



Université Claude Bernard



# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **22 février 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **TRAN Vu Long**

Titre de la thèse : « Synthèse, fonctionnalisation et caractérisation des nanoparticules hybrides à base de silices pour des applications theranostiques ».



## Résumé

Les nanoparticules (NPs) hybrides peuvent combiner les propriétés physiques uniques des éléments inorganiques pour des applications en imagerie et en thérapeutique avec la biocompatibilité des structures organiques. Cependant, leur utilisation en médecine est encore limitée par des risques potentiels de toxicité à long terme. Dans ce contexte, des NPs hybrides ultrafines pouvant être éliminées rapidement par la voie rénale apparaissent comme de bonnes candidates pour la nanomédecine. La NP à base de silice contenant des chélateurs du gadolinium appelée AGuIX (Activation et Guidage de l'Irradiation par rayon-X) a été développée avec un diamètre hydrodynamique de moins de 5 nm qui lui permet d'être éliminée rapidement via l'urine après injection intraveineuse. Cette NP s'est révélée être une sonde efficace en imagerie multimodale et un amplificateur local en radiothérapie pour le diagnostic et le traitement du cancer. Elle est en train d'être évaluée dans un essai clinique de phase I par radiothérapie des métastases cérébrales (NANO-RAD, NCT02820454). Néanmoins, la synthèse d'AGuIX est un procédé multi-étapes qui est difficilement modulable.

Ce manuscrit rapporte, pour la première fois, le développement d'un protocole « one-pot » direct pour des nanoparticules de silice ultrafines (USNP) contenant des chélateurs complexés ou non à partir des précurseurs silanes chélatants moléculaires. Dans ce nouveau protocole, la taille des particules et les types des métaux chélatés peuvent être contrôlés facilement. Certaines des propriétés chimiques des USNP ont été clarifiées davantage pendant ce travail exploratoire. Les particules élaborées ont été caractérisées par différentes techniques analytiques complémentaires. Ces nouvelles nanoparticules USNPs présentent des caractéristiques similaires aux AGuIX en termes de propriétés biologiques et de biodistribution.

Dans un second temps, un nouveau protocole de fonctionnalisation d'USNP par des précurseurs silanes chélatants a été développé. Ces chélatants libres fonctionnalisés sur la particule peuvent être alors utilisés afin de complexer des radiométaux pour l'imagerie bimodale. Enfin, d'autres stratégies de fonctionnalisation sont aussi décrites. La nouvelle sonde (17VTh031) combinant un petit chélateur cyclique (NODA) et un fluorophore proche-infrarouge tumeur ciblant (IR783) ainsi que le pyridinium quaternaire ont été greffés sur l'AGuIX pour créer une nouvelle sonde en imagerie multimodale et cibler des tumeurs chondrosarcomes respectivement.

**Mots-clés :** *nanoparticule de silice ultrafine, cancer, sonde en imagerie multimodale, radiosensibilisateur*