



**Pierre-Luc Latreille**

Faculté de pharmacie

Université   
de Montréal

# SOUTENANCE DE THÈSE

**Mercredi, 9 février 2022  
à 13h30**

Formule bimodale  
(en présence & virtuelle)

**Étude des interactions entre les nanoparticules  
et les matrices biologiques par microscopie différentielle dynamique**

## **JURY DE THÈSE**

**Président-rapporteur : Davide Brambilla**

**Directeur : Xavier Banquy**

**Codirecteurs : Patrice Hildgen, Vincent A. Martinez**

**Membre du jury : Suzanne Giasson**

**Examinateur externe : Marc Lavertu**

**Représentant des ESP : À venir**

## Résumé

La nanomédecine repose essentiellement sur le développement de nouvelles formulations pour délivrer les médicaments à partir de nanotechnologies. L'idée principale est que l'encapsulation d'un principe actif par une nanoparticule (NP) pourrait lui permettre de s'accumuler dans des tumeurs, de pénétrer une barrière biologique ou bien pour cibler une composante biologique. Or, les performances de ces « nanoformulations » sont décevantes et, depuis quelques années, il a été remarqué que leur efficacité ne semble pas avoir évolué dans le temps. De récentes hypothèses mettent de l'avant notre manque de connaissances vis-à-vis les interactions des nanotechnologies avec les éléments du vivant, et plus particulièrement, le manque de techniques robustes permettant de quantifier ces interactions.

Nous proposons donc dans cette thèse le développement et l'adaptation d'une nouvelle technique de microscopie, la microscopie différentielle dynamique (DDM), pour étudier les interactions entre les nanotechnologies et les matrices biologiques. Deux thématiques seront abordées, la première, les interactions des NPs avec les protéines des fluides biologiques et, la seconde, la capacité des NPs à diffuser dans des tissus interstitiels.

D'abord, nous avons revus les techniques de quantification permettant la mesure de l'adsorption de protéines à la surface des NPs. Nous avons ensuite identifié les questions fondamentales en lien avec cette adsorption. Deux phénomènes sont largement débattus dans la littérature, il s'agit de la formation de multicouches et de la réversibilité de l'adsorption. Une méta-analyse a donc permis d'orienter le développement de la technique par DDM pour mesurer l'adsorption de protéines, dans le but de répondre à ces interrogations. La méthodologie proposée pour la quantification de l'adsorption de protéines à la surface des NPs repose sur la mesure du signal de fluorescence de protéines fluorescentes adsorbées à la surface des NPs non fluorescentes. Cette méthodologie a été appliquée avec succès pour la quantification de l'adsorption des protéines du sérum, du lysozyme et de l'albumine. La technique a d'ailleurs permis de montrer que toutes les protéines étudiées s'adsorbaient en monocouches et que leur adsorption était réversible. Un mécanisme d'adsorption atypique a été mis en évidence dans le cadre de nos expériences et un parallèle a pu être fait avec certaines hypothèses émises avec notre méta-analyse.

Ensuite, nous avons appliqué la DDM pour l'étude de la diffusion des NPs dans des matrices extracellulaires. La déformabilité des NPs a été étudiée afin de définir plus précisément sa contribution dans la diffusion à l'intérieur de milieux confinés. La diffusion des NPs « molles » a été comparée à celle des NPs « dures » dans un gel d'agarose, mimant la matrice extracellulaire. Les NPs molles ont été en mesure de diffuser jusqu'à 100 fois plus rapidement que les NPs dures de même taille. L'évaluation des contributions hydrodynamiques et électrostatiques a permis de déterminer que la taille des NPs molles, réduisant dans le gel, leur accordant un avantage diffusif par rapport aux NPs dures.

En sommes, ces travaux ont permis de mettre en évidence l'importance des techniques analytiques pour l'étude des nanotechnologies appliquées à la médecine et pour affiner notre compréhension de leurs interactions avec le vivant. Il est clair que la contribution de ces techniques à l'avancement de nos connaissances théoriques relatives aux nanotechnologies aura un impact direct sur leurs chances d'effectuer une transition vers la clinique.

## **Publications durant le doctorat**

**P.-L. Latreille**, J.-M. Rabanel, M. Le Goas, S. Salimi, J. Arlt, S.A. Patten, W.C.K. Poon, C. Ramassany, P. Hildgen, V.A. Martinez, X. Banquy. The Anomalous Nature of the Protein Corona: A Quantitative Analysis by Differential Dynamic Microscopy. *Science Advances* (en soumission 2022).

**P.-L. Latreille**, M. Le Goas, S. Salimi, J. Robert, G. De Crescenzo, D.C. Boffito, V.A. Martinez, P. Hildgen and X. Banquy. Scratching the Surface of the Protein Corona: Challenging Measurements and Controversies. *ACS Nano* (en révision).

**P.-L. Latreille**, V. Adibnia, A. Nour, J.M. Rabanel, A. Lalloz, J. Arlt, W.C.K. Poon, P. Hildgen, V.A. Martinez, X. Banquy. Spontaneous shrinking of soft nanoparticles boosts their diffusion in confined media. *Nat Commun.* 2019 Sep 20 ;10(1):4294.

V. Adibnia, M. Mirbagheri, **P.-L. Latreille**, J. Faivre, B. Cécyre, J. Robert, J.-F. Bouchard, V.A. Martinez, T. Delair, L. David, D.K. Hwang, X. Banquy. Chitosan hydrogel micro-bio-devices with complex capillary patterns via reactive-diffusive self-assembly. *Acta Biomater.* 2019 Nov ; 99:211-219.

V. Adibnia, M. Mirbagheri, **P.-L. Latreille**, G. De Crescenzo, D. Rochefort, X. Banquy. Interfacial Forces across Ionic Liquid Solutions: Effects of Ion Concentration and Water Domains. *Langmuir.* 2019 Dec 3;35(48):15585-15591.

A. Roth, F. Murschel, **P.-L. Latreille**, V.A. Martinez, B. Liberelle, X. Banquy, G. De Crescenzo. Coiled Coil Affinity-Based Systems for the Controlled Release of Biofunctionalized Gold Nanoparticles from Alginate Hydrogels. *Biomacromolecules.* 2019 May 13;20(5):1926-1936.

A. Lalloz, M.A. Bolzinger, J. Faivre, **P.-L. Latreille**, A.A. Garcia, C. Rakotovao, J.M. Rabanel, P. Hildgen, X. Banquy, S. Briançon. Effect of surface chemistry of polymeric nanoparticles on cutaneous penetration of cholecalciferol. *International Journal of Pharmarmaceutics.* 2018 Dec 20;553(1-2):120-131.

**P.-L. Latreille**, S. Alsharif, O. Gourgas, S.F. Tehrani, V.G. Roullin and X. Banquy. Release kinetics from nano-inclusion-based and affinity-based hydrogels: a comparative study. *Colloids Surf. A.* 2017, 529, 739-749.