

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **24 mars 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Violette RICHIN**

Titre de la thèse : La neuroimagerie comme outil de développement pharmacologique: exemple de ligands des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A et 5-HT2B

### Résumé



Depuis le début des années 2000, le développement de nouveaux traitements pour les troubles neurologiques et psychiatriques a significativement ralenti, notamment en raison des défis posés par la pénétration cérébrale des molécules, par leurs liaisons spécifiques aux cibles et par l'activation pharmacologique souhaitée. Ce contexte souligne la nécessité de nouvelles approches pour revitaliser les pipelines de médicaments neuropsychiatriques, en ciblant des composés plus spécifiques, efficaces et sûrs. La neuroimagerie se présente comme un outil intéressant pour répondre à ces enjeux, en facilitant l'identification de molécules innovantes et en approfondissant notre compréhension des mécanismes d'action des candidats-médicaments. Dans cette thèse, nous avons utilisé la neuroimagerie comme outil de développement pharmacologique à travers deux exemples de ligands sérotoninergiques. Le premier axe de cette thèse avait pour objectif de développer le premier radiotracer TEP ciblant les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2B afin d'aider à mieux comprendre la localisation et le rôle cérébral de ce récepteur peu exploré mais cible pharmacologique potentielle. Le second axe portait sur la caractérisation pharmacocinétique et pharmacodynamique du NLX-204, un candidat-médicament antidépresseur, agoniste biaisé des récepteurs 5-HT1A, grâce à l'association de deux modalités d'imagerie, la tomographie par émission de positons (TEP) et l'imagerie fonctionnelle ultrasonore (fUS). Afin de développer le premier radiotracer des récepteurs 5-HT2B destiné à l'imagerie TEP, le RS-127445, outil pharmacologique connu pour sa haute affinité et sélectivité pour le récepteur 5-HT2B, a été radiomarqué au fluor 18 via un précurseur de radiosynthèse dérivé d'ylure d'iodonium. Les résultats des études d'imagerie préclinique in vivo et in vitro chez le rat ont montré que le [18F]RS-127445 présentait une bonne entrée initiale dans le cerveau du rat mais son fort taux de liaison non spécifique n'a pas permis de valider sa spécificité pour les récepteurs 5-HT2B. Dans un second projet, la combinaison innovante des imageries TEP et fUS en neuropharmacologie a permis une localisation précise de la liaison du

NLX-204 dans le cerveau, tout en offrant une visualisation en temps réel de ses sites d'action. Le [18F]NLX-204 se lie majoritairement aux récepteurs 5-HT1A dans le tronc cérébral ainsi que les régions thalamiques et hypothalamiques, impliquées dans la coordination motrice et la douleur. Par ailleurs, l'imagerie fUS du NLX-204 chez l'animal éveillé, libre de ses mouvements, a révélé une activation dose-dépendante de régions corticales et de l'hippocampe, impliquées dans le traitement sensoriel, la mémoire et la coordination motrice. Ces résultats complémentaires apportent de nouvelles connaissances mécanistiques sur les agonistes biaisés des récepteurs 5-HT1A et soulignent le potentiel du NLX-204 comme candidat-médicament pour des traitements neurologiques ciblés.

**Mots-clés :** Imagerie fonctionnelle, Agonistes biaisés, Récepteurs 5-HT1A, récepteurs 5-HT2B, TEP, fUSi