

**Sujet :** Étude de l'efficacité *in vitro* et *in vivo* de formes galéniques de molécules de la famille des biphosphonates pour le traitement de la contamination interne par le strontium et le cobalt

**Thématiques :** médecine ; biologie

**Mots clés :** décorporation, biphosphonate, strontium

**Laboratoire IRSN :** Laboratoire de recherche en radiochimie, spéciation et imagerie (LRSI) – Fontenay-aux-Roses (92)

**Description :** Ce sujet de thèse a pour objectif de sélectionner des molécules de la famille des biphosphonates, pour leur propriété de complexation potentielle du cobalt et du strontium et d'évaluer leur efficacité décorporante *in vivo*. Parallèlement, une mise en forme galénique de ces molécules dans des vecteurs sera réalisée et l'efficacité décorporante des molécules encapsulées sera comparée à celle des molécules libres afin de vérifier l'hypothèse d'une amélioration de la décorporation des radionucléides par le ciblage de leurs organes de rétention. Ce sujet se situe donc à l'interface de différents domaines de compétence couvrant la chimie analytique des complexes métalliques, la pharmacie galénique ou encore la biologie et la radiotoxicologie. Ainsi, les étapes préliminaires de recherche et de criblage des molécules complexant le cobalt et le strontium reposeront sur des méthodes analytiques de caractérisation des complexes ou chélates en solution aqueuse et pourrait nécessiter une collaboration avec des équipes de chimistes spécialisés dans ce domaine. De plus, le développement galénique nécessiterait la recherche de partenaires universitaires ou industriels compétents dans la mise en forme des principes actifs et la caractérisation de formes pharmaceutiques innovantes telles que les vecteurs colloïdaux. Enfin, les études de décorporation *in vivo* nécessiteraient le développement de modèles d'étude chez l'animal adapté et la collaboration avec des spécialistes en radiotoxicologie et en biocinétique des radionucléides d'intérêt. Les différentes étapes et les objectifs du travail proposés seront :

- Une première étape d'étude *in vitro* sera consacrée à la recherche et la sélection d'une voire deux molécules de la famille des biphosphonates pouvant former des complexes stables avec le cobalt et le strontium, et le cas échéant, les caractériser par des méthodes spectrales.
- À l'issue de cette étape, le doctorant consacrera l'essentiel de la première année de thèse à la formulation galénique et à la caractérisation physico-chimique de la ou des molécules d'intérêt.
- La deuxième année sera dédiée essentiellement aux évaluations biologiques des formulations qui constitueront le cœur de la thèse. Ces évaluations auront pour objectif d'évaluer leur efficacité en termes de décorporation *in vivo* sur des modèles animaux (rongeurs). Parallèlement, selon les doses sélectionnées pour les études de décorporation des études de toxicologie des traitements pourraient être envisagées.
- La dernière année sera consacrée à la finalisation des études *in vivo* en cours, à l'analyse des données, leur valorisation sous formes de communications, ainsi que la rédaction du

mémoire de thèse.

**Compétences et diplôme demandés** : Formation ingénieur, universitaire, pharmacien ou médecin, spécialisé en sciences du médicament et pharmacologie (avec M2 recherche ou professionnel) Le candidat pressenti pour cette thèse est une candidate interne, Géraldine Landon, déjà en poste au LRSI, diplômée d'un doctorat en Pharmacie et d'un Master 2 professionnel. Âge limite : 26 ans sauf dérogation.

**Tuteur** : Guillaume PHAN

**Contact** : Transmettre CV + lettre de motivation à Guillaume PHAN, 01 58 35 70 28

IRSN

PSE-SANTE/SESANE/LRSI

31 avenue de la Division Leclerc

Bât 01 - Pièce 104E

92260 Fontenay-aux-Roses