

Unité de recherche / Research Unit

INSERM U1075 COMETE

Université de Caen Normandie

Sujet de thèse / Thesis subject

Contexte scientifique : Les gabapentinoïdes (prégabaline, gabapentine) sont des antiépileptiques de seconde génération, largement prescrits dans de nombreuses indications (1, 2). Alors que la vente de boîte de ces deux médicaments a doublé au cours des 10 dernières années, des signaux associant leur consommation à une augmentation des risques d'accidents de la vie courante tels que des accidents routiers sont apparus récemment (3). Du fait de fortes variabilités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, les sujets âgés pourraient être particulièrement impactés par des effets indésirables centraux, notamment attentionnels (4) pouvant être à l'origine de ces accidents impactant les mobilités (5). Objectifs : Ce projet de thèse vise à caractériser et à comparer les effets attentionnels de la consommation chronique de prégabaline et de gabapentine chez le rat.

Méthodes : Les processus attentionnels seront mesurés au moyen du test de non correspondance à l'emplacement retardé unique à l'essai ou TUNL (6), chez le rat adulte et âgé, au moyen d'écrans tactiles (Touch screen chamber). Une étude effet-dose sera réalisée. Les concentrations en gabapentinoïdes, ainsi que les modifications des concentrations intracérébrales de neurotransmetteurs seront mesurées par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem. Plan de thèse : Le premier temps de la thèse nécessitera la mise en place d'un protocole adapté à la mesure d'effets de l'administration aiguë, puis chronique des gabapentinoïdes : 1) sur le plan comportemental au moyen de la tâche TUNL dans la chambre d'apprentissage ; 2) sur le plan moléculaire et structurel par la mesure de plusieurs neurotransmetteurs dans les structures cérébrales impliquées dans les processus attentionnels. Les expérimentations se dérouleront dans un premier temps chez le rat jeune adulte avant d'être reproduites chez le rat âgé.

Scientific background: Gabapentinoids (pregabalin, gabapentin) are second generation antiepileptics, widely prescribed in many indications (1, 2). While box sales of these two drugs have doubled over the past 10 years, signals associating their consumption with an increased risk of adverse life outcomes such as road traffic accidents have recently appeared (3). Due to strong pharmacokinetic and pharmacodynamic variability, elderly subjects could be particularly sensitive to central adverse effects, such as attentional disturbances (4) which may be the cause of these accidents affecting mobility (5). Specific aims: This PhD project aims to characterize and compare the attentional effects of chronic consumption of pregabalin and gabapentin in rats. Methods: Attentional processes will be measured using the Trial-Unique delayed Nonmatching-to-Location or TUNL (6), in adult and old rats, using touch screen chambers. A dose-effect study will be carried out. Gabapentinoid concentrations, as well as changes in intracerebral neurotransmitter concentrations will be measured by liquid chromatography tandem-mass spectrometry (LC-MS/MS). Progress of thesis: The first phase of the PhD project will require the establishment of an adapted protocol to measure the effects of acute and chronic administration of gabapentinoids: 1) on the behavioural level by means of the TUNL task in the Touch screen chamber 2) on the molecular and structural level by measuring several neurotransmitters in the brain structures involved in attentional processes. The experiments will be conducted initially in young rats adult before being reproduced in aged rats.

1. Bockbrader et al. Clin Pharmacokinet 2010
2. Mathieson et al. BMJ. 2020
3. Molero et al. BMJ 2019
4. Zaccara et al. Epilepsia. 2011
5. Bantel et al. J Pain Res. 2019
6. Talpos et al. Neurobiol Learn Mem. 2010

Expérience et formation souhaitées / searched skills

Le candidat devra posséder des compétences en expérimentation animale, notamment dans la conduite de tests comportementaux permettant l'étude des processus cognitifs et la mesure d'effets pharmacologiques. Une formation en Neurosciences (incluant plus particulièrement la neurobiologie et pharmacologie de la mémoire et de l'attention) est souhaitée.

The candidate should possess skills in animal experimentation, particularly in the conduct of behavioural tests for study cognitive processes and measure pharmacological effects.

A Neuroscience formation (including neurophysiological and neuropharmacological bases of learning and memory) would be appreciated.

Contacts

LELONG-BOULOUARD Véronique

veronique.boulouard@unicaen.fr

02.31.06.33.41