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

Marché public de services

Etude ADME /PK in vitro et évaluation de la cardiotoxicité in vitro d'un candidat-médicament de type VHH.

Procédure adaptée

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

SOMMAIRE

ARTICLE 1. DESCRIPTION DU MARCHÉ 3
ARTICLE 2. DESCRIPTION TECHNIQUE DU MARCHÉ À RÉALISER 4

ARTICLE 1. DESCRIPTION DU MARCHE

1.1. Objet des services :

La présente consultation a pour objet une prestation de services portant sur l'étude ADME /PK *in vitro* et l'évaluation de la cardiotoxicité *in vitro* d'un candidat-médicament de type VHH.

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 commande, réception, l'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 ;
- la fourniture des modèles cellulaires pour la réalisation des tests *vitro* de toxicologie cardiaque ;
- 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) ;
- le suivi du protocole de traitement avec le candidat-médicament ;
- le suivi et l'analyse des résultats ;
- l'organisation d'une réunion bilan à l'issue des prestations afin de présenter les résultats obtenus.

1.2. Lieu d'exécution

Les prestations auront lieu dans les locaux du titulaire. Des réunions en présentiel/distanciel pourront être réalisées avec l'équipe du laboratoire. L'ensemble des résultats sera à envoyer au INSERM 1069 N2COx, UMR Inserm - Université de Tours.

Contact : Pr Marie POTIER-CARTEREAU (marie.potier-cartereau@univ-tours.fr).

1.3. 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

1.4. Structure et forme du contrat

La forme retenue pour l'exécution du contrat est ordinaire.

1.5. Contexte des prestations

Parmi les cibles thérapeutiques potentielles, les canaux ioniques représentent un marché mondial de plusieurs milliards d'euros classant les canaux ioniques en 3eme position des cibles pharmacologiques.

Ces dernières années, l'utilisation de domaines d'immunoglobulines mono-chaines, appelés VHHs (heavy-chain antibodies) ou Nanobodies a connu une forte croissance.

L'utilité des VHHs en biologie structurale est maintenant fermement établie car ils permettent d'accéder à de nouveaux épitopes et sont caractérisés par des propriétés favorables en termes de production, de stabilité et de reconnaissance d'épitopes enfouis, comme le domaine pore de canaux ioniques, peu accessible aux anticorps monoclonaux conventionnels.

Ces travaux de l'équipe ont permis de générer des anticorps à domaine unique (VHHs) innovants bloquant l'activité d'un canal ionique, impliqué dans la migration des cellules cancéreuse et le développement de métastases. (dépôt brevet EUROPE n° 26300557.)

Il est désormais essentiel d'évaluer le risque toxicologique cardiaque ainsi que l'ADME/PK *in vitro* de notre anticorps.

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

ARTICLE 2. DESCRIPTION TECHNIQUE DU MARCHE A REALISER

2.1. Normes et réglementation applicables

L'ensemble de la prestation sera conforme à l'état actuel du droit positif. Toute évolution de la base légale ou réglementaire susceptible d'entrer en contradiction avec la proposition du titulaire doit impérativement être modifiée après information de l'Université de Tours.

- 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

2.2. Description des résultats attendus

Objectif principal : Evaluation ADME/PK in vitro et de la cardiotoxicité in vitro (effet off target sur canaux Nav, Kv et Cav) du VHH.

La biodisponibilité d'un composé, définie par la vitesse et l'étendue avec lesquelles le principe actif atteint la circulation systémique, dépend de plusieurs propriétés pharmacocinétiques et physicochimiques, notamment de sa solubilité, de sa perméabilité membranaire, de sa liaison aux protéines plasmatiques et de son métabolisme. L'évaluation de ces paramètres repose sur différents essais permettant de caractériser le devenir du composé dans l'organisme. Parmi ceux-ci figurent les tests de solubilité aqueuse réalisés dans des milieux physiologiques simulés, ainsi que les études de perméabilité visant à évaluer l'absorption intestinale, notamment à l'aide de modèles cellulaires intestinaux ou de cellules MDCK. L'étude des interactions avec les transporteurs membranaires, tels que la P-glycoprotéine (P-gp), permet également d'identifier les mécanismes susceptibles de limiter l'exposition systémique au composé.

Le métabolisme constitue un déterminant majeur de l'efficacité et de la sécurité des médicaments. La caractérisation du métabolisme implique notamment l'étude des enzymes des phases I et II. Les principaux essais comprendront l'évaluation de l'inhibition et de l'induction des cytochromes P450 (CYP), notamment des isoformes CYP3A4, CYP2D6, CYP2B6, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19. L'évaluation de l'inhibition des UDP-glucuronosyltransférases (UGT) permet également de préciser les voies métaboliques impliquées dans la biotransformation des composés.

Conformément aux recommandations des autorités réglementaires, l'évaluation peut porter sur différents transporteurs d'efflux et d'influx, notamment P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 et MATE2-K.

2.3. Spécifications techniques

Cette étude vise à évaluer les effets off target du VHH sur les canaux cardiaques. L'évaluation de la cardiotoxicité et pharmacologie de sécurité des canaux ioniques cardiaques (Nav, hERG/Kv, Cav) sera effectuée (% de courant inhibé en fonction de la concentration à 37 °c).

De plus le recours à des modèles cellulaires plus avancés et plus prédictifs (iPSC derived cardiomyocytes) sera indispensable à cette étude.

2.4. Livrables attendus

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

- Les données expérimentales brutes issues des analyses réalisées dans un format exploitable ;
- Les données traitées et analyses pharmacocinétiques associées, incluant notamment les courbes concentration-temps et les paramètres pharmacocinétiques déterminés (Cmax, Tmax, 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

2.5. Délais de réalisation et de livraison et garantie – SAV

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.

Ces garanties sont valables deux ans.

Le prestataire est engagé pour un délai de deux ans pour la réalisation des prestations d'étude mais également pour toute demande d'éclaircissement ou d'ajustement mineur des analyses fournies et pour toutes les garanties ci-dessus.

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