



## **Recherche translationnelle**

**29/11/2024 - 10:30-12:00**

**Modérateur.rices : Pierrick POISBEAU, Marie PÉCHARD**

**Identification des lipopeptides bactériens comme acteurs clés du syndrome de l'intestin irritable - Nicolas CENAC**

**Des interneurons inhibiteurs avec des plasticités différentielles à leurs connexions régulent la balance excitation/inhibition dans les réseaux spinaux - Sylvain HUGEL**

**Différences dans les taux de cytokines entre les patients avec migraine épisodique et chronique : une revue systématique de la littérature et méta-analyse - Emily STUCHFIELD-DENBY**

**Établissement d'une preuve de concept en faveur du récepteur GPER comme nouvelle cible thérapeutique dans la prise en charge des douleurs iatrogènes associées au cancer du sein - Christophe MALLET**

**Prévention des douleurs neuropathiques résiduelles par application périradiculaire de plasma enrichi en plaquettes et en fibrine (PRF) lors d'une chirurgie pour hernie discale (Protocole NeuroPRF) - Yohann BOHREN**



## Identification des lipopeptides bactériens comme acteurs clés du syndrome de l'intestin irritable

N. Cenac 1

1 Inserm Umr1220 - Toulouse (France)

**Objectifs :** Des études cliniques ont révélé que les événements indésirables survenus au début de la vie contribuent au développement du syndrome de l'intestin irritable (SII) à l'âge adulte. Le but de notre étude était d'étudier la relation entre le stress prénatal (SP), le microbiote intestinal et l'hypersensibilité viscérale, en mettant l'accent sur les lipopeptides bactériens contenant du GABA.

**Méthodes :** Nous avons développé un modèle de SP chez la souris et évalué, chez la progéniture adulte, l'hypersensibilité viscérale à la distension colrectale, l'inflammation du côlon, la fonction barrière et la taxonomie du microbiote intestinal. Nous avons quantifié la production de lipopeptides contenant du GABA par spectrométrie de masse dans une souche spécifique de bactérie diminuée par le SP, dans les côlons de souris SP et dans les selles de patients atteints du SII et de volontaires sains. Enfin, nous avons évalué leur effet sur l'hypersensibilité viscérale induite par le SP.

**Résultats :** Les souris des deux sexes stressées prénatalement présentaient une hypersensibilité viscérale, pas d'inflammation manifeste du côlon ni de dysfonctionnement de la barrière mais une dysbiose du microbiote intestinal. La dysbiose se distinguait par une diminution de l'abondance de *Ligilactobacillus murinus*, chez les deux sexes. L'abondance de cette bactérie était inversement corrélée à l'hypersensibilité viscérale à la distension colrectale chez la souris. En culture anaérobie, cette bactérie produisait plusieurs lipopeptides contenant du GABA, dont le C14AsnGABA. Dans le côlon des souris SP, la concentration en lipopeptide contenant GABA était diminuée. Le traitement intra-colique avec le C14AsnGABA inhibait l'hypersensibilité viscérale à la distension colrectale des souris SP. La concentration de C16LeuGABA, un lipopeptide contenant du GABA qui inhibe l'activation des neurones sensoriels, était diminuée dans les selles des patients atteints du SII par rapport aux volontaires sains.

**Conclusion :** Le stress prénatal impacte la composition du microbiote intestinal et sa fonction métabolique à l'âge adulte. La capacité réduite du microbiote intestinal à produire des lipopeptides GABA pourrait être l'un des mécanismes liant stress prénatal et hypersensibilité viscérale à l'âge adulte.



## **Des interneurons inhibiteurs avec des plasticités différentielles à leurs connexions régulent la balance excitation/inhibition dans les réseaux spinaux**

S. Hugel 1

1 Inci, Cnrs - Strasbourg (France)

La corne dorsale de la moelle épinière est un centre fondamental dans le traitement des informations nociceptives avant leur éventuel transfert aux centres supraspinaux. Dans les réseaux spinaux, le contrôle du gain des informations nociceptives implique des équilibres entre des activités excitatrices et inhibitrices. Les fibres afférentes primaires acheminent les informations nociceptives dans les réseaux spinaux sous la forme de trains de potentiels d'action dont la fréquence code l'intensité des stimuli nociceptifs. Le traitement de telles informations codées en fréquence implique un phénomène particulier : la plasticité synaptique à court-terme. En utilisant des enregistrements électrophysiologiques *ex vivo* sur des tranches aiguës de souris adultes, nous explorons le rôle de la plasticité synaptique à court-terme aux connexions des interneurons inhibiteurs. Nos résultats indiquent que des interneurons inhibiteurs présentent des plasticités fréquence dépendantes différentes selon que leurs connexions contactent des interneurons excitateurs (connexions inhibitrices) ou d'autres interneurons inhibiteurs (connexions désinhibitrices). De plus, des résultats récents indiquent que cette plasticité différentielle est altérée en conditions d'inflammation périphérique, et diffère entre les mâles et femelles et selon les phases du cycle estrien. Ces plasticités différentielles pourraient représenter un contrôle du gain des informations nociceptives par les réseaux spinaux, et les modifications de ces plasticités selon l'état physiologique ou le sexe pourraient contribuer aux différences de sensibilité observés dans ces différents états.

### Bibliographie

Cathenaut L, Schlichter R & Hugel S. Short-term plasticity in the spinal nociceptive system. *Pain* (2023), 164: 2411-2424. <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002999>.

Cathenaut L, Leonardon B, Kuster R, Inquimbert P, Schlichter R & Hugel S. Inhibitory interneurons with differential plasticities at their connections tune excitatory/inhibitory balance in the spinal nociceptive system. *Pain* (2022). 163(5):e675-e688.



## **Différences dans les taux de cytokines entre les patients avec migraine épisodique et chronique : une revue systématique de la littérature et méta-analyse**

E. Stuchfield-Denby 1, B. Pereira 1, R. Dallel 1, X. Moisset 1

1 Université Clermont Auvergne, Inserm, Chu Clermont-Ferrand, Neuro-Dol, F-63000, Clermont-Ferrand, France - Clermont-Ferrand (France)

**Introduction.** La physiopathologie de la migraine demeure incertaine ; cependant de nombreux travaux soutiennent l'hypothèse selon laquelle la neuro-inflammation y joue un rôle clé (1). Plusieurs études ont permis d'analyser les taux sanguins périphériques de cytokines chez des patients migraineux ; cependant, celles-ci sont hétérogènes and fournissent des résultats contradictoires (2,3). Nous souhaitons donc clarifier les connaissances actuelles concernant le rôle des cytokines dans la migraine et sa chronicisation.

**Méthodes.** Nous avons mené une revue systématique de la littérature dans PubMed selon l'algorithme de recherche : ("Migraine Disorders") AND (("Chemokines") OR ("Cytokines") OR ("Interleukins")) et avons passé en revue les références à la recherche de publications supplémentaires. Nous avons exclu de notre analyse les études portées sur l'animal, celles comprenant moins de 10 sujets migraineux, les revues, lettres et rapports de cas et les publications n'étant pas écrites en français ou anglais.

**Résultats.** Nous avons identifié 234 publications, auxquelles 15 supplémentaires ont été ajoutées après avoir passé en revue les références et 51 ont été sélectionnées. Le Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-a), l'interleukine-6 (IL-6) and l'interleukine-1 beta (IL-1b) étaient les 3 cytokines les plus étudiées. Dans le sang périphérique, les taux d'IL-6 étaient généralement plus élevés chez les patients migraineux par rapport aux contrôles. Il n'y avait pas de différence dans les taux de cytokines chez les patients migraineux avec aura vs sans aura, ni chez les patients migraineux en crise vs hors crise. Cependant, les taux d'IL-6 étaient plus élevés chez les patients avec migraine chronique vs épisodique. Les conclusions finales de ce travail seront tirées après l'analyse d'autres types d'échantillons biologiques et la réalisation d'une méta-analyse.

**Conclusion.** Notre revue de la littérature suggère que l'IL-6 pourrait être impliquée dans la chronicisation de la migraine plutôt que dans son déclenchement.

### **Bibliographie**

1. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K. Does inflammation have a role in migraine? *Nat Rev Neurol.* 2019 Aug;15(8):483–90.
2. Musubire AK, Cheema S, Ray JC, Hutton EJ, Matharu M. Cytokines in primary headache disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain.* 2023 Apr 4;24(1):36.
3. Ha WS, Chu MK. Altered immunity in migraine: a comprehensive scoping review. *J Headache Pain.* 2024 Jun 7;25(1):95.



## Établissement d'une preuve de concept en faveur du récepteur GPER comme nouvelle cible thérapeutique dans la prise en charge des douleurs iatrogènes associées au cancer du sein

C. Mallet 1

1 Neuro-Dol-Université Clermont Auvergne - Clermont-Ferrand (France)

Le cancer du sein triple négatif (CSTN) est une forme agressive de cancer du sein qui touche particulièrement les femmes pré-ménopausées avec un risque élevé de métastases, notamment osseuses. Les options thérapeutiques sont limitées, ce qui impose l'utilisation de chimiothérapies lourdes telles que le paclitaxel qui, chez 80% des patientes, induit des douleurs neuropathiques périphériques chimioinduites. Devant l'apparition de telles douleurs, les doses de chimiothérapie sont souvent réduites, voire le traitement arrêté, constituant ainsi une réelle perte de chance pour la patiente.

Récemment, les études concernant le GPER (récepteur aux estrogènes couplé aux protéines G) ont mis en évidence un rôle important dans les processus de douleur et de croissance tumorale [1-5]. L'objectif de cette étude est d'explorer l'action antitumorale et antalgique du MJ01032, un agoniste inverse du GPER.

Dans un modèle murin de douleur neuropathique induite par le paclitaxel, le MJ01032 montre des effets antalgiques dépendant du GPER. Sur des cellules murines de CSTN (4T1-luc2), le MJ01032 a démontré une action antiproliférative. L'analyse de la combinaison du MJ01032 et du paclitaxel par isobologramme a montré une action antiproliférative synergique entre ces deux composés. In vivo, sur un modèle de CSTN induit par inoculation orthotopique de cellules 4T1-Luc2 dans la graisse mammaire de souris Balb/c, le MJ01032 a réduit la taille des tumeurs et atténué la douleur associée au traitement chronique par paclitaxel.

Cette étude suggère que l'utilisation du MJ01032, en ajout au paclitaxel, pourrait augmenter son effet antitumoral tout en réduisant les douleurs neuropathiques associées améliorant ainsi les résultats thérapeutiques et la qualité de vie des patientes atteintes de CSTN.

### Bibliographie

- [1] Lappano R., Maggiolini M., Mallet C., Jacquot Y. Commentary: harnessing the first peptidic modulator of the estrogen receptor GPER. *Frontiers in Pharmacology*, 2024 ; 15 : 1413058.
- [2] Jouffre B., Acramel A., Belnou M., Santolla M.F., Talia M., Lappano R., Nemati F., Decaudin D., Khemtémourian L., Liu W.Q., Maggiolini M., Eschalier A., Mallet C. & Jacquot Y. Identification of a human estrogen receptor  $\alpha$  tetrapeptidic fragment with dual antiproliferative and anti-nociceptive action. *Scientific Reports*, 2023 ; 13(1) : 1326.
- [3] Jouffre B., Acramel A., Jacquot Y., Daulhac L., Mallet C. GPER involvement in inflammatory pain. *Steroids*, 2023 ; 200 : 109311.
- [4] Mallet C., Boudieu L., Lamoine S., Coudert C., Jacquot Y.\*, Eschalier A. The antitumor peptide ER $\alpha$ 17p exerts anti-hyperalgesic and anti-inflammatory actions through GPER in mice. *Frontiers in Endocrinology*, 2021 ; 12:578250.
- [5] Lappano R., Mallet C., Rizzuti B., Grande F., Galli G.R., Byrne C., Broutin I., Boudieu L., Eschalier A., Jacquot Y., Maggiolini M. The Peptide ER $\alpha$ 17p Is a GPER Inverse Agonist that Exerts Antiproliferative Effects in Breast Cancer Cells. *Cells*, 2019 ; 8(6), 590.



## Prévention des douleurs neuropathiques résiduelles par application périradiculaire de plasma enrichi en plaquettes et en fibrine (PRF) lors d'une chirurgie pour hernie discale (protocole clinique NeuroPRF)

Y. Bohren 1

1 Cetd - Colmar (France)

The prevalence of post-surgical lumbar neuropathic radiculopathy is approximately 30%. Poor response to the recommended treatments for neuropathic pain, namely antidepressants and/or gabapentinoids, requires the development of new techniques to prevent chronic pain. One such well-tolerated technique is the administration of autologous plasma enriched in platelets and fibrin (PRF). This approach is largely used in regenerative medicine owing to the anti-inflammatory and analgesic properties of PRF. It could also be an interesting adjuvant to surgery, as it reduces neurogenic inflammation and promotes nerve recovery, thereby reducing the incidence of residual postoperative chronic pain. The aim of the present study is to evaluate the benefit of periradicular intraoperative application of PRF on the residual postsurgical neuropathic pain after disc herniation surgery.

A randomized, prospective, interventional, controlled, single-blind study with evaluation by a blind outcome assessor will be performed in Strasbourg University Hospital. We will compare a control group undergoing conventional surgery to an experimental group undergoing surgery and periradicular administration of PRF (30 patients in each arm). The primary outcome is the intensity of postoperative neuropathic radicular pain, measured by a visual analog scale (VAS) at 6 months post-surgery. The secondary outcomes are the characteristics of neuropathic pain (NPSI), the quality of life (SF-12 and PGIC), the presence of anxiety/depression symptoms (HAD), and the consumption of analgesics. We will also carry out transcriptomic analysis of a panel of pro- and anti-inflammatory cytokines in blood samples, before surgery and at 6 months follow-up. These gene expression results will be correlated with clinical data, in particular, with the apparition of postoperative neuropathic pain.

This study is the first randomized controlled trial to assess the efficacy of PRF in the prevention of neuropathic pain following surgery for herniated disc. This study addresses not only a clinical question but will also provide information on the physiopathological mechanisms of neuropathic pain.

### Bibliographie

Trials. 2023 Jun 19;24(1):418. doi: 10.1186/s13063-023-07420-y