



DIRECTION DES ACHATS

CAHIER DES CLAUSES TECHNIQUES PARTICULIERES

CCTP N°E24_0304

**Prestation de sous-traitance d'un essai préclinique de
toxicité-tolérance chez l'animal dans le cadre du
projet PHAG-ONE**

1. Objet du marché

L'objectif de cette consultation a pour objet un essai **préclinique** de toxicité-tolérance chez l'animal dans le cadre du projet PHAG-ONE qui fait partie des 11 projets retenus dans le cadre de l'appel à projets « Antibiorésistance : comprendre, innover, agir » financé par l'Agence Nationale de Recherche (ANR) dans le cadre du PEPR (Programmes et Équipements Prioritaires de Recherche) Antibiorésistance piloté par l'INSERM.

Les Hospices Civils de Lyon (HCL) développent des phages (ou bactériophages) thérapeutiques (PT) pour lutter contre les infections bactériennes difficiles à traiter, souvent causes d'impasses thérapeutiques.

L'essai prévu a pour objectif d'évaluer **la toxicité locale et systémique d'un assemblage de bactériophages fabriqués par les HCL, chez des lapins sains**. L'assemblage des suspensions de bactériophages sera réalisé extemporanément à l'administration aux lapins. La finalité de cet essai est d'apporter le maximum d'informations de sécurité pharmacologique sur les PT, afin de permettre la réalisation d'essais cliniques en France et en Union Européenne.

2. Description de la prestation

L'essai doit considérer les bonnes pratiques de laboratoire détaillées dans le Code de la Santé Publique (1), de l'Organisation Mondiale de la Santé (2) et de l'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (3).

L'essai mené en sous-traitance par le prestataire (laboratoire) doit être réalisé sur deux groupes de traitement, constitués de lapins adultes (mâles et femelles en proportions égales) : un groupe traité par la suspension de bactériophages, c'est-à-dire l'assemblage de plusieurs bactériophages suspendus dans un même véhicule liquide, et un groupe contrôle (véhicule). Ce modèle lapin (New Zealand White Rabbit) est déjà connu et utilisé au sein de l'équipe HCL pour des modèles d'efficacité et de PK/PD *in vivo* des phages thérapeutiques produits.

Le protocole d'administration doit correspondre au protocole d'administration réalisé chez l'homme pour le traitement des infections ostéo-articulaires par voie IV :

- Groupe traité par la suspension de bactériophages : injections intraveineuses quotidiennes en bolus de la suspension de bactériophages, à environ 10^{9-10} unités actives PFU/mL, pendant 14 jours correspondant à la dose efficace chez l'homme. Ce groupe doit être constitué de 20 lapins (10 mâles et 10 femelles).
- Groupe contrôle : injections intraveineuses quotidiennes en bolus de NaCl 0,9 %. Ce groupe doit être constitué de 20 lapins (10 mâles et 10 femelles).

Dans chaque groupe, les lapins doivent être répartis équitablement dans un groupe « étude principale », et dans un groupe « étude de rétablissement » :

- Groupe « étude principale » : sacrifice à J16, soit 48 h après la dernière injection. Ce groupe doit être constitué de 10 lapins (5 mâles et 5 femelles) du groupe traité par la suspension de bactériophages et de 10 lapins (5 mâles et 5 femelles) du groupe contrôle.

- Groupe « étude du rétablissement » : sacrifice à J28 après une période de rétablissement de 14 jours après la dernière injection. Ce groupe doit être constitué de 10 lapins (5 mâles et 5 femelles) du groupe traité par la suspension de bactériophages et de 10 lapins (5 mâles et 5 femelles) du groupe contrôle.

L'ensemble des évaluations cliniques, biologiques et histopathologiques des lapins et leurs fréquences de réalisation doivent être proposés par le laboratoire sous-traitant et comprendre à minima l'évaluation de :

- La tolérance locale
- La température corporelle
- Le poids des lapins
- Des observations cliniques détaillées
- des analyses biochimiques
- des analyses hématologiques
- des tests de coagulation
- des examens physiques,
- des examens macroscopiques
- des examens histologiques et histopathologique sur tous les organes.

Des prélèvements sanguins réalisés avant traitement, 48 h après la dernière dose et à J+28 doivent être fournis aux HCL afin de quantifier par titration les phages présents dans les prélèvements sanguins.

Références :

1. Arrêté du 14 mars 2000 relatif aux bonnes pratiques de laboratoire.
2. UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Handbook : good laboratory practice (GLP) [Internet]. World Health Organization; 2001 [cité 29 août 2022]. Report No.: TDR/PRD/GLP/01.2. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66894>
3. ich-s6r1-preclinical-safety-evaluation-biotechnology-derived-pharmaceuticals-step-5_en.pdf [Internet]. [cité 29 août 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s6r1-preclinical-safety-evaluation-biotechnology-derived-pharmaceuticals-step-5_en.pdf