

APPEL A PROJET « STARTER » EN RECHERCHE TRANSLATIONNELLE SFETD / INSTITUT ANALGESIA

Formulaire de candidature 2017

Date limite d'envoi des candidatures : **20 juillet 2017 à 13h**

Le formulaire est à transformer au format PDF
(**max 10 pages** – taille de police minimale : Century Gothic 9),
avant envoi par e-mail à l'adresse contact@institut-analgesia.org

TITRE DU PROJET	MARQUEURS DIAGNOSTIQUES DES ODONTALGIES NEUROPATHIQUES (DIAGNOSTIC MARKERS OF NEUROPATHIC ODONTALGIA)
ACRONYME	DIAMOND
MOTS-CLES (5 mots-clés maximum)	DOULEUR NEUROPATHIQUE ; ODONTALGIE ; DIAGNOSTIC ; BIOMARQUEUR ; BARRIERE HEMATO-NERVEUSE
RESUME (20 lignes maximum)	<p><i>Les douleurs neuropathiques trigéminales post-traumatiques (DNTPT) sont des douleurs neuropathiques de la région oro-faciale se manifestant principalement par des odontalgies de présentation atypique le plus souvent après des soins dentaires. Le diagnostic, difficile, est à l'heure actuelle essentiellement un diagnostic d'élimination fondé sur l'interprétation des signes cliniques, entraînant de nombreux traitements iatrogènes. L'amélioration du diagnostic de ces odontalgies neuropathiques revêt ainsi une importance capitale.</i></p> <p><i>Ce projet propose d'étudier et valider de nouveaux biomarqueurs diagnostiques des DNTPT par une approche translationnelle, basée sur nos données précliniques récentes soulignant le rôle essentiel de la disruption de la barrière hémato-nerveuse (BHN) au niveau des nerfs périphériques lésés dans le développement de la douleur neuropathique en permettant l'infiltration de molécules algogènes et d'immunocytes. Nous avons en effet montré que le contrôle de la BHN par les protéines des jonctions serrées des cellules endothéliales (Claudines, Occludine) est sous la dépendance des effecteurs des voies morphogénétiques Sonic Hedgehog (Patched, Smoothed, Gli) et Wnt (Frizzled, β-caténine, etc...).</i></p> <p><i>L'objectivation de certains de ces marqueurs dans la région douloureuse pourrait constituer un critère diagnostique de substitution des DNTPT facilitant le diagnostic précoce et donc le traitement de ces pathologies douloureuses chroniques extrêmement invalidantes.</i></p>

CANDIDAT	
Renseignements concernant le porteur de projet	Nom : MOREAU Prénom : Nathan
	Date de naissance : 01/10/1986 Lieu de naissance : Poughkeepsie (USA)
	Adresse personnelle : 31 rue du Four 75006 PARIS
	Email personnel : nthmoreau@gmail.com Tel personnel : 06 19 72 25 71
	Adresse professionnelle : Département de Médecine et Chirurgie Orale Faculté de chirurgie dentaire, Université Paris Descartes, 1 rue Maurice Arnoux 92120 MONTRouGE Consultation de diagnostic et traitement des douleurs chroniques oro-faciales Service d'Odontologie Hôpital Bretonneau, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris 23 rue Joseph de Maistre, 75018 PARIS Email professionnel : nathan.moreau@parisdescartes.fr Tel professionnel : 01 53 11 14 18
	Position(s) statutaire(s) : Maitre de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier Titres et diplômes acquis ou en cours d'obtention : <ul style="list-style-type: none"> - Docteur en chirurgie dentaire - Attestation d'Etudes Approfondies en chirurgie dentaire - Diplôme d'études supérieures en chirurgie buccale - Master en Neurosciences - Doctorat en Neurosciences - DIU de pathologie de la muqueuse buccale - DU de carcinologie buccale - DU de recherche translationnelle et innovation thérapeutique dans les maladies du système nerveux
3 principales publications : 1 – Moreau N. , Mauborgne A., Bourgoïn S., Couraud P.O., Romero I.A., Weksler B.B., Villanueva L., Pohl M., Boucher Y. Early alterations of Hedgehog signaling pathway in vascular endothelial cells after peripheral nerve injury elicit blood-nerve barrier disruption, nerve inflammation and neuropathic pain development. Pain. 2016;157(4):827-839. 2 – Moreau N. , Mauborgne A., Couraud P.O., Romero I.A., Weksler B.B., Villanueva L., Pohl M., Boucher Y. Could an endoneurial endothelial crosstalk between Wnt/ β -catenin and Sonic Hedgehog pathways underlie the early disruption of the infra-orbital blood-nerve barrier following chronic constriction injury? Mol Pain. 2017 [In press] 3 – Moreau N. , Dieb W., Mauborgne A., Villanueva L., Pohl M, Boucher Y. Hedgehog pathway-mediated vascular alterations following trigeminal nerve injury. J Dent Res. 2017;96(4):450-457.	

Description de l'équipe où seront menés les travaux	Adresse : Service d'Odontologie Hôpital de la Pitié-Salpêtrière 83 boulevard de l'hôpital 75013 PARIS
	Établissement (université, chu...) : Laboratoire de Neurobiologie Oro-Faciale Faculté de chirurgie dentaire Paris Diderot 5 rue Garancière 75006 PARIS
	Responsable de l'équipe : PR YVES BOUCHER (PU-PH, UNIVERSITE PARIS DIDEROT)
	<p>Le travail proposé sera effectué au Laboratoire de Neurobiologie Oro-faciale de l'Université Paris Diderot, dirigé par le Pr Y. BOUCHER. Cette Equipe d'Accueil nouvellement créée est constituée d'enseignants-chercheurs, à double cursus Neurosciences et Odontologie, ayant déjà travaillé pour l'essentiel sur les thématiques de la douleur oro-faciale dans l'équipe INSERM U895 « Douleur, Neuro-inflammation et Stress » au Centre de Psychiatrie et Neurosciences (Hôpital Sainte-Anne, Paris).</p> <p>Notre expertise des Douleurs Neuropathiques Trigéminales Post-Traumatiques (DNTPT) sur lesquelles est centré le projet proposé, couvre à la fois l'aspect fondamental et notamment l'identification des marqueurs précoces des DNTPT (Moreau et al., 2016, 2017a, 2017b) et l'aspect clinique (consultations douleur, évaluation sensorielle quantitative, nombreuses publications de recherche clinique sur la thématique).</p> <p>L'équipe collabore avec les services hospitaliers du Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière et avec son URC, avec laquelle elle a obtenu deux PHRC. L'un, portant sur le dosage d'une molécule antalgique naturelle (opiorphine) dans la salive de patients présentant le syndrome de brûlures buccales chroniques a été mené à bien (projet OPIODYN) et un second, portant sur l'administration de toxine botulique chez les patients souffrant de DNTPT est en cours de réalisation (TRIGTOX).</p> <p>Le groupe a établi des collaborations nationales et internationales avec différents laboratoires et équipes de recherche, notamment le laboratoire du Pr. Carstens (Neurobiology, Physiology and Behavior, Université de Californie, Davis, USA) et les groupes de recherche clinique du Pr. Peter Svensson (Dental School, Aarhus University, Danemark) et du Pr. Malin Ernberg, (Karolinska Institutet, Stockholm, Suède).</p> <p>Les principales publications récentes du groupe sont présentées en annexe.</p>

DESCRIPTION DU PROJET (6 pages max)**Rationnel, objectifs et hypothèses scientifiques**

Présentez les objectifs et les verrous scientifiques à lever, en insistant sur le caractère innovant de votre projet.

Contexte scientifique :

Les douleurs neuropathiques oro-faciales représentent un ensemble hétérogène de pathologies de diagnostic et traitement souvent très complexes, ayant un retentissement majeur sur la qualité de vie des patients (Haviv et al., 2017). Elles résultent d'altérations moléculaires et fonctionnelles au niveau périphérique et/ou central, responsables de la chronicisation de ces douleurs, rendant leur traitement encore plus difficile (Costigan et al., 2009). Parmi elles, les Douleurs Neuropathiques Trigéminales Post-Traumatiques (DNTPT) consécutives à un traumatisme local tel que des soins bucco-dentaires (traitements endodontiques, avulsions dentaires, chirurgie des maxillaires, ...) sont les plus fréquentes. Cliniquement, les DNTPT se présentent le plus souvent sous la forme de douleurs sourdes continues décrites comme une pression, un serrement ou une brûlure, associées à des signes neurologiques positifs (hyperalgésie, allodynie) ou négatifs (hypoesthésie, anesthésie) dans le territoire d'innervation de la branche du nerf trijumeau lésée. Radiographiquement, l'absence d'anomalie notable est la norme. Le diagnostic de ces neuropathies douloureuses peut être particulièrement complexe, en particulier en cas de tableau paucisymptomatique et reste – de fait – un diagnostic d'élimination (Benoliel et al., 2012). Les erreurs diagnostiques sont fréquentes dans ce contexte, en particulier du fait d'une méconnaissance de ces pathologies, se traduisant par de multiples soins dentaires invasifs, inefficaces et inutiles. L'amélioration du diagnostic de ces douleurs neuropathiques devrait permettre de limiter l'errance diagnostique et les traitements inadaptés associés aux DNTPT et faciliter leur prise en charge précoce avant la chronicisation du tableau douloureux.

Sur le plan physiopathologique, notre équipe a montré récemment le rôle essentiel des altérations précoces de la perméabilité vasculaire endoneurale après traumatisme nerveux dans un modèle préclinique de douleurs neuropathiques trigéminales (la constriction chronique du nerf infra-orbitaire chez le rat, selon le modèle initial de Vos et al., 1994) (Moreau et al., 2017 a). Ainsi, la constriction chronique du nerf infra-orbitaire induit une disruption précoce de la barrière hémato-nerveuse de ce nerf, une monocouche de cellules endothéliales unies entre elles par des protéines de jonctions serrées et dont le rôle est – à l'instar de celui de la barrière hémato-encéphalique au niveau central – de protéger le micro-environnement nerveux des agressions extérieures (Misizin & Weerasuriya, 2011 ; Kanda, 2013). Cette disruption se traduit par une augmentation précoce de la perméabilité vasculaire endoneurale, l'infiltration d'immunocytes (macrophages et lymphocytes principalement) responsables du développement d'une neuro-inflammation périphérique, menant à une sensibilisation périphérique du nerf et – *in fine* – à l'apparition d'un phénotype douloureux *neuropathique-like* chez l'animal (diminution du seuil de retrait de la face après stimulation tactile aux filaments de von Frey, comportement de « grooming » asymétrique et vocalisation spontanée) (Moreau et al., 2017 b). Dans de précédents travaux par Lim et al., il avait été montré dans un autre modèle préclinique de douleur neuropathique post-traumatique chez le rat que la disruption précoce de la barrière hémato-nerveuse est une condition *sine qua non* du développement du phénotype douloureux « neuropathique » (Lim et al., 2014). Notre équipe a identifié le rôle de la voie de signalisation morphogénétique Sonic Hedgehog dans la disruption de la barrière hémato-nerveuse post-traumatique par son effet répresseur sur la synthèse endothéliale endoneurale des protéines de jonctions serrées claudine-1 et claudine-5 notamment (Moreau et al., 2017 a), à l'instar de nos précédents résultats dans un modèle de douleur neuropathique spinale (la constriction chronique du nerf sciatique chez le rat ; Moreau et al., 2016). Ainsi, chez des rats naïfs, l'injection péri-neurale d'un antagoniste de la voie Sonic Hedgehog (la cyclopamine) reproduisait les altérations moléculaires, vasculaires et comportementales observées après constriction chronique du nerf infra-orbitaire, notamment la disruption de la barrière hémato-nerveuse et le développement du comportement douloureux *neuropathique-like*. D'autres travaux plus récents de notre équipe ont suggéré l'implication en parallèle de la voie de signalisation morphogénétique Wnt/ β -caténine dans la répression de la synthèse endothéliale endoneurale des protéines de jonctions serrées (claudine 1, claudine 5...) après constriction chronique du nerf infra-orbitaire (Moreau et al., 2017 b) notamment via le complexe moléculaire VE-Cadhérine/Frizzled-7/ β -caténine, récemment montré comme étant impliqué dans la régulation de la perméabilité vasculaire endoneurale (Ferrera-Tojais et al., 2014). Par ailleurs, à l'aide d'un modèle *ad-hoc* de névrite inflammatoire (nommé « étirement nerveux simple », modélisant une lésion nerveuse réversible responsable d'une douleur aiguë spontanément

résolutive), l'implication différentielle des voies de signalisation Sonic Hedgehog et Wnt/ β -caténine lors d'une lésion nerveuse réversible (névrite par étirement nerveux simple) ou d'une lésion nerveuse irréversible (neuropathie par constriction nerveuse chronique) a pu être mise en évidence (Moreau et al., en préparation). Cette différence d'implication de ces deux voies de signalisation se traduit :

- Au niveau moléculaire, par des différences significatives d'expression (et de synthèse) endothéliale endoneurale des protéines de jonctions serrées (notamment la claudine-5), des effecteurs de la voie Sonic Hedgehog (notamment le récepteur transmembranaire Patched-1 ou le facteur de transcription Gli-1) et des effecteurs de la voie Wnt/ β -caténine (récepteur transmembranaire Frizzled-7) entre les modèles de névrite et de neuropathie (répression d'expression et de synthèse plus importante dans le modèle de neuropathie que de névrite);
- Au niveau fonctionnel par une différence dans la nature et la réversibilité de la perméabilité vasculaire endoneurale post-traumatique, à savoir une perméabilité vasculaire aiguë réversible dans le modèle de névrite et une perméabilité vasculaire chronique irréversible dans le modèle de neuropathie.

Ces données suggèrent donc que la disruption irréversible de la barrière hémato-nerveuse (se traduisant sur le plan moléculaire par la diminution de synthèse endothéliale endoneurale de claudine-5, Patched-1/Gli-1 et Frizzled-7) pourrait être un évènement critique et spécifique du développement d'une douleur neuropathique périphérique post-traumatique.

Références bibliographiques :

- Benoliel R, Zadik Y, Eliav E, Sharav Y. Peripheral painful traumatic trigemina neuropathy : clinical features in 91 cases and proposal of novel diagnostic criteria. J Orofac Pain. 2012;26:49-58.
- Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain : a maladaptive response of the nervous system to damage. Annu Rev Neurosci. 2009;32:1-32.
- Ferreira-Tojais N, Peghaire C, Franzl N, Larrieu-Lahargue F, Jaspard B, Reynaud A, et al. Frizzled-7 controls vascular permeability through the Wnt-canonical pathway and cross-talk with endothelial cell junction complexes. Cardiovasc Res. 2014;103(2):291-303.
- Haviv Y, Zini A, Etzioni Y, Klitinich V, Dobriyan A, Sharav Y, Benoliel R, Almozino G. The impact of chronic orofacial pain on daily life : the vulnerable patient and disruptive pain. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2017;123(1):58-66.
- Kanda T. Biology of the blood-nerve barrier and its alteration in immune-mediated neuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(2):208-212.
- Lim TK, Shi XQ, Martin HC, Huang H, Luheshi G, Rivest S, Zhang J. Blood-nerve barrier dysfunction contributes to the generation of neuropathic pain and allows targeting of injured nerves for pain relief. Pain 2014;155(5):954-967.
- Mizisin AP, Weerasuriya A. Homeostatic regulation of the endoneurial microenvironment during development, aging and in response to trauma, disease and toxic insult. Acta Neuropathol. 2011;121(3):291-312.
- **Moreau N.**, Mauborgne A., Bourgoin S., Couraud P.O., Romero I.A., Weksler B.B., Villanueva L., Pohl M., Boucher Y. Early alterations of Hedgehog signaling pathway in vascular endothelial cells after peripheral nerve injury elicit blood-nerve barrier disruption, nerve inflammation and neuropathic pain development. Pain. 2016;157(4):827-839.
- **Moreau N.**, Mauborgne A., Villanueva L., Pohl M, Boucher Y. Hedgehog pathway-mediated vascular alterations following trigeminal nerve injury. J Dent Res. 2017;96(4):450-457. **a**
- **Moreau N.**, Mauborgne A, Couraud P.-O., Weksler B.B., Romero I.A., Villanueva L., Pohl M., Boucher Y. Could an endoneurial endothelial crosstalk between Wnt/ β -catenin and Sonic Hedgehog pathways underlie the early disruption of the infra-orbital blood-nerve barrier following chronic constriction injury ? Mol Pain. 2017 **b**
- Vos BP, Strassman AM, Maciejicz RJ. Behavioral evidence of trigeminal neuropathic pain following chronic constriction injury to the rat's infraorbital nerve. J Neurosci. 1994;14(5 Pt 1):2708-2723.

Hypothèse scientifique :

Nous avons émis l'hypothèse que chez l'homme, la disruption de la barrière hémato-nerveuse au niveau d'une branche du nerf trijumeau lésé pourrait représenter un endophénotype de la douleur neuropathique trigéminal post-traumatique et être utilisée comme biomarqueur diagnostique de ces douleurs.

Objectifs :

Ce projet a deux objectifs principaux :

- 1) Mettre en évidence chez l'homme la disruption de la barrière hémato-nerveuse au niveau d'une ou plusieurs branches lésées du nerf trijumeau après un traumatisme accidentel ou iatrogène.
- 2) Montrer l'intérêt de cette mise en évidence de la disruption post-traumatique de la barrière hémato-nerveuse trigéminal dans le diagnostic positif des douleurs neuropathiques trigéminales post-traumatiques.

Approche translationnelle

Expliquez brièvement de quelle manière votre projet intègre une approche translationnelle.

Ce projet a pour objectif de valider un biomarqueur précoce des DNTPT en utilisant la disruption de la barrière hémato-nerveuse trigéminal (objectivée en immunohistochimie et/ou par dosage ribonucléique/protéique dans des prélèvements biopsiques de muqueuse gingivo-alvéolaire prélevée en région douloureuse) comme critère de substitution pour le diagnostic de ces douleurs neuropathiques (biomarqueur de type 0 ; selon le Biomarker Definition Working Group, Clin Pharmacol Ther. 2001).

Le projet repose sur une approche translationnelle pour :

- 1) Valider l'homologie avec le modèle animal :
La présence des marqueurs d'intérêt (Claudine-5, Gli-1, Patched-1 et Frizzled-7) a été confirmée sur le plan moléculaire et immunohistochimique dans des cultures cellulaires de cellules endothéliales cérébrales micro-vasculaires humaines (cellules hCMEC/D3, validées comme modèle *in vitro* de barrière hémato-encéphalique) par notre équipe (Moreau et al., 2016 ; Moreau et al., 2017 b).
- 2) Identifier chez l'homme, dans des nerfs périphériques lésés, les marqueurs d'intérêt issus du modèle animal (constriction chronique du nerf infra-orbitaire chez le rat) :
La preuve de principe du projet reposera sur la détection des marqueurs d'intérêt (diminution de synthèse de Claudine-5, Gli-1, Patched-1 et Frizzled-7, signant la disruption de la barrière hémato-nerveuse) au niveau de prélèvements tissulaires de muqueuse gingivo-alvéolaire (déchets opératoires) confirmant ainsi la faisabilité de la technique proposée.
- 3) Objectiver l'intérêt de ces marqueurs dans le diagnostic positif des DNTPT :
La preuve de concept sera apportée par l'identification dans des tissus prélevés en région douloureuse d'une diminution ou disparition de l'immunomarquage des marqueurs d'intérêt (Claudine-5, Gli-1, Patched-1, Frizzled-7) comparativement à des tissus sains (côté controlatéral et/ou patients contrôles sans DNTPT)

Description du projet de recherche

Décrivez votre projet par lots de tâches, en mettant en avant la méthodologie implémentée. La description devra inclure un **échancier** sur toute la durée du projet (maximum 24 mois) et les **moyens mis en œuvre** (moyens humains, matériel, consommables...).

Phase 1 – Validation de la preuve de principe (12 mois)

- Etude de la faisabilité de la technique diagnostique (immunomarquage et/ou dosage protéique des marqueurs d'intérêt dans des prélèvements de muqueuse gingivo-alvéolaire)
- Collection de tissu gingivo-alvéolaire issu de déchets opératoires des activités de chirurgie orale (ex : avulsions de dents de sagesse, chirurgie muco-gingivale,...) du service d'odontologie de l'hôpital Bretonneau et/ou du groupe hospitalier Pitié Salpêtrière (GHPS)
 - Réalisation d'immunomarquages des tissus collectés dans le service d'anatomopathologie du GHPS à l'aide d'anticorps anti-Claudine 5, anti-Gli-1, anti-Patched-1 et anti-Frizzled-7 humains et analyse au microscope confocale à fluorescence
 - Réalisation de dosages ribonucléiques (ARNm) et protéiques par Western Blot, Northern Blot et ELISA des marqueurs d'intérêt (Claudine-5, Gli-1, Patched-1 et Frizzled-7) dans les tissus gingivo-alvéolaires précédemment collectés
 - Confrontation et analyse comparative des données immunohistochimiques et dosimétriques obtenues

Phase 2 – Validation de l'homologie de modèle et de la preuve de concept (12 mois)

- *Etude de l'homologie avec le modèle animal : identification d'une disruption de la barrière hémato-nerveuse dans les tissus prélevés en région douloureuse chez des patients atteints de DNTPT*
- Prélèvement tissulaire biopsique prélevé en région douloureuse chez des patients ayant eu un diagnostic de DNTPT (selon les critères de Benoliel et al., 2012) posé au sein de la consultation douleur chronique oro-faciale du service d'Odontologie de l'hôpital Bretonneau ou du GHPS
 - Réalisation d'immunomarquages des tissus collectés dans le service d'anatomopathologie du GHPS à l'aide d'anticorps anti-Claudine 5, anti-Gli-1, anti-Patched-1 et anti-Frizzled-7 humains et analyse au microscope confocale à fluorescence
 - Réalisation de dosages ribonucléiques (ARNm) et protéiques par Western Blot, Northern Blot et ELISA des marqueurs d'intérêt (Claudine-5, Gli-1, Patched-1 et Frizzled-7) dans les tissus gingivo-alvéolaires précédemment collectés
 - Comparaison aux données issues de patients témoins (déchets opératoires) dans l'objectif de confirmer la disruption de la barrière hémato-nerveuse dans les tissus de patients atteints de DNTPT, se traduisant sur le plan moléculaire par la diminution majeure de la synthèse ribonucléique et protéique des marqueurs d'intérêt (Claudine-5, Gli-1, Patched-1 et Frizzled-7) → validation de la preuve de concept

Phase 3 – Validation de l'intérêt diagnostique des biomarqueurs proposés chez les patients (24-36 mois)

- *Etude prospective multicentrique en simple aveugle (dans le cadre d'un projet hospitalier de recherche clinique) au sein des services d'Odontologie de l'hôpital Bretonneau et du GHPS*
- Inclusion de patients ayant eu un diagnostic de DNTPT posé dans une consultation douleur de l'un des services participant à l'étude (selon les mêmes critères ; Benoliel et al., 2012) et de patients témoins non douloureux (groupe contrôle)
 - Biopsie tissulaire en région douloureuse et du côté controlatéral non douloureux (et en région saine chez les patients sains appariés) selon le protocole validé en Phase 2 du projet)
 - Etude immunohistochimique et/ou dosages ribonucléiques/protéiques sur les tissus prélevés anonymisés et randomisés (mise en insu de l'investigateur effectuant les analyses) et comparaison aux données issues des patients sains
 - Diagnostic proposé selon les résultats des études immunohistochimiques et des dosages ribonucléiques/protéiques et confronté au diagnostic clinique (levée de l'insu)
 - Calculs de sensibilité et spécificité et validation d'un protocole diagnostique reproductible

Phase 4 – Valorisation des résultats (le cas échéant)

- *Valorisation et création d'un kit diagnostique basé sur l'approche translationnelle proposée*
- Dépose du projet auprès de l'INPI
 - Valorisation industrielle → création d'un kit diagnostique spécifique (Test Diagnostique Rapide) selon la technique la plus efficace (Western ou Northern blot, ELISA) ou d'un protocole d'immunomarquage

Le financement demandé (projet « starter » SFETD) devrait permettre d'obtenir les résultats des phases 1 et 2 en vue de déposer un projet hospitalier de recherche clinique (PHRC) multicentrique (phase 3).

Autres ressources

Listez les autres ressources financières (origine et montant) qui compléteront le financement demandé dans le cadre de cet appel à projet.

- Financement récurrente de l'Equipe Accueil (10000€) - Université Paris Diderot
- Dotation de la Faculté de chirurgie dentaire (10000€) - Université Paris Diderot

Résultats attendus

Décrivez les résultats attendus à l'issue du projet (maximum 24 mois) et à plus long terme. Précisez également à quel(s) appel(s) à projet compétitifs (ANR, PHRC, PIA, H2020...), les résultats attendus vous permettront de candidater.

Ce projet ambitionne, sur une période de 24 mois, d'aboutir à la validation de la preuve de principe de l'approche translationnelle proposée, à savoir :

- La validation de la faisabilité de l'immunomarquage et/ou des dosages protéiques sur les prélèvements de muqueuse gingivo-alvéolaire chez des patients sains (déchets opératoires)
- La validation du choix et du protocole d'utilisation des marqueurs les plus pertinents (choix des anticorps) et/ou de l'approche dosimétrique en vue de leur application à des patients atteints de DNTPT.

Les résultats de ce projet devraient permettre, dans un second temps, d'étudier l'intérêt diagnostique de cette approche, sur des patients atteints de DNTPT versus des patients sains appariés, dans le cadre d'un projet hospitalier de recherche clinique multicentrique entre les services d'Odontologie de l'hôpital Bretonneau et de la Pitié-Salpêtrière.

ANNEXE (1 page max)**Equipe accueil (LabNOF)**

Nom	Prénom	Titre
Boucher	Yves	PU-PH
Braud	Adeline	MCU-PH
Descroix	Vianney	PU-PH
Zanini	Marjorie	MCU-PH
Dieb	Wisam	MCU associé
Moreau	Nathan	MCU-PH
Felizardo	Rufino	MCU-PH
Touré	Babacar	MCU-PH (Dakar)
Lecor	Papa Abdou	MCU-PH (Dakar)

Liste des publications principales récentes de l'équipe :

Moreau N., Mauborgne A., Couraud P.-O., Romero I., Weksler B.B., Villanueva L., Pohl M., **Boucher Y.** Endoneurial endothelial crosstalk between Wnt/ β -catenin and Sonic Hedgehog pathways underlies the early disruption of the infra-orbital blood-nerve barrier following chronic constriction injury. *Molecular Pain* 2017 [In Press]

Moreau N., **Dieb W.**, **Descroix V.**, Svensson P., Ernberg M., **Boucher Y.** Potential use of Botulinum Toxin in the management of Painful Post-Traumatic Trigeminal Neuropathy. *Journal of Orofacial pain and Headache*, Winter 2017, ;31(1):7-18.

Braud A., **Boucher Y.** The relationship between clinical features of idiopathic burning mouth syndrome and self-perceived quality of life. *Journal of Oral Science*, 2016, 58(4):475-481.

Moreau N., **Dieb W.**, Mauborgne A., Villanueva L., Pohl M., **Boucher Y.** Hedgehog pathway-mediated vascular alterations following trigeminal nerve injury. *J Dent Res*. 2017;96(4):450-457.

Boucher Y., Ungelheuer M.N., **Braud A.**, Ottone C., Agbo-Godeau S., Guinnepain M.T., Baaroun V., **Descroix V.**, Rougeot C. Opiorphin Levels in Fluids of Burning Mouth Syndrome Patients. A Case Control Study. *Clin Oral Investig*. 2016 Nov 10.

Dieb W., Ouachihh O., Alves S., **Boucher Y.**, Durif F., Hafidi A. A Nigrostriatal dopaminergic depletion increases static orofacial allodynia. *Journal of head and pain*, 2016;17:11.

Moreau N., Mauborgne A., Bourgoin S., Couraud P.-O., Romero I.A., Weksler B.B., Villanueva L., Pohl M., **Boucher Y.** Early alterations of Hedgehog signaling pathway in vascular endothelial cells after peripheral nerve injury elicit blood-nerve barrier disruption, nerve inflammation and neuropathic pain development. *Pain*. 2016;157(4):827-39.

Molet J., Mauborgne A., Diallo M., Armand V., Geny D., Villanueva L., **Boucher Y.**, Pohl M. Microglial Janus kinase/signal transduction and activator of transcription 3 pathway activity directly impacts astrocyte and spinal neuron characteristics. *J Neurochem*. 2016 Jan;136(1):133-47.

Boucher Y., Simons C.T., Carstens M.I., Carstens E. Effects of gustatory nerve transection and/or ovariectomy on oral capsaicin avoidance in rats. *Pain*. 2014 ;155(4):814-20.

Dauvergne C., Molet J., Reaux-Le Goazigo A., Mauborgne A., Mélik-Parsadaniantz S., **Boucher Y.**, Pohl M. Implication of the chemokine CCL2 in trigeminal nociception and traumatic neuropathic orofacial pain. *Eur J Pain*. 2013 Aug 5. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00377.x

Braud A., **Touré B.**, Agbo-Godeau S., **Descroix V.**, **Boucher Y.** Characteristics of pain assessed with visual analog scale and questionnaire in burning mouth syndrome patients: a pilot study. *J Orofac Pain*. 2013 Summer;27(3):235-42. doi: 10.11607/jop.1038

Boucher Y., Carstens M.I., Sawyer C.M., Zannotto K.L., Merrill A.W., Carstens E. Capsaicin avoidance as a measure of chemical hyperalgesia in orofacial nerve injury models. *Neurosci Lett*. 2013 May 24;543:37-41.

Boucher Y., **Felizardo R.**, Klein A.H., Carstens M.I., Carstens E. Gustatory modulation of the responses of trigeminal subnucleus caudalis neurons to noxious stimulation of the tongue in rats. *Eur J Neurosci*. 2013 Sep;38(6):2812-22).