

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **14 novembre 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur GREA Thomas**

Titre de la thèse : « *Développement d'un hydrogel injectable à base de chitosane fonctionnalisé pour l'administration sous cutanée d'anticorps monoclonaux* »

Résumé



Au cours des dernières décennies, les progrès en matière de technologie dans le domaine biomédical ont conduit à une commercialisation généralisée des anticorps monoclonaux (AcM), ce qui a grandement contribué à l'amélioration du traitement des patients atteints de cancer en augmentant drastiquement leurs chances de survie. Toutefois, les médicaments à base d'AcM utilisés en oncologie se heurtent à des problèmes liés à la nature complexe de ces molécules et aux doses élevées requises dans le traitement du cancer, qui limitent leur administration à la voie intraveineuse, qui se révèle être complexe et nécessitant des équipements et infrastructures adaptés.

L'administration sous-cutanée (SC) se présente comme une alternative idéale à l'administration d'AcM et dont les avantages et la préférence par les patients ont largement été démontrés en clinique. Actuellement, la seule technologie d'administration de médicaments approuvée pour la formulation sous-cutanée à forte dose/concentration de médicaments à base d'AcM est une technologie enzymatique (Enhance[®], Halozyme Therapeutics, Inc). Néanmoins, cette formulation ne constitue pas une solution adéquate à la demande croissante de stratégie d'administration SC d'AcM en raison de limitations techniques, d'effets secondaires associés, et de l'accès limité à cette technologie dans le cadre de modèles de licences exclusives.

Les travaux exposés dans ce manuscrit visent à adresser ces problèmes en détaillant la conception, l'élaboration et la caractérisation d'une formulation d'hydrogel injectable constituée d'un polymère naturel (chitosane) modifié chimiquement avec une molécule macrocyclique (DOTAGA). Cette modification engendre un polymère zwitterionique capable de gélifier spontanément en conditions physiologiques et dont les propriétés structurales, physicochimiques, et de gélification ont été caractérisés en détail. L'efficacité de cette technologie et son adéquation à la délivrance SC d'AcM ont ensuite été étudiés de l'échelle laboratoire aux essais précliniques *in vivo* sur des modèles de primate non humain.