



Réseau PREVITOX



R&D des produits de santé



Modèles



Effets
Indésirables
Graves

Susceptibilité individuelle



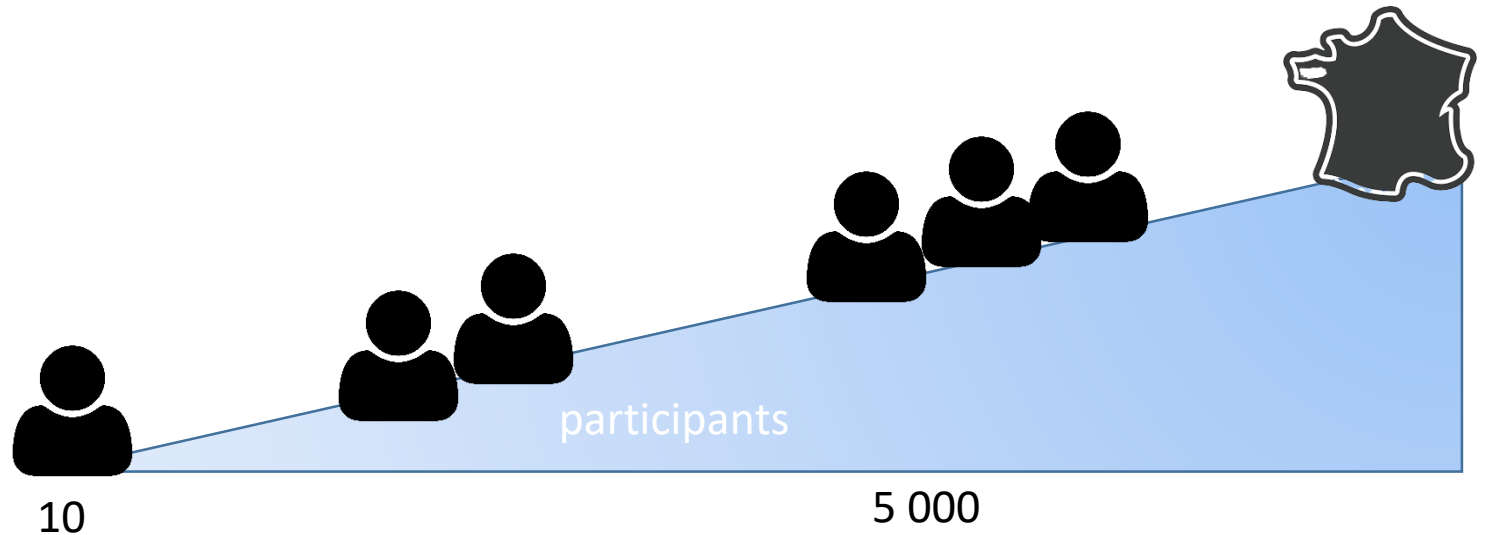
Recherche et
découverte

Développement
non clinique

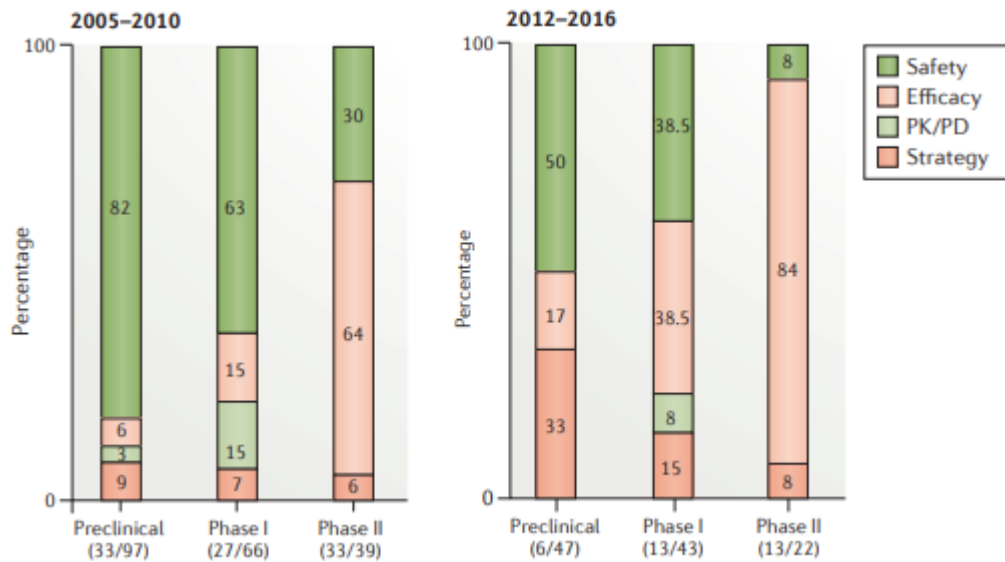
Développement
clinique

Autorisation de
mise sur le marché

Pharmacovigilance

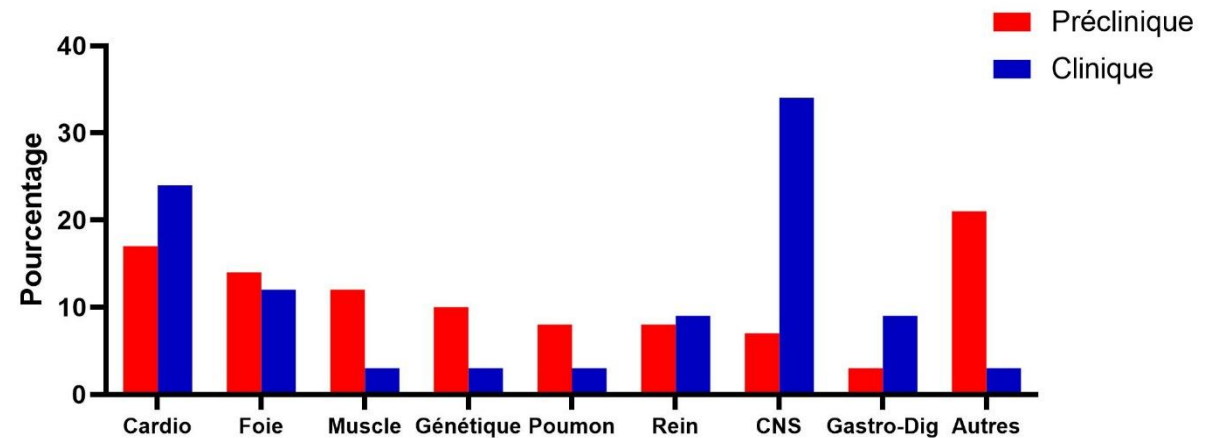


Attrition du produit de santé en développement



Analyse de l'attrition médicamenteuse dans l'industrie pharmaceutique. Morgan et al, 2018

Organes impliqués dans l'attrition du médicament en développement

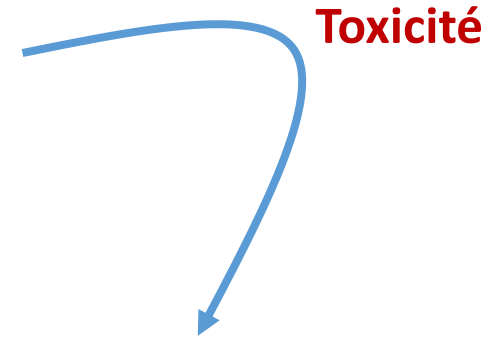


Données AstraZeneca (2005-2010)

Evaluation de la toxicité des produits de santé



Combinaisons médicamenteuses
Médicaments biologiques
Maladies métaboliques & épidémie d'obésité
Susceptibilité individuelle
Gestion des évènements inattendus



Toxicité

Limites de l'évaluation de la toxicité dans les modèles animaux

- **Équivalence : biotransformation, immunotoxicité...**
- **Fonds génétiques standardisés**
- **Temps & coûts élevés**
- **Acceptation sociétale**

 **3R : Replacement, Reduction, Refinement** (Directive 2010/63/EU)



Objectif du réseau PREVITOX



Etablir un réseau d'experts, de laboratoires et de plateformes afin de proposer des modèles alternatifs aux modèles animaux pour l'évaluation de la toxicité des produits de santé, y compris les susceptibilités individuelles.

1

Coordination



Pierre-Jean Ferron, chef de projet

32

Laboratoires académiques



4

Infrastructures nationales

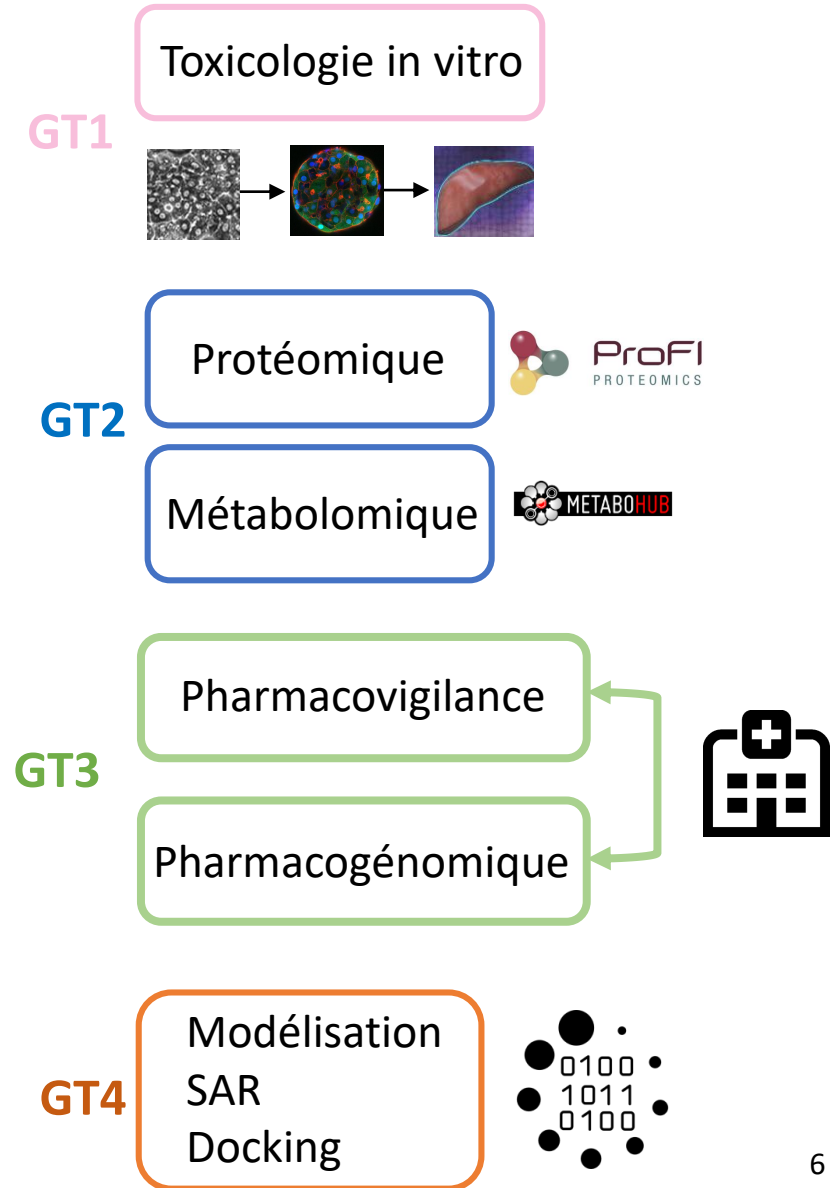
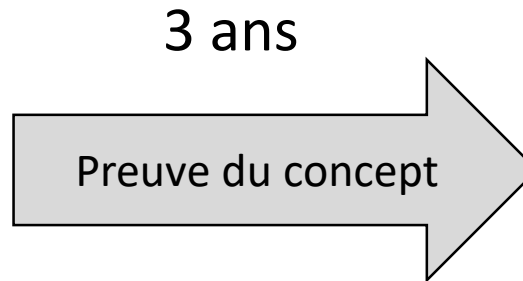
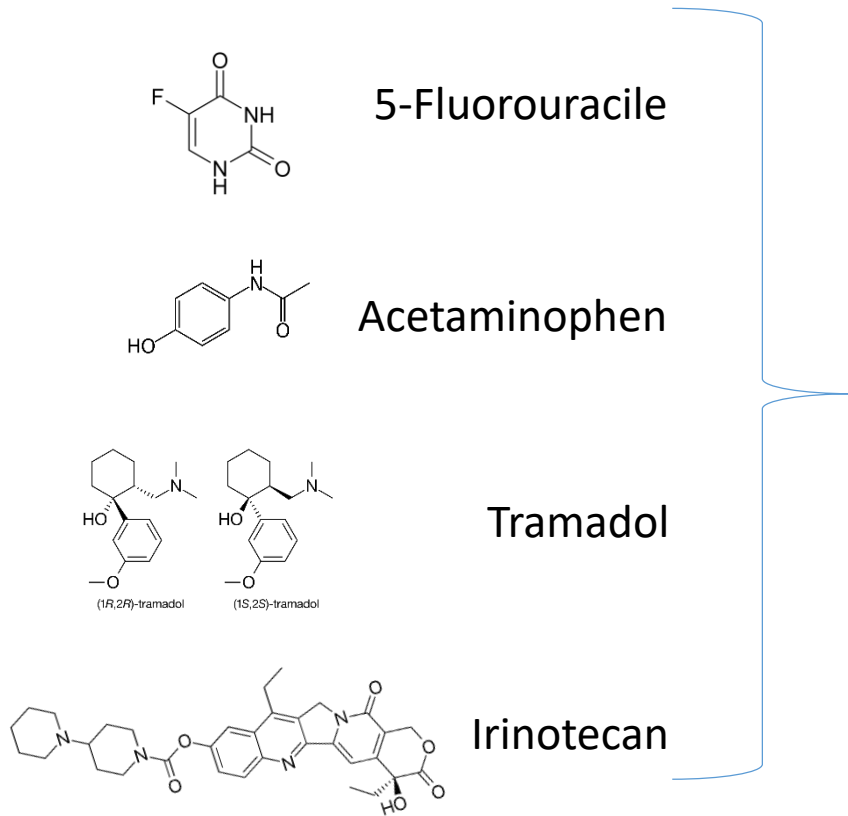
Ingestem
MetaboHub
Profi
ChemBio France

1

Accélérateur technologique

Bioprint

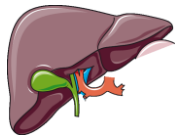
Démonstrateur PREVITOX



GT tox *in vitro*



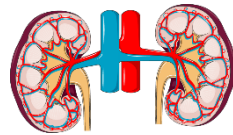
Phase 1
POC sur 4 molécules témoins ⇒ Comparaison modèle 2D et 3D de 4 organes impliqués dans les EIG médicamenteux



Modèles hépatiques

NuMeCan, U1241
Pierre-Jean Ferron
Anne Corlu,
Bernard Fromenty

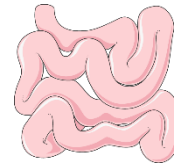
- Toxicité sur HepaRG 2D
- Toxicité sur HepaRG 3D



Modèles rénaux

IRTOMIT, U1082
Clara Steichen

- Toxicité sur cellules proximales tubulaires 2D
- Toxicité sur organoïdes rénaux en 3D



Modèles intestinaux

NuMeCan, U1241
Annaig Lan

- Toxicité sur organoïdes intestinaux en 3D



Modèles cérébraux

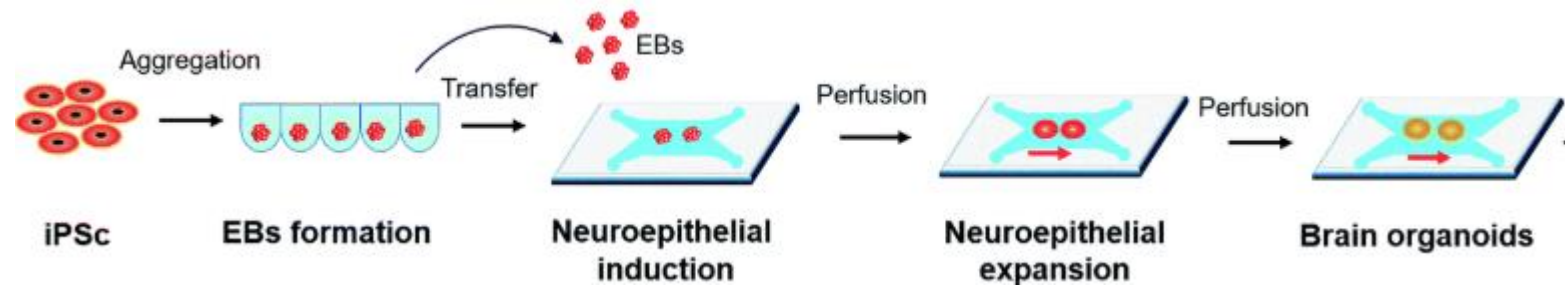
UMR 1144
Xavier Declèves

- Toxicité sur cellules de la BHE

UMRS 1208
Bertrand Pain

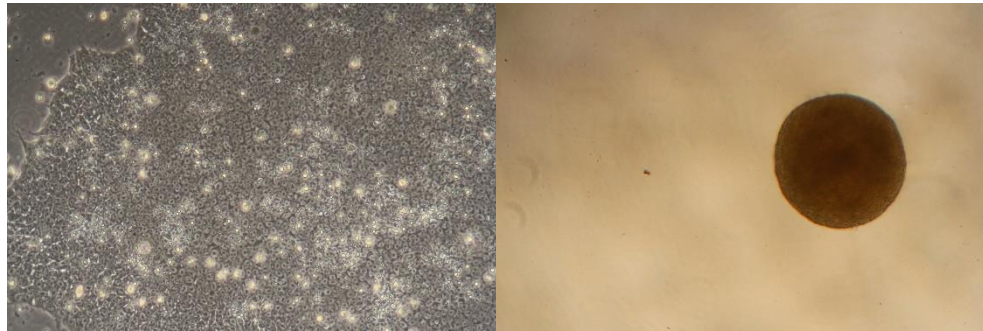
- Toxicité sur organoïdes corticaux

Organoïdes corticaux dérivés de iPS



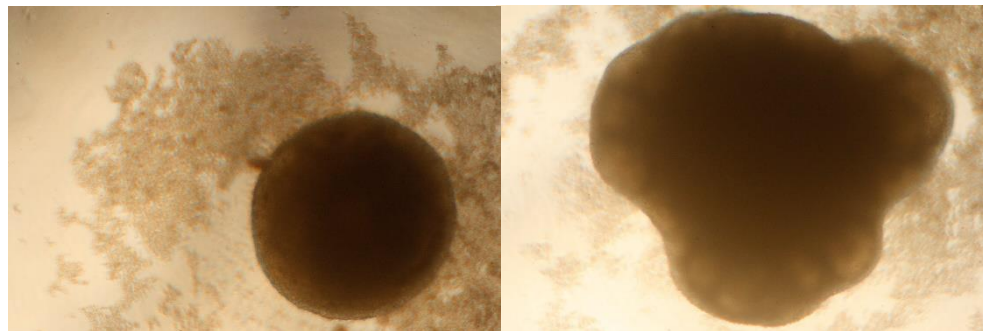
D0

D9



D30

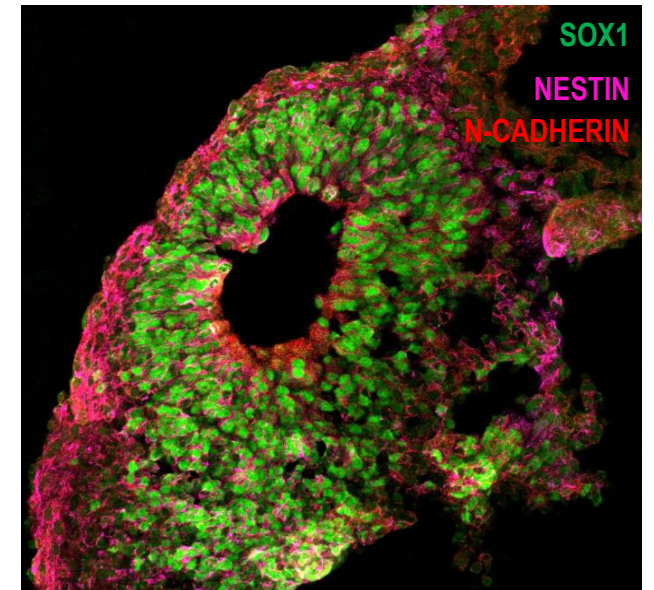
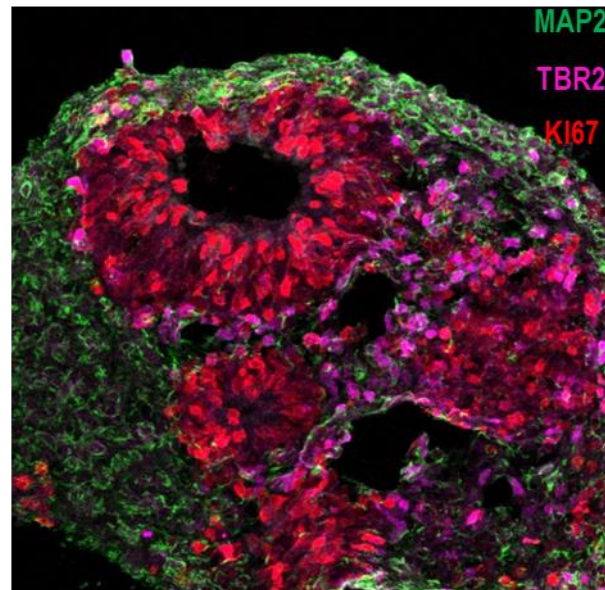
D50



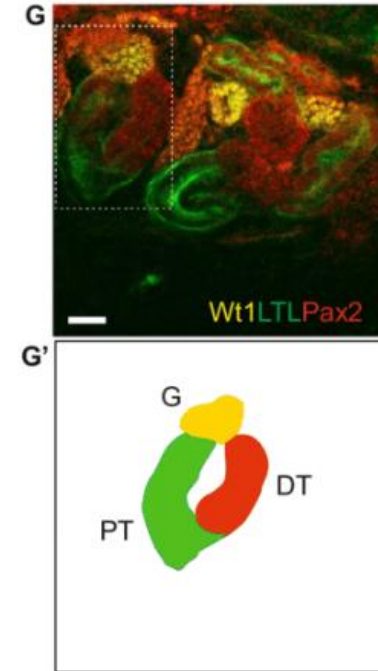
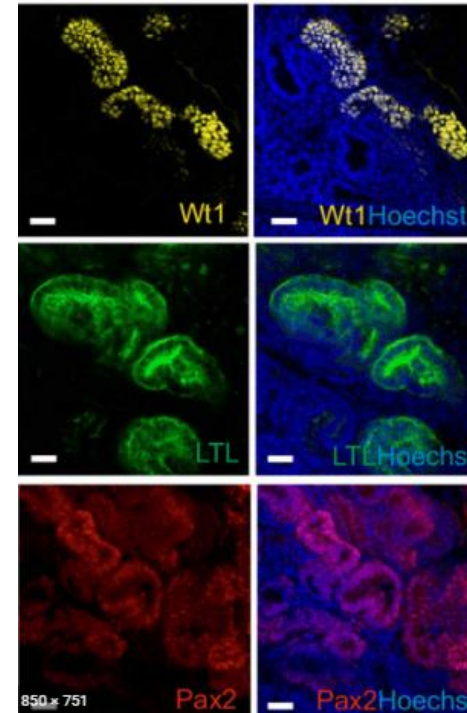
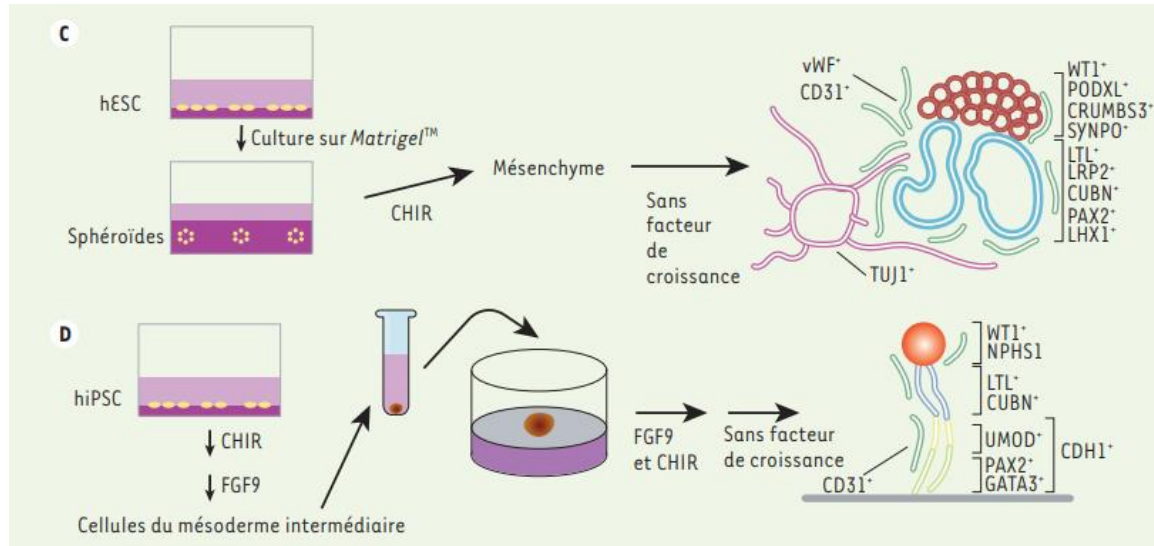
D30

D50

Pain et al



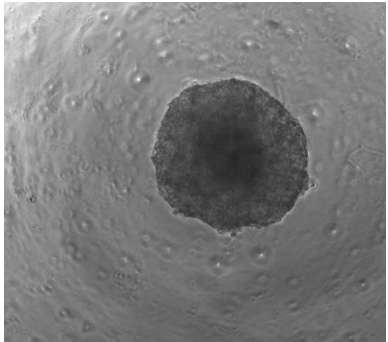
Organoïdes rénaux dérivés de iPS



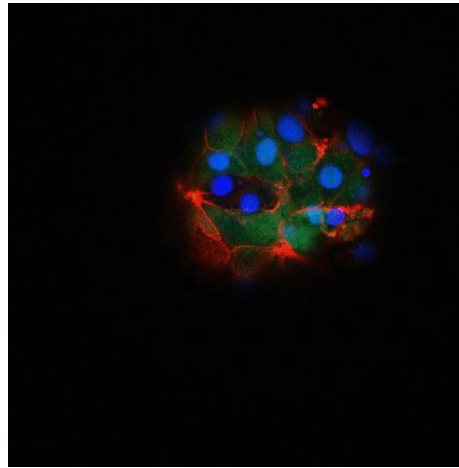
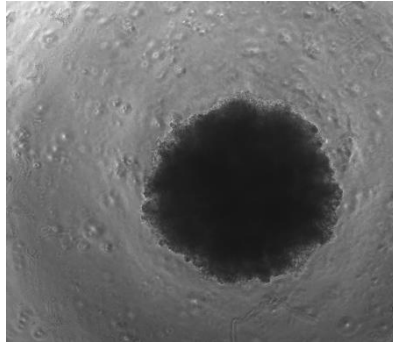
Organoïdes de foie : HepaRG



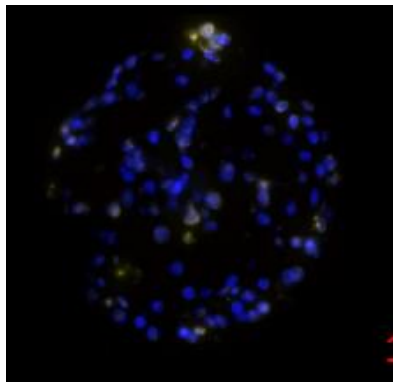
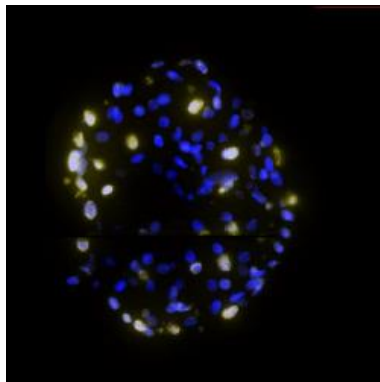
Contrôle



B[A]P

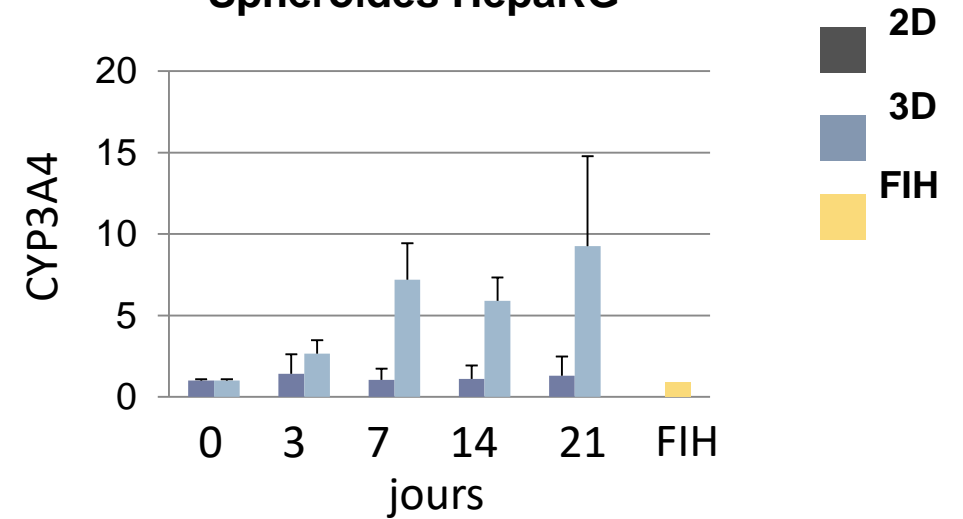


Noyaux, Actin, CYP3A4



Noyaux, H2AX

Sphéroïdes HepaRG



Evaluation de la cytotoxicité des molécules témoins à 48 heures et à 10 jours

- Test du XTT
- Comptage noyaux
- Cholestase
- Stéatose
- ICC

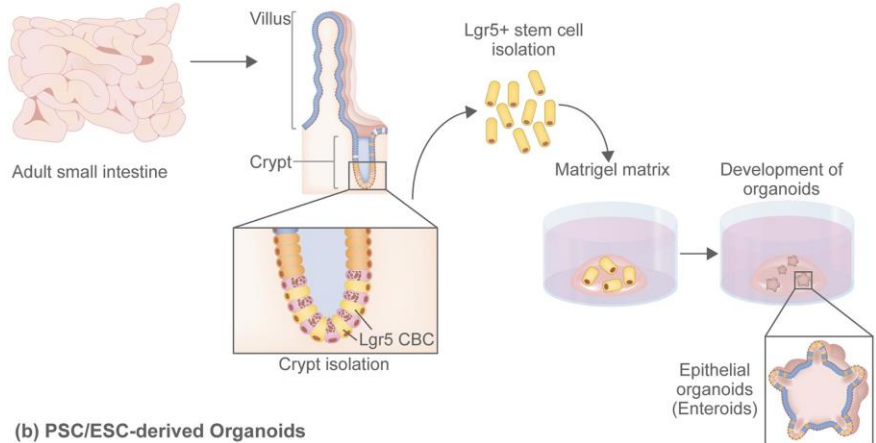
Organoïdes intestinaux



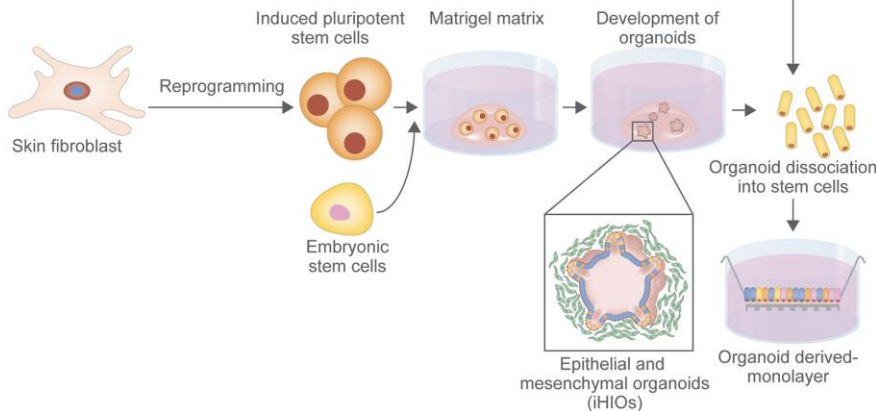
Evaluation de la cytotoxicité des molécules témoins à 48 heures et à 10 jours

- Test du XTT
- Comptage noyaux
- Inflammation
- ICC

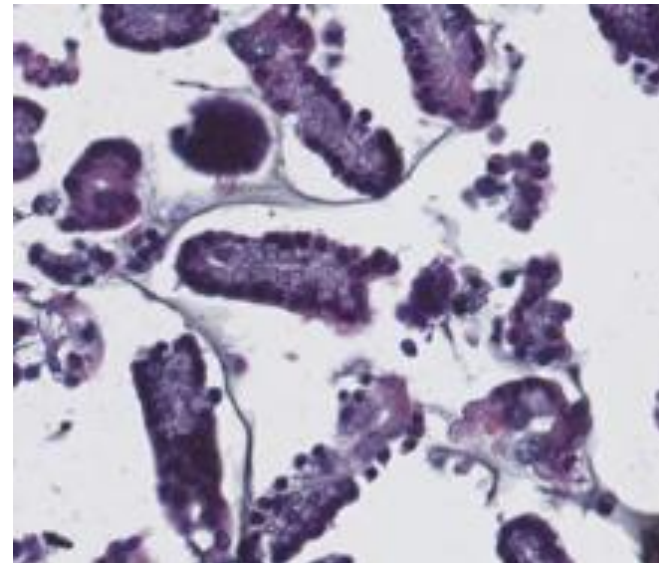
(a) ASC-derived Organoids



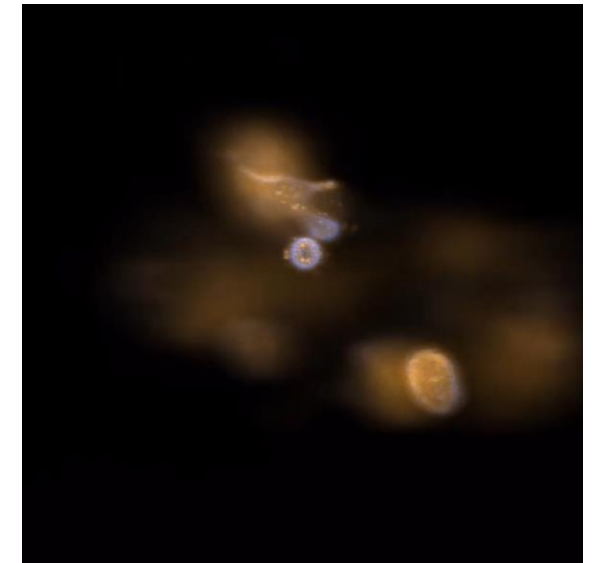
(b) PSC/ESC-derived Organoids



cryptes

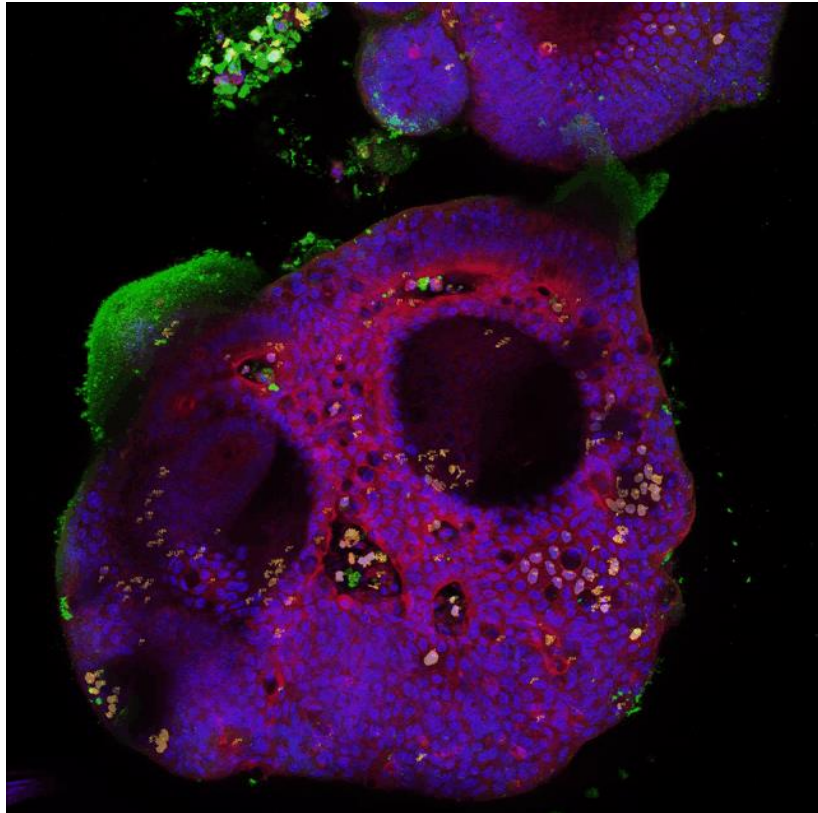


organoïdes



Rahmani et al, 2019.

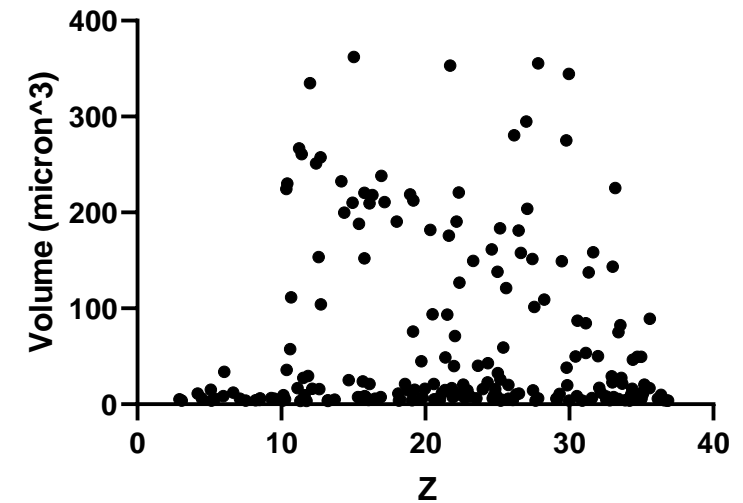
Analyse en 3 dimensions



Noyaux, Ki67, Cytosquelette

→
Reconstruction 3D
→

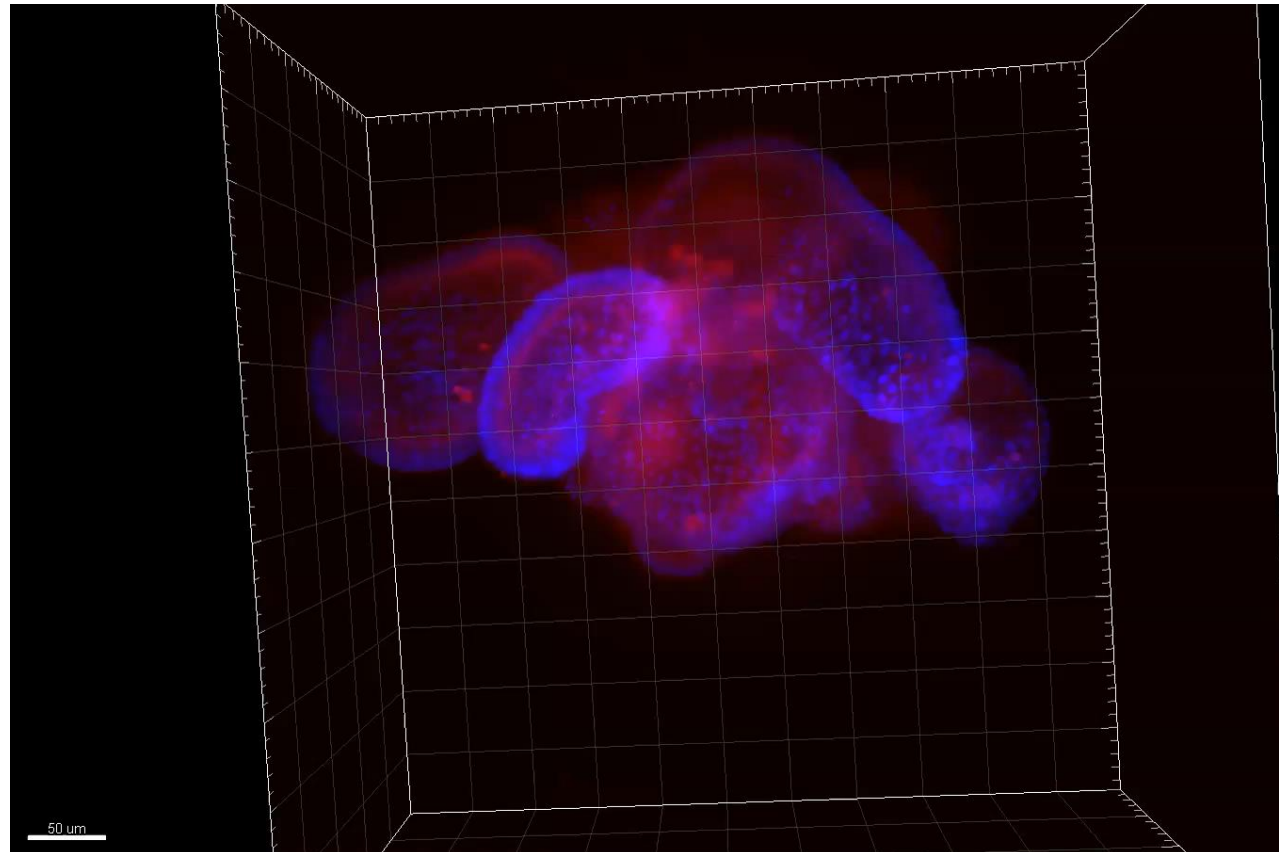
- Identification des cellules
- Quantification « objet par objet »
- Imagerie à haut contenu



Reconstruction en 3D



Microscopie à feuillets de lumière



Noyaux, Cytosquelette

GT tox *In vitro* et GT analytique



Toxicologie in vitro

Analytique

Création

- Banque de molécules
- Batch de réactifs



- Modèles hépatiques
NuMeCan, HepaRG 2D et organoïdes
- Modèles rénaux
U1082, hPERTC et iPS 2D et organoïdes
- Modèles intestinaux
NuMeCan, iPS organoïdes
- Modèles cérébraux
U1144, hMEC et lignée neuronale

Métabolomique



*Smart-MS, CEA
Alain Pruvot*

*LEMM, CEA
François Fenaille*

Protéomique



*U1038, CEA
Jérôme Garin
Virginie Brun*

Cartographies métabolites HPLC-MS/MS

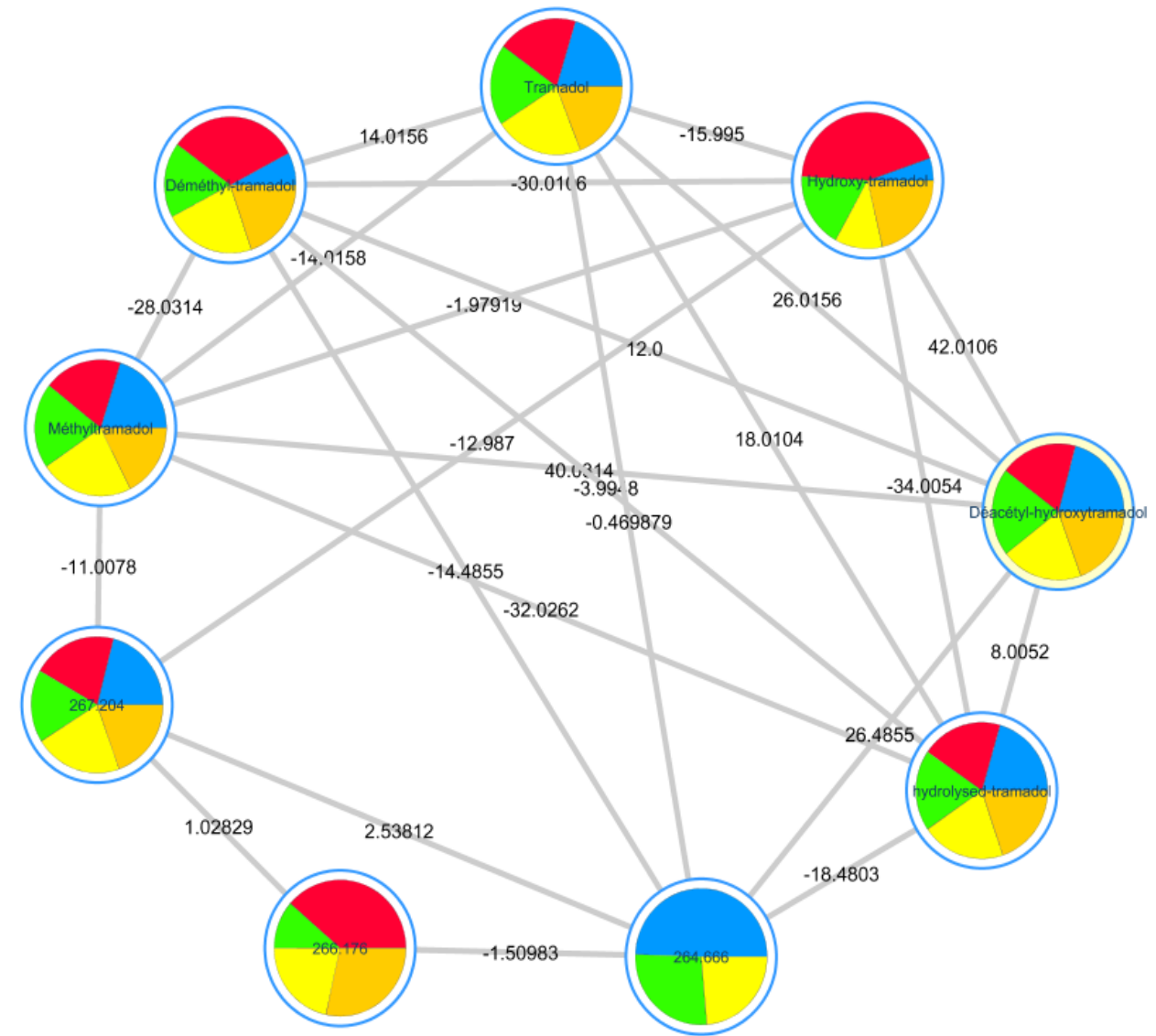


*Laboratoire de
biochimie-toxicologie
Thomas Gicquel*

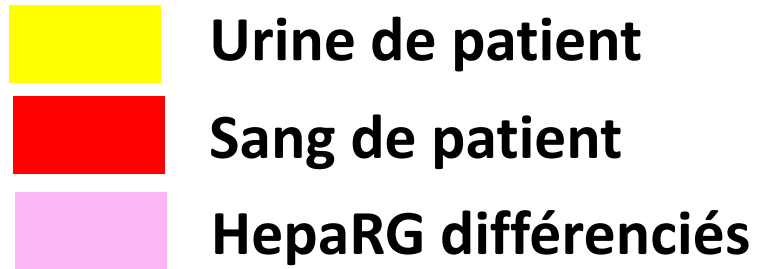
Contrôle qualité

Cahier de laboratoire
électronique

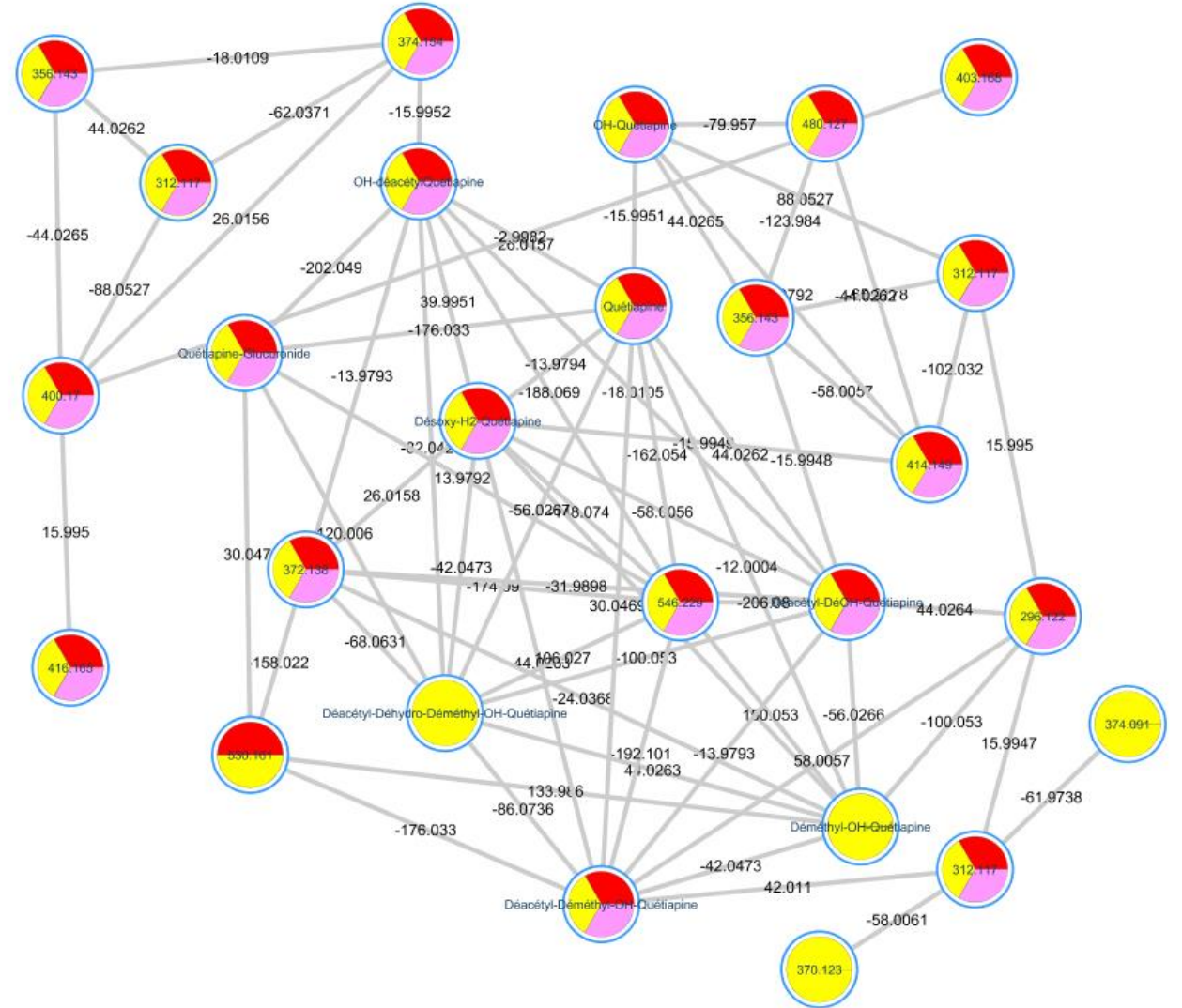
Réseau moléculaire du tramadol



Réseau moléculaire de la Quétiapine



80% de métabolites communs entre ceux produits par la lignée HepaRG et ceux retrouvés *in vivo*

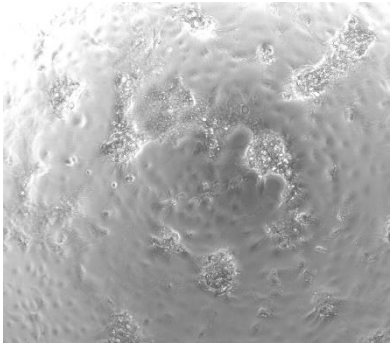


Modèles de susceptibilités



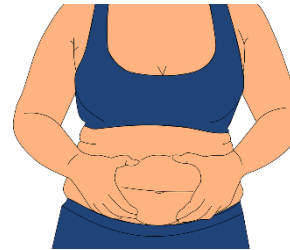
Cytotoxicité à 48 heures et à 10 jours

2D



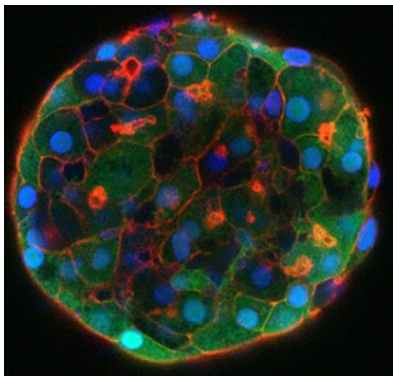
Modèle stéatosé

+ acide stéarique
+ acide oléique



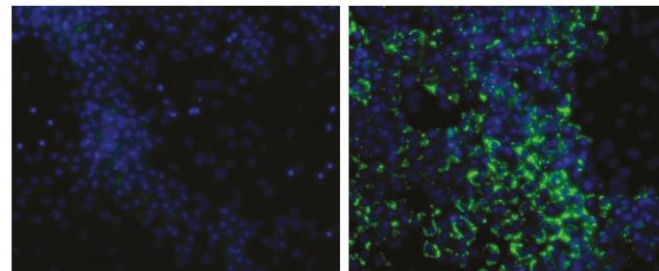
Buchet et al, 2018.

3D



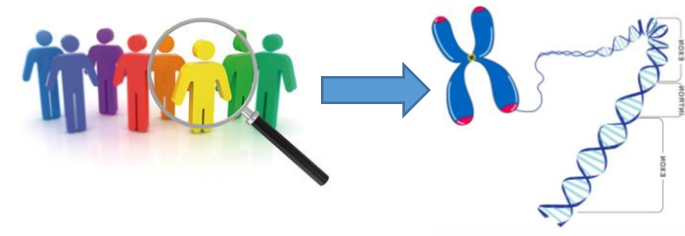
Non-steatotic HepaRG cells

Steatotic HepaRG cells

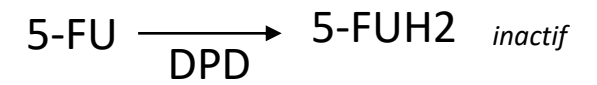


(a) Accumulation of neutral lipids

Confirmer les susceptibilités individuelles par délétion de gènes (CRISPR-Cas9)



Cas du 5-FU

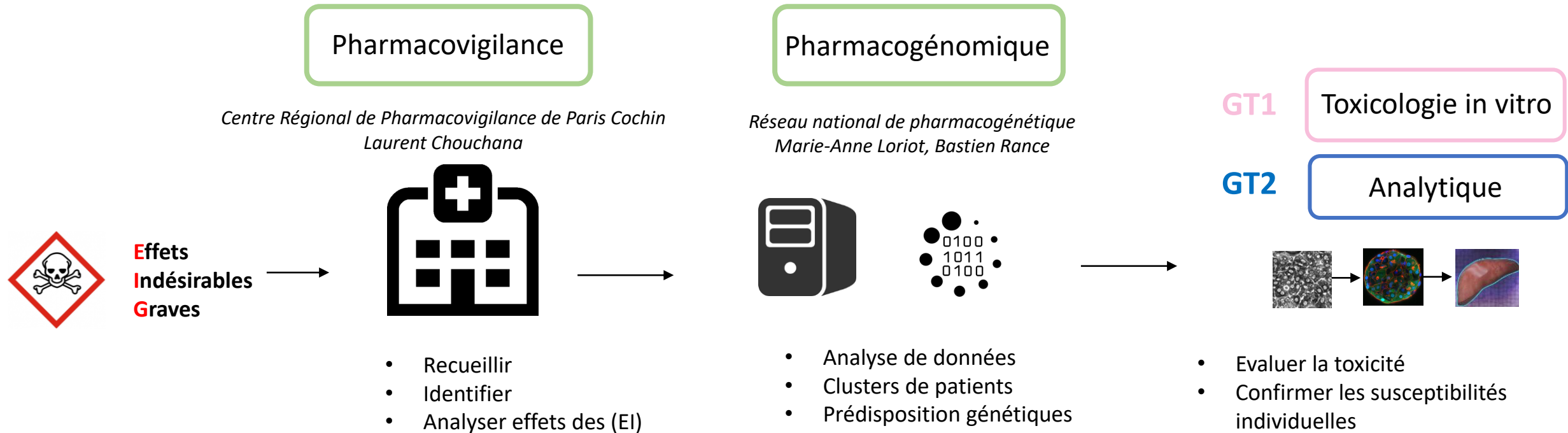


Accumulation
métabolites
toxiques

GT Pharmaco -vigilance et -génomique



Objectif : surveiller les EIG et identifier des susceptibilités individuelles.

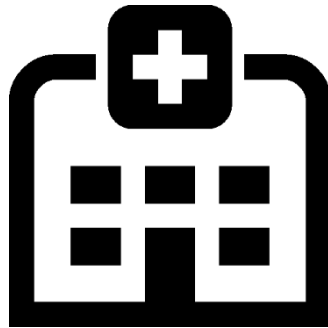


GT Pharmaco -vigilance et -génomique



**Effets
Indésirables
Graves**

Pharmacovigilance
Centres Régionaux de Pharmacovigilance



Réanimation

*Fédération de toxicologie du GH Lariboisière
Xavier Declèves, Bruno Mégarbane*

**Bio-banque
« Vigilance »**

- Génotypes
- Données cliniques
- Echantillons biologiques

Pharmacogénomique

Réseau national de pharmacogénétique



Entrepôts de données

- Analyse de données
- Clusters de patients
- Prédiposition génétiques

Confirmer les susceptibilités individuelles

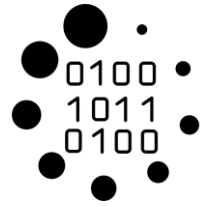
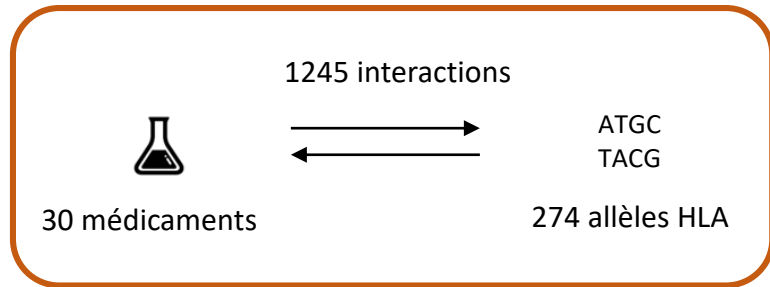
Toxicologie in vitro

Analytique

GT Modèle in silico d'immunotoxicité



Base de données HLD-ADR



ChemBioFrance

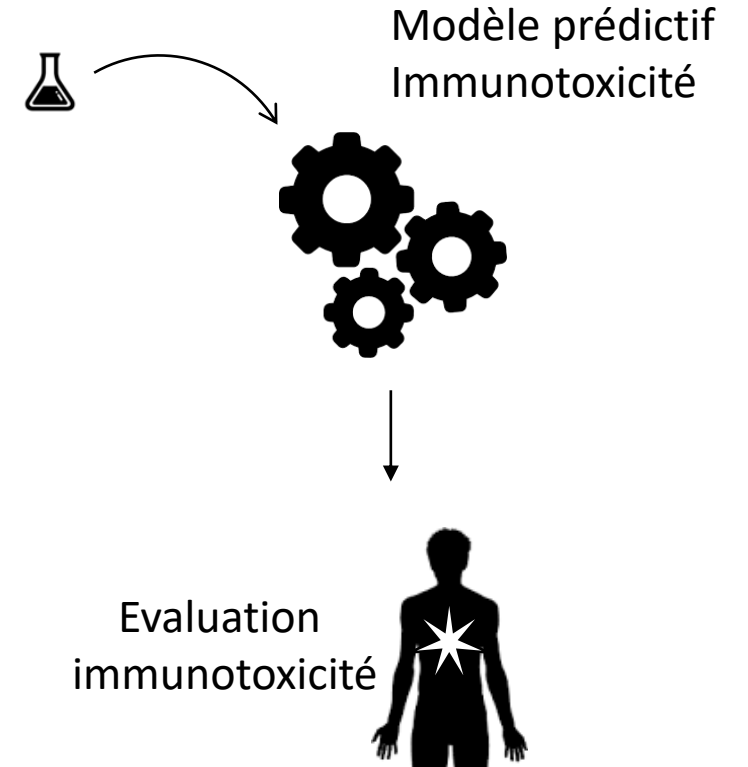


DOCKING



Comparaison données connues

Modélisation informatique

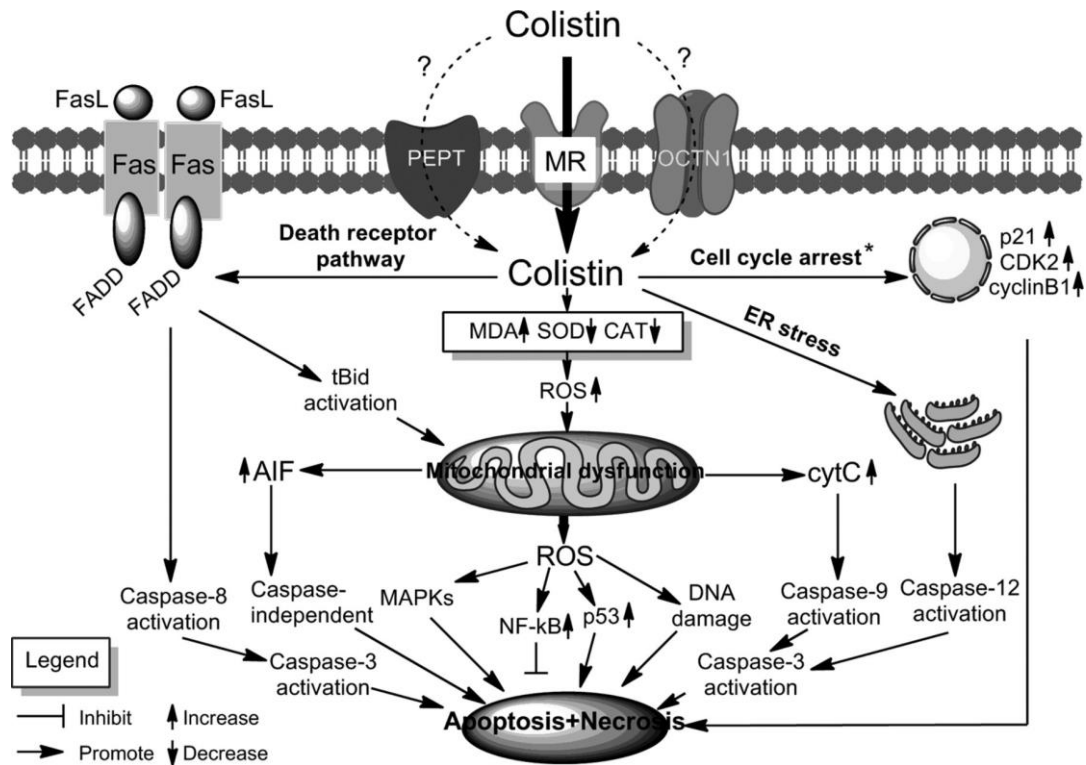


GT Modélisation: PK-PD

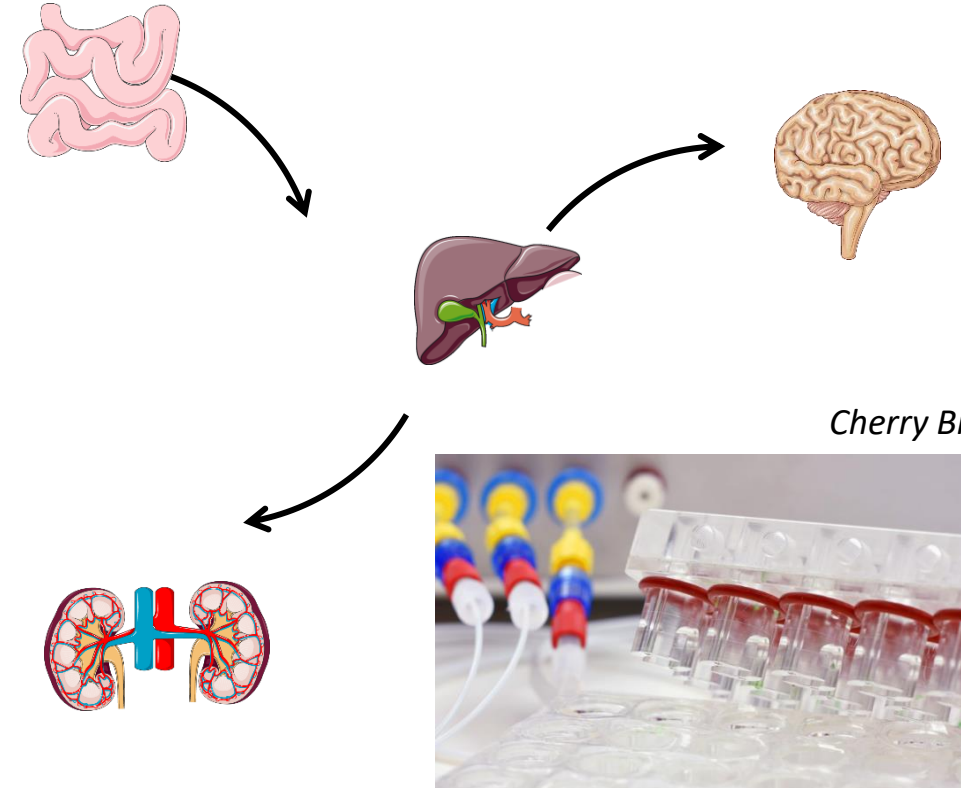


U1070 Pharmacology of anti microbial agents (Poitiers)

Nicolas Grégoire / William Couet



Combinaison de plusieurs organoïdes
body-on-chip



Réseau PREVITOX

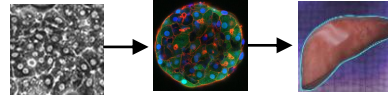


**Effets
Indésirables
Graves**



Toxicologie in vitro

GT1



- Primaires
- Dérivées de iPS
- Organoïdes
- Bio-chip

GT3

Pharmacovigilance

Pharmacogénomique



Bio-banque
Entrepôts de données

- Génotypes
- Données cliniques
- Echantillons biologiques

Evaluation
de la toxicité



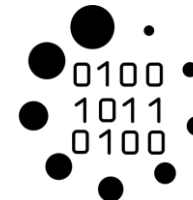
GT2

Protéomique

Métabolomique

GT4

Modélisation
SAR
Docking






PREVITOX



vers un CDER ?

 An official website of the United States government [Here's how you know](#) ▾



[← Home](#) / [About FDA](#) / [FDA Organization](#) / [Office of Medical Products and Tobacco](#) / [Center for Drug Evaluation and Research](#) / [Center for Drug Evaluation and Research](#)

Center for Drug Evaluation and Research

ALSO REFERRED TO AS: CDER

[f Share](#) [t Tweet](#) [in LinkedIn](#) [✉ Email](#) [🖨 Print](#)

Center for Drug Evaluation and Research

[CDER Offices and Divisions](#)

[Drug Safety Oversight Board](#)

[Meeting Presentations \(Drugs\)](#)

[The Office of Prescription Drug Promotion \(OPDP\)](#)

[CDER Exclusivity Board](#)

[CDER Contact Information](#)

Major Functions and Responsibilities

As part of the U.S. Food and Drug Administration (FDA), CDER regulates over-the-counter and prescription drugs, including biological therapeutics and generic drugs.

The Center is a consumer watchdog in America's healthcare system. CDER's best-known job is to evaluate new drugs before they can be sold. The Center's review of new drug applications not only prevents quackery, but it provides doctors and patients with the information they need to use medicines wisely.

The Center makes sure that safe and effective drugs are available to improve the health of consumers. CDER ensures that prescription and over-the-counter drugs, both brand name and generic, work correctly and that the health benefits outweigh known risks.