



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **06 octobre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur ROCCHI Paul**

Titre de la thèse : « *Conception de nanoparticules de seconde génération issues d'AGuIX pour une application en oncologie* »

Résumé



Avec environ 19,3 millions de nouveaux cas et près de 10,0 millions de décès survenus en 2020, le cancer est l'une des causes majeures de mortalité dans le monde. Le nombre de nouveau cas ne devrait pas cesser d'augmenter avec une augmentation de 47 % de nouveaux cas (28,4 millions de cas) attendu d'ici 2040. La recherche dans le développement de nouveaux outils de diagnostic et de nouveaux traitements est donc primordiale pour affronter cette maladie. Dans ce contexte, l'Institut Lumière Matière (ILM, Lyon, France) à développer une nanoparticule AGuIX® (Activation et Guidage de l'Irradiation X). D'un diamètre inférieur à 5 nm, elle est constituée d'un cœur de polysiloxane présentant à sa surface des complexes de gadolinium. Ces complexes permettent un usage comme agent de contraste en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et améliore l'efficacité de la radiothérapie (effet radiosensibilisant). Cette nanoparticule est aujourd'hui exploitée par la société NH Theraguix (NHT, Grenoble, France) afin de rejoindre l'arsenal de lutte contre le cancer au travers de plusieurs essais cliniques (métastases cérébrale NCT03818386, glioblastome NCT04881032, cancer du col de l'utérus NCT03308604, cancer du poumon NCT04789486).

Cette thèse se focalise premièrement sur la caractérisation complète de la nanoparticule AGuIX®. La détermination des caractéristiques physico-chimiques est essentielle pour comprendre et évaluer le devenir d'AGuIX® dans l'organisme et répondre précisément aux questions du régulateur tel que l'Agence Nationale de Sûreté du Médicament (ANSM) en France, ou Food and Drug Administration (FDA) aux USA. Dans un second temps, la thèse traite du développement de nouvelles nanoparticules issues d'AGuIX® présentant de nouveaux effets thérapeutique. Pour cela, on a cherché : 1) à générer des groupes complexant à la surface de la nanoparticule afin de diminuer l'excès de Cu^{2+} constaté dans les tissus tumoraux. Cette stratégie de déplétion du cuivre ajoute des propriétés anti-tumorales à la nanoparticule en plus de son effet radiosensibilisant ; 2) à augmenter l'effet radiosensibilisant de la nanoparticule en remplaçant une partie des complexes de gadolinium par des complexes de bismuth.