

Sécrétion salivaire chez la souris F508del : contribution des voies adrénergique et cholinergique

Bouckaert C.¹, Palem A.^{1*}, Dhooghe B.¹, Leonard A.^{1*}, Lubamba B.¹, Wallemacq P.¹, Lebecque P.^{*}, Leal .T.^{*1}

¹Louvain Center for Toxicology and Applied Pharmacology, Université Catholique de Louvain, Bruxelles

*Centre de Référence pour la Mucoviscidose Adulte et Pédiatrique, Cliniques Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Bruxelles

Objectif :

Il est bien reconnu dans la mucoviscidose que les glandes à sécrétion exocrine, telles que les glandes salivaires, sont réfractaires à la stimulation β -adrénergique (Best & Quinton, 2004). L'objectif de ce travail était d'adapter le protocole établi (Best & Quinton 2004). Cette adaptation nous a permis de tester chez la souris homozygote pour la mutation F508del, comparativement à la souris normale et à celle hétérozygote pour la mutation, la contribution des voies de signalisation cholinergique et β -adrénergique dans la régulation de la sécrétion salivaire.

Méthodes :

Des souris femelles F508del/F508del, construites dans un fond génétique FVB/129, ont été examinées comparativement aux congénères homozygotes normales et hétérozygotes. Des animaux âgés de 7-11 semaines, à jeun de la veille, ont été anesthésiés par injection intrapéritonéale de 100 μ l/10g de souris d'une solution stock contenant 0,5 mg/ml de midazolam et 10mg/ml de kétamine. La salive a été collectée en conditions de base et sous stimulation pharmacologique locorégionale, sur des bandelettes de 2mm x 25mm de papier filtre Whatman placées dans la cavité buccale de l'animal, contre la joue homolatérale stimulée. Les bandelettes ont été pesées avant et après la collecte de salive. La masse totale sécrétée (somme des différences du poids des papiers filtre après et avant collecte) et le débit de sécrétion (masse totale de salive en μ g/durée de collecte en min/ poids de l'animal en g) ont été mesurés successivement en conditions de base, après blocage de la voie cholinergique par l'atropine (10^{-3} M) et après stimulation avec 10^{-4} M d'isoprénaline, un agoniste β -adrénergique.

Résultats :

La sécrétion salivaire mesurée en conditions de base n'est apparemment pas influencée par le génotype. En effet, des valeurs comparables du débit de sécrétion ont été obtenues dans les trois groupes (n : 4/4/3 pour homozygotes F508del/sauvages/hétérozygotes). Comme attendu, la réponse à l'isoprénaline chez la souris F508del a été quasi nulle (médiane du débit de sécrétion : 3,2 ; range : 2,6-5,4 μ g/min/g) tandis que les valeurs correspondantes chez le groupe sauvage ont atteint respectivement 37,7 et 23,7-63,5 μ g/min/g avec des taux intermédiaires observés chez les hétérozygotes (24,4 et 24,3-29,7 μ g/min/g ; p : 0,02, test de Wilcoxon). Curieusement, la réponse à l'atropine a été augmentée chez la souris F508del. En effet, le débit de sécrétion a été 2,5 fois plus petit chez les animaux F508del (médiane : 3 range : 2,4-4,9 μ g/min/g) comparativement au groupe sauvage (9,0 et 5,8-10,9 μ g/min/g respectivement). A nouveau, des taux intermédiaires ont été observés chez les hétérozygotes (5,4 et 5,1-8,6 μ g/min/g; p <0,02).

Discussion et Conclusion :

La mesure de la sécrétion salivaire chez la souris est un outil efficace d'évaluation *in vivo* de la fonction CFTR. Ce test, peu invasif, peut être répété à plusieurs reprises chez le même animal. Ces résultats préliminaires confirment que la voie de signalisation β -cholinergique est prédominante et que, dans la mucoviscidose, la voie β -adrénergique est réfractaire à la stimulation par un agent agoniste. La réponse augmentée à l'atropine, sans retentissement apparent sur le taux de sécrétion basale, pourrait suggérer soit une hyperactivation de la voie de signalisation cholinergique soit des interactions complexes entre les deux voies.

