

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **19 février 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Anna TOPCHYLO**

Titre de la thèse : Nanomatériaux à base de carbone pour les applications de bioimagerie

Résumé



La synthèse simple et rapide, la chimie de surface riche et la luminescence dépendante de l'excitation multicolore permettent d'utiliser les points quantiques de carbone (CDs) dans une large gamme d'applications en bio-imagerie et en thérapie du cancer. L'ajustement des propriétés physiques des CDs est principalement réalisé par des modifications de leur chimie de surface. Divers hétéroatoms incorporés dans les CDs ont permis d'améliorer leur fluorescence, leur biocompatibilité, leur absorption cellulaire et leur stabilité. Étant donné qu'il existe peu de recherches sur le dopage des CDs avec du fluor, une exploration plus approfondie des propriétés des CDs fluorés (FCDs) et l'expansion de leurs applications sont nécessaires. Pour les applications d'imagerie multimodale, l'utilisation du gadolinium joue un rôle clé. Ainsi, la synthèse de CDs fluorés dopés au gadolinium (Gd-FCDs) représente un défi de recherche passionnant. Dans cette thèse, nous avons pour objectifs: (i) de synthétiser des FCDs et de comparer leurs principales propriétés physico-chimiques avec celles des CDs initiaux, (ii) de synthétiser des Gd-FCDs et d'examiner l'impact du dopage au Gd sur les propriétés des FCDs, (iii) d'évaluer le potentiel d'application multimodale des Gd-FCDs et de démontrer leurs possibilités en bio-imagerie. Trois types de nanoparticules (NPs) ont été synthétisés avec succès: les CDs initiaux, les FCDs et les Gd-FCDs. Nous avons utilisé de l'urée et de l'acide citrique pour obtenir les CDs initiaux par synthèse solvothermique; l'ajout de 3-(Trifluorométhyl)aniline a permis d'obtenir des FCDs ; l'ajout de chlorure hexahydraté de gadolinium (III) a permis d'obtenir des Gd-FCDs. Nous pouvons observer l'impact des ions Gd^{3+} sur les propriétés physico-chimiques des CDs. Comparés aux CDs initiaux et aux FCDs ultra-petits, les Gd-FCDs ont des tailles moyennes plus grandes, allant de 40 à 90 nm. Cela est dû aux ions Gd^{3+} , qui, lors de la synthèse, deviennent des centres positivement chargés efficaces, stimulant la formation de complexes finaux de plus grande taille autour d'eux. Contrairement aux CDs initiaux et aux FCDs, les Gd-FCDs ont tendance à changer leur potentiel zêta de signe opposé à pH 7, et en général, les Gd-FCDs ont des potentiels Z plus élevés pour toutes les valeurs de pH. Les trois types de NPs sont

constitués d'un cœur de graphène sp²-hybridé recouvert de groupes fonctionnels carboxyles, phénoliques, hydroxyles et aminés. Dans le cas des FCDs, il y a également des groupes trifluorométhyles à la surface des NPs. Dans le cas des Gd-FCDs, les ions Gd³⁺ coordonnent les atomes d'azote et d'oxygène libres autour d'eux et forment des complexes de coordination. Cette interaction stabilise le gadolinium et le rend inoffensif. Les colloïdes de Gd-FCDs ont montré la même dépendance de l'intensité de la PL à la concentration des NPs, similaire aux CDs initiaux et aux FCDs, ce qui peut être expliqué par le mécanisme FRET. Le même mécanisme peut être observé pour le marquage cellulaire par fluorescence avec des NPs. Nous avons montré que les NPs peuvent pénétrer dans les cellules, sont non toxiques et démontrent une compatibilité biologique totale aux niveaux testés dans les cellules biologiques 3T3-L1. L'incorporation d'atomes de Gd dans les Gd-FCDs a permis de raccourcir les valeurs T1 et T2 et d'obtenir d'excellentes images de contraste sur un fantôme de souris via le scanner MR à 11.7 T. Sur la base de l'ensemble des résultats obtenus, nous pouvons conclure que les Gd-FCDs peuvent être utilisés en bio-imagerie.