

Thèse remarquée

Vers la compréhension de l'effet radiosensibilisateur de nanoparticules d'or soumises à un rayonnement X. Émilie Brun. Thèse de doctorat de l'université Paris-XI, Orsay, soutenue le 30 juin 2009, réalisée dans le laboratoire de chimie-physique sous la direction du Dr Cécile Sicard-Roselli.

La radiothérapie est l'une des stratégies thérapeutiques parmi les plus répandues dans la lutte contre le cancer mais son efficacité est limitée par la tolérance des tissus sains. De fait, son association avec des agents radiosensibilisants vise à accroître son efficacité en augmentant spécifiquement les dommages aux cellules tumorales. Avec l'émergence des nanotechnologies, le spectre de ces agents s'élargit. Le but de notre travail était de mettre en évidence et de quantifier l'effet radiosensibilisateur de nanoparticules d'or (NPo) soumises à un rayonnement X ainsi que d'en explorer les mécanismes d'action.

Ce travail de thèse a donc connu trois temps. Le premier a consisté en la mise en place des outils nécessaires à cette étude. Nous avons ainsi exploré plusieurs voies de synthèse des NPo, justifié le choix de la méthode de Turkevitch et présenté les méthodes de caractérisation employées. Nous avons notamment développé l'usage de la spectroscopie d'absorption visible. Nous avons parallèlement caractérisé les différentes sources de rayonnement utilisées en mettant au point une dosimétrie commune par film radiosensible. Dans un deuxième temps, nous avons démontré *in vitro* l'effectivité de la radiosensibilisation de trois cibles cellulaires potentielles par les NPo associées aux rayons X à savoir la membrane (Simon-Deckers *et al.*, 2008), les protéines (Brun *et al.*, 2009a) et l'ADN (Brun *et al.*, 2009b). Nous avons extrait de ces études trois paramètres-clés gouvernant l'effet radiosensibilisateur : la concentration en NPo, leur taille et l'énergie des rayons X incidents. Lors de ces études, nous avons noté l'efficacité et la longue portée de l'effet observé. Finalement, nous nous sommes intéressés aux mécanismes et donc aux espèces pouvant réguler l'effet radiosensibilisateur des NPo. Par plusieurs sondes, nous avons démontré la surproduction de radicaux hydroxyle en présence de nanoparticules, pouvant justifier leur large rayon d'action. De plus, si nous n'avons pas eu accès à la distribution énergétique précise des électrons émis par l'or, leur effet direct semble également perdurer en solution (Brun *et al.*, 2009c).

Étant donné le fort effet radiosensibilisateur observé, nous nous sommes ensuite posés la question de la transposition de ces conditions du *in vitro* au *in vivo*. De cette discussion est ressortie la nécessité de compromis, que ce soit vis-à-vis de la taille des nanoparticules ou de l'énergie du rayonnement incident, et la question cruciale de la fonctionnalisation pour réussir une concentration forte dans les tumeurs en limitant la toxicité.

RÉFÉRENCES

- Brun É., Duchambon P., Blouquit Y., Keller G., Sanche L., Sicard-Roselli C. (2009a) Gold nanoparticles enhance the X-rays-induced degradation of human centrin 2 protein, *Rad. Phys. Chem.* **78**(3), 177-183.
- Brun É., Sanche L., Sicard-Roselli C. (2009b) Parameters governing gold nanoparticle X-ray radiosensitization of DNA in solution, *Coll. Surf. B: Biointerfaces* **77**(1), 128-134.
- Brun É., Cloutier P., Fromm M., Sanche L. (2009c) Damage induced by low energy electrons to DNA under vacuum and atmospheric conditions, *J. Phys. Chem. B* (sous presse).
- Simon-Deckers A., Brun É., Gouget B., Carrière M., Sicard-Roselli C. (2008) Impact of gold nanoparticles combined to X-ray irradiation on bacteria, *Gold Bull.* **41**(2), 187-194.