

Titre en Français : Association d'un neuroleptique atypique, l'aripiprazole, à des modulateurs de récepteurs sérotoninergiques : intérêt dans la prise en charge des symptômes négatifs et cognitifs dans un modèle murin de schizophrénie.

Titre en Anglais : Combination of an atypical neuroleptic, aripiprazole, with serotonergic receptor modulators: interest in the treatment of negative and cognitive symptoms in a mouse model of schizophrenia.

Sujet de thèse

Affectant près de 1% de la population, la schizophrénie est une maladie psychiatrique fréquente hautement handicapante du fait de la triade de symptômes qu'elle engendre : symptômes positifs (hallucinations, idées délirantes, pensées désorganisées), négatifs (repli social, émoussement affectif) et cognitifs (déficits de mémoire, d'attention). La prise en charge thérapeutique des patients schizophrènes est incomplète et *de facto* imparfaite. En effet, si les symptômes positifs sont relativement bien contrôlés, les symptômes négatifs et cognitifs demeurent résistants aux traitements actuels faisant appel aux antipsychotiques. Une approche thérapeutique d'intérêt est d'associer ces neuroleptiques à des molécules nouvelles prenant en charge à la fois les symptômes négatifs et cognitifs. Plusieurs pistes sont actuellement à l'étude concernant la mise au point de nouveaux dérivés présentant un tel profil thérapeutique et parmi celles-ci, l'utilisation de modulateurs du système sérotoninergique semble particulièrement prometteuse. Ce projet de thèse vise l'étude des effets de l'association de l'aripiprazole (antipsychotique atypique de dernière génération) avec des modulateurs des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₄, 5-HT₆ et 5-HT₇ sur les déficits cognitifs et sociaux induits dans un modèle murin de schizophrénie. Un objectif secondaire étudiera les effets de l'association de ce traitement pharmacologique à une exposition chronique à l'exercice physique. Les méthodes mises en œuvre seront des approches comportementales évaluant les fonctions cognitives, mais également des approches mécanistiques visant à étudier l'implication de substrats cellulaires et moléculaires liés aux effets bénéfiques attendus (interneurones à parvalbumine, BDNF etc.).

Thesis subject

Affecting nearly 1% of the population, schizophrenia is a frequent psychiatric illness that is highly disabling due to the triad of symptoms: positive symptoms (hallucinations, delusions, disorganized thoughts), negative symptoms (social withdrawal, emotional blunting) and cognitive (memory and attention deficits). The current treatment of schizophrenic patients is incomplete and *de facto* not perfect. Indeed, if the positive symptoms are relatively well controlled, the negative and cognitive symptoms remain resistant to current treatments using antipsychotics. A therapeutic approach of interest is to combine these neuroleptics with new molecules that deal with both negative and cognitive symptoms. Several avenues are currently being studied concerning the development of new derivatives with such a therapeutic profile and among these, the modulation of the serotonergic system seems particularly promising. This thesis project aims to study the effects of the combination of aripiprazole (latest-generation atypical antipsychotic) with modulators of the serotonergic receptors 5-HT₄, 5-HT₆ and 5-HT₇ on the cognitive and social deficits induced in a mouse model of schizophrenia. A secondary objective will study the effects of combining this pharmacological treatment with chronic exposure to physical exercise. The methods implemented will gather behavioral approaches (cognitive functions), but also mechanistic approaches aimed at studying the cellular and molecular substrates related to the expected beneficial effects (parvalbumin interneurons, BDNF, etc.).

Expérience et formation souhaitées / searched skills

Profil du candidat : Le candidat retenu devra avoir des connaissances solides en neurosciences et neuropharmacologie. Il devra posséder une expertise dans l'expérimentation animale (rongeur), dans les approches pharmacologiques comportementales (en particulier tests de mémoire et de sociabilité), ainsi que dans les approches immunohistochimiques classiques.

Candidate profile: The successful candidate should have solid knowledge in neuroscience and neuropharmacology. He must have expertise in animal experimentation (rodent), in behavioral pharmacological approaches (in particular memory and sociability tests), as well as in classic immunohistochemical approaches.

Contacts

BOULOUARD Michel michel.boulouard@unicaen.fr 02 31 56 68 75

BOUET Valentine valentine.bouet@unicaen.fr 02 31 56 68 77