

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

Marion LARROQUE

CANDIDAT(E) au DOCTORAT CHIMIE,
à **L'UNIVERSITÉ DE PAU ET DES PAYS DE L'ADOUR**
SOUTIENDRA PUBLIQUEMENT sa THÈSE

le **04 mai 2021 à 14h00**
à **L'UNIVERSITÉ DE PAU ET DES PAYS DE L'ADOUR**
Amphithéâtre de l'IPREM

SUR LE SUJET SUIVANT :

"Étude par spectrométrie de masse de l'oxaliplatine et ses dérivés chez les patients et les soignants exposés durant les traitements de la carcinose péritonéale"

JURY :

Brice BOUYSSIERE, Professeur des Universités, UNIVERSITÉ DE PAU ET DES PAYS DE L'ADOUR

Pierre-Emmanuel COLOMBO, Professeur de médecine, INSTITUT DU CANCER DE MONTPELLIER

Christine ENJALBAL, Professeur des Universités, UNIVERSITÉ MONTPELLIER 2

Catherine GUETTE, Chargée de Recherche - HDR, CENTRE DE RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE ET IMMUNOLOGIE
NANTES ANGERS

Alain MANGE, Directeur de Recherche, UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

Sandra MOUNICOU, Chargée de Recherche CNRS, IPREM - UNIVERSITÉ DE PAU ET DES PAYS DE L'ADOUR

Pau, le 22 avril 2021

Le Président et,
Par délégation, la Vice-Présidente de la Commission de la
Recherche

p.o. Isabelle BARAILLE



S. Mercier
Directrice ED 211

Résumé :

L'oxaliplatine est un médicament anticancéreux utilisé dans la chimiothérapie de la carcinose péritonéale (CP) d'origine colorectale. L'introduction de thérapies intrapéritonéales comme la CHIP (Chimio hyperthermie intrapéritonéale) et la PIPAC (Chimiothérapie intrapéritonéale Pressurisée par Aérosol) a apporté une amélioration considérable de la survie globale des patients. Cependant, ces modes d'administration de molécules hautement cytotoxiques posent inévitablement la question de leurs effets secondaires observés chez les patients et les risques d'exposition chez les personnels soignants en contact avec ces molécules.

Un protocole de dosage du platine par ICP-MS dans les fluides biologiques a permis de montrer une différence significative des concentrations de platine entre deux protocoles CHIP dont l'un utilise une étape de lavage post-CHIP. Il s'avère que les drains peuvent être manipulés par le personnel soignant à partir du 4^{ème} jour. Par la suite, la mesure des concentrations de platine dans le sang et les urines des personnels soignants et sur les surfaces du bloc opératoire, a nécessité la mise au point d'un protocole de dosage du platine par ICP-MS pour abaisser les limites de détection du platine. Ceci a permis de montrer que le protocole PIPAC mis en œuvre à l'ICM ne présente pas de risque pour le personnel soignant.

L'étude de la distribution du médicament dans les tissus a nécessité le développement de méthodes d'imagerie par spectrométrie de masse pour la détection des dérivés de l'oxaliplatine par MALDI-MS (à analyseurs TOF et FT-ICR) et leur quantification par LA-ICP-MS dans les ovaires de patientes traitées par CHIP pour une CP d'origine colorectale. Les résultats démontrent l'influence d'une chimiothérapie systémique à l'oxaliplatine avant CHIP sur sa pénétration dans l'ovaire. L'utilisation du MALDI-FT-ICR-MS a permis de définir la formule brute d'un dérivé du platine présent dans la *tunica albuginea*.

Enfin la dynamique de la liaison de l'oxaliplatine aux différentes protéines plasmatiques après une CHIP a été étudiée *in vitro* et *in vivo* par la mise en œuvre de méthodologies séparatives couplées à la spectrométrie de masse (HPLC-ICP-MS, HPLC-ESI-MS, électrophorèse sur gel-LA-ICP-MS). Un différentiel de la dynamique de complexation a été mis en évidence selon les patients.