



Université de Tours
60 rue du Plat d'Étain
37020 - Tours Cedex 1

Marché public de services

Études précliniques d'un candidat-médicament antigrippal

Appel d'offres ouvert

**Cahier des Clauses Techniques
Particulières (C.C.T.P.)**

*Lot 1 - Etude de pharmacocinétique et
pharmacodynamie (PKPD) préclinique d'un
candidat-médicament antigrippal dans un
modèle murin.*

SOMMAIRE

ARTICLE 1. DESCRIPTION DU MARCHÉ.....	4
ARTICLE 2. CONTEXTE DES PRESTATIONS	4
ARTICLE 3. OBJET DE LA PRESTATION	5
ARTICLE 4. CONDITION DE RÉALISATION DES PRESTATIONS	5
ARTICLE 5. DESCRIPTION DES RÉSULTATS ATTENDUS	6
ARTICLE 6. GARANTIE ET SERVICE APRÈS-VENTE.....	8

ARTICLE 1. DESCRIPTION DU MARCHÉ

Objet des services : Études précliniques d'un candidat-médicament antigrippal.

Le marché est divisé en lots comme suit :

- Lot 1 “Etude de pharmacocinétique et pharmacodynamie (PKPD) préclinique d'un candidat-médicament antigrippal dans un modèle murin” ;
- Lot 2 “Etude de toxicité préclinique d'un candidat-médicament antigrippal dans un modèle murin”.

Le présent CCTP concerne uniquement le Lot 1 “Etude de pharmacocinétique et pharmacodynamie (PKPD) préclinique d'un candidat-médicament antigrippal dans un modèle murin”.

Lieux d'exécution : Les prestations seront réalisées au sein des locaux du titulaire. Les réunions avec l'équipe du laboratoire pourront se tenir en présentiel dans les locaux du titulaire ou en distanciel.

L'ensemble des résultats sera à envoyer au Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires (CEPR U1100) UMR Inserm – Université de Tours.

Contacts : Dr. A. Cezard (adeline.cezard@univ-tours.fr), Pr A. Guillon (antoine.guillon@univ-tours.fr) et Dr. M. Si-Tahar (si-tahar@univ-tours.fr).

Intervenants :

Les prestations sont réalisées pour le compte de l'acheteur **Université de Tours** (Etablissement public à caractère scientifique, culturel et professionnel) représenté par le Président de l'Université de Tours.

Adresse et coordonnées :

60 rue du Plat D'Etain – BP 12050
37020 Tours Cedex 1
Téléphone : 02 47 36 66 00
Courriel : commande-publique@univ-tours.fr
Site internet : www.univ-tours.fr

ARTICLE 2. CONTEXTE DES PRESTATIONS

Les épidémies annuelles de grippe touchent environ 15% de la population mondiale, entraînant des millions de cas graves et des centaines de milliers de décès, avec un impact économique dépassant les 30 milliards de dollars par an, rien qu'aux États-Unis. Face à ces enjeux cliniques et économiques considérables, notre équipe composée de chercheurs biologistes et cliniciens, a

développé un candidat-médicament antigrippal prometteur issu d'un métabolite naturel.

Grâce à la combinaison de propriété antivirales à large spectre et anti-inflammatoires, ce candidat-médicament possède un avantage décisif par rapport aux traitements actuels. Afin de définir la fréquence d'administration optimale de ce candidat-médicament, il est désormais essentiel d'évaluer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de cette molécule sur un modèle rongeur (*Mus musculus*).

Cette étude constitue une étape clé pour répondre aux exigences réglementaires et scientifiques préalables à l'évaluation clinique de notre candidat-médicament.

ARTICLE 3. OBJET DE LA PRESTATION

Le contrat porte sur les prestations suivantes : **Etude de pharmacocinétique et pharmacodynamie (PKPD) préclinique d'un candidat-médicament antigrippal dans un modèle murin.**

La présente consultation a pour objet une prestation de services portant sur l'étude de pharmacocinétique et pharmacodynamie (PKPD) préclinique d'un candidat-médicament antigrippal dans un modèle murin.

Les prestations concernent :

- l'organisation d'une réunion de lancement afin d'orchestrer la mise en œuvre de l'étude et décider des modalités de réalisations techniques ;
- la fourniture des animaux (avec obtention des accords réglementaires et éthiques pour le protocole expérimental) ;
- la fourniture des réactifs nécessaires à la réalisation des expériences (à l'exception du candidat-médicament qui sera fourni préalablement et dont l'organisation incombe à l'Université de Tours et son fournisseur) ;
- la commande, réception, hébergement et consommation d'aliments et d'eau pour les animaux ;
- le suivi du protocole de traitement des animaux avec le candidat-médicament ;
- l'observation quotidienne de l'état général des animaux
- le prélèvement d'échantillons ;
- l'analyse des échantillons ;
- l'organisation d'une réunion bilan à l'issue des prestations afin de présenter les résultats obtenus.

ARTICLE 4. CONDITION DE REALISATION DES PRESTATIONS

Normes et réglementation applicables :

L'ensemble de la prestation sera conforme à l'état actuel du droit positif. Le titulaire est réputé parfaitement connaître l'ensemble des normes et

réglementations applicables à la présente prestation. À ce titre, il lui appartient d'assurer une veille juridique et technique continue, de s'informer de toute évolution normative ou réglementaire et d'en informer sans délai le pouvoir adjudicateur.

Il est tenu d'intégrer et d'appliquer, sans surcoût pour le pouvoir adjudicateur sauf modification substantielle de la prestation, toute évolution législative ou réglementaire intervenue en cours d'exécution du marché.

A ce titre, le Titulaire respectera notamment les normes et réglementations suivantes :

- Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)
- Réglementations sur l'expérimentation animale
- Réglementations en matière de biosécurité et de gestion des risques biologiques
- Réglementations sur le développement de médicaments
- Réglementation sur la gestion des déchets biologiques et chimiques
- Confidentialité professionnelle
- Respect de la propriété intellectuelle

Expertise technique et scientifique du titulaire :

Le titulaire justifiera d'une expertise avérée dans la réalisation d'études de pharmacocinétique/pharmacodynamie (PK/PD), couvrant l'ensemble de la chaîne expérimentale et analytique. À ce titre, il démontrera la maîtrise des gestes techniques nécessaires à la conduite de l'étude, notamment les injections intraveineuses, les prélèvements biologiques et la gestion des échantillons, ainsi que la mise en œuvre de méthodes analytiques appropriées, en particulier par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS). Le titulaire justifiera d'une expertise sur la réalisation d'injection intra-veineuse sur modèle murin (voie intraveineuse caudale quotidiennement pendant 4 jours). Sur demande, il devra pouvoir fournir des éléments justifiant de cette expertise. Le titulaire devra également être en mesure d'assurer l'analyse et l'interprétation des données pharmacocinétiques obtenues (établissement et analyse des courbes concentration-temps, détermination des paramètres pharmacocinétiques tels que C_{max}, T_{max}, AUC, demi-vie, clairance, etc.).

Cette expertise sera justifiée dans l'offre du titulaire par des références d'études antérieures pertinentes, des éléments attestant de la qualification du personnel et, le cas échéant, toute documentation démontrant la maîtrise des techniques expérimentales, analytiques et d'interprétation associées.

ARTICLE 5. DESCRIPTION DES RESULTATS ATTENDUS

Objectif principal : Evaluation de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie du candidat-médicament en caractérisant son exposition systémique et pulmonaire.

Critère de jugement : Détermination de la concentration du candidat-médicament en fonction du temps dans le plasma et le poumon afin d'établir les courbes concentration-temps et de calculer les principaux paramètres pharmacocinétiques, incluant notamment : C_{max} (concentration maximale), T_{max} (temps pour atteindre C_{max}), AUC (aire sous la courbe), demi-vie d'élimination (t_{1/2}), clairance apparente (CL) et volume de distribution (V_d). Les paramètres pharmacodynamiques pertinents seront également évalués afin d'explorer la relation entre l'exposition au médicament et l'effet biologique observé.

Spécifications techniques :

Cette étude vise à évaluer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'un candidat-médicament antigrippal en utilisant le modèle murin. Les expérimentations seront menées sur des souris mâles et femelles, avec un minimum d'animaux par groupe expérimental garantissant la robustesse des analyses statistiques.

La répartition et le nombre de souris par groupe seront fonction de l'offre technique formulée par le titulaire.

Après attribution du marché et avant tout démarrage des expérimentations, le titulaire devra soumettre un plan d'étude détaillé au sponsor (Université de Tours). Le démarrage de l'étude sera conditionné à la validation préalable de ce plan d'étude par le sponsor.

Les groupes expérimentaux seront définis comme suit :

- **GROUPE 1** : Administration du candidat-médicament en intraveineuse dans 100µL à la dose de 25 mg/kg
- **GROUPE 1** : Administration du candidat-médicament en intraveineuse caudale dans 100µL à la dose de 12.5mg/kg.
- **GROUPE 1** : Administration du candidat-médicament en intranasale dans 40µL à la dose de 25 mg/kg.
- **GROUPE 2** : Administration d'une solution contrôle (animaux non traités). La nécessité de la réalisation de ce dernier groupe pourra faire l'objet de discussion au regard des autres contrôles réalisés (notamment le sacrifice T0 des autres conditions).

Les animaux recevront une administration de 100µL du candidat-médicament par voie intraveineuse caudale.

Les animaux seront sacrifiés à 0, 8 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 6 h ou 24 h post-administration.

Paramètres évalués :

L'évaluation de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie du candidat-médicament testé se basera sur l'étude de l'absorption et de la distribution du composé chez la souris :

1. Mesures bioanalytique dans les organes cibles :

- Quantification du candidat-médicament par LC/MS dans le plasma et le poumon aux différents temps post-administration.

2. Analyse du profil d'accumulation des médicaments dans le plasma et les poumons après administration :

- Mesure du volume de distribution – Détermination de la demi-vie et du schéma posologique.

Cette approche permettra d'évaluer l'absorption et la distribution du candidat-médicament, et d'ainsi déterminer sa fréquence optimale d'administration.

Livrables attendus :

À l'issue de l'étude, le titulaire devra fournir les éléments suivants :

- Les données expérimentales brutes issues des analyses réalisées (notamment les données bioanalytiques LC-MS/MS) dans un format exploitable ;
- Les données traitées et analyses pharmacocinétiques associées, incluant notamment les courbes concentration-temps et les paramètres pharmacocinétiques déterminés (C_{max}, T_{max}, AUC, demi-vie, clairance, volume de distribution, etc.)
- Un rapport d'étude détaillé final décrivant le plan d'étude, les méthodes expérimentales et analytiques utilisées, les résultats obtenus ainsi que leur interprétation scientifique ;
- Une version préliminaire de ce rapport sera transmise au sponsor pour revue. Le rapport final sera établi après prise en compte des commentaires du sponsor et validation de celui-ci.
- Une réunion de restitution

ARTICLE 6. GARANTIE ET SERVICE APRES-VENTE

Le prestataire s'engage à assurer un suivi post-prestation afin de garantir la conformité et la qualité des travaux réalisés. Cela inclut :

- La transmission des résultats complets dans un format exploitable.
- **La garantie de la qualité et de la traçabilité des données expérimentales.**
- La disponibilité pour répondre à d'éventuelles demandes de clarification ou d'explication des données obtenues.

Le prestataire est engagé par les délais de réalisation maximum indiquée dans son offre, ce pour la réalisation des prestations d'étude mais également pour

toute demande d'éclaircissement ou d'ajustement mineur des analyses fournies.

En cas de non-respect de ces engagements, le titulaire pourra se voir appliquer les pénalités prévues au sein du CCAP.