

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

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

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur MILLET Aurélien**

Titre de la thèse : « *Dosage d'anticorps médicaments utilisés en cancérologie par spectrométrie de masse. Application à une étude clinique* »



Résumé

En raison de l'essor considérable de l'utilisation des anticorps monoclonaux thérapeutiques dans différentes indications, et particulièrement en oncologie, et des relations établies entre concentration sanguine et efficacité clinique, le développement de méthodes de dosage de ces biothérapies est un enjeu essentiel et relativement récent dans les laboratoires de pharmacologie. Historiquement réalisées par immuno-essais, ces méthodes de quantification peuvent également être développées en spectrométrie de masse. Cette technologie présente de nombreux avantages, comme une meilleure sélectivité, un temps de développement réduit et la possibilité d'analyse simultanée de différents médicaments.

Ce travail présentait deux objectifs principaux : un objectif analytique consistant au développement et à la validation de différentes méthodes de dosage d'anticorps monoclonaux thérapeutiques par spectrométrie de masse ; un objectif clinique avec la participation à l'étude « MADMAS » ayant pour but l'étude de la clairance en immunothérapie confrontée à l'évolution du nombre de CTC-PD-L1 positives.

Une première partie bibliographique décrit les anticorps monoclonaux thérapeutiques, les connaissances actuelles sur la pharmacocinétique et les relations exposition-effets de ces médicaments ainsi que les principales méthodes d'analyse des anticorps monoclonaux thérapeutiques dans les milieux biologiques.

Une partie expérimentale présente les méthodes de quantification de cinq anticorps monoclonaux (cetuximab, nivolumab, pembrolizumab, rituximab et canakinumab) développées, validées et pour certaines comparées à des méthodes présentes dans d'autres laboratoires (ELISA et/ou spectrométrie de masse). L'étude « MADMAS » réalisée sur des patients traités pour cancers pulmonaires ou ORL par anti-PD-1, et dont les résultats préliminaires sont présentés, a permis de réaliser une première application de ces méthodes développées.

Ce travail, valorisé par cinq publications scientifiques, a permis de remplir les objectifs initiaux. La pérennisation de cette activité avec l'instauration en routine de ces dosages et la participation à différentes études cliniques est envisagée.