

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2015

THESES 2015 TOU3 2001

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

HEMMI Elsa

**INHIBITEURS DES PI3KINASES : UTILISATION DES RESULTATS
EXPERIMENTAUX POUR LE DEVELOPPEMENT CLINIQUE EN ONCOLOGIE**

6 Février 2015

Directeur de thèse : Docteur Mathieu-Boue Anne

JURY

Président : Pr. Chatelut, Etienne

1er assesseur : Pr. Delord, Jean-Pierre

RESUME en français

Le développement de nouvelles thérapeutiques ciblées est une avancée dans le traitement des cancers. Ceci permettrait d'avoir un traitement pouvant inhiber spécifiquement une ou plusieurs mutations.

La molécule décrite a la capacité d'inhiber plusieurs cibles, PI3K et mTOR. Ce mécanisme d'action s'avère prometteur. En effet la voie PI3K-AKT-mTOR est dérégulée dans de nombreux cancers.

Cette thèse résume les essais précliniques réalisés avant de tester la molécule chez l'homme : tests *in vitro* et test *in vivo* sur des animaux (efficacité, sécurité, pharmacocinétique, toxicité).

Après avoir démontré le rationnel pour développer le médicament en clinique, un exemple d'essai clinique dans une indication rare est présenté avec cette molécule. Les problèmes survenus lors de cet essai sont décrits.

Titre et résumé en Anglais

PI3Kinases inhibitors: use of experimental results for the clinical development in Oncology

The development of new targeted therapies is necessary to improve cancer treatment. These new molecules would be able to treat cancer more specifically by inhibiting one or more mutations.

The described molecule inhibits several targets : PI3K and mTOR. This mechanism of action could be promising as the pathway is often disrupted in many cancers.

This thesis summarizes the preclinical trials before testing this molecule in humans : *in vitro* tests and *in vivo* tests in animals (efficacy, security, pharmacokinetic, toxicity).

After having demonstrated the rationale to develop this drug in clinic, the example of a clinical trial testing this drug in a rare tumor type will be introduced. The different issues that come across in this trial will be described.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Médicament, test, essai clinique, essai préclinique, thérapeutique ciblée, anticancéreux, tumeur rare

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE : Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Directeur de thèse (Nom et Prénom) : Dr. Mathieu-Boue Anne