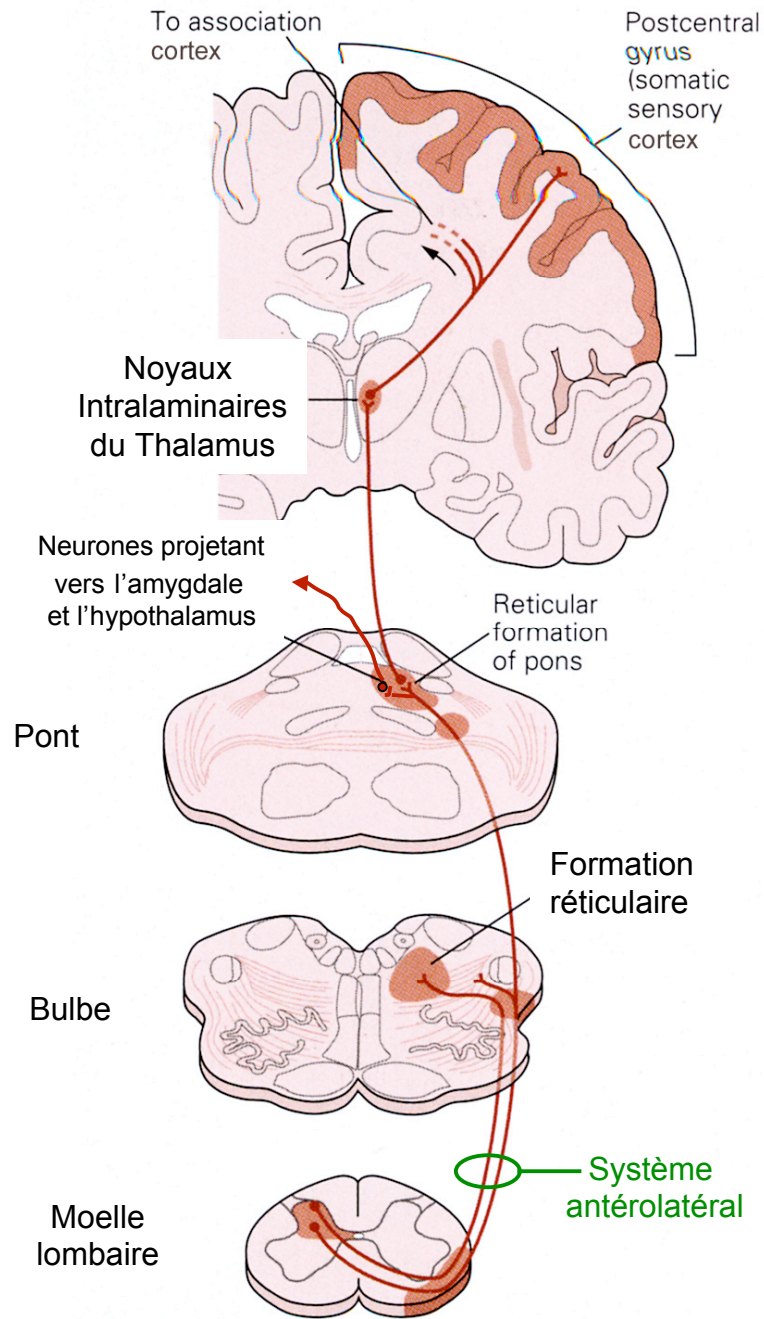


- 1) Le neurone nociceptif pénètre dans la moelle par la racine dorsale
- 2) Synapse avec neurones du 2^{ème} ordre des lames de Rexed
- 3) Les axones des neurones du 2^{ème} ordre croisent la ligne médiane et montent vers le tronc cérébral et le thalamus dans le quadrant antérolatéral de l'hémi-moelle controlatérale



Faisceau Spino-Thalamique

La voie spino-réticulaire ou paléo-spino-thalamique



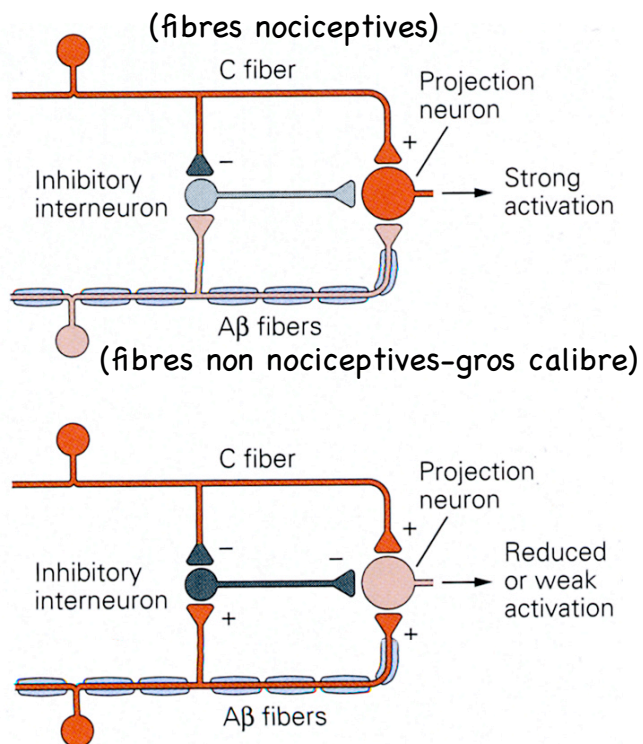
SYSTÈMES DE CONTRÔLE

Modulation

- Tout au long de son trajet nerveux, le message nociceptif fait l'objet de modulations, soit facilitatrices, soit inhibitrices.
- 3 mécanismes regroupent les modulations inhibitrices:
 - le contrôle médullaire (théorie du « gate control »)
 - le contrôle inhibiteur diffus induit par la nociception
 - le contrôle exercé par les centres supérieurs du SNC

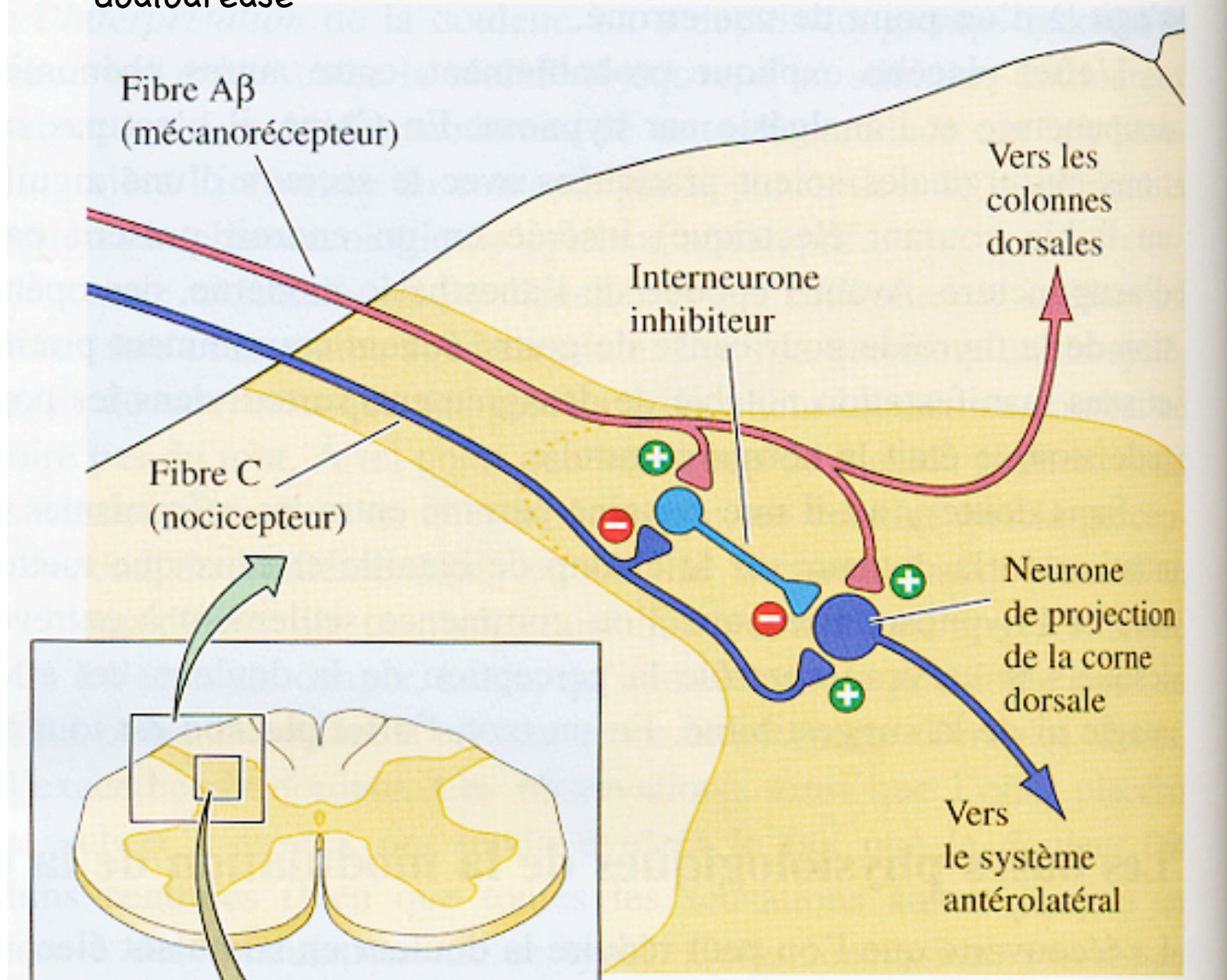
1- Théorie du gate-control

Elaborée en 1965 par Wall et Melzack



- Les neurones de la lame V et I (à l'origine du faisceau spino-thalamique) reçoivent :
 - des inputs excitateurs des fibres nociceptives ($A\delta$ et C) et non-nociceptives (α, β)
 - des inputs inhibiteurs des interneurons de la lame II
 - Les fibres $A\beta, A\alpha$ activent les interneurons de la lame II --> inhibent les neurones convergents = « ferment la porte »
 - Les fibres C inhibent les interneurons de la lame II --> activent les neurones convergents = « ouvrent la porte »
- ➔ MODULE L'INTENSITE DE LA DOULEUR (composante sensori-discriminative)

Ex: quand reçoit un coups --> on a le réflexe de frotter la zone douloureuse

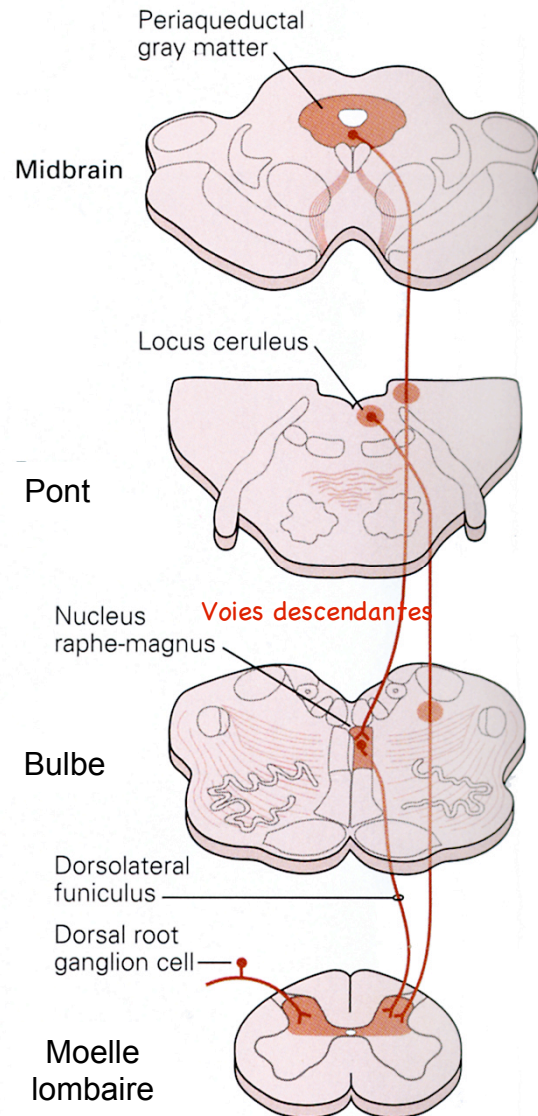


Chez un sujet sain:

- ⇒ L'effet de BALANCE entre influences excitatrices et inhibitrices évite la transmission d'un message douloureux.
- ⇒ La rupture de l'équilibre peut-être obtenue :
 - soit par hyperactivation des fibres sensibles de petits calibres (= douleur par excès de nociception)
 - soit par défaut d'inhibition périphérique ou centrale (= douleur neuropathique)

2- Contrôle inhibiteur diffus

--> Démontré expérimentalement chez l'animal



= Un système inhibiteur DESCENDANT module la douleur

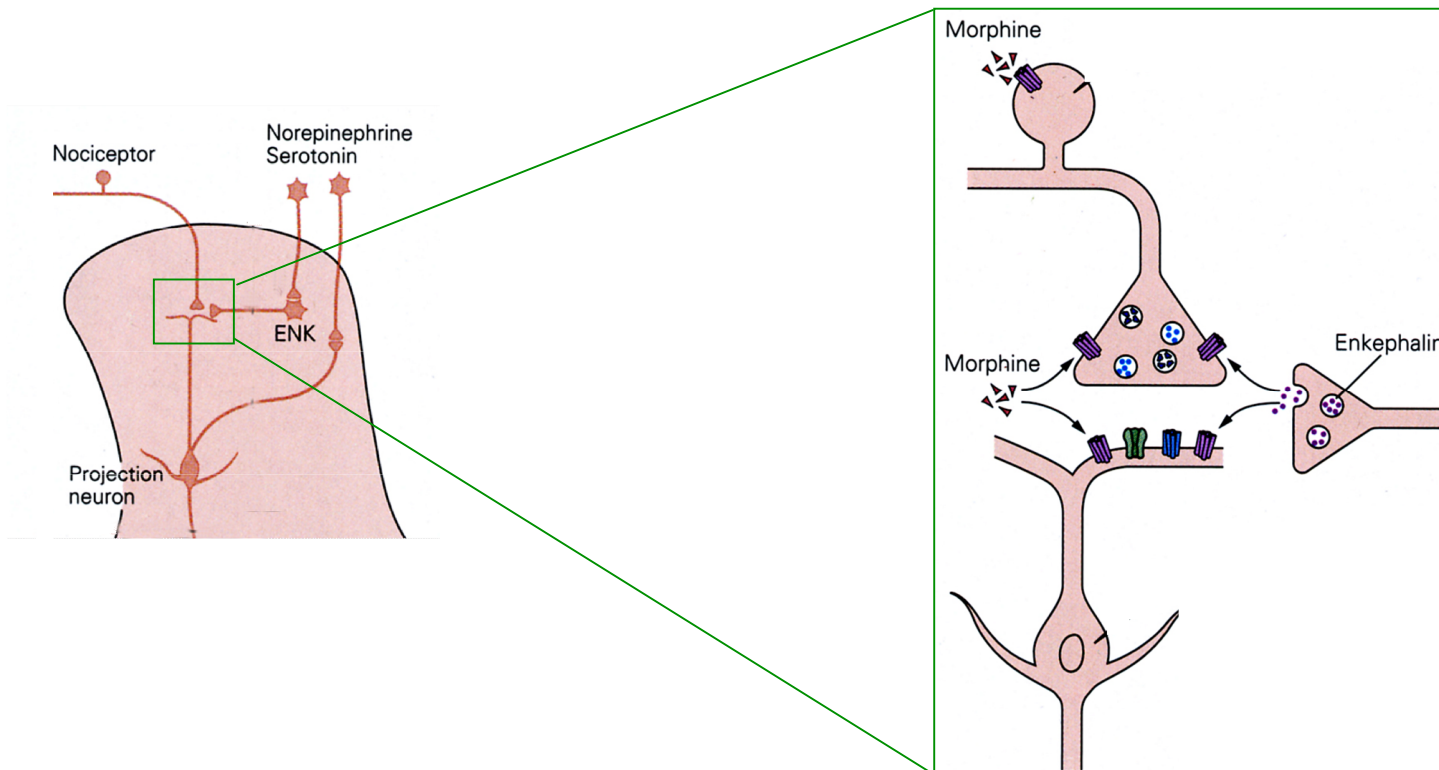
--> un stimulus nociceptif active les voies ascendantes nociceptives entraînant en retour un message secondaire descendant en direction spinale, qui provoque une diminution de l'activité des neurones nociceptifs de la moelle

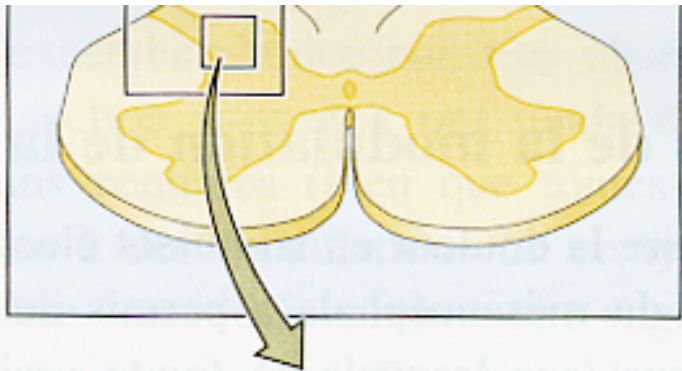
--> Ce système met en jeu la substance grise périaqueducule, le noyau raphé magnus et les cornes postérieures de la moelle

➡ MODULE L'INTENSITE DE LA DOULEUR (composante sensori-discriminative)

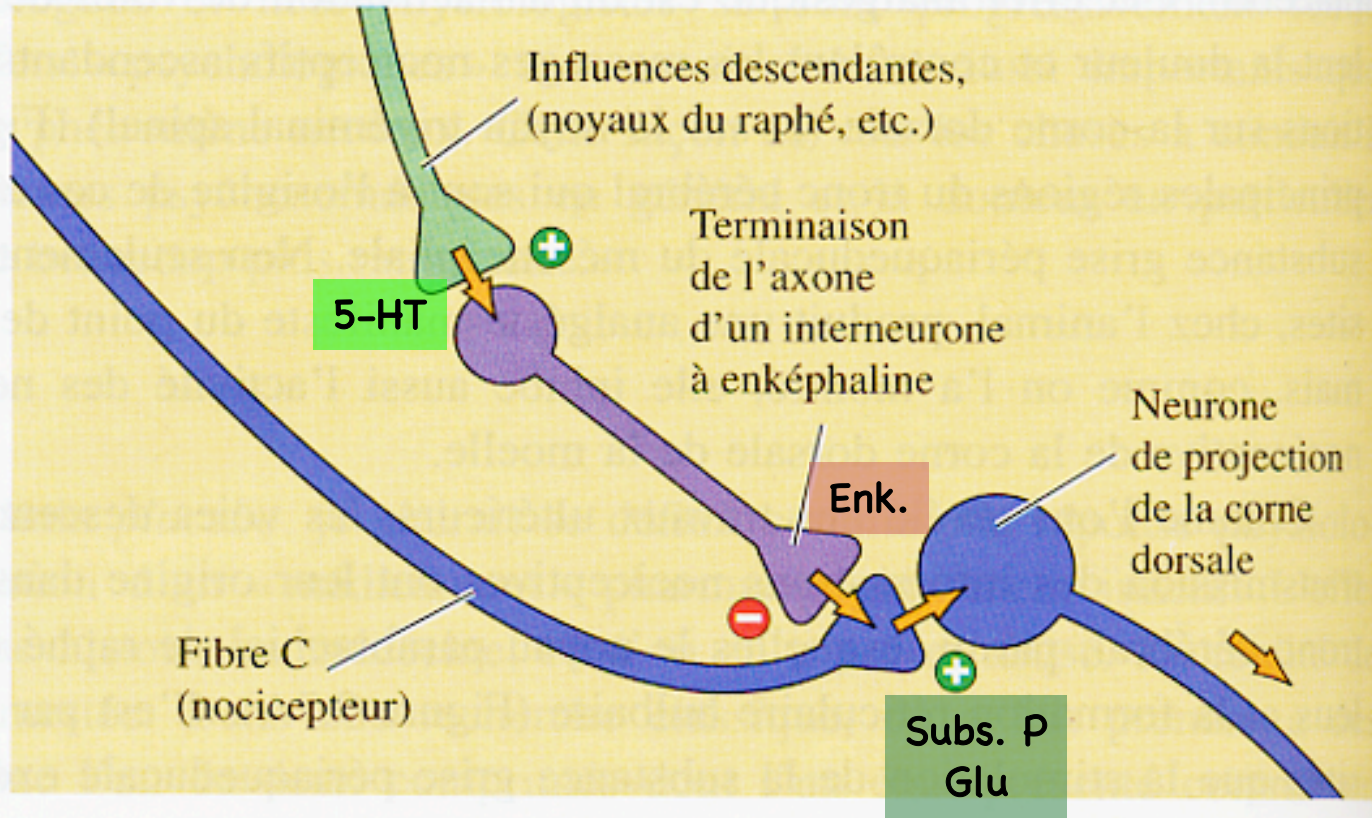
Les neurotransmetteurs

- Les amines:
sérotonine et norépinéphrine
- Les opiacés endogènes:
enképhaline, β endorphine et dynorphine





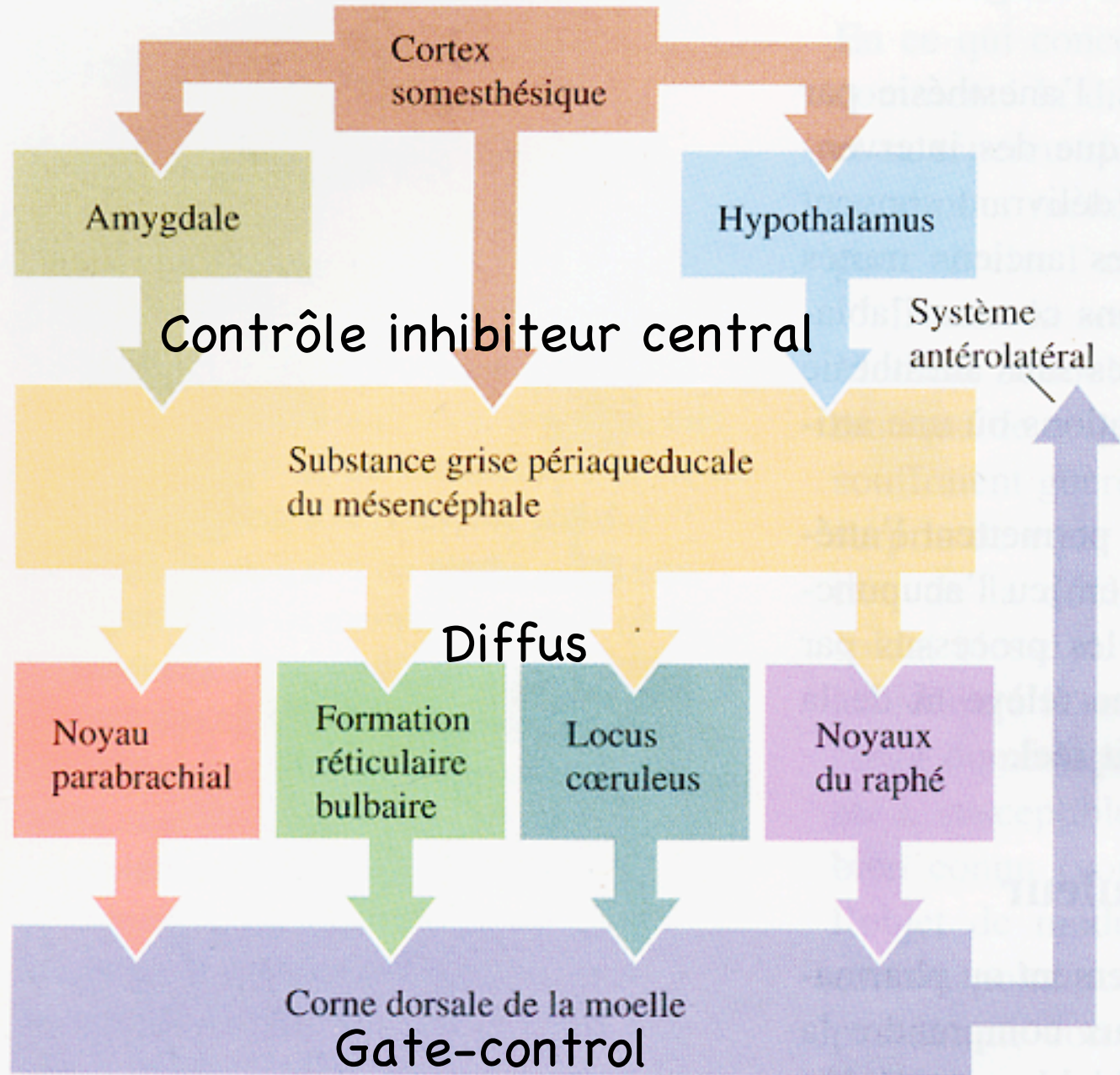
(C)



3- Contrôle des centres supérieurs du SNC

- A partir du tronc cérébral et du thalamus, les afférences nociceptives établissent des liens, directs et indirects, vers le système limbique et le cortex frontal.
 - Ces régions sont étroitement associées à la mémoire et aux émotions. Avec d'autres structures cérébrales, elles affectent la perception de la douleur
- ➡ MODULE SURTOUT L'ASPECT DÉSAGRÉABLE DE LA DOULEUR (composante motivo-affective).

(A)



LES DIFFERENTS TYPES DE DOULEUR

1- Douleur aigue: signal d'alarme

- Elle est RECENTE, TRANSITOIRE et INTENSE
- Elle persiste en général jusqu'à la fin de la cicatrisation
- Elle est provoquée par des agressions de types:
 - brûlures
 - piqûres
 - pincements

2- Douleur chronique: maladie

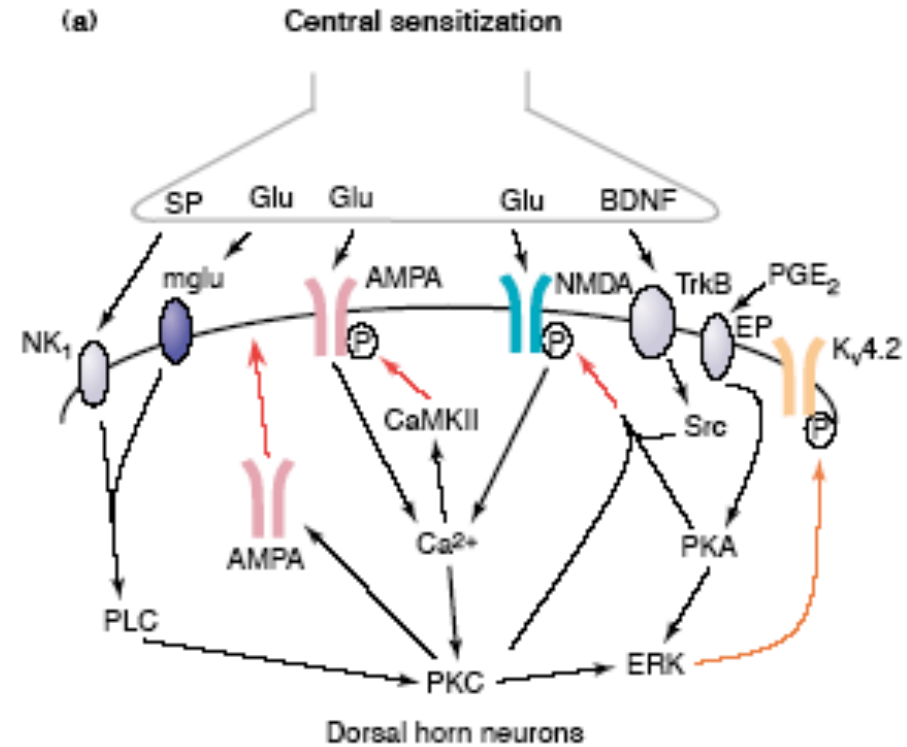
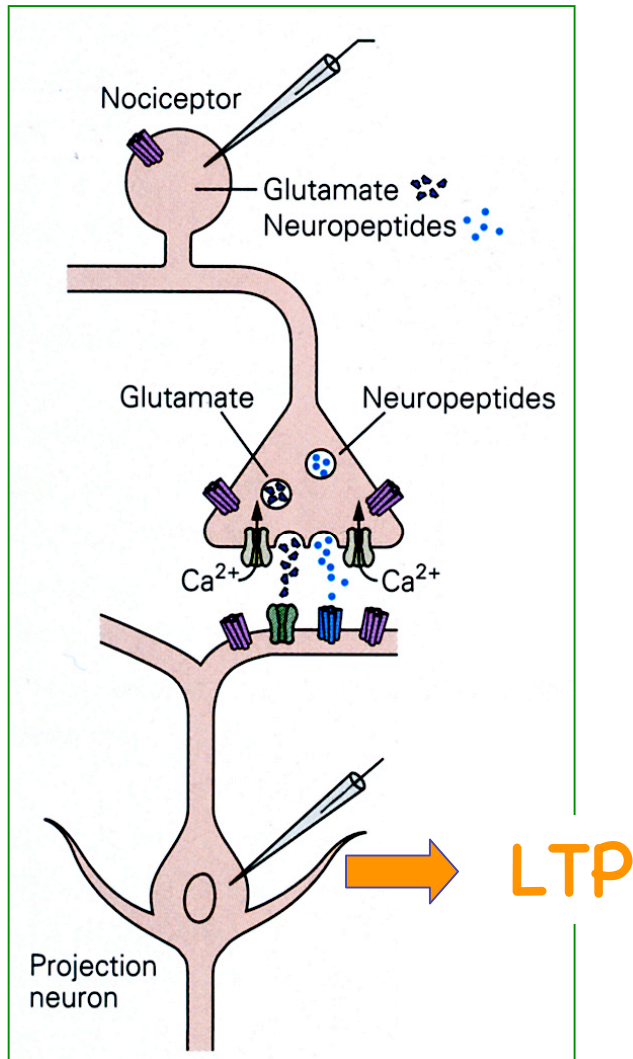
- Une douleur devient chronique lorsqu'elle dure plus de 6mois
- Retentissement sur le quotidien, l'appétit, le sommeil
- On distingue plusieurs types de douleurs chroniques:
 - Douleur par excès de nociception
 - Douleur neuropathique

Douleur par excès de nociception

= stimulation prolongée des nocicepteurs

- Elle est liée à une \uparrow des messages nociceptifs générés par les nocicepteurs périphériques au sein du tissus lésés
- Le + souvent, associée à une réaction inflammatoire (douleur, rougeur, chaleur, oedeme)
- Si contrôle insuffisant, peut entraîner une sensibilisation des nocicepteurs périphériques puis des modifications centrales se caractérisant par une hyperexcitabilité des neurones (sensibilisation centrale)

Sensibilisation centrale par LTP



La Substance P active les R Neurokinine1

Le BDNF active les R tyrosine kinase

Le Glutamate activent AMPA-R, NMDA-R et mGluR

Douleurs neuropathiques

= elles ne résultent pas de lésions tissulaires

- Elle sont dues à une interruption des voies nociceptives entraînant une perturbation du système de transmission (lésion soit d'un nerf périphérique soit d'une zone du SNC)
- Ce sont des douleurs spontanées ou provoquées de types brûlures, torsions ou décharges électriques

Douleurs neuropathiques

- Douleurs dans une région insensible (anesthésie douloureuse) ou douleur dans un membre fantôme après désafférentation (douleur post-amputation)
 - ⇒ Dues à des lésions des fibres de gros diamètres $A_{\alpha,\beta}$ du SNP --> perte des afférences somesthésiques et du contrôle médullaires des petites fibres (C) = perte de l'inhibition (gate-control)
- Présence de symptômes caractéristiques

Douleurs neuropathiques: les symptômes

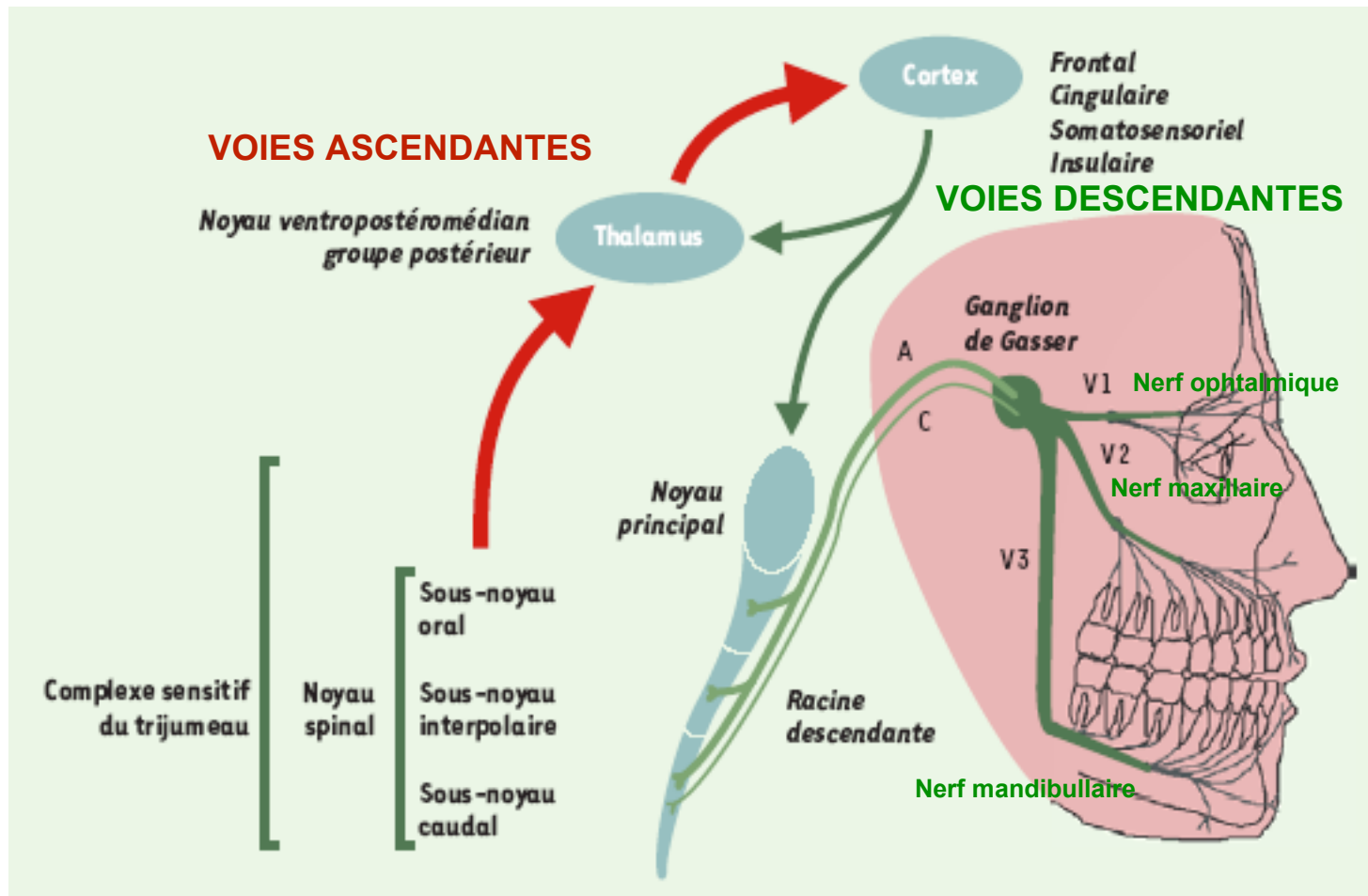
- **Paresthésie** = sensations anormales non douloureuses à type de fourmillements, picotements, engourdissements.
- **Dysesthésie** = sensations anormales non douloureuses ayant une tonalité très désagréable.
- **Allodynie** = douleur causée par une stimulation normalement non douloureuse.
- **Hyperalgésie** = réponse exagérée à une stimulation qui est normalement douloureuse.
- **Hyperpathie** = syndrome douloureux caractérisé par une réponse exagérée à un stimulus répété et dont le seuil est ↗

LE TRIJUMEAU

Neurobiologie de la douleur trigéminal

- Le complexe sensitif du trijumeau intègre, dans le tronc cérébral, les informations somesthésiques (mécaniques, thermiques, proprioceptive) en provenance de la sphère orofaciale et des méninges
- L'essentiel du message douloureux est véhiculé par les fibres périphériques de type C qui se terminent dans le sous-noyau caudal.

Organisation du complexe sensitif du trijumeau



Neurobiologie de la douleur trigéminal

La sensibilité somatique de la face, des cavités buccales et nasales ainsi que des méninges est assurée par les 3 branches du nerf trijumeau:

- **le nerf ophtalmique** innervant notamment le front, la dure-mère et la partie supérieure de la tête
- **le nerf maxillaire** innervant la tempe et la pommette (nerf temporo-malaire), la partie centrale du visage (nerf sous-orbitaire) et la dentition de la mâchoire supérieure
- **le nerf mandibulaire** innervant le bas du visage et la dentition de la mâchoire inférieure

Neurobiologie de la douleur trigéminal

- Les corps cellulaires des afférences primaires trigéminales sont regroupées au sein du ganglion de Gasser
- Les prolongements centraux des fibres périphériques trigéminales se rassemblent au sein de la racine sensitive trigéminal qui pénètre dans le tronc cérébral au niveau du pont.
- Ils se distribuent ensuite dans le complexe sensitif du trijumeau qui constitue le premier relais central des informations somesthésiques orofaciales.

1- Mécanismes périphériques impliqués dans la douleur trigéminal

- Les messages nociceptifs prennent naissance à la périphérie dans les nocicepteurs constitués des terminaisons libres de fibres de petit calibre, myélinisées ($A\delta$) ou non (C).
- Les nocicepteurs méningés sont impliqués dans les mécanismes de la céphalée migraineuse.

1- Mécanismes périphériques impliqués dans la douleur trigéminal

- Les messages nociceptifs prennent naissance à la périphérie dans les nocicepteurs constitués des terminaisons libres de fibres de petit calibre, myélinisées ($A\delta$) ou non (C).
- Les nocicepteurs méningés sont impliqués dans les mécanismes de la céphalée migraineuse.

Ex: Céphalée migraineuse

- L'innervation sensorielle des méninges et des vaisseaux méningés est assurée essentiellement par des nocicepteurs trigéminaux.
- L'activation de ces terminaisons sensorielles provoque une libération de neuropeptides vasoactifs comme le CGRP et la substance P
- L'inflammation neurologique qui en résulte se traduit par une vasodilatation et la libération dans les tissus environnant de substances algogènes capables de stimuler les fibres trigéminales.

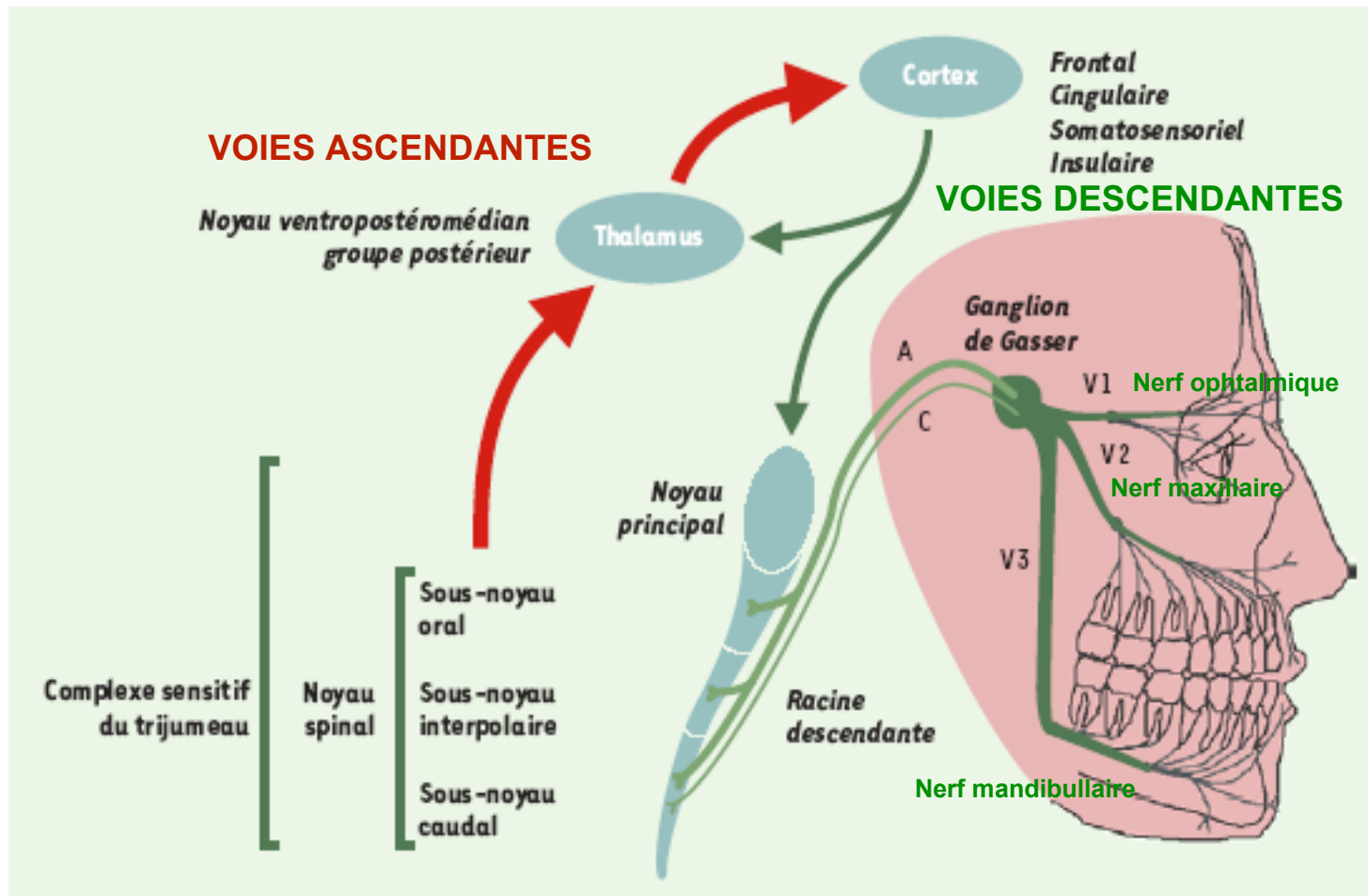
Ex: Céphalée migraineuse

- L'inflammation neurogène conduit en retour à une sensibilisation des nocicepteurs méningés: ceux-ci répondent alors à des stimulations non douloureuse comme le passage du sang dans les vaisseaux
- On explique ainsi le caractère pulsatile de la migraine et son aggravation par l'effort physique

2- Mécanismes segmentaires impliqués dans la douleur trigéminal

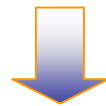
- Le complexe sensitif du trijumeau s'étend à travers le tronc cérébral, des 1ers segments cervicaux de la moelle jusqu'à la limite caudale du mésencéphale.
- Il comprend 2 noyaux:
 - le noyau principal
 - le noyau spinal qui possède 3 subdivisions (sous-noyau oral, sous-noyau interpolaire, sous-noyau caudal)

Organisation du complexe sensitif du trijumeau



Le sous-noyau caudal

- Le noyau principal et le sous-noyau interpolaire sont considérés comme les relais de la sensibilité tactile discriminative et de la proprioception.
- Le sous-noyau caudal est quant à lui impliqué dans le traitement et le transfert des informations nociceptives et thermiques



Sensibilité thermo-algique de la face

Le sous-noyau oral

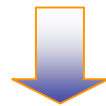
- Le sous-noyau oral est impliqué dans l'intégration et la transmission des messages douloureux issus de la région ORALE.
- Il a été mis en évidence dans ce sous-noyau, l'existence de 2 types de neurones nociceptifs dont les champs récepteurs sont localisés sans la cavité buccale.

Le sous-noyau oral

- Les uns répondent de façon spécifique à la stimulation nociceptive, les autres + nombreux, sont également activés par des stimulations non douloureuses = neurones à convergences
- Ils peuvent être activés par des stimulations nociceptives d'origine mécaniques, thermique, chimique ou électrique de la pulpe dentaire et des tissus muco-cutanés.
 - > D'abord mise en jeu des fibres A puis quand intensité de stim ↗ les fibres C sont recrutées.

3- Mécanismes suprasegmentaires impliqués dans la douleur trigéminal

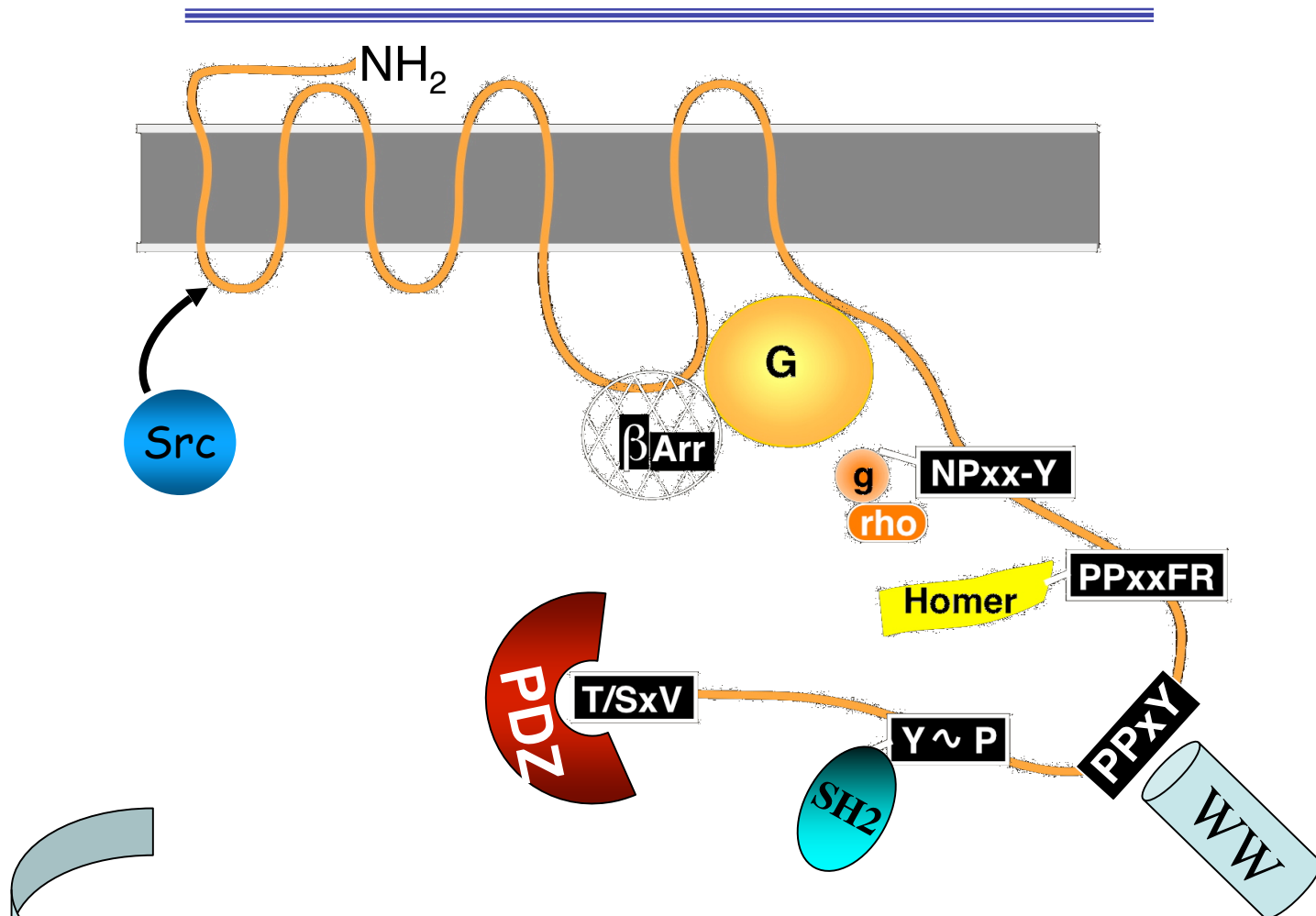
A partir du complexe sensitif du trijumeau, les messages nociceptifs sont transmis vers le cortex cérébral, l'amygdale ou l'hypothalamus par l'intermédiaire de relais situé dans le thalamus, la formation réticulée bulbaire, le noyau parabranchial ou le noyau du faisceau solitaire



Aspect sensori-discriminatif, végétatif, émotionnel

5-HT_{2A} et douleur

Interaction des RCPG avec des protéines intracellulaires



Compartimentalisation subcellulaire, désensibilisation, internalisation, activité intrinsèque, signalisation...

Domaines PDZ

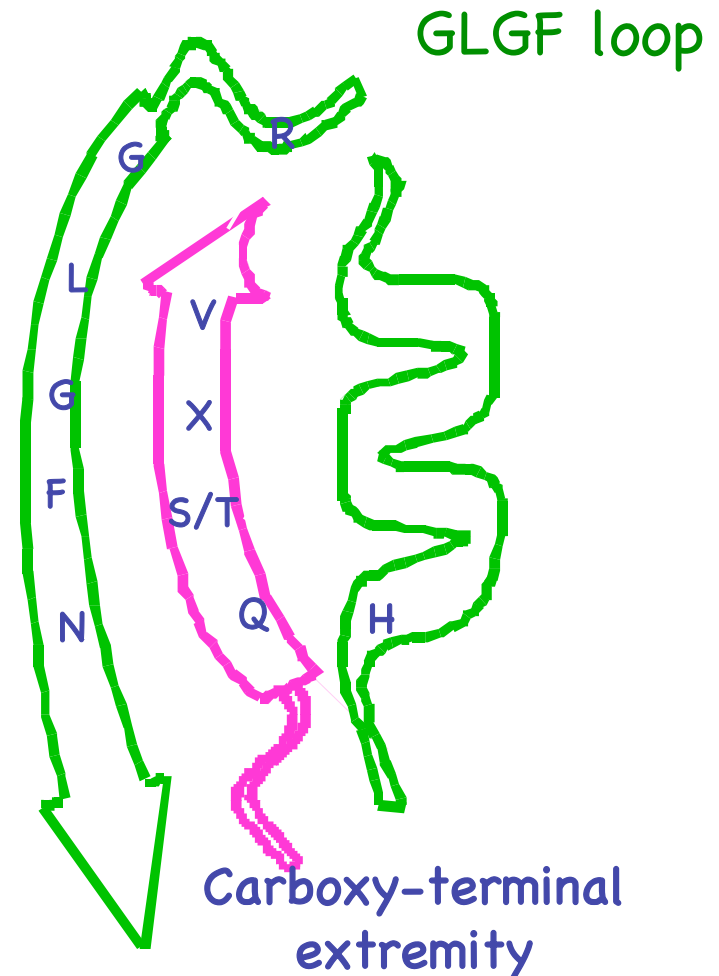
PSD95-Dlg-ZO1

90 aa motif

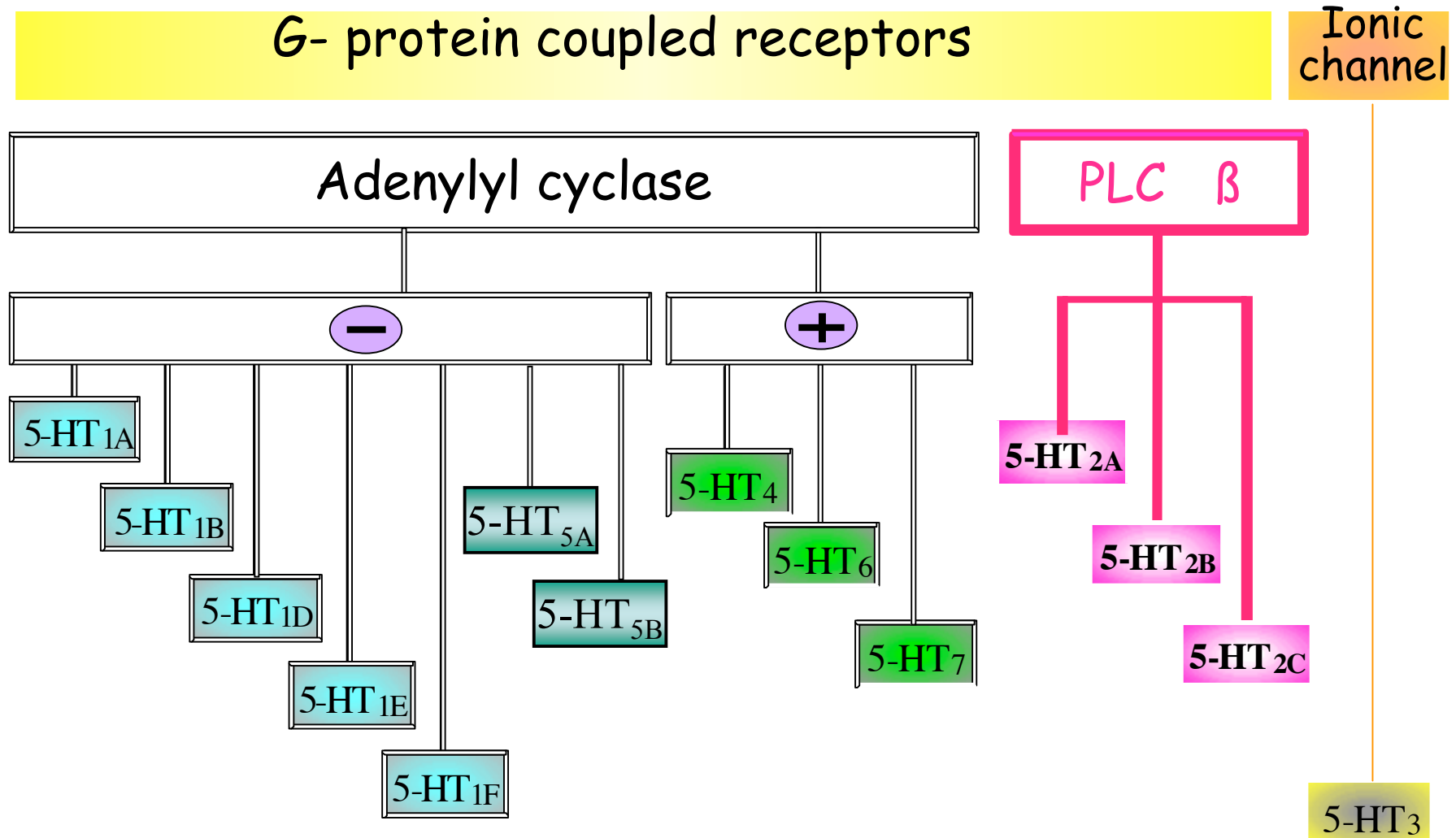
Protein- protein interactions

→ Receptor targeting

→ Cell signaling

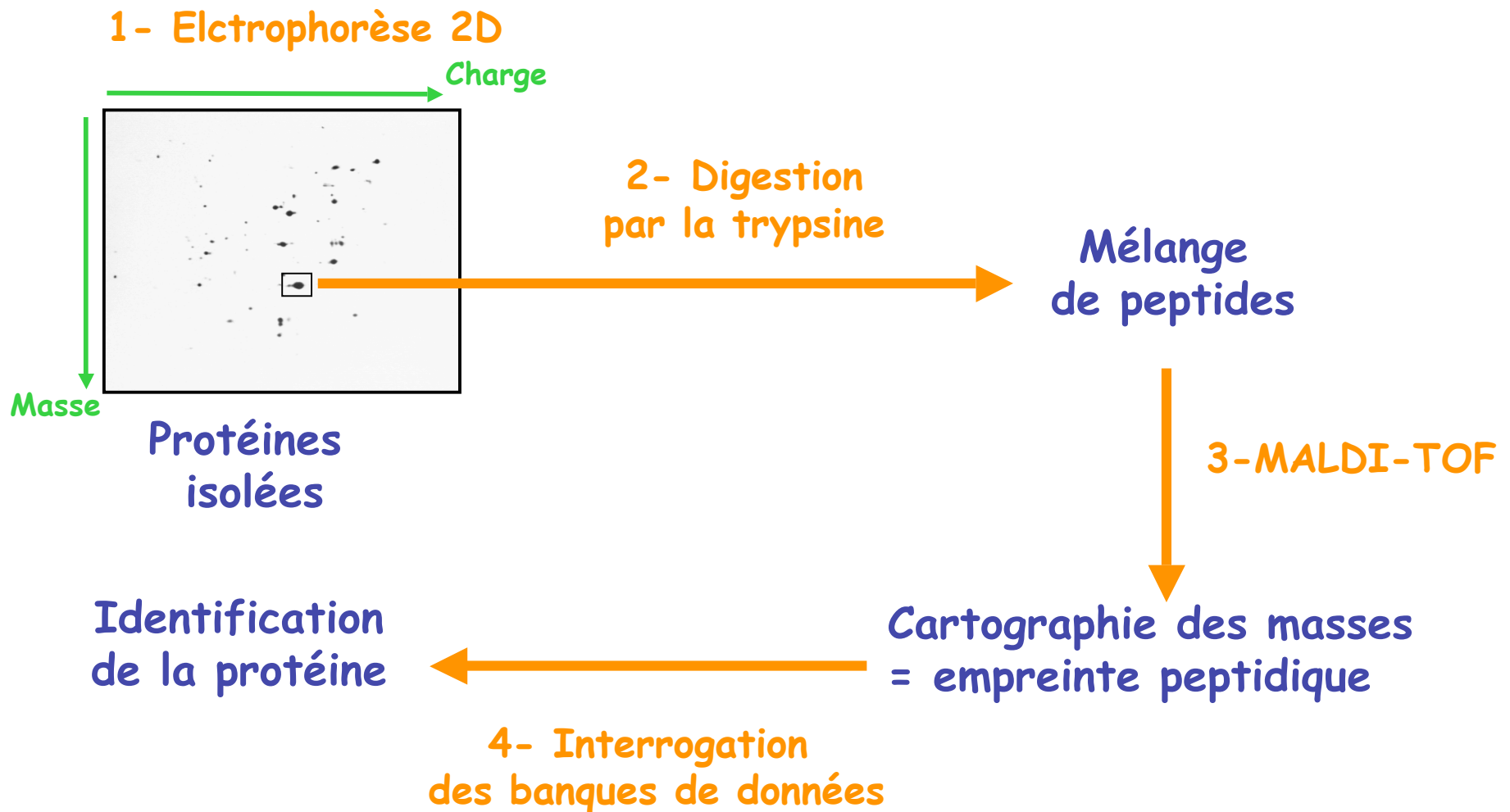


Familles des Récepteurs 5HT



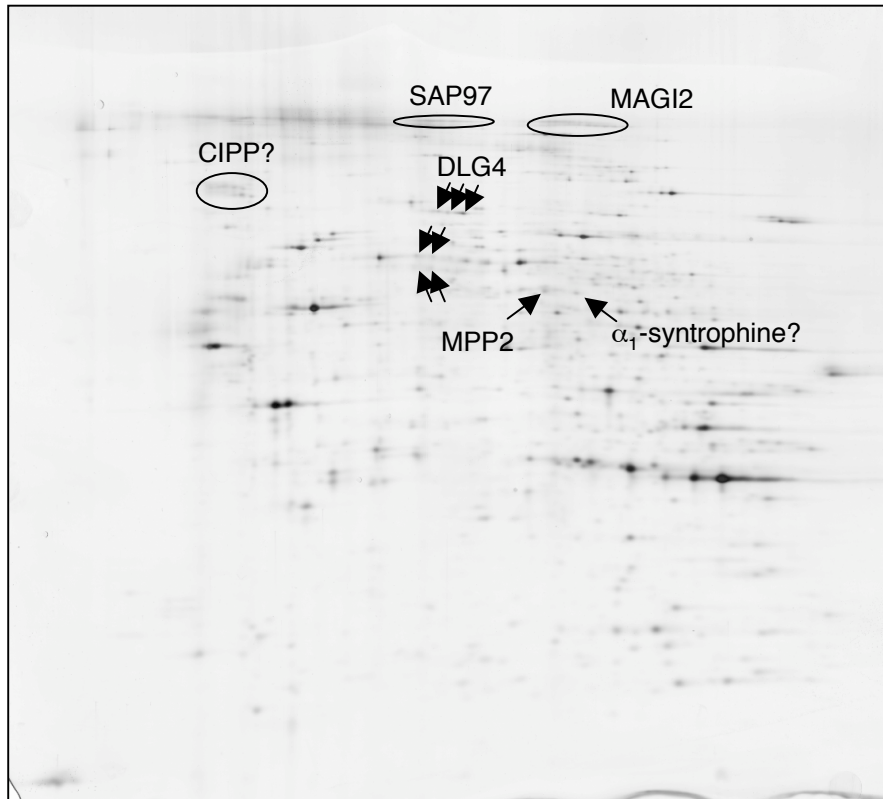
Identification des protéines à partir de leur empreinte peptidique massique

--> une méthode pour l'analyse de protéines isolées

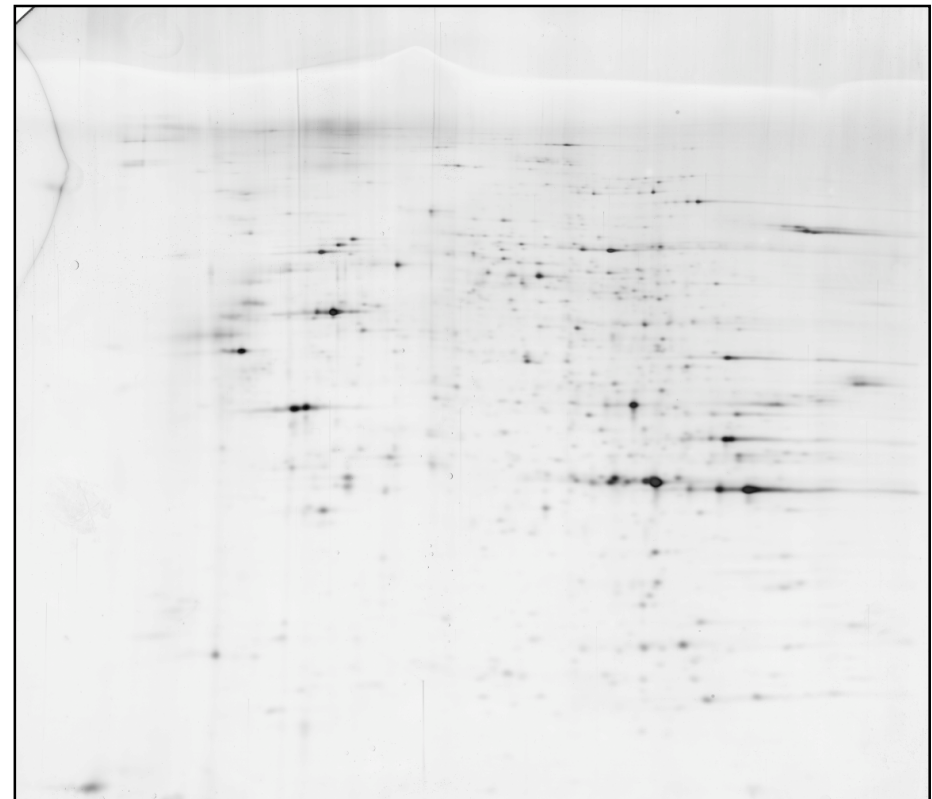


Extraits de moelle épinière de rats normaux

Pull-down 5-HT_{2A}-Ct

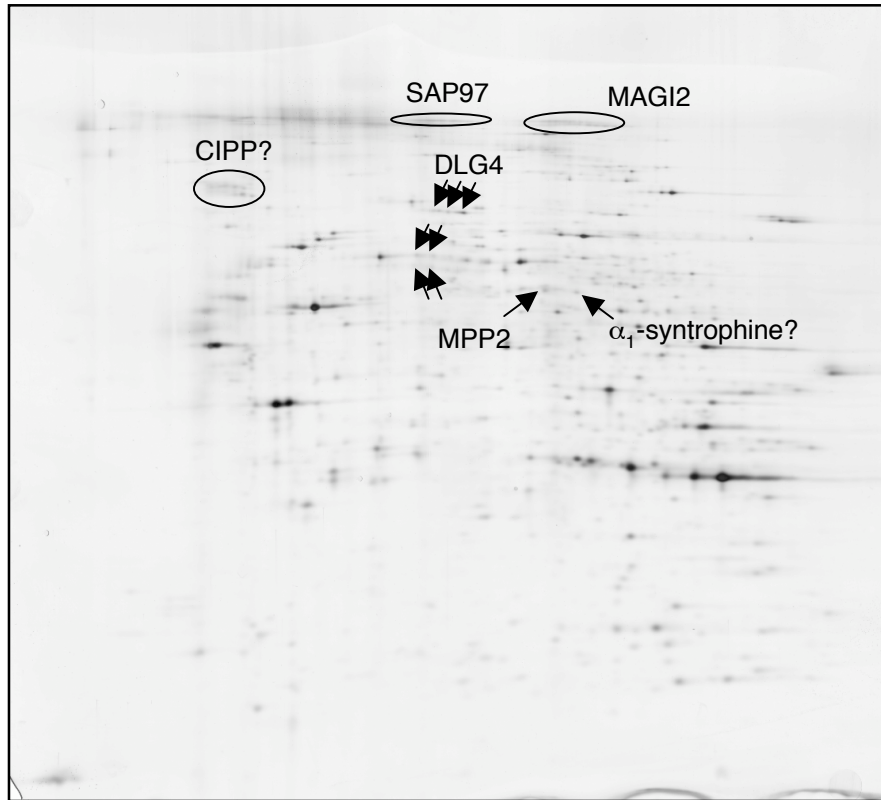


Pull-down 5-HT_{2A}SCA-Ct

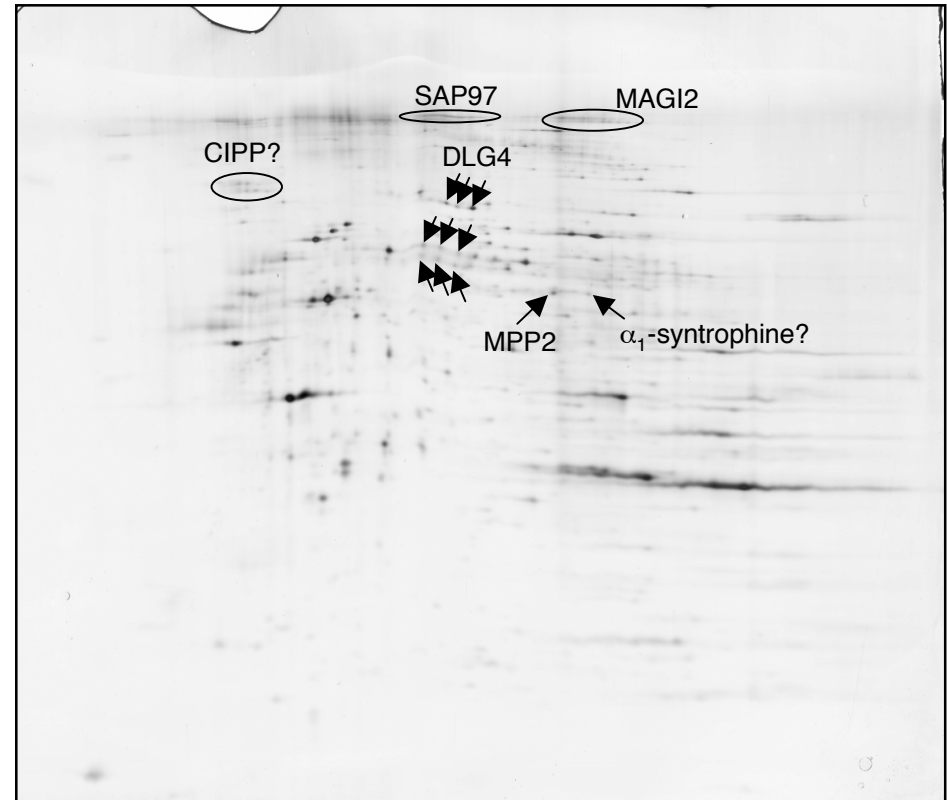


Pull-down 5-HT_{2A}-Ct

Rats normaux



Rats diabétiques



Modèle d'étude

**Métabolique:
Diabétique
(streptozotocyne)**

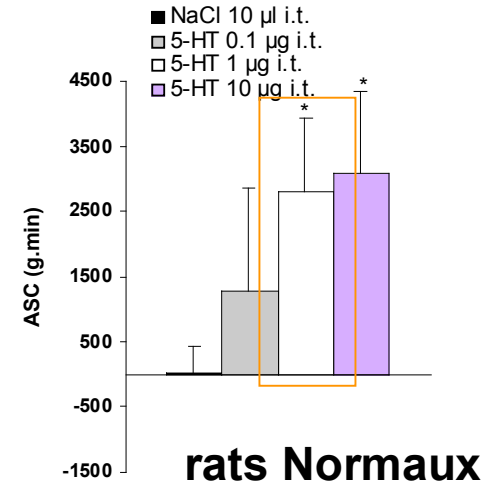
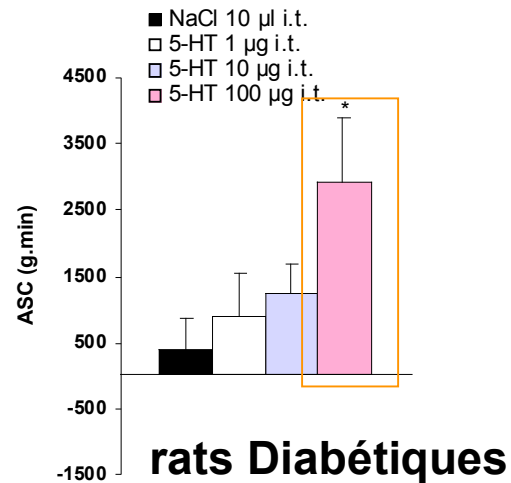


**Hyperalgésie
mécanique**



**implication ?
des récepteurs
5-HT_{2A/2C}**

Effet spinal de la 5-HT sur l'hyperalgésie mécanique chez le rat D et N

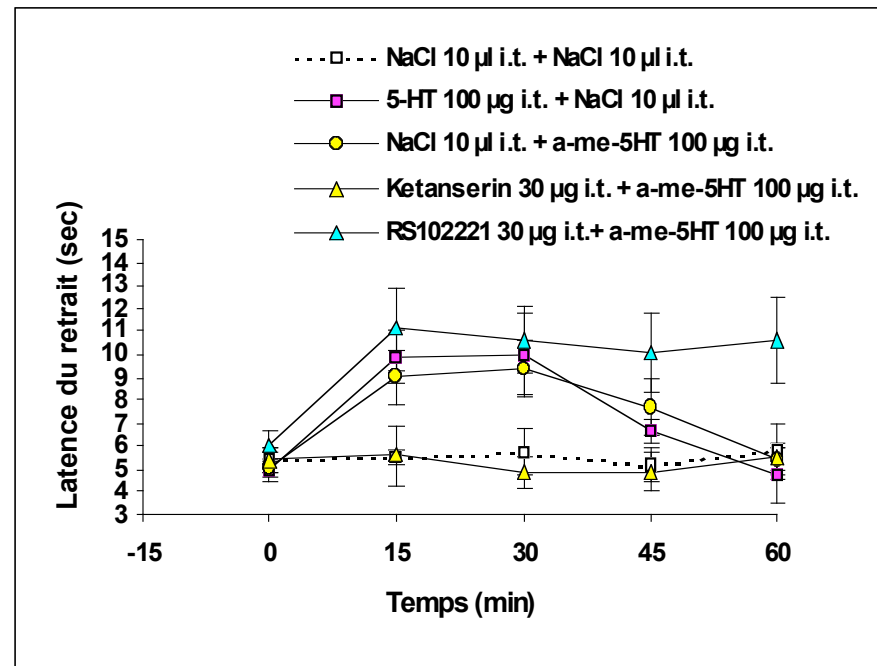


Augmentation dose-dépendante (1-10µg) de 5-HT sur les seuils de vocalisation chez le rat normal

Chez le rat diabétique, seule la dose de 100µg est efficace

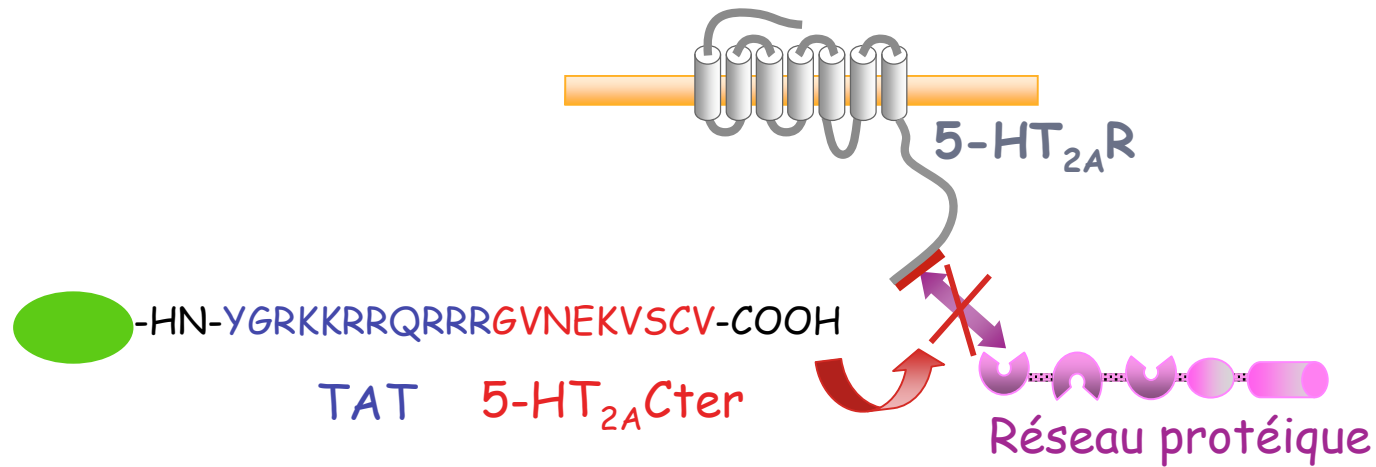
Moindre efficacité de la 5-HT dans la neuropathie diabétique par rapport au rat normal

Effet spinal de l' α -me-5-HT sur l'allodynie thermique chez le rat Diabétique



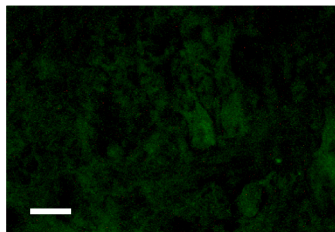
l' α -me-5-HT 100µg réduit l'allodynie thermique chez le rat diabétique

Implication des récepteurs 5-HT_{2A} dans la neuropathie diabétique douloureuse

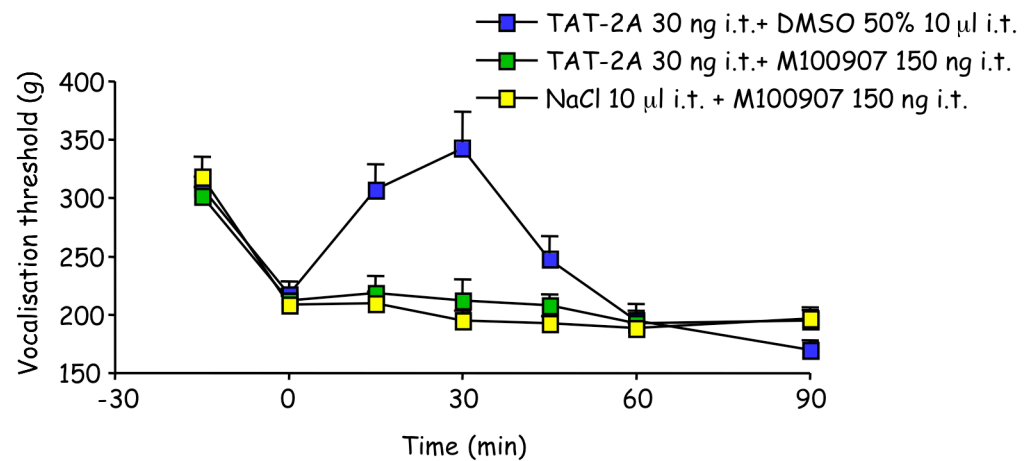
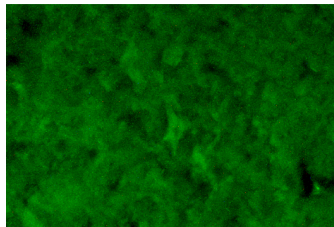


Test de pression de la patte chez le rat diabétique

Moelle épinière
Fluo-TAT-empty-2A

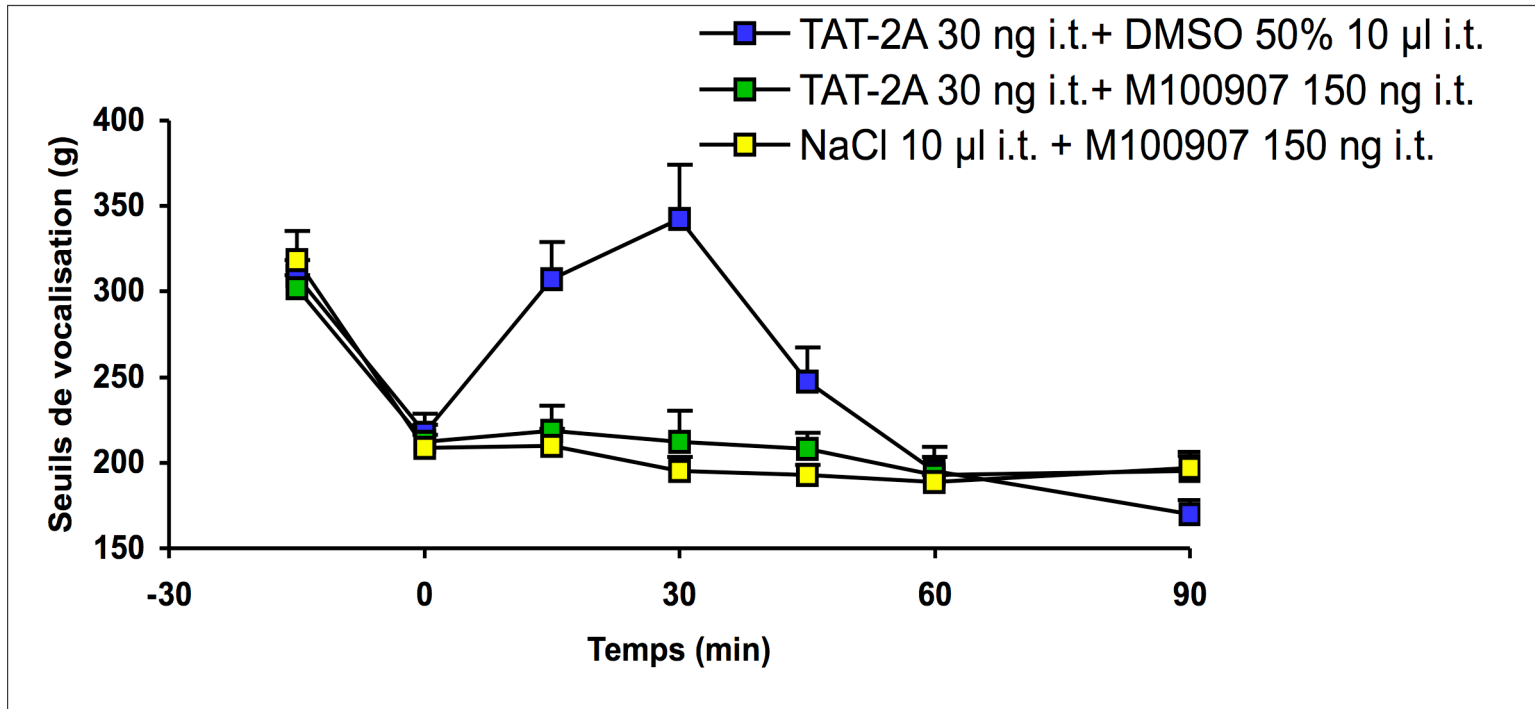


Fluo-TAT-2A



Effet anti hyperalgésique du peptide TAT

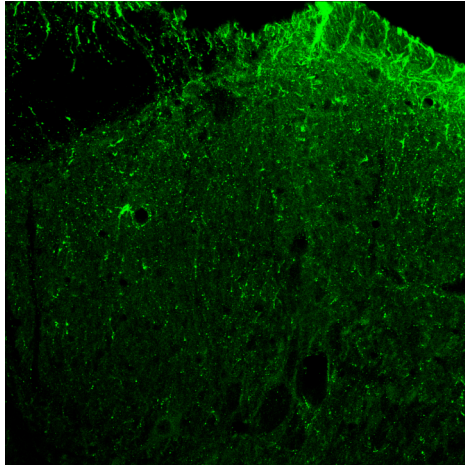
Peptide TAT + Antagoniste 5HT2A



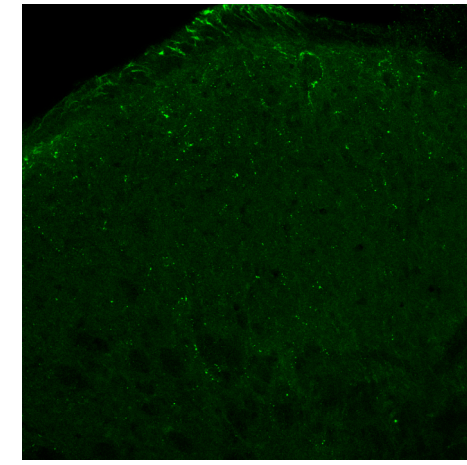
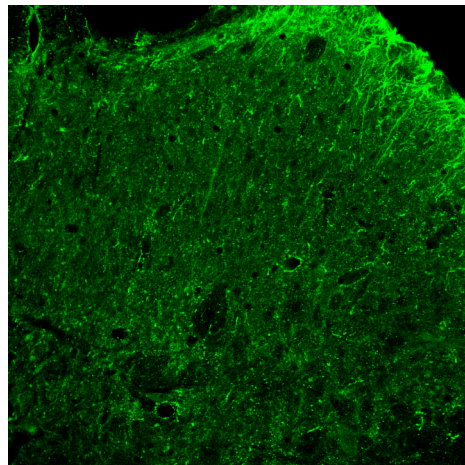
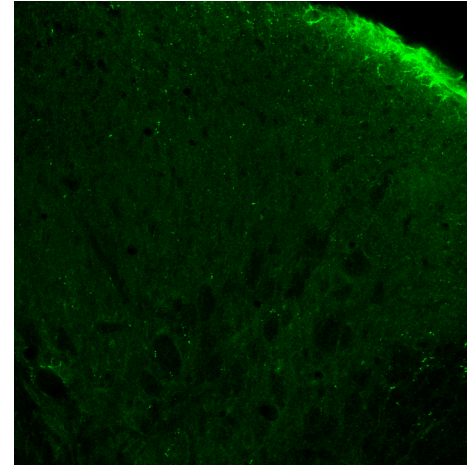
L'antagoniste bloque l'effet du peptide TAT

Expression du récepteur 5-HT_{2A} en Immunohistochimie au niveau de la moelle lombaire chez le rat diabétique hyperalgique et le rat normal

Normal



Diabétique



*Diminution de l'expression des 5-HT_{2A} R
dans la corne dorsale chez le rat diabétique*

