

Avis de Soutenance

Madame Fatima CHEATAINI

Biomolécules, pharmacologie, thérapeutique

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Vers l'exploration pharmacocinétique et pharmacodynamique des oligonucléotides antisens à visée neurologique

dirigés par Monsieur Luc ZIMMER

Soutenance prévue le **mardi 13 janvier 2026** à 10h00

Lieu : IDEE (amphithéâtre) Institut des Epilepsies 59 Boulevard Pinel 69500 Bron

Composition du jury proposé

| | | |
|-----------------------|--|-----------------------|
| M. Luc ZIMMER | Université Lyon 1 | Directeur de thèse |
| M. Philippe HANTRAYE | CNRS Fontenay-aux-Roses | Rapporteur |
| Mme Sophie PEZET | École Supérieure de Physique et Chimie Industrielles Paris | Rapporteuse |
| Mme Isabelle MARGAILL | Université Paris Cité | Examinatrice |
| M. Denis VIVIEN | Université de Caen Normandie | Examineur |
| Mme Elise BELAIDI | Université Lyon 1 | Examinatrice |
| M. Benjamin VIDAL | Université de Genève Suisse | Co-encadrant de thèse |

Mots-clés : Thérapie à ARN, Neuroimagerie, Pharmacocinétique, Système glymphatique, Pharmacodynamique, Vasomotion

Résumé :

Les pathologies neurologiques bénéficient de nombreux médicaments, mais ils sont encore majoritairement symptomatiques, soulignant la nécessité de développer de nouvelles approches thérapeutiques ciblées. Parmi les stratégies émergentes figurent les oligonucléotides antisens (ASOs), de courtes séquences d'ADN ou d'ARN capables de se lier spécifiquement à un ARN messenger, afin d'en modifier la traduction. Grâce à leur action ciblée, ils offrent des perspectives prometteuses pour corriger certains dysfonctionnements génétiques liés aux maladies neurologiques. Cependant, leurs propriétés pharmacocinétiques cérébrales (distribution, durée d'action et élimination) restent mal comprises et peu maîtrisées, notamment après injection directe dans le liquide céphalorachidien (LCR). Ces limites sont encore un frein à leurs développements cliniques. Dans ce contexte, notre travail s'est tout d'abord intéressé au développement d'approches de neuroimagerie par tomographie par émission de positons (TEP) pour étudier les propriétés pharmacocinétiques des ASOs in vivo chez le rongeur. Nous avons évalué une approche de radiomarquage des ASOs par click-chemistry. Par ailleurs, nous avons exploré un ASO spécifique de l'ARNm des récepteurs dopaminergiques D2 et nous avons démontré par imagerie TEP sa capacité à

inhiber de manière prolongée l'expression de ces récepteurs grâce au radiotracer [11C]raclopride. Cette approche nous a permis d'étudier la relation effet-dose et la durée d'action de ce type d'agent pharmacologique. Dans un second temps, nous nous sommes intéressés aux facteurs influençant les échanges entre le LCR et le liquide interstitiel (LI) du cerveau, avec l'objectif de comprendre comment améliorer la biodistribution cérébrale des ASOs injectés par voie intrathécale. Nous avons émis l'hypothèse que la pulsatilité des vaisseaux du cerveau est un mécanisme capital pour les échanges LCR-LI. Nous avons implémenté un protocole original combinant TEP et imagerie fonctionnelle ultrasonore (fUS) afin de suivre simultanément la distribution de molécules dans le LCR et l'activité vasculaire cérébrale. Ces expériences ont été réalisées chez le rat dans différents états de vigilance connus pour agir sur l'efficacité des échanges LCR-LI (éveil et différents régimes d'anesthésie), avec ou sans sous-stimulation sensorielle. Ces approches nous ont permis de vérifier l'importance de la pulsatilité cérébro-vasculaire et d'identifier les conditions permettant une diffusion idéale de molécules administrées par voie intrathécale. En conclusion, nous avons développé des outils permettant de caractériser les effets pharmacologiques des ASOs dans le cerveau et d'identifier l'état physiologique favorisant la biodisponibilité cérébrale de ces thérapies. Ces approches pourraient à terme contribuer à l'optimisation des traitements à base d'ARN pour les pathologies neurologiques.