



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 2 - Etude de toxicité préclinique d'un
candidat-médicament antigrippal dans un
modèle murin.*

SOMMAIRE

ARTICLE 1. DESCRIPTION DU MARCHÉ 3

ARTICLE 2. CONTEXTE DES PRESTATIONS 3

ARTICLE 3. OBJET DE LA PRESTATION 4

ARTICLE 4. CONDITION DE RÉALISATION DES PRESTATIONS..... 4

ARTICLE 5. DESCRIPTION DES RÉSULTATS ATTENDUS 6

ARTICLE 6. GARANTIE ET SERVICE APRÈS-VENTE..... 7

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 2 “Etude de toxicité 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 toxicité 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 toxicité 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. A cette occasion, seront arrêtées les 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 de réunions intermédiaires selon la proposition et la méthode du Titulaire ;
- 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 toxicité in vivo chez la souris et dans l'évaluation des paramètres physiologiques associés. Le titulaire justifiera également 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 les éléments justifiant de cette expertise. Le titulaire démontrera sa capacité à assurer le suivi clinique des animaux (observation quotidienne des signes de toxicité, de morbidité et de mortalité, ainsi que le suivi du poids corporel), la réalisation et l'analyse des examens biologiques nécessaires à l'évaluation hématologique et biochimique (formule sanguine, paramètres de coagulation et paramètres biochimiques tels que bilirubine, potassium, triglycérides, albumine, ALAT, ASAT, calcium, cholestérol, chlorure, créatinine, glucose, phosphate inorganique, sodium, protéines totales, urée, etc.), ainsi que l'analyse histopathologique des tissus (notamment poumons, cœur, cerveau, gonades, reins, foie et rate) afin d'identifier d'éventuelles lésions inflammatoires ou toxiques.

En outre, le titulaire démontrera sa capacité à analyser et à interpréter ces résultats afin d'évaluer la toxicité du candidat-médicament et de déterminer la dose sans effet nocif observé (NOAEL).

Cette expertise devra être justifiée dans l'offre par des références d'études antérieures pertinentes, la qualification du personnel impliqué et tout élément attestant de la maîtrise des techniques expérimentales, analytiques et d'interprétation associées.

ARTICLE 5. DESCRIPTION DES RESULTATS ATTENDUS

Objectif principal : Evaluation de la toxicité du candidat-médicament.

Critères de jugement : Morbidité, mortalité, lésions, inflammation, signes manifestes de toxicité, modifications des paramètres hématologiques, de coagulation ou biochimiques.

Spécifications techniques :

Cette étude vise à évaluer la toxicité 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 soumettra un plan d'étude détaillé à l'Université de Tours. Le démarrage de l'étude sera conditionné à sa validation préalable.

Les groupes expérimentaux seront définis comme suit :

- GROUPE 1 : Administration du candidat-médicament (trois doses différentes seront testées).

- GROUPE 2 : Administration d'une solution contrôle (animaux non traités).

Les animaux recevront une administration de 100µL du candidat-médicament par voie intraveineuse caudale quotidiennement pendant 4 jours.

La moitié des souris seront sacrifiée 4 jours après la première administration.

La seconde moitié des souris sera sacrifiée 14 jours après la première administration.

Paramètres évalués :

L'évaluation de la toxicité du candidat-médicament testé se basera sur des paramètres spécifiques reflétant l'état physiologique chez la souris :

1. Suivi clinique et général de l'état des animaux :

- Observation quotidienne pour détecter les signes cliniques caractéristiques de toxicité (léthargie, diarrhée, prostration, lésion caudale, etc.) ainsi que de la morbidité et la mortalité
- Surveillance du poids corporel, un indicateur sensible de l'état général et de la sévérité de la toxicité.

2. Évaluation des paramètres sanguins :

- Analyse de la formule sanguine, évaluation des modifications des paramètres hématologiques et de coagulation.
- Evaluation des paramètres biochimiques (Bilirubin, potassium, triglycerides, albumin, ALAT, ASAT, calcium, cholesterol, chloride, creatinine, glucose, inorganic phosphate, sodium, total proteins and urea...)

3. Analyse de l'inflammation et des lésions tissulaires :

- Évaluation histopathologique des tissus (poumons, cœur, cerveau, gonades, reins, foie et rate) pour caractériser une potentielle toxicité ou des lésions inflammatoires.

Cette approche permettra d'évaluer l'éventuelle toxicité du candidat-médicament, et de déterminer sa NAOEL.

Livrables attendus :

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

- Les données expérimentales brutes issues de l'étude, dans un format exploitable, incluant notamment les observations cliniques, les données de poids corporel, de mortalité, ainsi que toute donnée biologique, biochimique, hématologique ou histopathologique recueillie au cours de l'étude.
- Un rapport d'étude détaillé, décrivant le plan d'étude final, les méthodes expérimentales utilisées, les résultats obtenus, leur analyse ainsi que leur interprétation scientifique ; une évaluation argumentée du NOAEL probable, sur la base des données générées au cours de l'étude, en précisant les limites éventuelles liées au caractère non réglementaire de l'étude. Une version préliminaire de ce rapport sera transmise à l'Université de Tours pour revue. Le rapport final sera établi après prise en compte des commentaires de l'Université de Tours et validation de celui-ci.
- Une réunion de restitution faisant l'objet d'un compte-rendu écrit.

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.