

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT (Arrêté du 26 août 2022 modifiant l'arrêté du 25 mai 2016)

Monsieur Flavien DELAPORTE

candidat au diplôme de Doctorat de l'Université d'Angers, est autorisé à soutenir publiquement sa thèse

le 18/07/2024 à 14h00

UFR Santé

Département Pharmacie

16, boulevard Daviers

49045 ANGERS Cedex

sur le sujet suivant :

Évaluation de la toxicité des nanocapsules lipidiques sur des cellules hépatiques et immunitaires : influence de paramètres physico-chimiques

Directrice de thèse : **Madame Emilie ROGER**

Composition du jury :

Monsieur Arnaud BÉDUNEAU, Professeur des Universités Université de Franche-Comté, Rapporteur

Madame Saadia Kerdine-Römer, Professeur des Universités Université de Paris Saclay, Rapporteur

Monsieur Frédéric LAGARCE, PU-PH Université d'Angers, Co-directeur de thèse

Monsieur Pascal LOYER, Directeur de Recherche INSERM Université de Rennes, Examinateur

Madame Emilie ROGER, Maîtresse de Conférences HDR Université d'Angers, Directrice de thèse

Madame Camille SAVARY, Maîtresse de Conférences Université d'Angers, Co-encadrante

Résumé de la thèse

Ce travail doctoral s'articule autour de l'étude de la biodistribution et la toxicité cellulaire de nanovecteurs : les nanocapsules lipidiques (LNCs). Les paramètres physico-chimiques (la taille, la charge et la pégylation) peuvent influencer les interactions cellulaires. Les LNCs possèdent un fort tropisme hépatique, ce qui a orienté les premiers travaux de recherche sur l'étude des interactions entre des LNCs de 50 et 100 nm et les hépatocytes, représentés par les cellules HepG2 et HepaRG. Une toxicité hépatique relativement faible, concentration, taille et temps dépendante a été démontrée. Les LNCs de 50 nm, pourtant internalisées plus lentement, entraînent une plus grande toxicité, particulièrement sur des cellules cancéreuses (lignée HepG2). L'exposition aux LNCs a généré de la peroxydation lipidique et une mort cellulaire via la ferroptose. Une toxicité plus importante a été observée après 2 semaines (vs. 24 h) et 4 semaines d'exposition (vs. 2 semaines) pour les LNCs de 50 nm. Les LNCs de 100 nm, quant à elles, semblent moins toxiques car la toxicité observée entre 2 et 4 semaines n'augmente pas. Une seconde étude a permis de mieux caractériser les effets de taille et de pégylation, paramètres modifiés pour jouer sur la furtivité sanguine et hépatique. Les LNCs de 50 et 100 nm, pégylées ou non, ont été exposées à du sang humain (ex vivo) afin d'étudier la biodistribution sanguine. Les phagocytes circulants (monocytes et neutrophiles) internalisent rapidement les LNCs, sans influence de la taille ni de la pégylation. Une évaluation in vitro est venue compléter les données de distribution dans les différentes cellules hépatiques (lignée endothéliale, macrophages humains et hépatocytes). Il a été confirmé que les LNCs se distribuent préférentiellement dans les cellules cancéreuses hépatiques (vs. cellules différenciées) ainsi que dans les macrophages primaires humains et les cellules endothéliales. A l'exception des macrophages humains, une augmentation de la taille des LNCs améliore l'internalisation tandis que la pégylation la diminue. Enfin, les LNCs ne semblent pas immunoactivatrices. En conclusion, la distribution passive dans les cellules hépatiques cancéreuses, associée à une forte toxicité, ainsi que la bonne tolérance avec les autres cellules étudiées (hépatique in vitro et sanguine ex vivo), suggèrent un potentiel intérêt des LNCs dans le traitement de l'hépatocarcinome.