

Avis de Soutenance

Madame Giuseppina CATANIA

Biomolécules, pharmacologie, thérapeutique

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Approches innovantes utilisant l'aérosolisation de nanoparticules pour le traitement des carcinomatoses péritonéales

dirigés par Madame Giovanna LOLLO

Soutenance prévue le **vendredi 19 décembre 2025** à 9h30

Lieu : Université Lyon 1 - ISPB - Salle des Conférences Médiathèque Paul Zech 6 Avenue Rockefeller
69008 LYON

Composition du jury proposé

Mme Giovanna LOLLO	Université Lyon 1	Directrice de thèse
Mme Susanna MANDRUZZATO	Université de Padoue Italie	Examinatrice
M. Francisco Martín GOYCOOLEA VALENCIA	Université de Murcie Espagne	Rapporteur
Mme Claire BORDES	Université Lyon 1	Examinatrice
M. Sylvain GOUTELLE	Université Lyon 1	Examineur
M. Olivier GLEHEN	Université Lyon 1	Examineur
Mme Olivia LE SAUX	Centre Léon Bérard Lyon	Examinatrice
Mme Amandine HURBIN	INSERM Grenoble	Rapporteuse
Mme Naoual BAKRIN	Hospices Civils de Lyon	Invitée
M. David KRYZA	En disponibilité	Invité

Mots-clés : nanomedicines, carcinomatoses péritonéales, PIPAC, Microenvironnement tumoral,

Résumé :

La chimiothérapie intrapéritonéale sous pression en aérosol (PIPAC) représente une option thérapeutique sûre et répétable pour le traitement des carcinomes péritonéaux (CP) non résécables. Cependant, son efficacité est limitée par la clairance rapide des médicaments depuis le péritoine et par la toxicité locale. Les nanomédicaments améliorent l'efficacité de l'administration locorégionale, car ils permettent de prolonger le temps de résidence dans la cavité péritonéale tout en ciblant les cellules tumorales, conduisant ainsi à un meilleur rapport toxicité/efficacité. Toutefois, la conception, la caractérisation physico-chimique et la validation préclinique d'un nouveau nanomédicament constituent un parcours de transition complexe et jalonné de défis. Un facteur critique déterminant la possibilité pour une formulation nanoparticulaire de progresser vers les applications précliniques et cliniques est le scale-up. En effet, le processus de scale-up peut provoquer des modifications des propriétés de la formulation. Dans ce contexte, la présente thèse se concentre sur la production microfluidique et les études précliniques in vitro et in vivo de nanoparticules d'acide hyaluronique-polyarginine (HA-Parg NPs) et de vésicules hybrides biomimétiques destinées à l'administration

intrapéritonéale par aérosolisation (PIPAC) pour le traitement de la CP. Les HA-Parg NPs développées se sont révélées être des systèmes stables et biocompatibles capables d'associer le DACHPt ou la doxorubicine, permettant un ciblage spécifique des cellules tumorales grâce à la capacité de l'acide hyaluronique à se lier au récepteur transmembranaire CD44, surexprimé par les cellules cancéreuses ovariennes et colorectales. La production microfluidique a permis une augmentation dix fois supérieure du rendement des HA-Parg NPs tout en maintenant leur reproductibilité et stabilité par rapport aux méthodes à l'échelle laboratoire. Il est à noter que l'aérosolisation n'a pas altéré les propriétés physico-chimiques et biologiques des NPs chargées en DACHPt, confirmant leur aptitude à l'administration PIPAC. La production de vésicules hybrides biomimétiques par microfluidique (H μ s) a permis la rétention des protéines et lipides fonctionnels, contrairement à la méthode de co-extrusion, où ces composants étaient perdus. Les H μ s ont démontré un ciblage homotypique renforcé envers les cellules murines de cancer colorectal (CT26). Les études de biocompatibilité des H μ s réalisées sur des myoblastes sains en 2D et sur des organoïdes colorectaux murins en 3D ont mis en évidence le comportement inerte de ce nanosystème envers les cellules saines. Les études pharmacocinétiques précliniques in vivo, menées sur un modèle murin syngénique de CP d'origine ovarienne, ont montré que l'administration PIPAC des DACHPt NPs prolongeait la rétention du platine dans les nodules tumoraux péritonéaux comparée à l'administration intraveineuse (IV) (rapport du mean residence time PIPAC/IV : 1,76), tout en préservant les organes intrapéritonéaux. Dans l'étude d'efficacité menée sur le même modèle, les DACHPt NPs ont présenté une efficacité anticancéreuse comparable à celle de l'oxaliplatine. Cette étude a démontré que les NPs développées sont capables d'induire la même activité anticancéreuse que le médicament cliniquement approuvé, tout en réduisant les effets secondaires. Dans un modèle murin syngénique de CP d'origine colorectale, l'administration PIPAC des DACHPt NPs a conduit à une amélioration de la survie globale (29,5 jours contre 22,5 jours pour les DACHPt NPs et l'oxaliplatine, respectivement). Sur ce dernier modèle syngénique, les DACHPt NPs ont contribué à moduler le microenvironnement immunitaire tumoral en réduisant le pourcentage de granulocytes et en augmentant la proportion de lymphocytes T CD8. Dans l'ensemble, ces résultats ouvrent la voie à des études futures sur des modèles animaux de CP de plus grande taille, ainsi qu'à des approches combinant chimiothérapie et immunothérapie.