



## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **12 octobre 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **GUYOT Laetitia**

Titre de la thèse : « *Evaluation des mécanismes de cytotoxicité de molécules hautement énergétiques* »



### Résumé

Dans le contexte réglementaire européen « REACH » nous avons développé un partenariat avec ArianeGroup et le CNES. L'objectif est de mieux connaître la toxicité et les mécanismes toxiques de molécules hautement énergétiques (MHE) en utilisant des approches *in vitro* et *in vivo*.

Une première partie du travail s'est focalisée sur l'étude de la cytotoxicité *in vitro* de deux propergols : le 1,1,4,4-tétraméthyl-2-tétrazène (TMTZ) et la monométhylhydrazine (MMH), molécule de référence. Le TMTZ possède un très faible impact, en comparaison de la MMH, sur le métabolisme cellulaire ou l'induction d'un stress radicalaire et présente une faible cytotoxicité.

Dans une deuxième partie, nous avons étudié la tolérance et la pharmacocinétique chez la souris du 3,4,5-trinitropyrazole. Les expositions ont été de type aigu (IV et *per os*) ou sub-chronique (*per os* sur 30 jours). Les paramètres pharmacocinétiques, la voie d'élimination et les voies métaboliques ont été définis. La DL50 a été estimée à 390 mg/kg par voie orale en dose unique.

Dans une troisième partie, nous avons utilisé une approche de métabolomique ciblée et de transcriptomique sur des cellules HepaRG différenciées pour étudier la relation structure/toxicité de sept molécules de la famille des nitropyrazoles. Nous avons clairement observé des différences de cytotoxicité en relation avec la structure des composés. Trois molécules ont la capacité de générer un stress radicalaire et génotoxique.

Les stratégies expérimentales mises en place ont permis de mieux définir la toxicité et la cytotoxicité de plusieurs MHE et de conforter une stratégie industrielle de développement de molécules à faible niveau de toxicité pour l'homme.

---

**Mots Clés :** Molécules hautement énergétiques (HEM), MMH, TMTZ, cytotoxicité, nitropyrazoles

---