

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

Izabela STRZEMINSKA

CANDIDAT(E) au DOCTORAT CHIMIE,
à **L'UNIVERSITÉ DE PAU ET DES PAYS DE L'ADOUR**
SOUTIENDRA PUBLIQUEMENT sa THÈSE

le **14 décembre 2020 à 10h30**
à **L'UNIVERSITÉ DE PAU ET DES PAYS DE L'ADOUR**
IPREM

SUR LE SUJET SUIVANT :

"Capture cérébrale de chélates de gadolinium : spéciation du gadolinium et lien avec les mécanismes de rétention in vivo"

JURY :

Cécile FACTOR, Docteur, GUERBET LABORATOIRE

Uwe KARST, Professeur, UNIVERSITÉ DE MUNSTER (ALLEMAGNE)

Ryszard LOBINSKI, Directeur de Recherche CNRS, IPREM - UNIVERSITÉ DE PAU ET DES PAYS DE L'ADOUR

Luigi MESSORI, Professeur, UNIVERSITÉ DE FLORENCE (ITALIE)

Valérie PICHON, Professeur des Universités, ESPCI PARIS

Joanna SZPUNAR, Ingénieur de Recherche - HDR, IPREM - UNIVERSITÉ DE PAU ET DES PAYS DE L'ADOUR

Pau, le 07 décembre 2020

Le Président et,
Par délégation, la Vice-Présidente de la Commission de la
Recherche

p.o. Isabelle BARAILLE



UNIVERSITÉ
DE PAU ET DES
PAYS DE L'ADOUR
Tél. : 05 59 40 70 00
www.univ-pau.fr

Avenue de
l'Université
BP 576
64012
PAU Cedex

S. Mercier
Directrice ED 211

CAPTURE CEREBRALE DE CHELATES DE GADOLINIUM : SPECIATION DU GADOLINIUM ET LIEN AVEC LES MECANISMES DE RETENTION IN VIVO

Depuis 1988, les agents de contraste à base de gadolinium (GBCAs) sont largement utilisés en imagerie par résonance magnétique (IRM). Le gadolinium ne peut être administré sous sa forme ionique libre Gd^{3+} à cause de sa haute toxicité. Il est néanmoins possible de masquer cette toxicité en séquestrant cet ion dans des molécules ligands à base de polyaminocarboxylate. Les chélates de Gd ainsi formés sont divisés en macrocycliques et linéaires et varient en termes de stabilité. Les GBCAs sont des petites molécules, relativement hydrophiles, qui ont été conçues pour ne pas pénétrer dans les cellules ni pour traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE), et être rapidement éliminées après injection par voie intraveineuse. En 2015, la présence de gadolinium a été détectée dans la matière grise profonde du cerveau de patients présentant une BHE fonctionnelle. Bien qu'aucune des études ne démontre une association avec des symptômes cliniques, cette découverte inattendue a soulevé des inquiétudes concernant la sécurité des GBCAs à long terme.

L'objectif de ce travail était d'identifier sous quelle(s) forme(s) le gadolinium s'accumule dans le cerveau et ainsi d'améliorer la compréhension des mécanismes de rétention du gadolinium. Pour cela, une approche analytique complète basée sur les techniques couplées permettant de détecter et de caractériser l'intégralité des espèces de Gd retenues dans différentes structures cérébrales après administration de GBCAs a été développée.

Le premier objectif de la thèse était d'étudier la spéciation à long terme de Gd dans le cervelet de rats après une seule injection de dose cliniquement pertinente de GBCA. En utilisant la SEC-ICP-MS, nous avons confirmé la rétention de Gd et l'effet de classe entre les macrocycliques et linéaires. Cette étude a mis en évidence les deux principales limites de l'approche analytique précédemment employée dans d'autres études bioanalytiques. Premièrement, la fraction insoluble qui contenait une grande quantité de Gd (majoritaire dans le cas des GBCA linéaires) n'a pas pu être étudiée en termes de spéciation. Deuxièmement, ni la nature chimique du gadolinium (chélaté ou déchélaté Gd^{3+}) ni la nature des macromolécules n'ont été identifiées.

Le deuxième objectif de cette thèse était d'adresser ces limites. Pour cela, différentes méthodes de fractionnement du cerveau ont été évaluées en termes d'efficacité de solubilisation du tissu, d'efficacité d'extraction de Gd et de stabilité du GBCA pendant la procédure. Un protocole d'extraction séquentielle combinant une extraction aqueuse et à base d'urée a été optimisé, et a été utilisé avec la SEC-ICP-MS pour analyser les espèces de Gd dans deux structures cérébrales différentes : le cortex et le cervelet. Pour le GBCA macrocyclique, la quantité quasi totale de Gd a été extraite du tissu sous la forme intacte de GBCA. Pour les GBCAs linéaires, l'extraction séquentielle nous a permis de doubler ou tripler le rendement d'extraction par rapport à l'extraction aqueuse. Quatre familles de Gd solubles ont été détectées : i) des macromolécules supérieures à 660 kDa, ii) des macromolécules d'environ 440 kDa, iii) GBCA intact et iv) des complexes faibles de Gd^{3+} avec des ligands endogènes. La présence d'un complexe Gd^{3+} avec la ferritine a été proposée.

Cette étude a démontré que, pour les GBCA linéaires, la plus grande partie de Gd restait insoluble, malgré la dissolution presque complète de l'échantillon, en particulier dans les noyaux cérébraux profonds (DCN). Le troisième objectif de la thèse était donc de caractériser davantage ces espèces. Le développement de la méthode Single particule (SP)-ICP-MS nous a permis d'analyser la fraction insoluble et a révélé que le Gd était présent sous une forme particulière. De plus, deux techniques d'imagerie, NanoSIMS et STEM / X-EDS, ont identifié une structure composite de Gd, Ca et P avec une forme caractéristique d'oursin.