

NEUROPHYSIOLOGIE. — *Suppression par le LSD de l'effet inhibiteur exercé par le noyau dorsal du Raphé sur les interneurons de la couche V de la corne dorsale de la moelle chez le Chat.* Note (*) de M^{lle} Gisèle Guilbaud ⁽¹⁾, MM. Jean-Marie Besson, Jean-Louis Oliveras et John C. Liebeskind ⁽²⁾, présentée par M. Alfred Fessard.

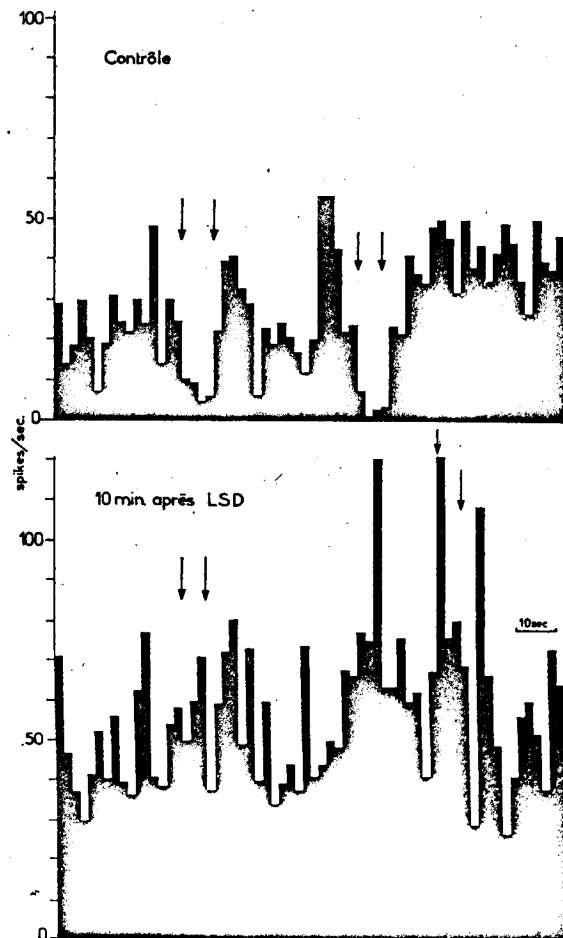
L'injection de LSD en expérimentation aiguë supprime électivement l'effet inhibiteur exercé par le noyau dorsal du Raphé sur les interneurons de la couche V de la corne dorsale de la moelle ; elle n'affecte pas les inhibitions obtenues par stimulation des régions avoisinantes. Ces données renforcent l'hypothèse selon laquelle l'analgésie obtenue, en expérimentation chronique, par stimulation de la SGPA, est sous-tendue par un mécanisme sérotoninergique ; en effet les analgésies les plus puissantes surviennent lorsque la stimulation centrale concerne cette même région du NDR.

La stimulation de la substance grise périaqueducale (SGPA) entraîne chez le Chat ⁽³⁾, comme chez le Rat [⁽⁴⁾, ⁽⁵⁾], une très forte analgésie, et nous avons démontré que cet effet analgésique pouvait s'expliquer, en partie au moins, par une action de la SGPA au niveau médullaire : en effet, la stimulation de cette structure entraîne une inhibition puissante de l'activité des cellules de la couche V de Rexed de la corne dorsale et ces interneurons jouent un rôle important dans la transmission des messages nociceptifs. Cependant ces effets analgésiques sont obtenus par la stimulation d'une zone bien localisée, le noyau dorsal du Raphé (NDR), tandis que les effets inhibiteurs sur les cellules de la couche V peuvent être obtenus à partir d'une zone beaucoup plus large (ce qui est d'ailleurs en accord avec diverses études microphysiologiques mettant en évidence un contrôle inhibiteur exercé par le tronc cérébral sur les cellules de la corne dorsale) [⁽⁶⁾, ⁽⁷⁾, ⁽⁸⁾].

Or, les effets analgésiques semblent dépendre de la mise en jeu d'un système sérotoninergique puisque les corps cellulaires du NDR sont riches en sérotonine et que, d'autre part, Akil et coll. ⁽⁹⁾ suppriment, chez le Rat, l'effet analgésique obtenu par la stimulation de ce noyau en administrant des inhibiteurs de synthèse de la sérotonine. Compte tenu de ces données pharmacologiques, nous avons tenté de dissocier les inhibitions obtenues à partir du NDR de celles obtenues à partir des zones avoisinantes. Ne pouvant utiliser, dans cette étude en expérimentation aiguë, des inhibiteurs de synthèse de la sérotonine au délai d'action trop long, nous avons pratiqué des injections intraveineuses de LSD ; en effet, le mécanisme intime d'action de cette drogue fait encore l'objet de nombreuses discussions, mais il agit nettement sur les neurones sérotoninergiques des noyaux dorsal et médian du Raphé, diminuant ou supprimant totalement leurs activités, et il est le plus souvent considéré comme un antagoniste de la sérotonine [⁽¹⁰⁾, ⁽¹¹⁾].

TECHNIQUES. — Cette étude a porté sur 14 chats. Trois d'entre eux avaient été étudiés au préalable en préparation chronique et présentaient une analgésie lors de la stimulation de la SGPA. Les manipulations chirurgicales ont été effectuées sous anesthésie profonde au fluothane et les enregistrements (au moyen de micropipettes de verre au KCl 3 M) sous anesthésie légère au chloralose ⁽¹²⁾. Nous avons étudié

les effets du LSD (100 à 200 $\mu\text{g/kg i. v.}$) sur l'inhibition obtenue par stimulation de la SGPA, mais nous avons également considéré les modifications de l'activité spontanée et celles des réponses à des stimulations de forte intensité (pincements et piqûres) appliquées au niveau du champ excitateur périphérique. La stimulation centrale consistait en l'application, à la fréquence de 3 par seconde, d'une salve (durée 200 ms) de chocs rectangulaires (2 à 10 V, 0,2 ms, 100/s) pendant un temps variable (de quelques secondes à une minute). Pour limiter les modifications tensionnelles qu'entraîne la stimulation centrale, l'animal était maintenu sous hypotension contrôlée (> 80 mm de Hg) par l'intermédiaire d'une perfusion constante d'un ganglioplégique.



Effets de la stimulation du noyau dorsal du Raphé (entre les flèches) sur l'activité d'une cellule de la couche V de la corne dorsale de la moelle, évoquée par un pincement prolongé : avant LSD : la stimulation entraîne une inhibition ; après LSD : elle n'est plus efficace (noter une augmentation de fréquence de la décharge cellulaire).

RÉSULTATS. — A. *Modifications de l'inhibition déclenchée par la stimulation de la SGPA.* — Les cellules de la couche V ont été identifiées selon les critères électrophysiologiques décrits par Wall (⁷), et les effets de la stimulation centrale sur leurs

réponses à des stimulations périphériques de forte intensité ont d'abord été recherchés. Quatorze cellules ont pu être enregistrées pendant un temps suffisamment long (supérieur à 2 h) pour permettre l'étude des effets du LSD. Avant LSD, des effets inhibiteurs ont été obtenus par la stimulation de 16 points, largement répartis au niveau de la SGPA et de la formation réticulée mésencéphalique avoisinante. Après injection de LSD, les effets de la stimulation centrale dépendent alors de la localisation des points stimulés :

— Les effets inhibiteurs persistent lorsque les points stimulés (⁵) sont situés dans la SGPA dorsale et la formation réticulée mésencéphalique.

— Ils sont atténués (de 20 à 40 %) lorsque les points stimulés sont situés dans la SGPA intermédiaire.

— Ils sont supprimés lorsque les points stimulés sont situés dans la SGPA ventrale avoisinant le NDR, et ceci, même lorsque l'intensité de la stimulation centrale est multipliée par 4. Parmi ces points, on retrouve ceux dont la stimulation avait entraîné une analgésie, alors que l'animal était étudié en préparation chronique.

B. Modification des activités cellulaires spontanées et évoquées. — Après injection de LSD, l'activité de 11 des 14 cellules étudiées s'est progressivement accrue ; cet accroissement est très variable d'une cellule à l'autre, mais se chiffre au moins à 50 % de l'activité initiale. De plus, trois cellules ne présentaient pas d'activité spontanée avant l'administration du LSD, et celle-ci est apparue après.

— Après injection de LSD, les réponses toniques et phasiques à des stimulations périphériques intenses (pincement, pression forte) sont caractérisées par une décharge de « spikes » plus importante et plus soutenue (accroissement du nombre de « spikes » de 20 à 80 % par rapport à la décharge témoin). D'autre part, dans plusieurs cas, il a été constaté une extension du champ excitateur périphérique de la cellule envisagée.

Tous ces effets du LSD débutent en moyenne 10 mn après l'injection et deviennent maximaux entre la 15^e et la 25^e minute ; ils commencent à s'atténuer à partir de la 45^e minute (nous n'avons pas pu procéder à des enregistrements de durée suffisamment longue pour observer le retour à l'état initial).

DISCUSSION. — Les effets inhibiteurs exercés par le noyau dorsal du Raphé sur les interneurons de la couche V de Rexed sont supprimés par l'administration de LSD. Cette action semble relativement spécifique puisqu'elle s'atténue au fur et à mesure que le point stimulé est éloigné du NDR (SGPA intermédiaire) et puisqu'elle ne s'exerce pas sur les inhibitions obtenues par stimulation de la formation réticulée mésencéphalique qui, elles, persistent. Ces résultats sont à rapprocher des observations d'Aghajanian et coll. (¹⁰) et de Foote et coll. (¹¹) qui soulignent que l'administration de LSD déprime l'activité spontanée des cellules des noyaux dorsal et médian du Raphé, sans affecter l'activité des neurones de la formation réticulée avoisinante.

Les données pharmacologiques récentes ne permettent pas encore de préciser le mécanisme intime de l'action du LSD en tant qu'antagoniste de la sérotonine [(¹³)

à ⁽¹⁶⁾). D'autre part le site de son action peut tout aussi bien être spinal que supra-spinal, si l'on se réfère aux différents travaux concernant l'inhibition du réflexe monosynaptique ou du réflexe de flexion par les noyaux du Raphé [⁽¹⁷⁾, ⁽¹⁸⁾].

Quoi qu'il en soit, nos résultats montrent bien que c'est un mécanisme sérotoninergique qui sous-tend l'inhibition des interneurons spinaux de la couche V obtenue par stimulation du NDR, et donc vraisemblablement aussi, l'analgésie induite par cette même stimulation, chez l'animal libre de ses mouvements.

(*) Séance du 28 mai 1973.

Ce travail a été réalisé avec l'aide de l'INSERM (contrats n° 71152015 et 711153).

(1) Chargée de Recherches à l'INSERM.

(2) Supported by N. I. H. grant n° NS 07628 and University of California grant 2273.

(3) G. GUILBAUD, J.-M. BESSON, J. C. LIEBESKIND et J.-L. OLIVERAS, *Comptes rendus*, 275, Série D, 1972, p. 1055-1057.

(4) D. V. REYNOLDS, *Science*, 164, 1969, p. 444-445.

(5) D. J. MAYER, T. L. WOLFLE, H. AKIL, B. CARDER et J. C. LIEBESKIND, *Science*, 174, p. 1351-1354.

(6) A. TAUB, *Expt. Neurol.*, 10, 1964, p. 357-374.

(7) P. D. WALL, *J. Physiol.*, Londres, 188, 1967, p. 403-423.

(8) A. G. BROWN, *J. Physiol.*, Londres, 219, 1971, p. 103-125.

(9) H. AKIL et D. J. MAYER, *Brain Res.*, 44, 1972, p. 692-697.

(10) G. K. AGHAJANIAN, W. E. FOOTE et M. H. SHEARD, *Science*, 161, 1968, p. 706-708.

(11) W. E. FOOTE, M. H. SHEARD et G. K. AGHAJANIAN, *Nature*, 222, 1969, p. 567-569.

(12) J.-M. BESSON, C. CONSEILLER, K.-F. HAMANN et M.-C. MAILLARD, *J. Physiol.*, Londres, 221, 1972, p. 189-205.

(13) D. X. FREEDMAN et N. J. GIARMAN, *Am. N. Y. Acad. Sc.*, 96, 1962, p. 98-106.

(14) N. E. ANDEN, H. CORRODI, K. FUXE et T. HOKFELT, *Br. J. Pharmacol.*, 34, 1968, p. 1-7.

(15) R. J. BOAKES, P. B. BRADLEY, I. BRIGGS et A. DRAY, *Br. J. Pharmacol.*, 40, 1970, p. 202-218.

(16) G. K. AGHAJANIAN, *Fed. Proc.*, 31, 1972, p. 91-95.

(17) I. ENGBERG, A. LUNDBERG et R. W. RYALL, *Acta Physiol. Scand.*, 72, 1968, p. 123-133.

(18) B. V. CLINESCHMIDT et E. G. ANDERSON, *Exp. Brain Res.*, 11, 1970, p. 175-186.

Laboratoire de Physiologie des Centres Nerveux,
Université Paris-VI
et Laboratoire de Neurophysiologie Comparée,
Ecole Pratique des Hautes Etudes, 3^e Section,
4, avenue Gordon-Bennett, 75016 Paris ;
J. C. L., Department of Psychology,
UCLA Los Angeles, California 90024, USA.