

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT (Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : 15 décembre 2016

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Shady KOTB**

Titre de la thèse : « Evaluation de la tolérance et des propriétés radiosensibilisantes des nanoparticules à base de Gadolinium AGuIX. »

Résumé de la thèse

Des combinaisons de chimiothérapie et de radiothérapie sont souvent utilisés pour contrôler la progression du cancer. Cependant, la faible spécificité de ciblage de la plupart des chimiothérapies et radiothérapies peut causer la toxicité et la réponse clinique ambiguë. En particulier, l'escalade de dose en radiothérapie augmente inévitablement l'exposition aux radiations pour certains environnements de tissus et des organes normaux, en les mettant à risque pour débiliter les dommages. Une alternative - et complémentaires - la stratégie est l'utilisation de matériaux ayant un numéro atomique élevé (Z) qui interagissent fortement avec les photons de basse énergie pour produire des photoélectrons et les électrons Auger. Dans ce contexte, un nouveau type efficace de gadolinium (Gd) à base de l'agent théranostic (AGuIX®) a récemment été mis au point par l'équipe du Pr Tillement pour la radiothérapie guidée par IRM. AGuIX® est un 3-nm nanoparticules de taille de 9 kDa, sont constitués d'un réseau de polysiloxane entouré de chélates Gd.

Dans cette thèse, nous avons étudié la cinétique d'élimination de AGuIX nanoparticule de (NPs) à partir de sous-cellulaire à l'échelle d'un organe entier en utilisant des techniques originales et complémentaires. Cette combinaison de techniques permet le mécanisme exact de AGuIX NPs élimination à élucider. Nous avons signalé la pharmacocinétique précliniques et des études de toxicologie de l'administration intraveineuse AGuIX NPs chez les primates non-humains en bonne santé et de l'athérosclérose, dont l'objectif est de démontrer la sécurité des AGuIX NPs, en particulier, pour l'évaluation pré-clinique. Par la suite, nous avons effectué des études expérimentales et théoriques pour étudier la radiosensibilisation de AGuIX NPs, en particulier le mélanome B16F10 de la souris comme modèle pour les métastases cérébrales. Après, nous avons mis en études expérimentales et théoriques pour comprendre précisément le mécanisme de cette radiosensibilisation, nous suggérons mécanisme supplémentaire, potentiellement causé par les effets chimiques et biologiques induits par la combinaison de Gd et le rayonnement (la formation d'espèces réactives de l'oxygène, et Bystander effect).