

**CP-04**

**Etude de l'inhibition génétique et pharmacologique des canaux calciques Cav3.2 dans la douleur abdominale associée à une inflammation à bas bruit**

Picard E.<sup>1</sup>, Carvalho F. A.<sup>1</sup>, Bourinet E.<sup>2</sup>, Bégou M.<sup>1</sup>, Eschalié A., Daulhac-Terrail L.<sup>1</sup>, Mallet C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Inserm U 1107 Neuro-Dol, Pharmacologie Fondamentale et Clinique de la Douleur, 63000, Clermont-Ferrand, France

<sup>2</sup>Institut Génomique Fonctionnelle, CNRS UMR50203, INSERM U1191-34094 Montpellier, France

**Introduction**

La douleur chronique abdominale est souvent associée à une hypersensibilité colique retrouvée dans des atteintes intestinales telles que le Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) ou les Maladies Chroniques Inflammatoires de l'Intestin (MICI).



Les traitements visant à soulager cette douleur sont en général peu efficaces et/ou associés à d'importants effets indésirables. C'est pourquoi il existe un réel besoin d'innovation thérapeutique.

De nouvelles approches visant à bloquer les canaux calciques voltages dépendants, en particulier les canaux de type T dont l'isoforme Cav3.2, sont en cours de développement. Ces canaux constituent une cible d'intérêt dans le traitement de la douleur abdominale.

L'objectif de cette étude est donc d'évaluer la conséquence d'une inhibition d'origine génétique et pharmacologique de Cav3.2 dans un modèle murin d'hypersensibilité colique.

**Matériels et méthodes**

**Animaux** : Souris mâles (8 semaines).

**Modèle** : Administration pendant 12 jours *ad libitum* de Dextran Sodium Sulfate (DSS) à 0,5% dans l'eau de boisson.



**Inhibition des Cav3.2** :

**Génétique** : Souris knock-out (KO) Cav3.2 (KO total) et souris SNS-KO (KO conditionnel où l'inactivation de Cav3.2 a lieu spécifiquement dans les neurones périphériques de petits diamètres des ganglions de la racine dorsale (DRG)).

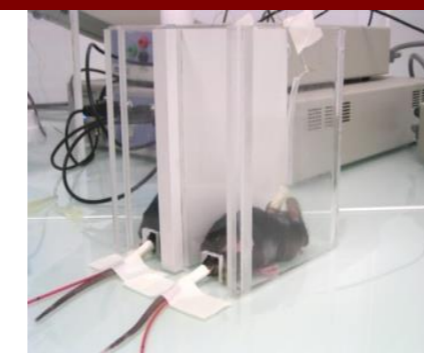
**Pharmacologique** : TTA-A2, bloqueur des Cav3.2, administré en sous-cutanée (s.c.) (100 mg/kg) à J12 post DSS (administrations aiguës). Ethosuximide (ETX), antiépileptique bloqueur des canaux de type T utilisé en clinique, administré en sous-cutané (200 mg/kg) à J12 post DSS (administrations aiguës) ou de J6 à J12 post DSS en intra-péritonéale (i.p.) (200 mg/kg, 3/jours) (administrations répétées).

**Sensibilité colique et marqueurs** : Evaluation de la sensibilité colique par distensions colorectales et de l'activation gliale (microgliale et astrocytaire) par immunohistochimie sur coupes de moelle épinière (corne dorsale) à J12 post DSS.

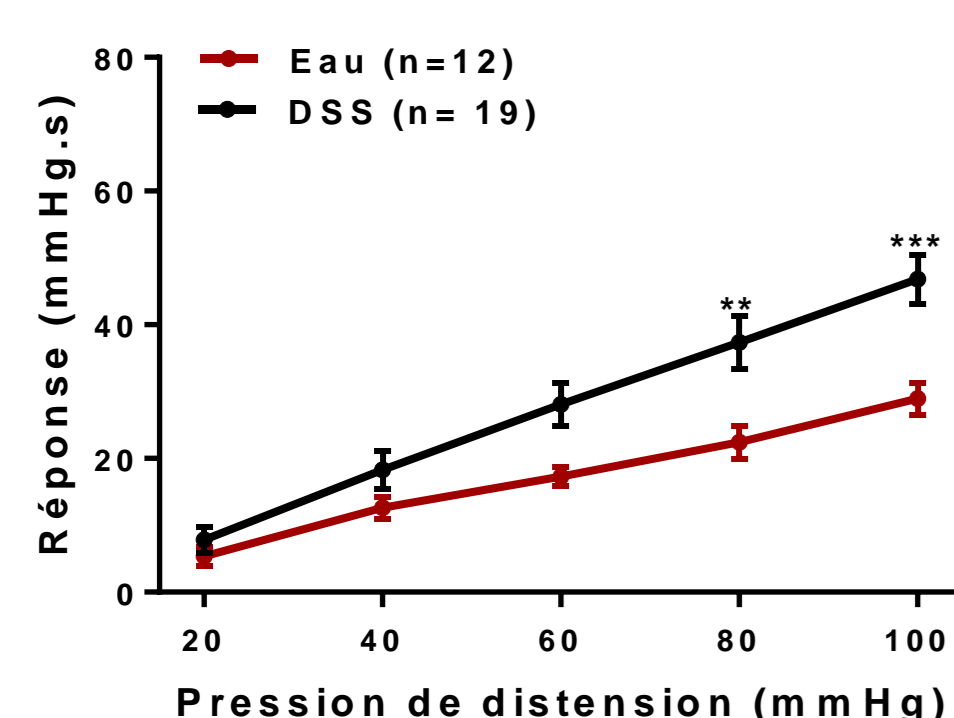
**Analyses statistiques** : ANOVA suivie de test post hoc de Bonferroni.

**Résultats**

**Évaluation de la sensibilité colique par distension colorectale**



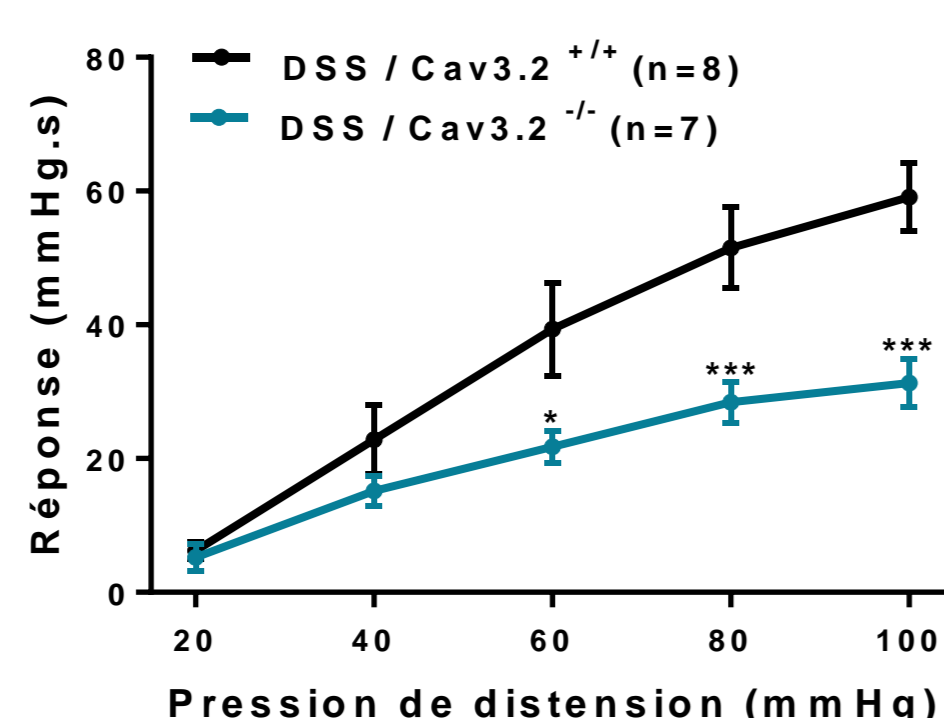
**Modèle DSS 0,5%**



➔ **Hypersensibilité colique induite par le DSS**

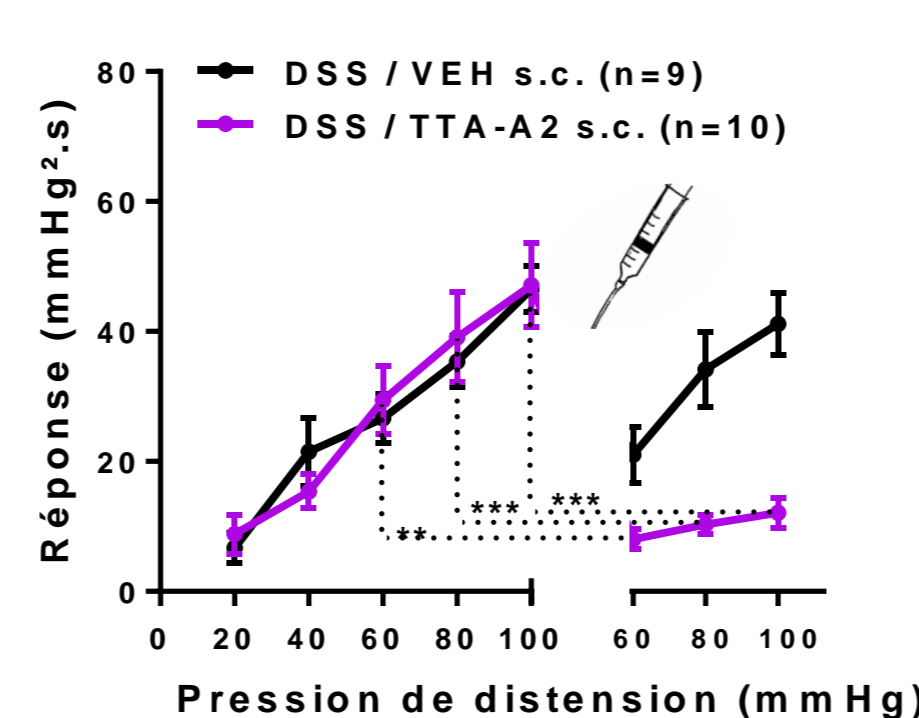
**Inhibition des Cav3.2**

**Génétique (KO total)**



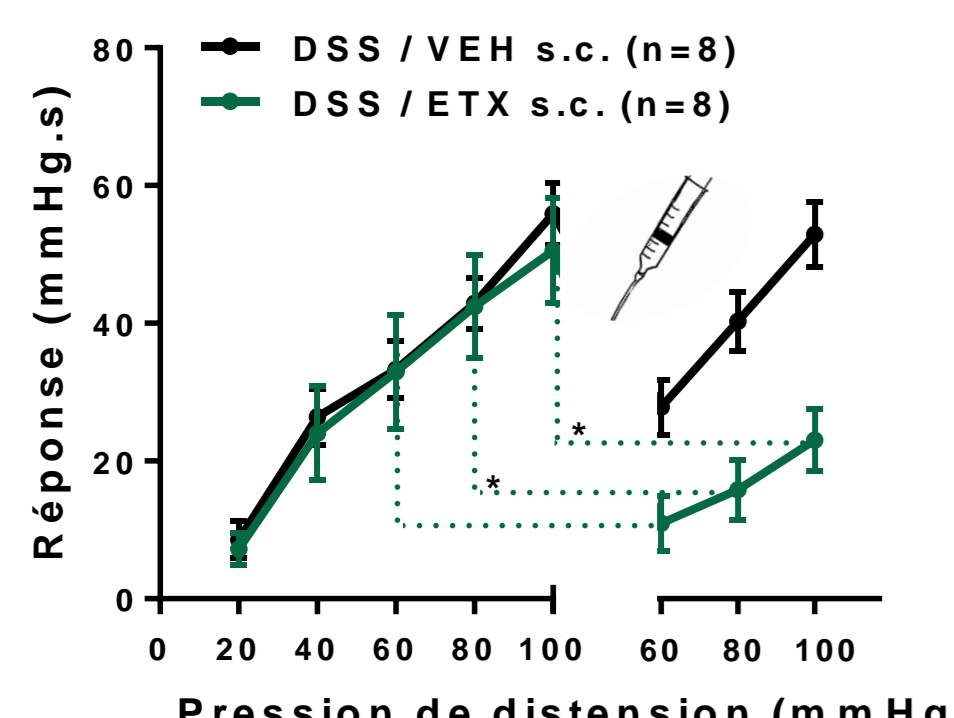
➔ **Implication des Cav3.2 dans l'hypersensibilité colique**

**Pharmacologique**



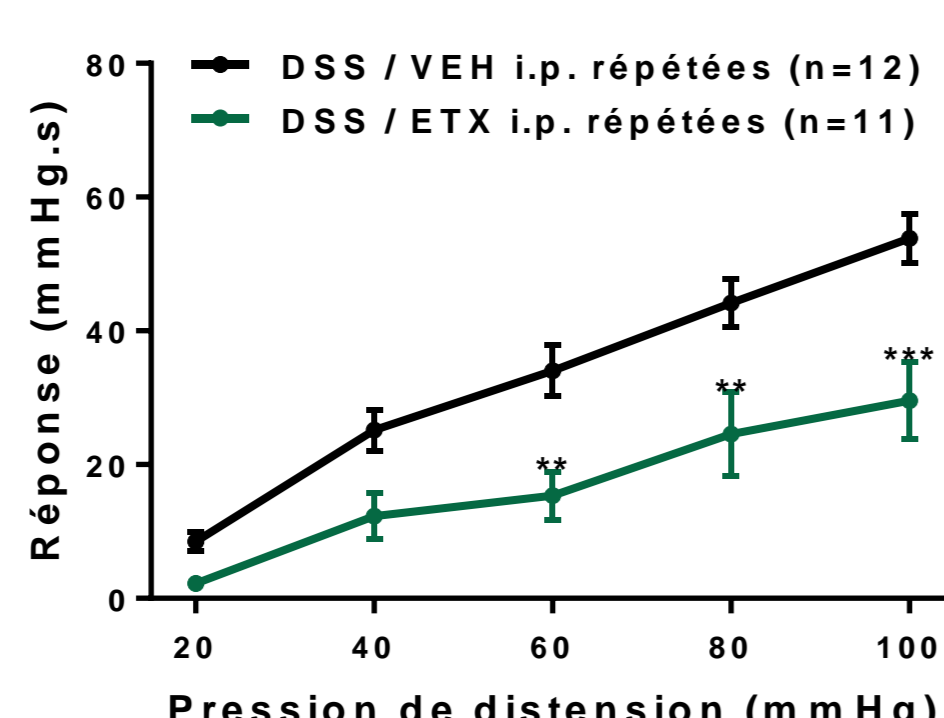
**Ouverture clinique : l'éthosuximide**

**Administration aiguë**

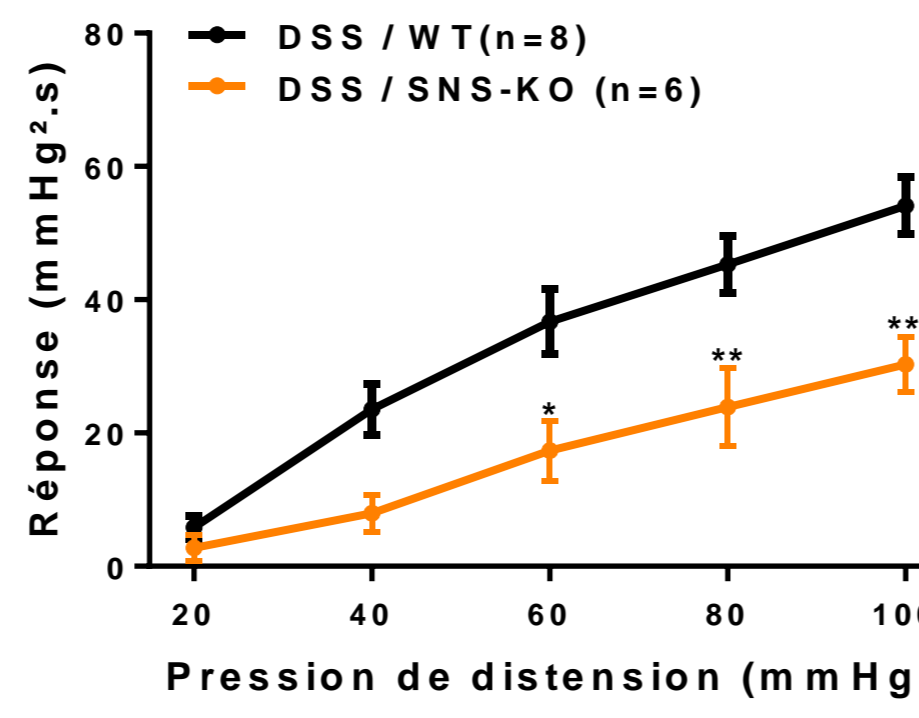


➔ **Hypersensibilité colique réduite par l'utilisation de l'ETX en administration aiguë ou répétée**

**Administration répétée**

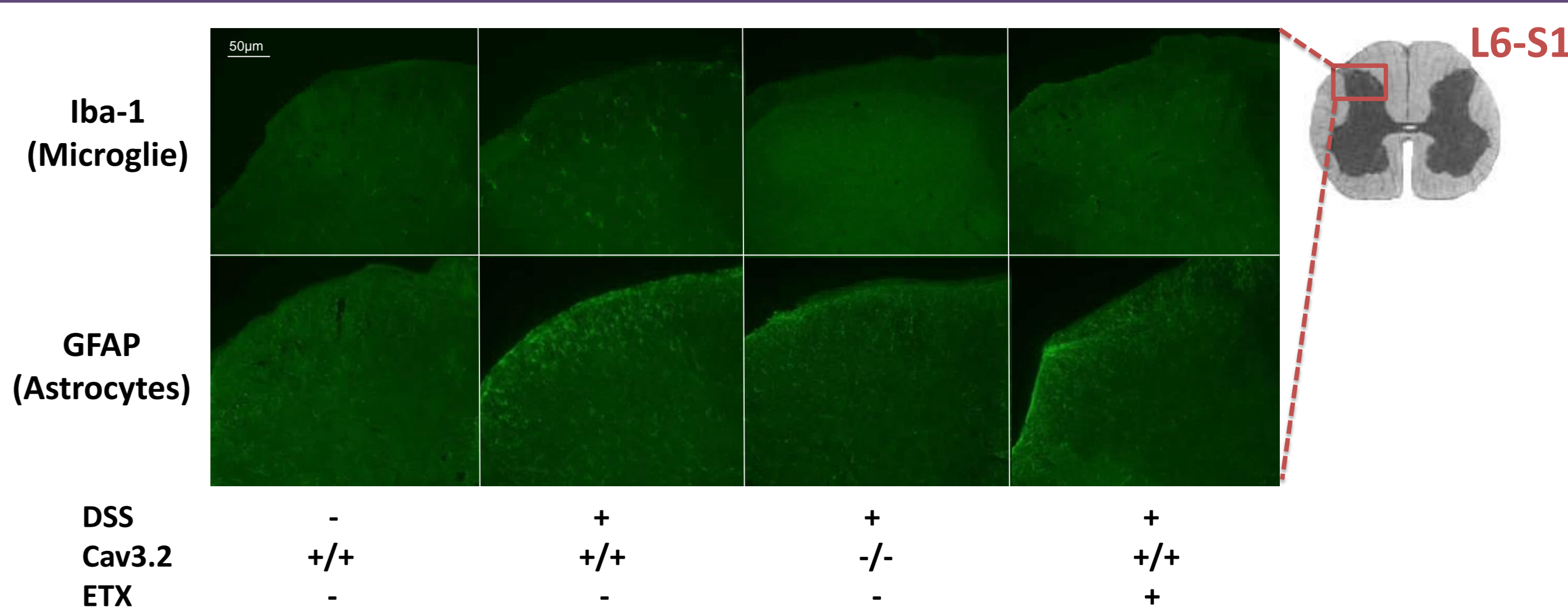


**Inhibition des Cav3.2 du SN périphérique**

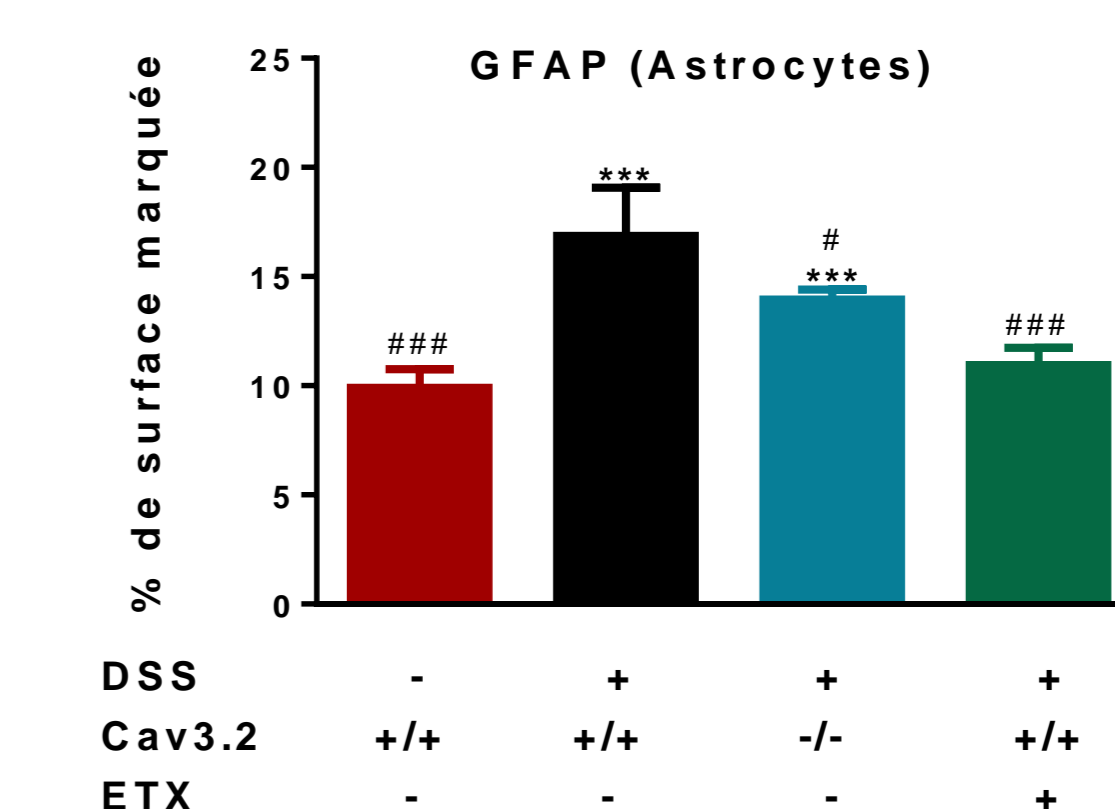
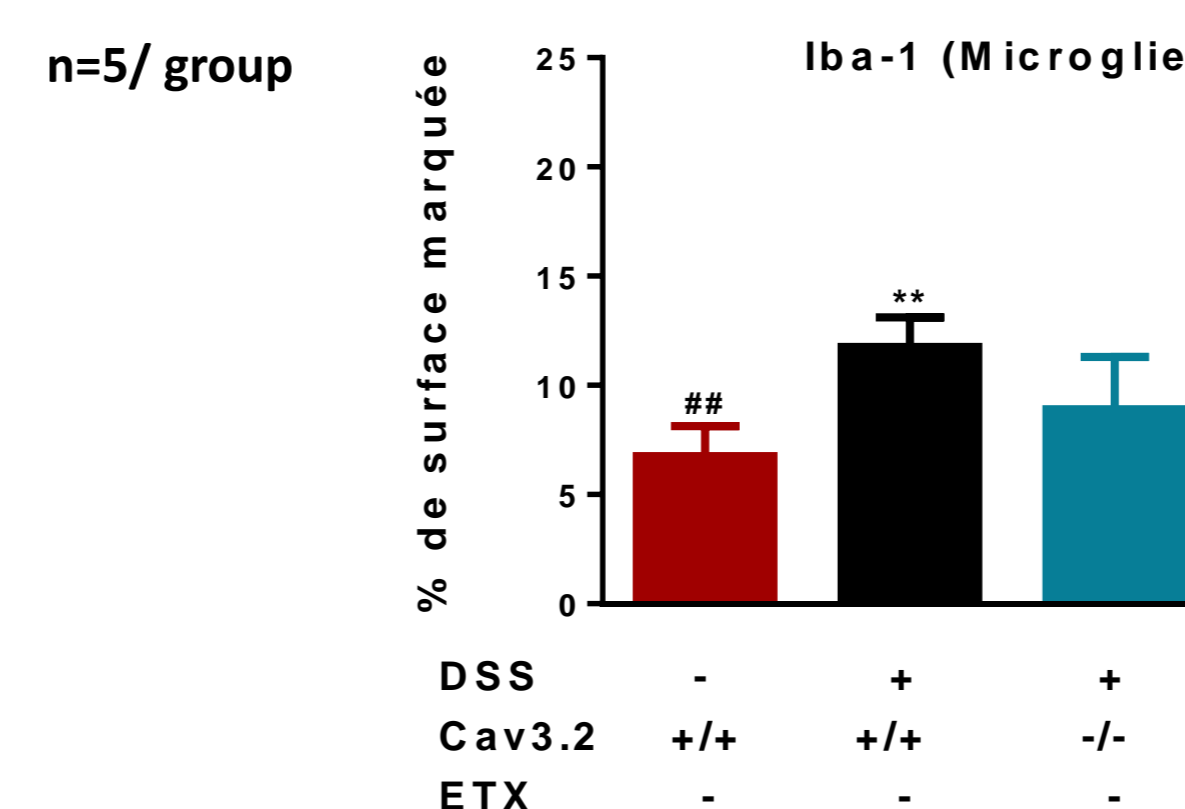


➔ **Implication des Cav3.2 au niveau du Système Nerveux (SN) périphérique**

**Évaluation histologique de l'activation gliale au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière**



n=5/group



\* p<0,1 ; \*\* p<0,01 ; \*\*\* p<0,001 comparé au groupe Cav3.2<sup>+/+</sup> / DSS - / ETX -  
# p<0,1 ; ## p<0,01 ; ### p<0,001 comparé au groupe Cav3.2<sup>+/+</sup> / DSS + / ETX -  
ETX (200 mg/kg, i.p., 3/j de J6 à J12)

➔ **L'inhibition des Cav3.2 d'origine génétique et pharmacologique réduit l'activation gliale (microgliale et astrocytaire) induite par le DSS 0,5%**

\* p<0,1 ; \*\* p<0,01 ; \*\*\* p<0,001 en comparaison au groupe contrôle

**Conclusion**

- L'hypersensibilité colique observée dans le modèle DSS 0,5% est réduite par une inhibition génétique ou pharmacologique des canaux Cav3.2 suggérant une **implication des canaux Cav3.2 dans la douleur abdominale** associée à une inflammation à bas bruit.
- L'utilisation de souris présentant un KO conditionnel avec une inactivation de Cav3.2 spécifiquement dans les neurones de petits diamètres des DRG permet de mettre en évidence une **implication périphérique** des canaux Cav3.2.
- L'activation gliale et l'hypersensibilité colique observées dans ce modèle sont réduites par l'éthosuximide suggérant que cet antiépileptique pourrait être une **alternative thérapeutique** pour le soulagement des douleurs abdominales chroniques.

Ainsi, le blocage des canaux calciques Cav3.2 pourrait constituer une stratégie pharmacologique innovante visant à soulager les douleurs abdominales chroniques associées à une hypersensibilité colique.

