

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **23 septembre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Marie BOLON**

Titre de la thèse : Administration par voie intranasale de nanoformulations pour une délivrance du nez au cerveau

Résumé



Les maladies du cerveau affectent plus d'un milliard de personnes dans le monde. Beaucoup de ces maladies n'ont pas ou que très peu de traitements efficaces. Ce manque d'efficacité est en partie dû à la faible biodisponibilité au niveau du cerveau après administration orale ou intraveineuse (IV) du fait de la présence de multiples barrières physiologiques. En effet, la barrière hématoencéphalique (BHE), qui entoure les vaisseaux sanguins cérébraux, est la plus difficile à traverser de par la présence de jonctions serrées sélectives. Les stratégies non-invasives de contournement de la BHE se développent pour améliorer la biodisponibilité des médicaments au cerveau et donc l'efficacité des traitements. Une stratégie prometteuse est l'administration du médicament par la voie intranasale (IN). Grâce à l'anatomie particulière de la cavité nasale et la présence de neurones dans l'épithélium, l'administration IN offre un passage direct jusqu'au cerveau. Cela permet d'éviter la BHE ainsi que d'autres inconvénients des voies systémiques, notamment le métabolisme du foie. Malgré l'émergence de nouveaux moyens de délivrance de médicaments via la cavité nasale, l'amélioration de l'efficacité de la délivrance est un enjeu majeur. En effet, plusieurs facteurs doivent être pris en compte lors de la conception d'un médicament administré par voie IN : i) les nombreuses enzymes de dégradation ; ii) la clairance mucociliaire et iii) les caractéristiques du médicament qui peuvent influencer le passage de la muqueuse nasale. Les vecteurs de médicaments ont été conçus pour protéger les médicaments et améliorer la délivrance ciblée. Les nanoparticules (NPs) constituent une vaste catégorie de systèmes d'administration de médicaments facilitant le transport à travers les muqueuses. Les NPs polymériques présentent de nombreux avantages, notamment la protection du médicament, l'amélioration de la biodisponibilité grâce à l'augmentation du temps de résidence sur la muqueuse nasale, la modification possible de la surface de la particule et l'augmentation de la concentration de médicament délivrée au niveau du cerveau conduisant à l'amélioration potentielle de l'activité thérapeutique du médicament. Le projet de thèse repose donc sur la conception de NPs polymériques comme plateforme de délivrance de médicament du nez au cerveau. Pour cela, nous

avons développé et optimisé des NPs polymériques contenant un surfactant qui permet de stabiliser la formulation. Nous avons ensuite démontré que les caractéristiques de ces formulations étaient cohérentes avec l'administration intranasale. Puis nous avons prouvé que ces NPs étaient capables de passer la muqueuse nasale et d'atteindre le bulbe olfactif, porte d'entrée du cerveau. Dans un second temps, nous avons utilisé les formulations optimisées pour vectoriser un peptide thérapeutique ciblant la maladie d'Alzheimer. Ce peptide a pu être adsorbé à la surface des NPs et nous avons caractérisé cette adsorption. Nous avons ensuite vérifié la conservation de l'activité anti-amyloïde du peptide une fois adsorbé à la surface des NPs. Enfin, nous avons vérifié in vivo que le peptide atteignait bien sa cible, le cerveau. Pour finir, nous avons utilisé nos NPs comme outil d'imagerie de la cavité nasale et du passage du nez au cerveau en encapsulant un agent de contraste pour les rayons X, l'hafnium. Nous avons ensuite évalué le pouvoir contrastant de nos NPs et ainsi visualisé et modélisé la cavité nasale murine en 3D. Cet outil d'imagerie permet non seulement une visualisation de la cavité mais également l'ouverture à d'autres applications, notamment théranostique en combinant l'utilisation d'agent contrastant, des molécules thérapeutiques et un outil de ciblage pour permettre par exemple de vectoriser un anti-cancéreux en ciblant spécifiquement les cellules tumorales et en utilisant l'imagerie pour mesurer l'évolution de la tumeur cérébrale.

Mots-clés : nanoparticules, Alzheimer, intranasal, cerveau,