

Avis de Soutenance

Madame Clemence MARIN

Biologie-Santé - Spécialité Oncologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Pharmacocinétique des anticorps monoclonaux thérapeutiques : développement bioanalytique et application au Suivi Thérapeutique Pharmacologique en oncologie

dirigés par Monsieur Joseph CICCOLINI et Monsieur Bruno LACARELLE

Soutenance prévue le **jeudi 10 octobre 2024** à 10h00

Lieu : Faculté de Pharmacie de Marseille 27 bd Jean Moulin

Salle : de thèse

Composition du jury proposé

M. Joseph CICCOLINI	Faculté de pharmacie de Marseille - AMU	Directeur de thèse
M. Bruno LACARELLE	Faculté de Pharmacie de Marseille - AMU	Co-directeur de thèse
M. Antonin SCHMITT	Université de Bourgogne	Rapporteur
Mme Dorothee LEBERT	Promise Proteomics	Examinatrice
M. Sébastien SALAS	Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales - AMU	Président
M. Alexandre EVRARD	Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier	Rapporteur

Mots- anticorps monoclonal, suivi thérapeutique


clés : pharmacologique, pharmacocinétique, immunothérapie, LC-MS/MS, protéomique

Résumé :

L'ajout des anticorps monoclonaux (cétuximab, bévacizumab, trastuzumab, rituximab,), et l'arrivée de l'immunothérapie (ipilimumab, nivolumumab, pembrolimumab) dans l'arsenal thérapeutique ont constitué une formidable avancée dans le traitement du cancer. Malgré la grande spécificité annoncée des anticorps monoclonaux, de nombreux patients restent non répondeurs à ces biothérapies. Aucun marqueur prédictif n'a encore été identifié pour ces biothérapies. Nous nous proposons de développer une technique bioanalytique originale par LC-MS/MS afin de doser dans le plasma humain les anticorps monoclonaux et les immunothérapies les plus couramment utilisés en oncologie. Pour une série d'anticorps monoclonaux très prescrits en oncologie (bévacizumab, cetuximab, rituximab, trastuzumab), et pour des immune check-point inhibiteurs (atezolizumab, ipilimumab, nivolumumab, pembrolizumab) nous proposerons, après identification des peptides signatures, de développer une méthode bioanalytique robuste, juste, et évolutive validée selon les normes ISO15189 de la Biologie Médicale, afin de s'adapter au mieux à l'essor des biothérapies en proposant aux équipes soignantes un suivi thérapeutique pharmacologique. Afin de favoriser son implantation, cette méthode devra être cross-validée au sein d'un réseau de laboratoires

bioanalytiques du GPCO-Unicancer. A l'aide de cette technique nous proposerons de mettre en place une stratégie de suivi thérapeutique des patients atteints de cancers ORL traités par cétuximab au cours d'une étude multicentrique (CETUXIMAX). Nous chercherons à démontrer l'existence d'une relation entre les paramètres d'exposition et l'issue clinique, que ce soit l'efficacité et/ou la toxicité. D'une manière semblable nous chercherons à étudier la pharmacocinétique et ses liens avec un bénéfice clinique dans le cadre de l'administration intra-péritonéale de bévacizumab chez les patientes atteintes d'ascites malignes dans le cadre de cancers ovariens (étude de phase II REZOLVE). Ce travail s'inscrit donc dans une démarche de médecine de précision en oncologie et de bon usage du médicament.

LE DOYEN
Georges LEONETTI



Résumé

L'ajout des anticorps monoclonaux (cétuximab, bévacizumab, trastuzumab, rituximab,) et l'arrivée de l'immunothérapie (ipilimumab, nivolumumab, pembrolimumab) dans l'arsenal thérapeutique ont constitué une formidable avancée dans le traitement du cancer. Malgré la grande spécificité annoncée des anticorps monoclonaux, de nombreux patients restent non répondeurs à ces biothérapies. Aucun marqueur prédictif n'a encore été identifié pour ces biothérapies.

Nous nous proposons de développer une technique bioanalytique originale par LC-MS/MS afin de doser dans le plasma humain les anticorps monoclonaux et les immunothérapies les plus couramment utilisés en oncologie. Pour une série d'anticorps monoclonaux très prescrits en oncologie (bévacizumab, cetuximab, rituximab, trastuzumab), et pour des immune check-point inhibiteurs (atezolizumab, ipilimumab, nivolumumab, pembrolizumab) nous proposerons, après identification des peptides signatures, de développer une méthode bioanalytique robuste, juste, et évolutive validée selon les normes ISO15189 de la Biologie Médicale, afin de s'adapter au mieux à l'essor des biothérapies en proposant aux équipes soignantes un suivi thérapeutique pharmacologique. Afin de favoriser son implantation, cette méthode devra être cross-validée au sein d'un réseau de laboratoires bioanalytiques du GPCO-Unicancer.

A l'aide de cette technique nous proposerons de mettre en place une stratégie de suivi thérapeutique des patients atteints de cancers ORL traités par cetuximab au cours d'une étude multicentrique (CETUXIMAX). Nous chercherons à démontrer l'existence d'une relation entre les paramètres d'exposition et l'issue clinique, que ce soit l'efficacité et/ou la toxicité. D'une manière semblable nous chercherons à étudier la pharmacocinétique et ses liens avec un bénéfice clinique dans le cadre de l'administration intra-péritonéale de bévacizumab chez les patientes atteintes d'ascites malignes dans le cadre de cancers ovariens (étude de phase II REZOLVE).

Enfin, nous illustrerons comment le suivi thérapeutique en pratique vie réelle peut apporter un éclairage sur un cas de surtoxicité sévère sous immunothérapie.

Ce travail s'inscrit donc dans une démarche de médecine de précision en oncologie et de bon usage du médicament.