

**« Synthèse de molécules antagonistes ciblant le récepteur TRPA1 impliqué dans la modulation de la douleur de type migraineuse. »**

**Stage de 5-6 mois, ICCF (UMR 6296), équipe COM, thématique CESMA**

**Début de stage : A partir de janvier 2022**

**Encadrants : Pr. Pierre Chalard ([pierre.chalard@sigma-clermont.fr](mailto:pierre.chalard@sigma-clermont.fr)), Dr. Thomas Isabelle ([isabelle.thomas@sigma-clermont.fr](mailto:isabelle.thomas@sigma-clermont.fr)) et Dr. Ripoché Isabelle ([isabelle.ripoché@sigma-clermont.fr](mailto:isabelle.ripoché@sigma-clermont.fr))**

La migraine, qui a une prévalence estimée à près de 15% de la population adulte, avec une prépondérance féminine, est classée parmi les six maladies les plus invalidantes par l'OMS. L'impact économique considérable de cette pathologie est évalué à environ 18 milliards d'euros par an pour la seule communauté européenne. Les crises de migraine sont caractérisées par des céphalées d'intensité modérée ou sévère, unilatérales, pulsatiles, pouvant durer entre 4 et 72 heures en l'absence de traitement. Pour traiter les épisodes migraineux, les patients ont à leur disposition un traitement « de crise » qui, pris dès l'apparition des symptômes, a pour objectif de diminuer la douleur et de réduire la durée de la crise ; et le traitement de fond, qui pris en continu, vise à réduire la fréquence des crises en rendant les migraineux moins sensibles aux facteurs déclenchants. Dans cette dernière catégorie, les traitements disponibles sont non spécifiques (bêtabloquants, antiépileptiques) et entraînent des effets secondaires. Même si ces dernières années, une nouvelle classe thérapeutique, les anticorps anti-CGRP, a montré une efficacité en terme de réduction du nombre mensuel de jours de céphalée migraineuse, ce traitement a deux inconvénients majeurs : son coût élevé (environ 10 000€ par patient/an) et son administration par voie sous-cutanée. Un des traitements envisagé est l'utilisation d'antagoniste du récepteur TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankyrin1). Ces récepteurs sont présents sur les fibres nerveuses innervant les méninges (point d'origine de la douleur ressentie lors des céphalées ou migraines).

Le but de ce projet dont l'objectif sera donc de concevoir par synthèse organique des molécules originales antagonistes du récepteur TRPA1 impliqués dans le traitement de la migraine. Elles seront préparées par synthèse totales, en s'appuyant sur des travaux de modélisations moléculaires pour le choix des substituants optimaux. Les nouvelles molécules seront ensuite testées sur leur activité dans des modèles de douleur de types migraineuses chez nos partenaires en biologie de Neuro-Dol (laboratoire Inserm, équipe du Pr. R. Dallel).

Si vous êtes intéressés envoyez votre CV et une lettre de motivation à Mme Thomas