

13 MARS 2025

**VERS UNE ADMINISTRATION PLUS ÉTHIQUE :**  
**LA MICROPIPETTE COMME**  
**ALTERNATIVE NON INVASIVE**  
**CHEZ LE RAT**



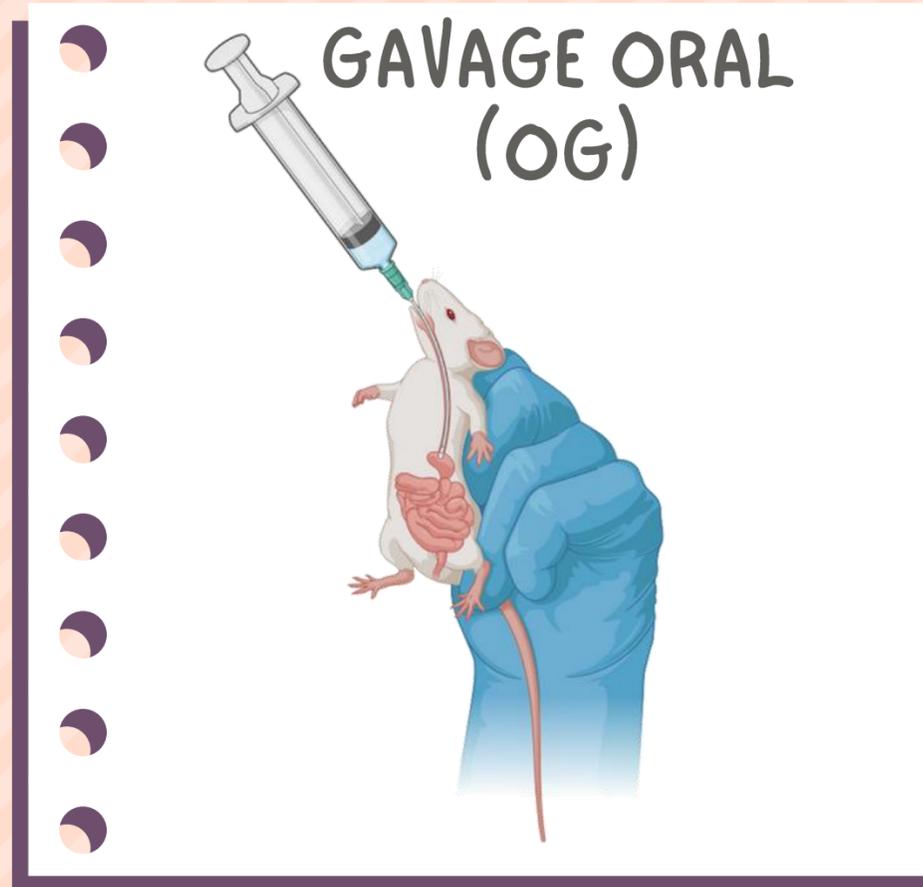
MÉTHODE  
STANDARDISÉE

VOIE ORALE

DOSAGE PRÉCIS  
ET CONTRÔLÉ

REPRODUCTIBLE

RÉALITÉ CLINIQUE



STRESS

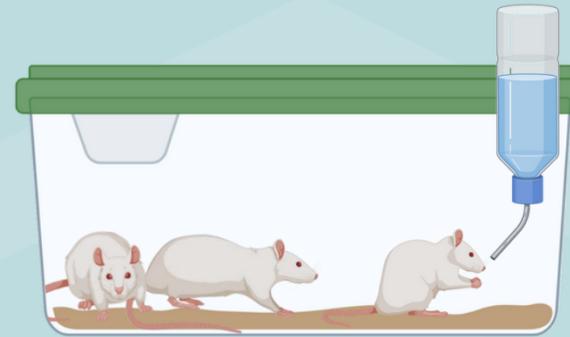
LÉSIONS /  
IRRITATIONS

FAUSSE ROUTE

PK MODIFIÉE

TECHNICITÉ

# ALTERNATIVES



Matsumoto et al., 2018 ; Zhan et al., 2019

- Pas de contrôle rigoureux du moment et de la dose administrée
- Non représentatif de la réalité clinique
- Impact de la hiérarchie sociale

## GÉLATINES

Martins et al., 2022 ; zang et al., 2021

## BISCUITS AU BLÉ

Neto et al., 2022

## NUTELLA

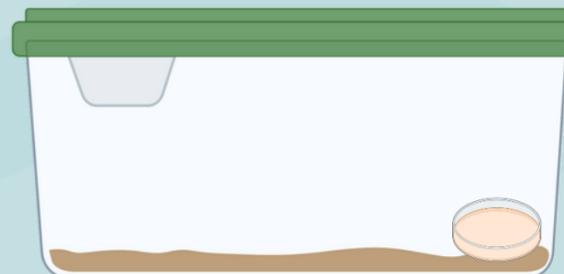
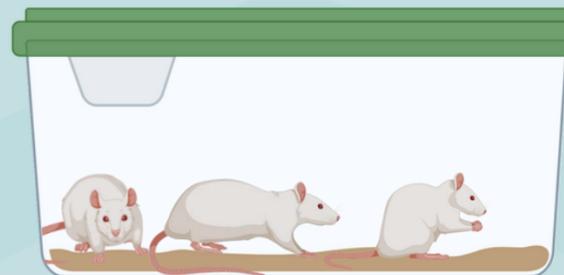
Abelson et al., 2012

## MIEL

Küster et al., 2012

## CONFITURES

Teixeira-Santos et al., 2020



- Nécessité d'isoler les animaux
- Inadapté aux cohortes larges
- Temps de préparation
- Délai ingestion
- Précision

Scarborough et al., 2020



# Micropipette-guided Drug Administration



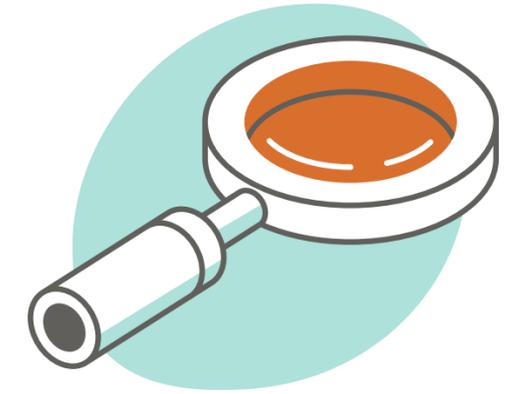
Dilution au 3/10ème



P100, embout P200



# OBJECTIFS



- Faisabilité
- Comparaison des délais d'administration entre MDA et OG



- Impact de l'utilisation d'un excipient sucré sur le poids et la glycémie des animaux



Comparaison des concentrations plasmatiques entre MDA et OG pour 2 substances aux propriétés physico-chimiques différentes



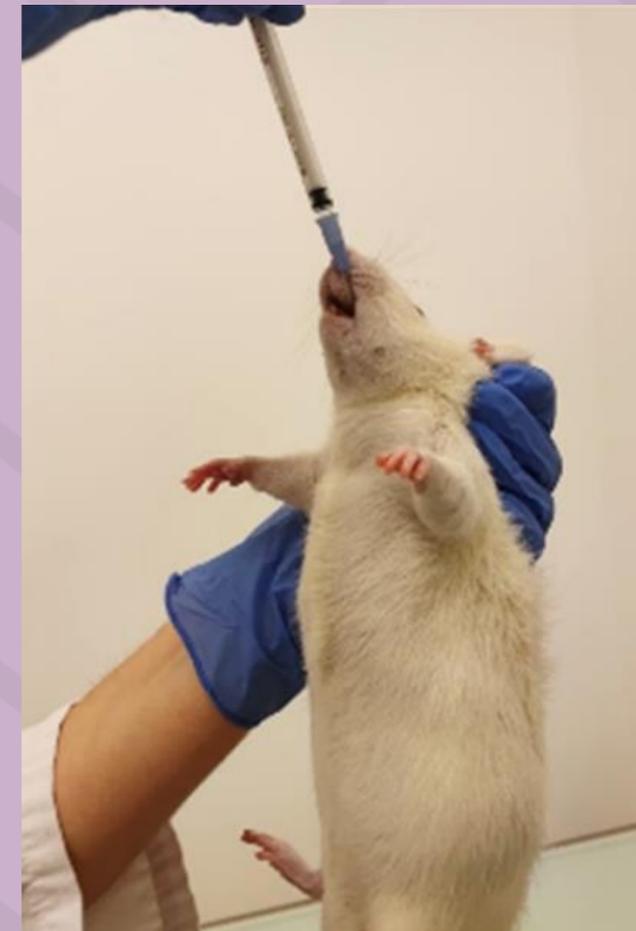
**APPLICABILITÉ EN  
CHRONIQUE SUR DE  
LARGES COHORTES ?**

# MATÉRIEL ET MÉTHODES

45 RATS SPRAGUE-DAWLEY  
ÂGÉS DE 6 SEMAINES  
CYCLE NORMAL



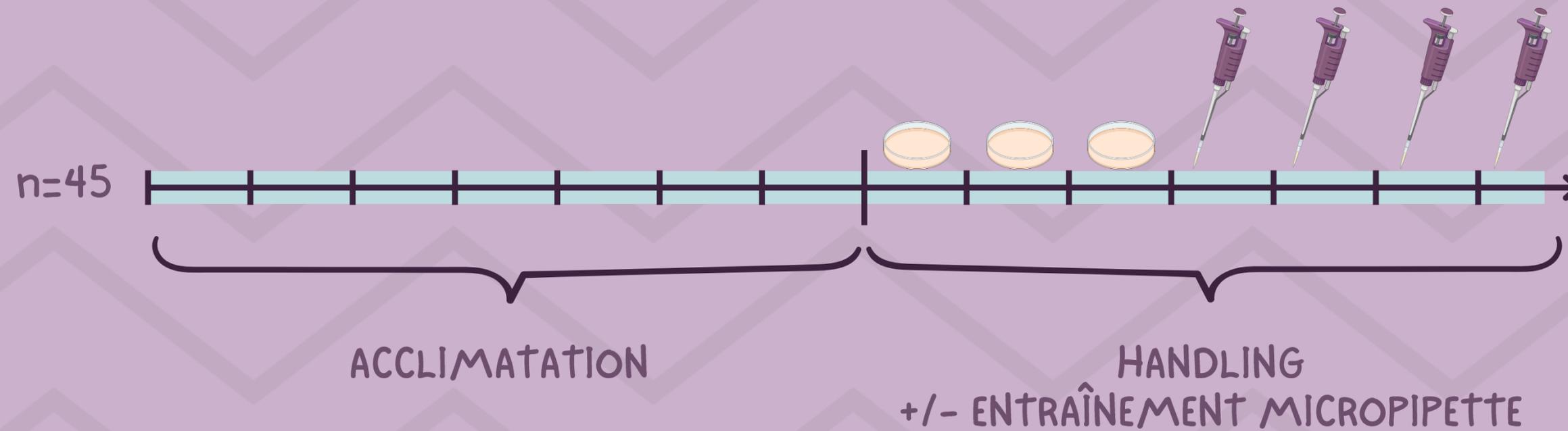
Méthode MDA  
0,5 mL/kg



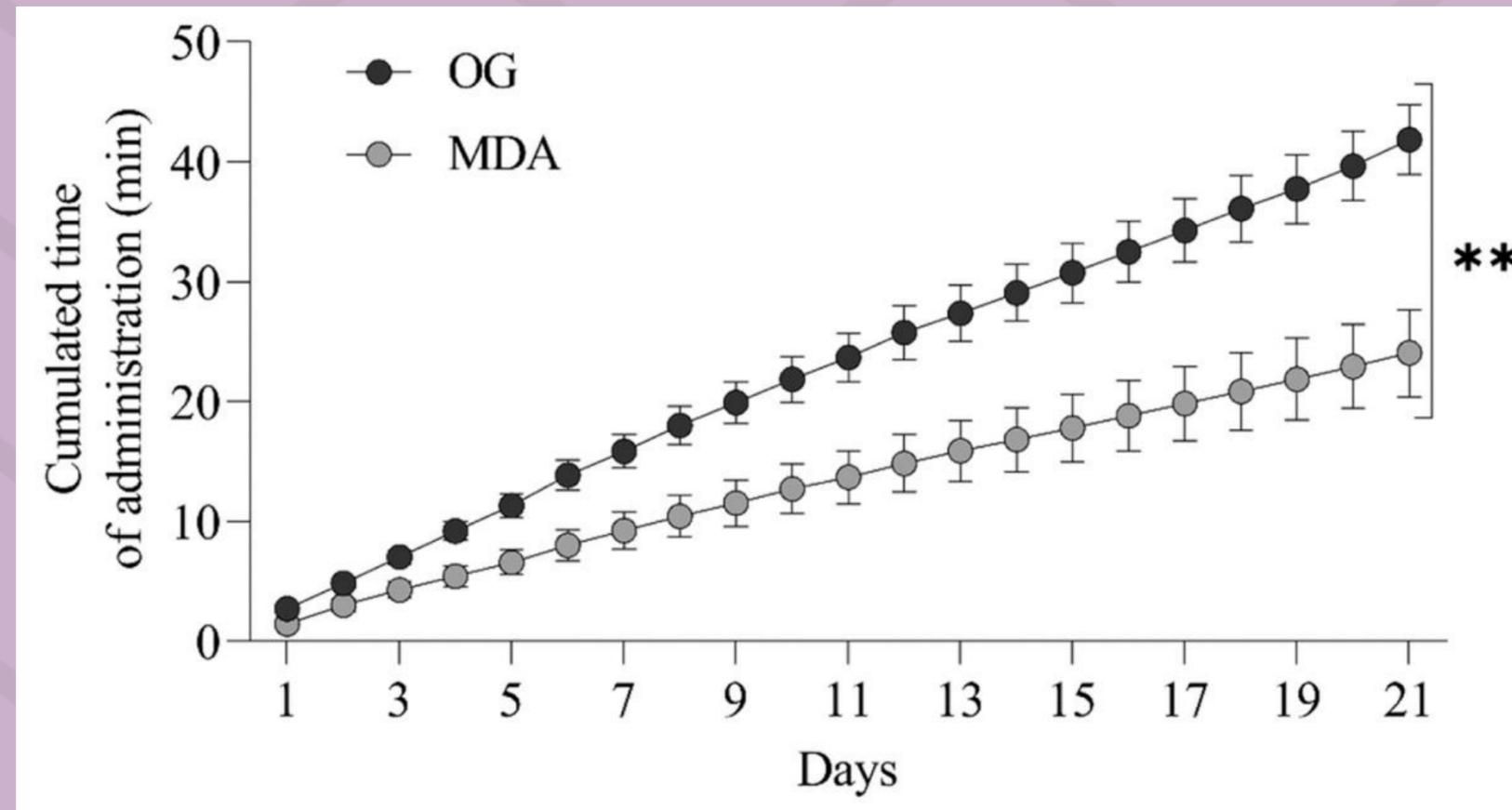
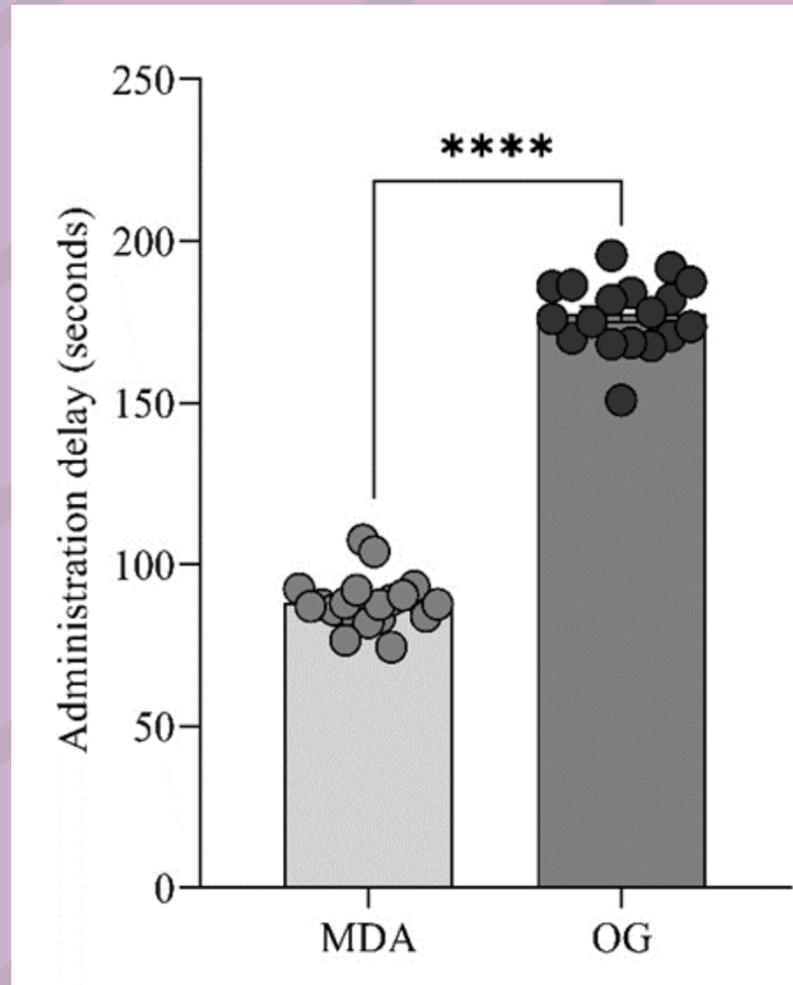
Méthode OG (contention)  
1,5 mL/kg



# MATÉRIEL ET MÉTHODES



# DURÉE DE MANIPULATION NÉCESSAIRE À L'ADMINISTRATION

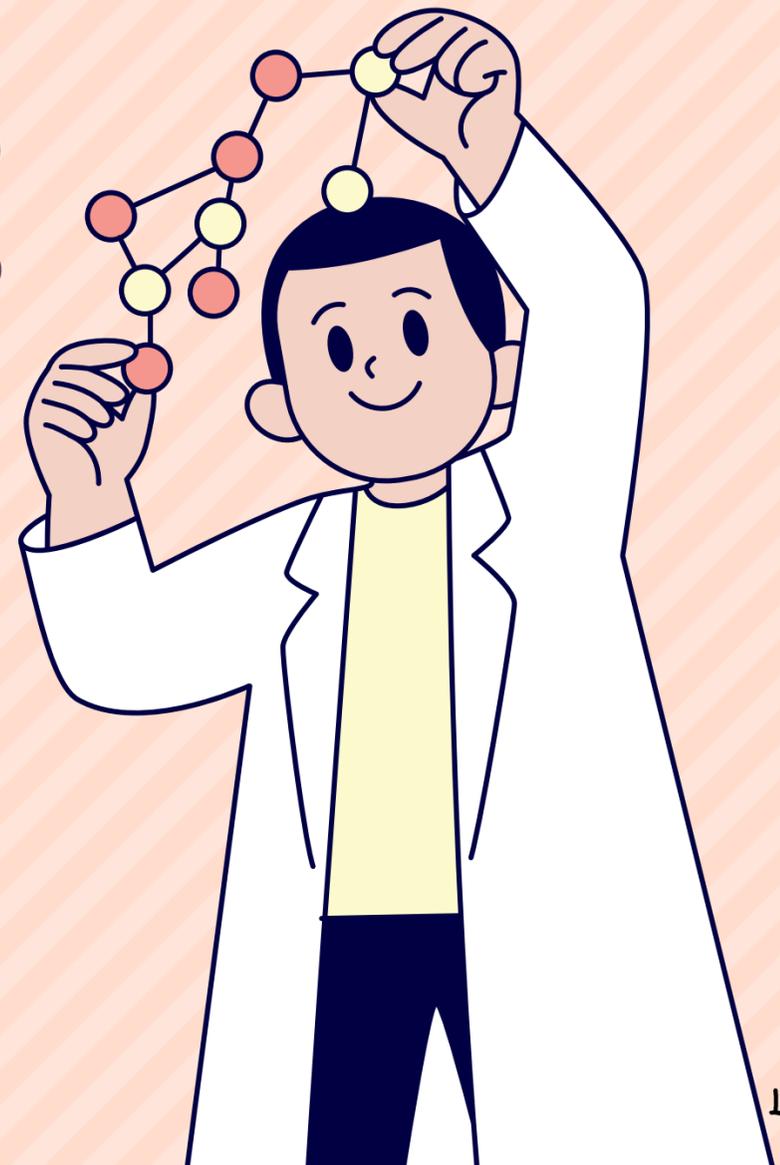


Méthode MDA + rapide que le gavage

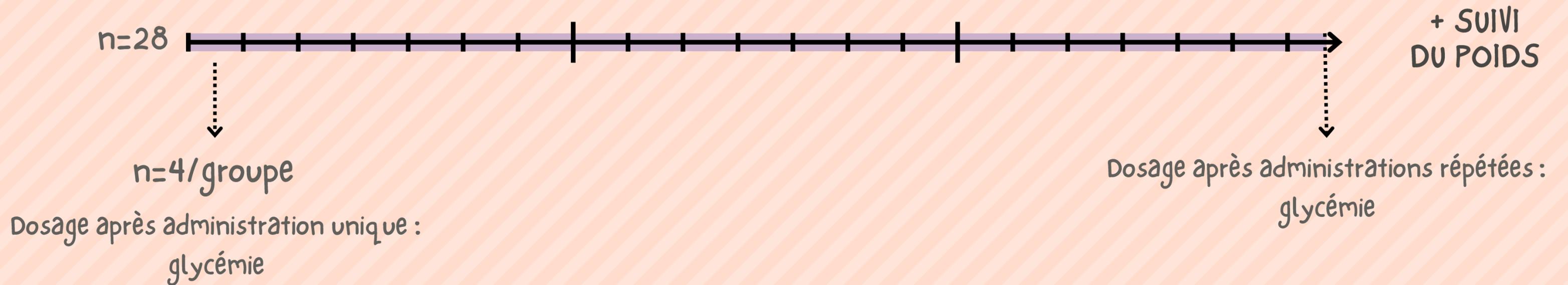




# IMPACT MÉTABOLIQUE DE L'ADMINISTRATION D'UNE SOLUTION SUCRÉE

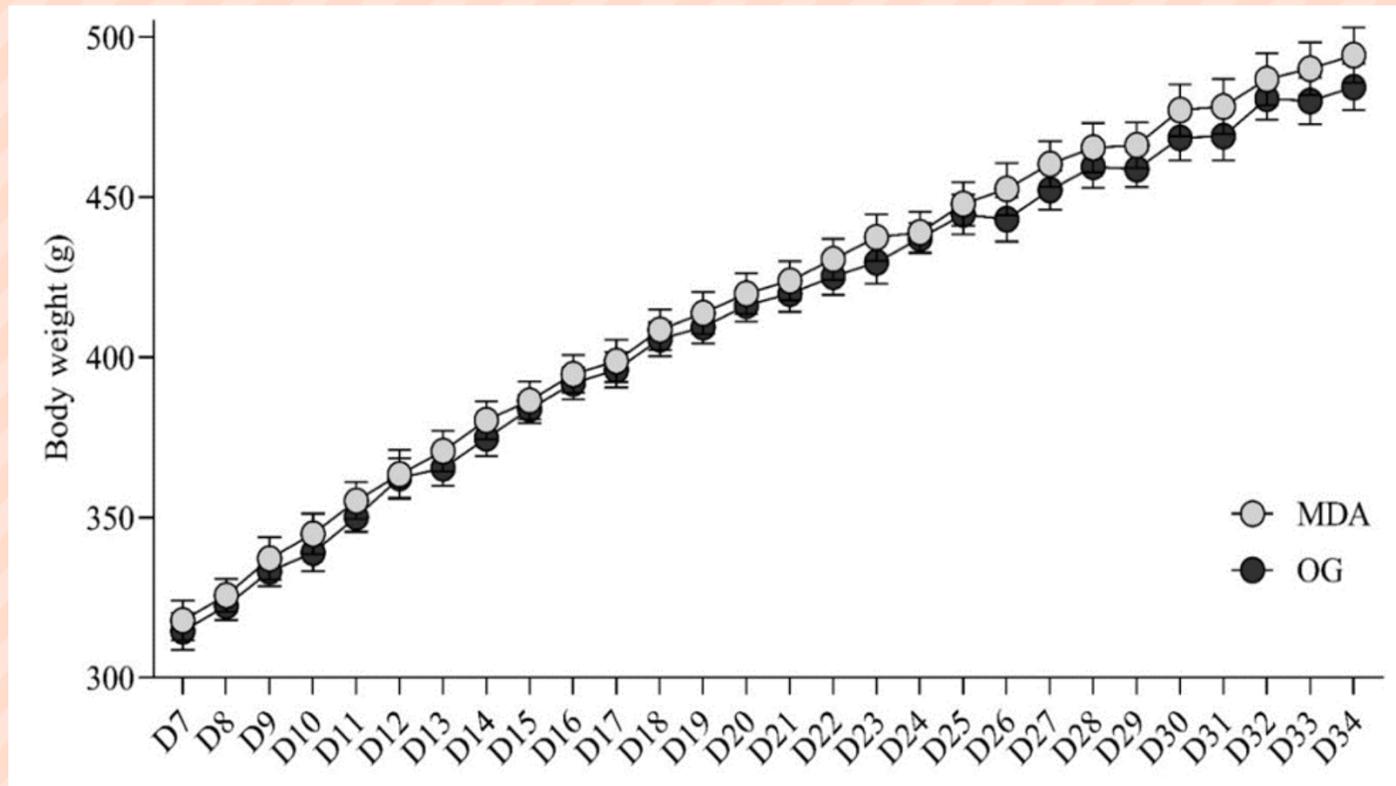


# MATÉRIEL ET MÉTHODES

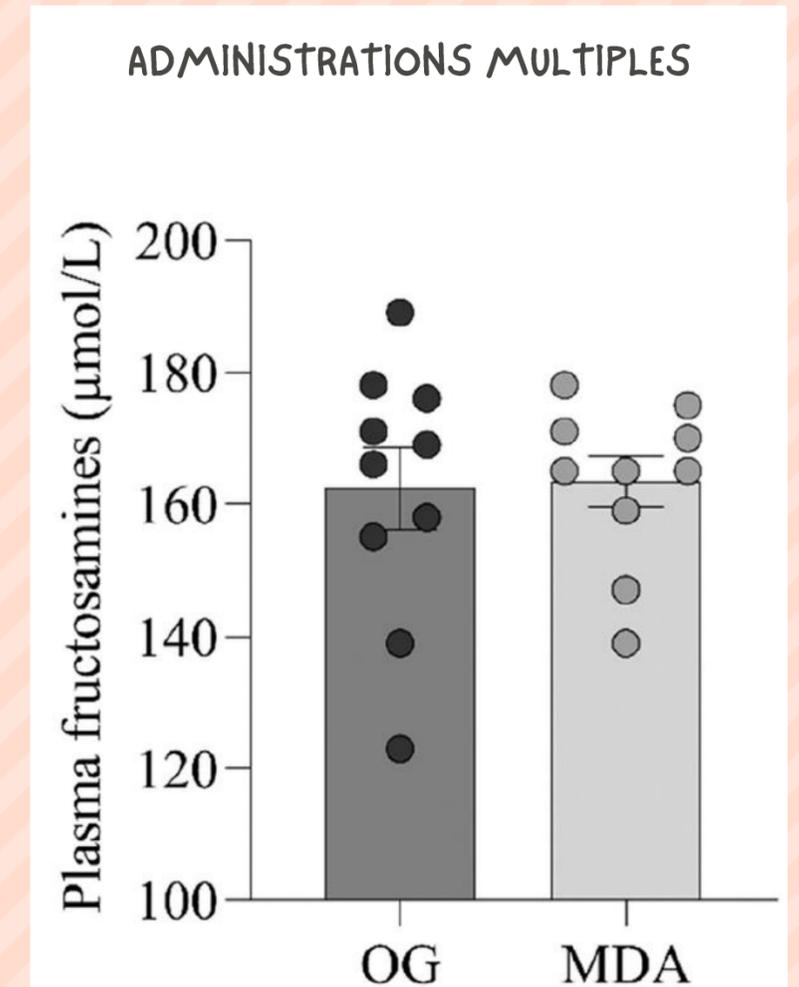
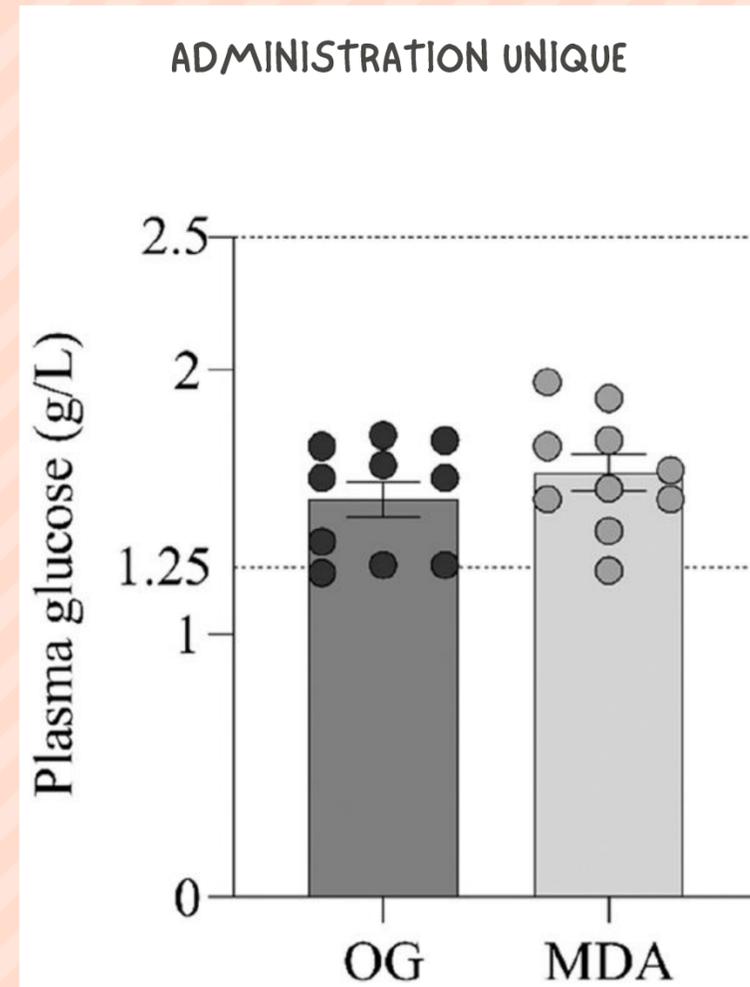


# EFFETS MÉTABOLIQUES

## ÉVOLUTION PONDÉRALE



## TAUX DE SUCRE DANS LE SANG

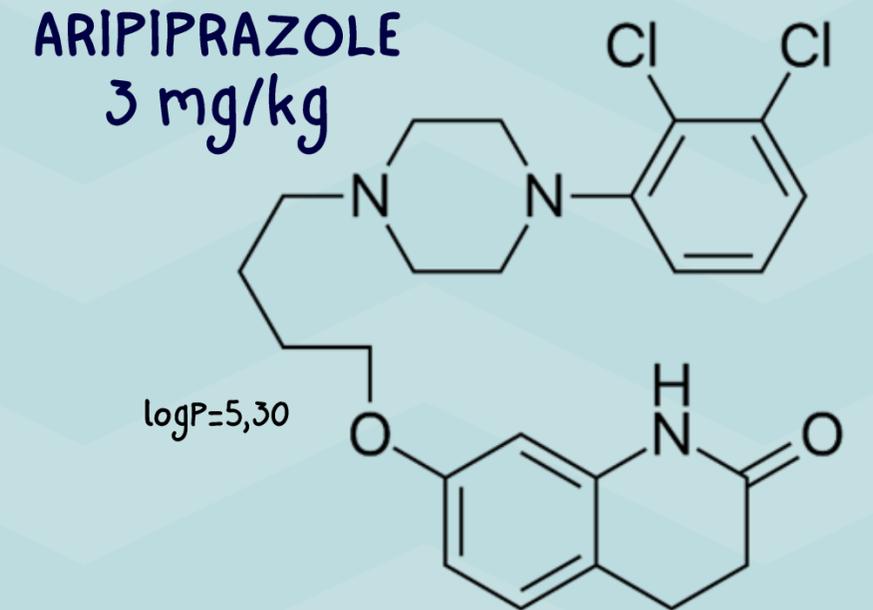
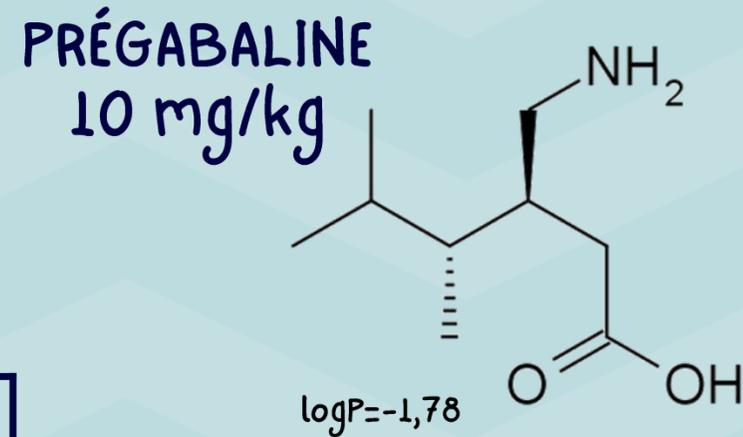


Absence d'impact de l'utilisation d'un excipient sucré sur le poids et la glycémie des rats

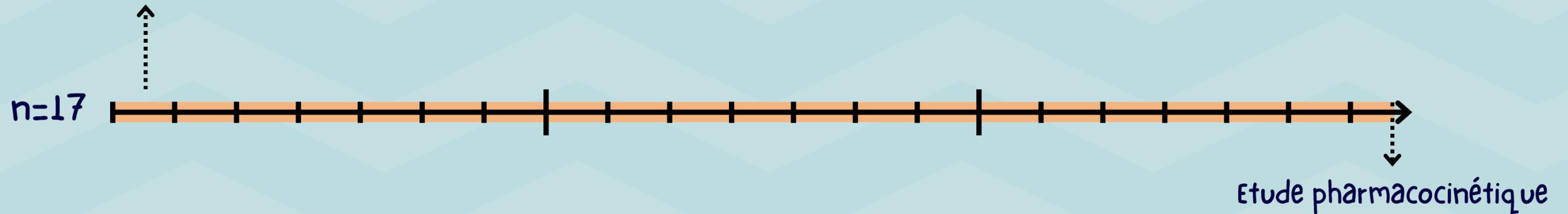


# ÉQUIVALENCE PHARMACOCINÉTIQUE ?

# MATÉRIEL ET MÉTHODES



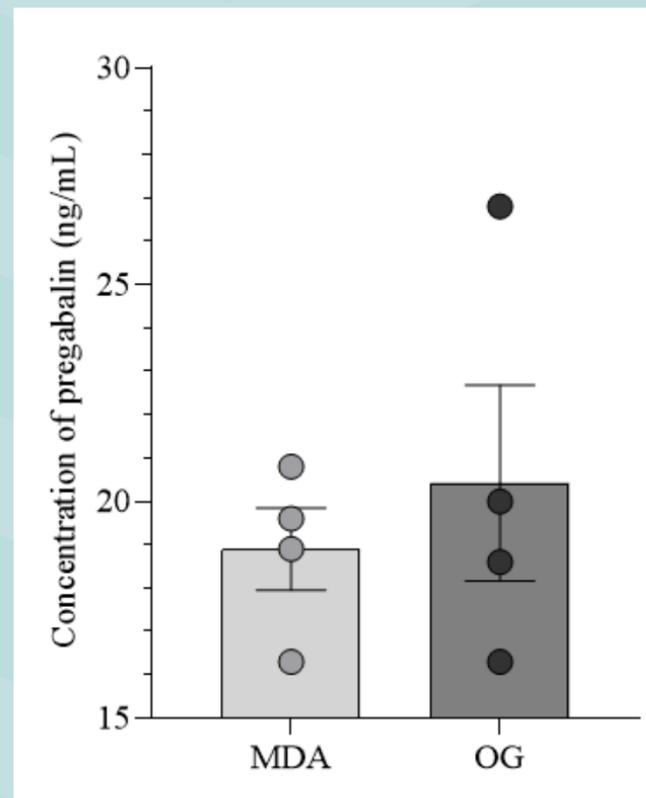
n=4 MDA-prégabaline	n=4 OG-prégabaline
n=5 MDA-aripiprazole	n=4 OG-aripiprazole



Traitement par prégabaline ou aripiprazole

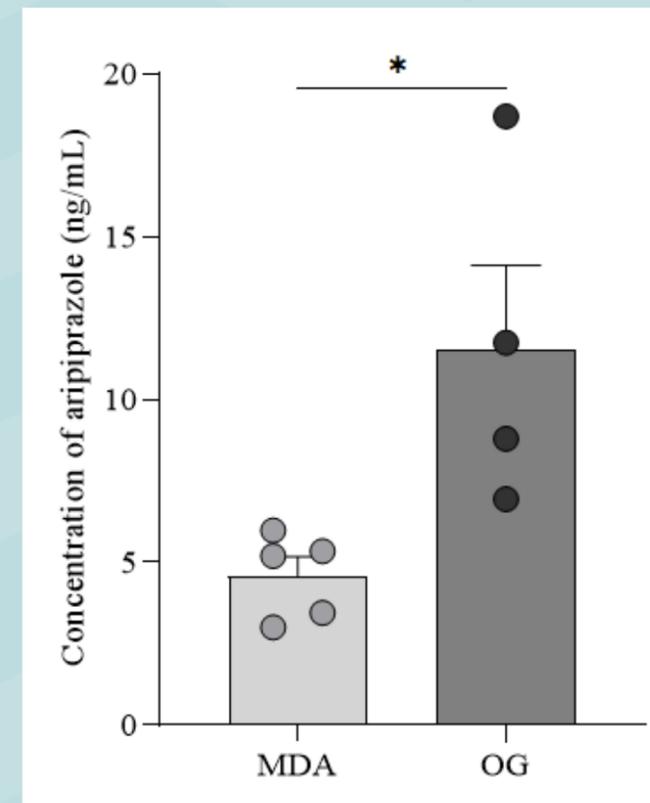
# ÉTUDE PHARMACOCINÉTIQUE (PK)

PRÉGABALINE  
10 mg/kg



Equivalence PK entre MDA et OG  
pour la prégabaline

ARIPIRAZOLE  
3 mg/kg



Absence d'équivalence PK entre MDA et OG  
pour l'aripiprazole

# DISCUSSION / CONCLUSION



- MDA + rapide que OG → méthode adaptée aux administrations au long-cours et avec un nombre important d'animaux



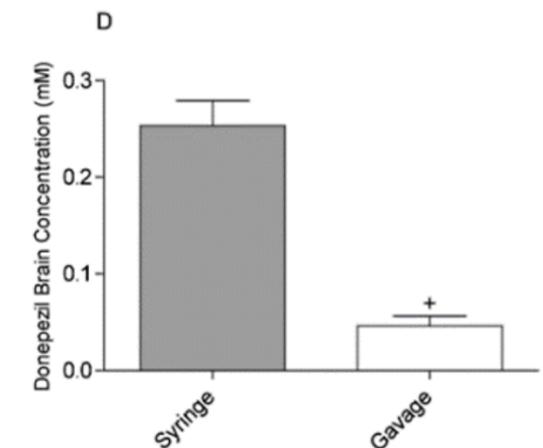
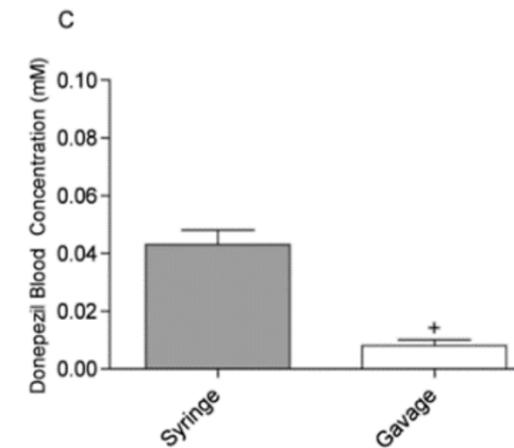
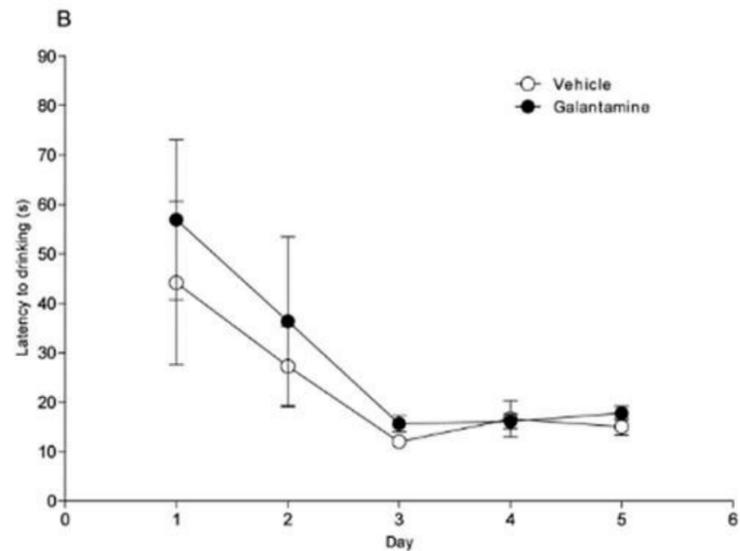
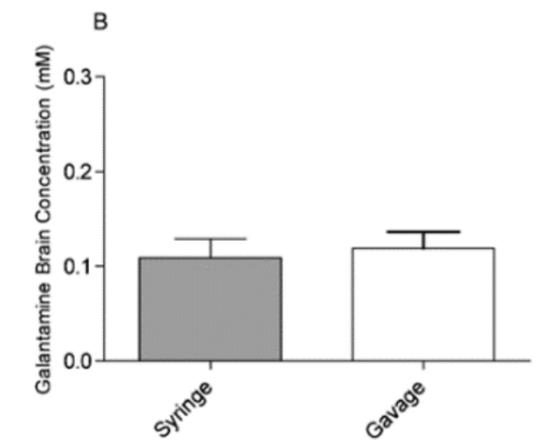
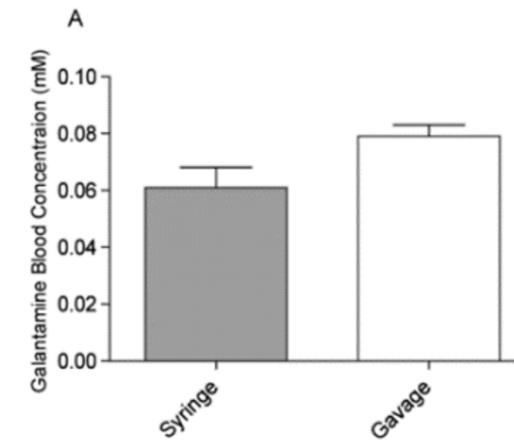
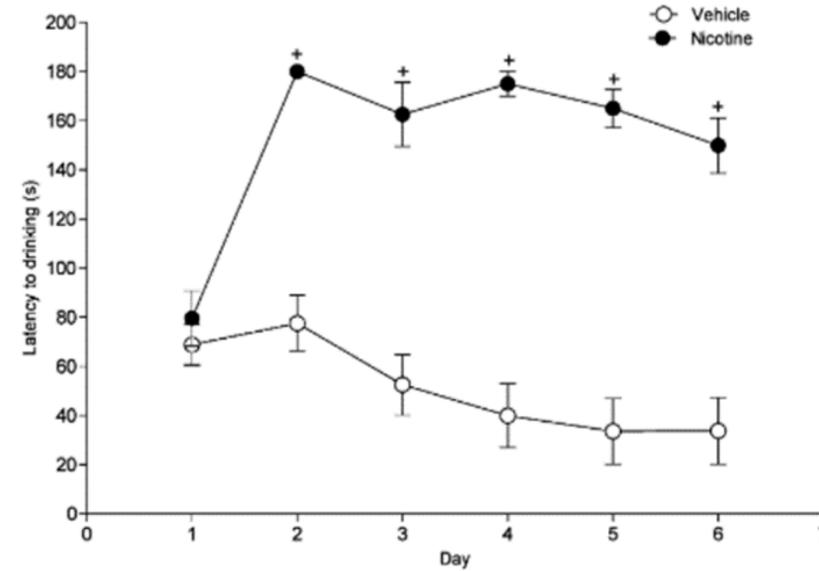
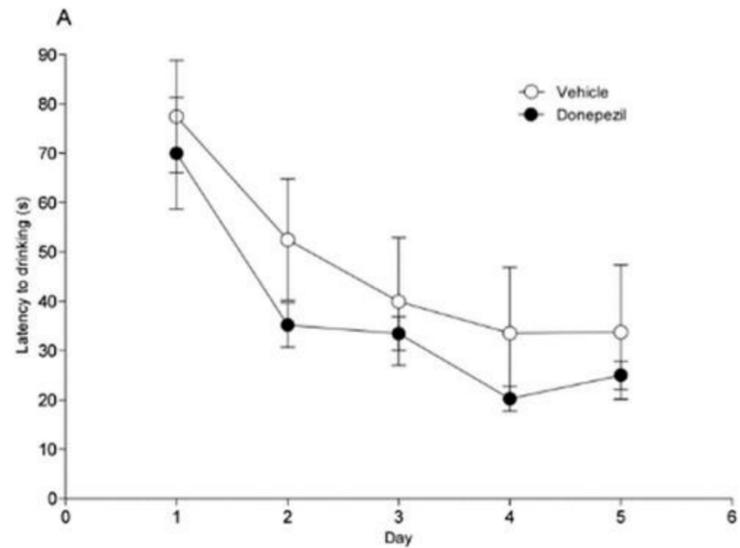
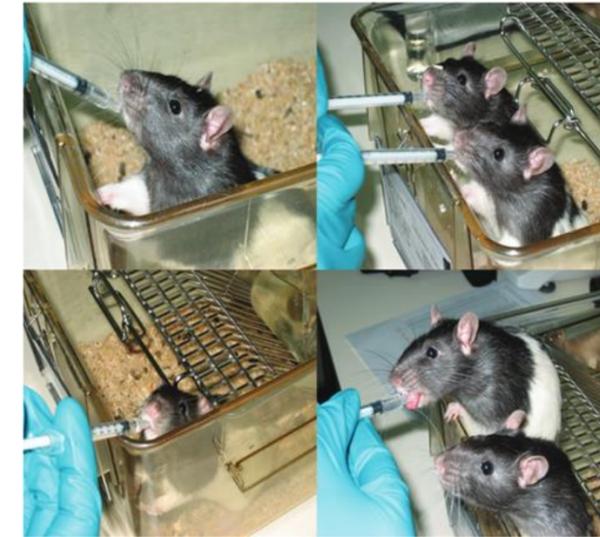
- Absence d'impact métabolique de l'excipient sucré (poids et glycémie)



- Equivalence pharmacocinétique entre MDA et OG
- Composés hydrophiles +++ (Lau et al., 2013)
  - Composés hydrophobes ? (Raish et al., 2019)

# Alternative Method of Oral Dosing for Rats

Zeenat Atcha,\* Claire Rourke, Aveline HP Neo, Catherine WH Goh, Jean SK Lim, Chiu-Cheong Aw, Edward R Browne, and Darrel J Pemberton†



“ La substance administrée doit être suffisamment appétente dans l'excipient et ne pas présenter d'effets indésirables aversifs (rapides). ”

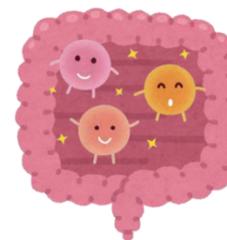
# DISCUSSION / CONCLUSION



- Appétence
  - Augmenter le volume d'administration pour diminuer la concentration en SA
  - Essais avec d'autres excipients appétents : viandox, YOP, huile de coco, huile d'amande bio, syrspend (Evangelista Vaz et al., 2017)
- Effets indésirables aversifs de survenue rapide associés à la micropipette

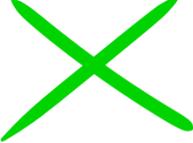


Efficace chez les souris femelles également (Scarborough et al., 2020 ; Vanhecke et al., 2023)



JOVE : administration efficace et qui n'affecte pas le microbiote intestinal (Lebròn et al., 2024)

# CONCLUSION

	Eau de boisson / alimentation	Gavage	MDA
Nécessité d'une formation			
Influence de la hiérarchie			
Nécessité d'un isolement			
Contrôle rigoureux du moment et de la dose administrée			
Risque de lésions / irritations			
Applicabilité en chronique sur de larges cohortes			
PK comparable aux administrations orales chez l'homme			



**COMETE**  
UMR 1075 UNICAEN / INSERM



# MERCI !

marie.heraudeau@unicaen.fr



Journal of Neuroscience Methods

Volume 398, 1 October 2023, 109951



## Micropipette-guided Drug Administration (MDA) as a non-invasive chronic oral administration method in male rats

Marie Heraudeau <sup>a, b</sup>  , Candice M. Roux <sup>a</sup>, Caroline Lahogue <sup>a</sup>, Stacy Largilliere <sup>a</sup>, Stéphane Allouche <sup>c</sup>, Véronique Lelong-Boulouard <sup>a, b</sup>, Thomas Freret <sup>a</sup>