

# Pathologiste vétérinaire en toxicologie

Présentation à l'attention des étudiants vétérinaires

17 Novembre 2021

Dr Pierluigi FANT



# Au programme

1. Ma formation et parcours professionnel
2. Quelques détails sur le développement des médicaments
3. Le CRO (Contract Research Organization)
4. Le rôle du pathologiste en CRO



# Ma formation et parcours professionnel

... que faire après les études vétérinaires ?



Le DESV en anatomie pathologique

Et aussi le diplôme  
du European College of Veterinary Pathologists (ECVP).

.... recherche appliquée au **développement des médicaments** au sein  
d'un **CRO** (Contract Research Organization).



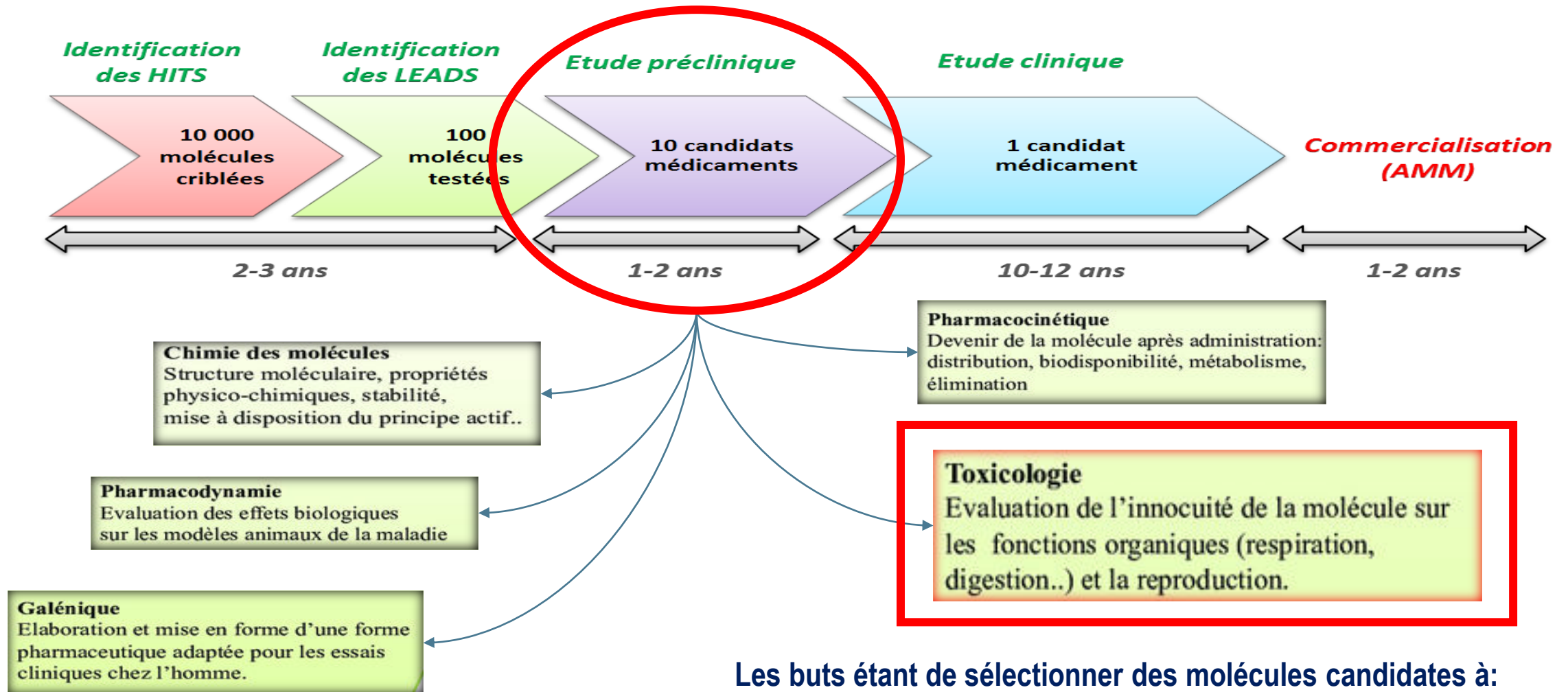
# Le développement des médicaments

en quoi consiste-t-il?





Les phases pré-clinique et clinique peuvent se superposer → les données de pathologie des études pré-cliniques ont des conséquences immédiates sur les choix de dose pour l'administration chez l'homme



Les buts étant de sélectionner des molécules candidates à:

- Enrichir l'arsenal thérapeutique pour le traitement des patients
- Tout en minimisant/anticipant les signes/risques de toxicité

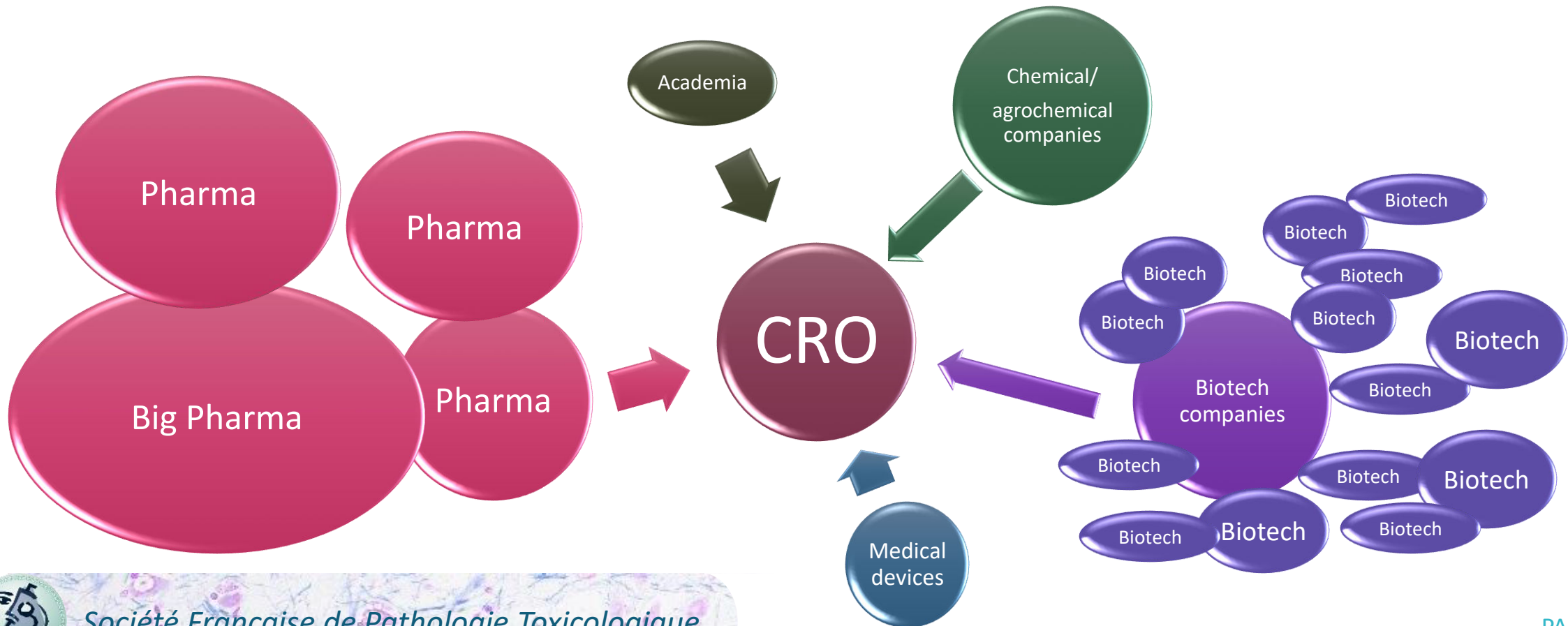
# Le CRO (Contract Research Organization) fournit:

- ❖ un support/conseil scientifique pour la mise en place des études afin d'évaluer le profil toxicologique d'un médicament
- ❖ dans le strict respect des règles du bien être animal
- ❖ dans le strict respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)
- ❖ évalue les réponses aux traitements chez les animaux
- ❖ rédige un rapport d'étude, qui fera partie intégrante de la demande d'autorisation à commercialiser le médicament
- ❖ dans un cadre de timelines serrés, compétitivité, efficacité et souplesse avec capacité d'adaptation à tout changement



# Le CRO (Contract Research Organization) opère:

- ✓ en **étroite collaboration** avec le donneur d'ordre (sponsor de l'étude)
- ✓ en **adaptant le support** scientifique aux besoins du sponsor



# Le CRO (Contract Research Organization) opère:

- ✓ dans un **cadre scientifique hautement défini** par les autorités françaises et internationales



Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé



Comité français d'accréditation



Food and Drug Administration



Association for Assessment and Accreditation of  
Laboratory Animal Care International



# Évaluation de la réponse aux traitements chez les animaux

➤ Signes cliniques



➤ Effets sur les fonctions biologiques (pathologie clinique) → appareil respiratoire, cardio-vasculaire, nerveux, urinaire, digestif etc

➤ Effets sur les organes et les tissus → analyse anatomo-pathologique

**Macroscopie** **Histologie** **Ultra-structure**

**Immunohistochimie** **Analyse d'image**

## Organ Systems

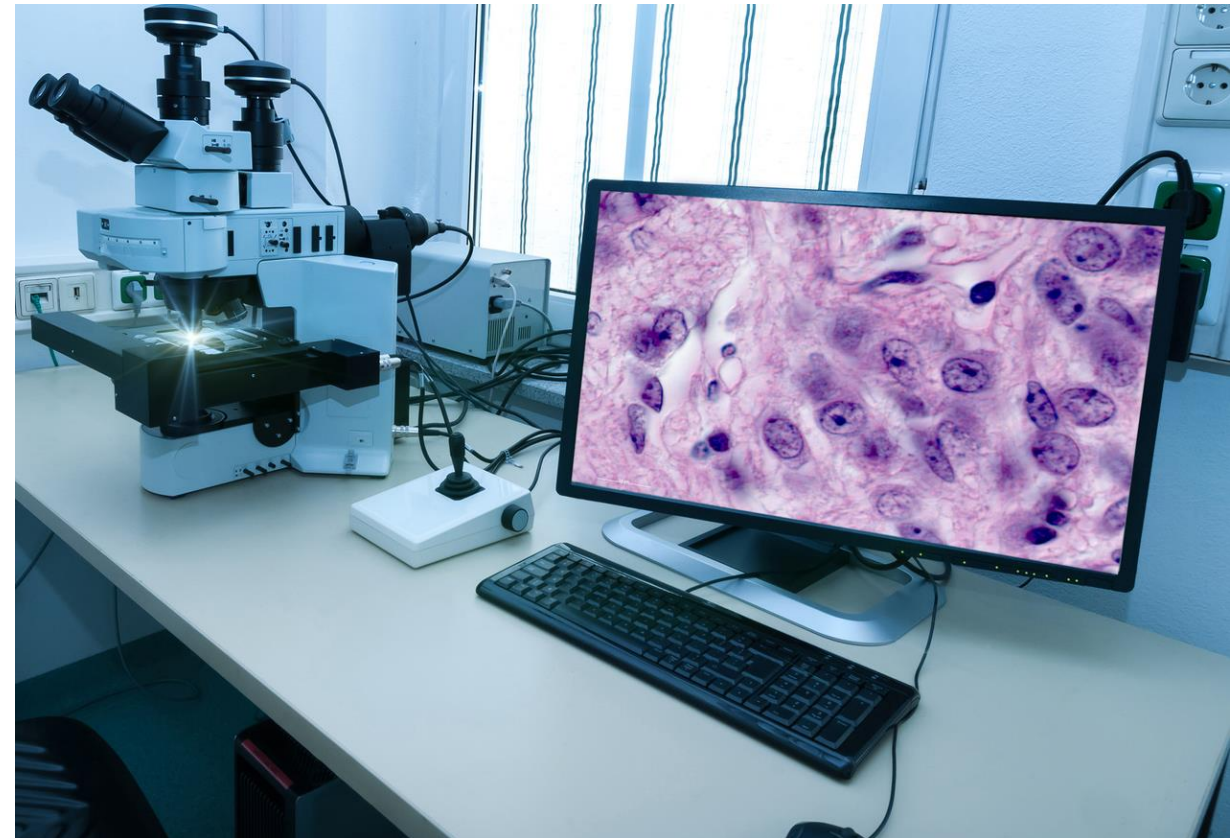
- Neurologic
- Reproductive
- Respiratory/inhalation
- Immune system
- Gastrointestinal
- Ocular
- Renal
- Hepatobiliary
- Cardiovascular
- Bone
- Otic
- Dermatologic
- Endocrine

# Analyse anatomo-pathologique

Il était une fois ...

.... puis ...

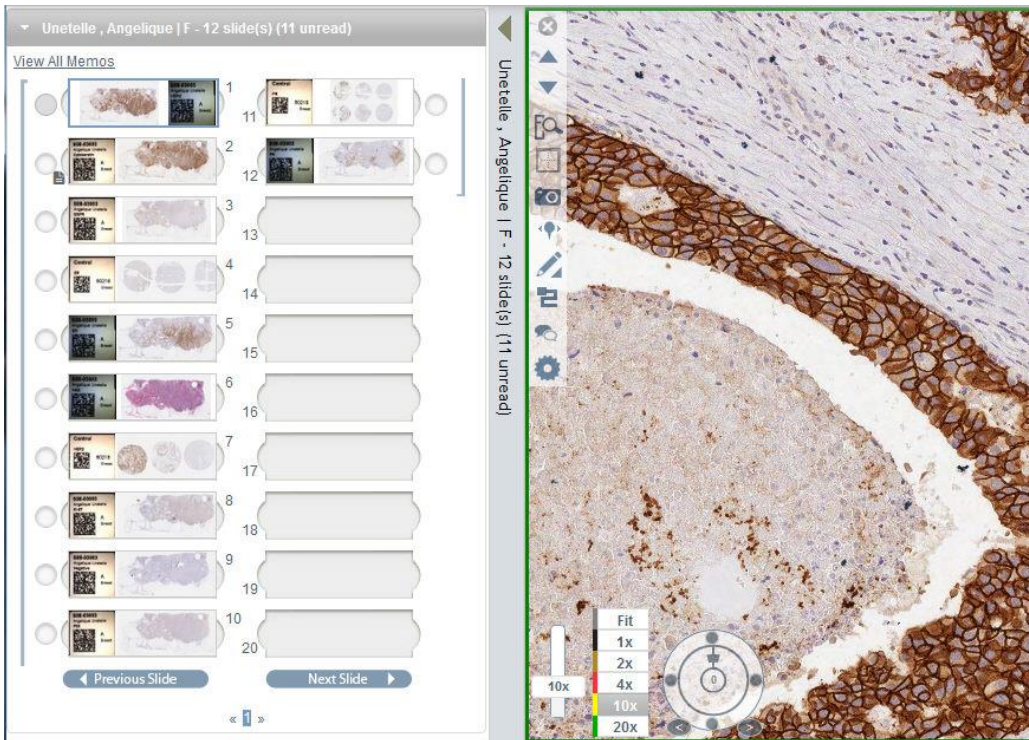
.... maintenant ...





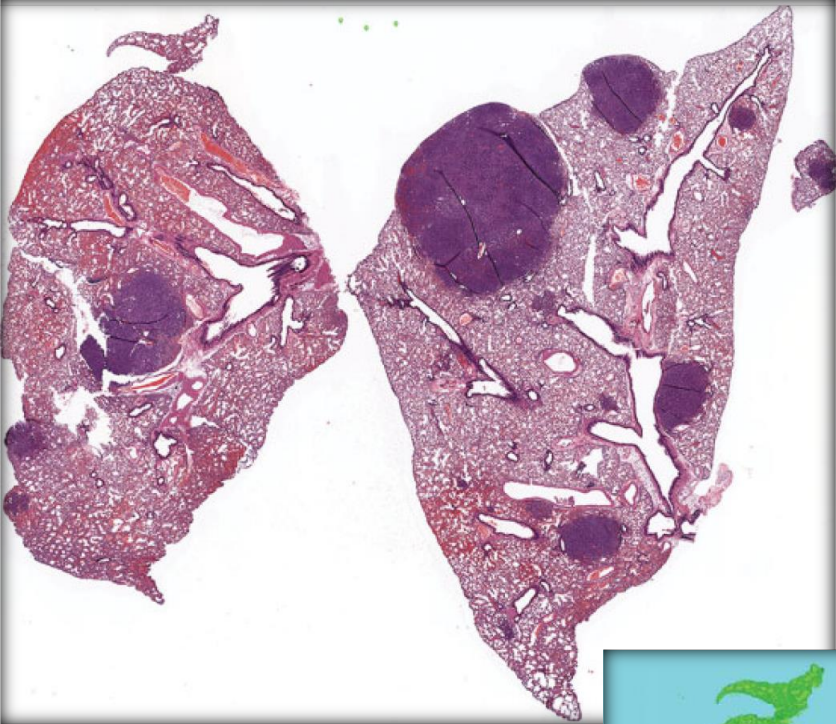
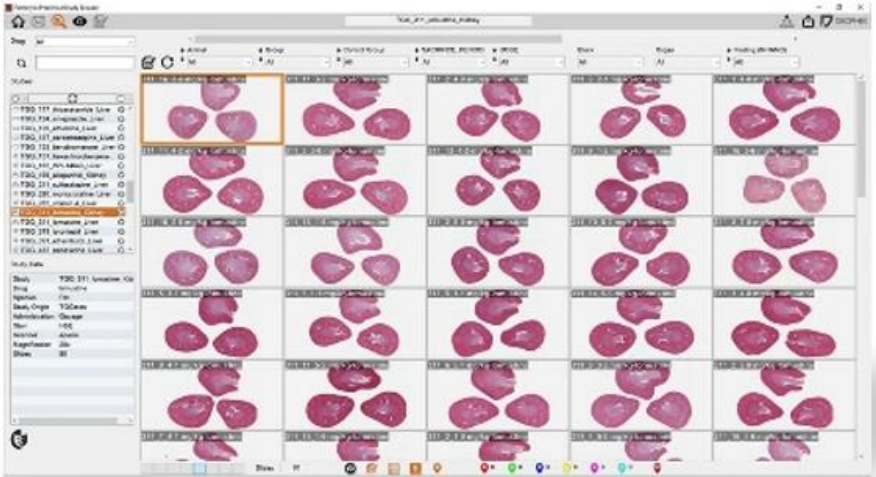
# Analyse anatomo-pathologique → pathologie digitale

.... maintenant, aussi ...

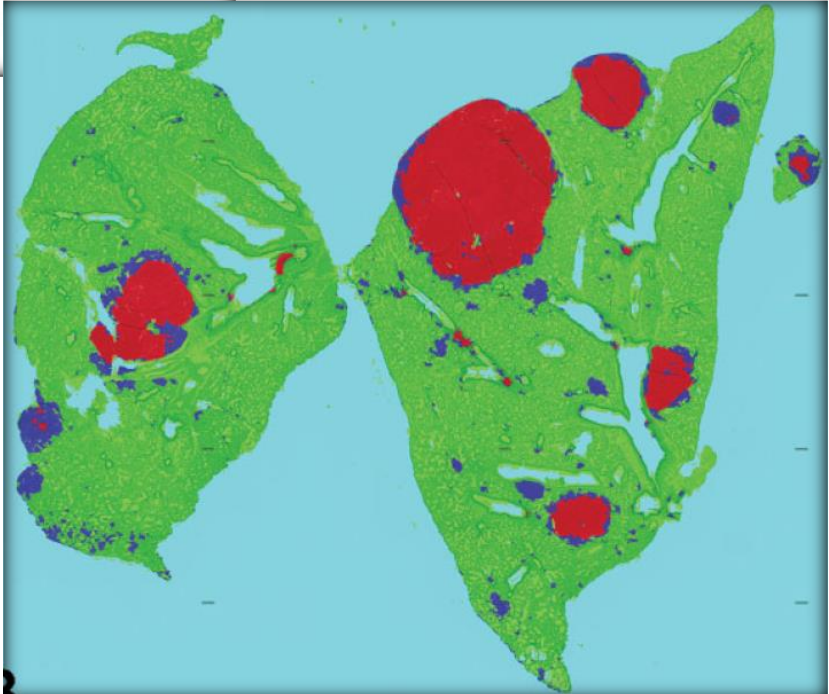
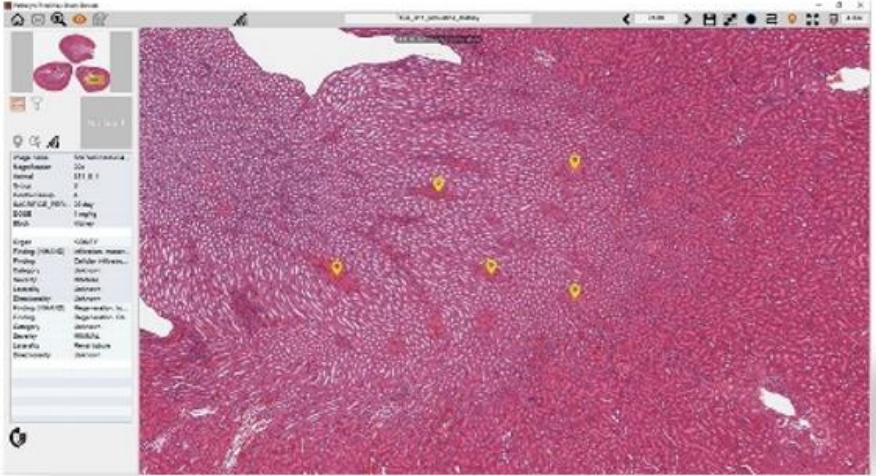




# Pathologie digitale



Rudmann D et al.  
Toxicol Pathol. 2021  
Jun;49(4):938-949





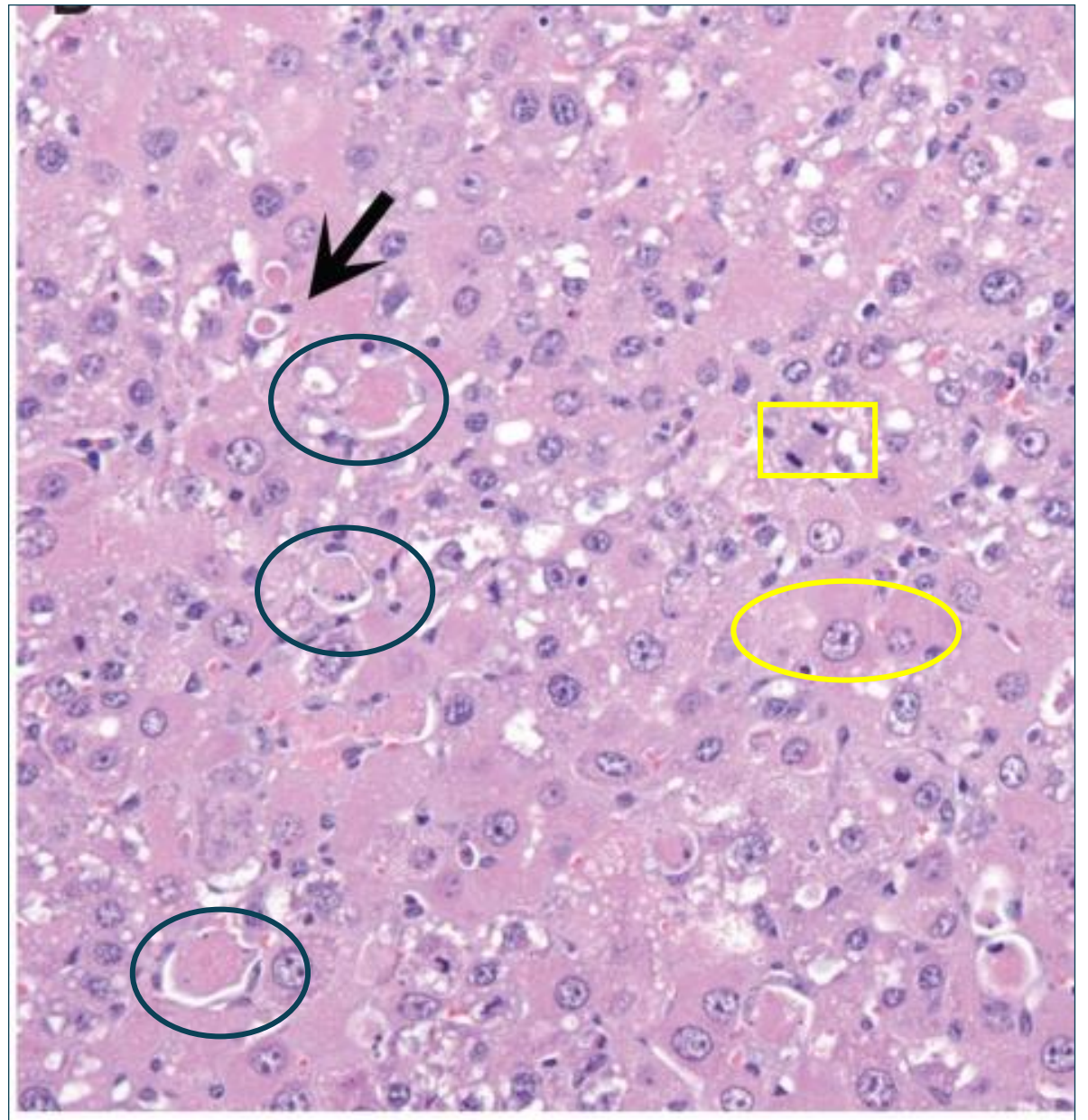
## Signes de toxicité, exemple du foie

Single cell necrosis

Hypertrophy

Mitoses

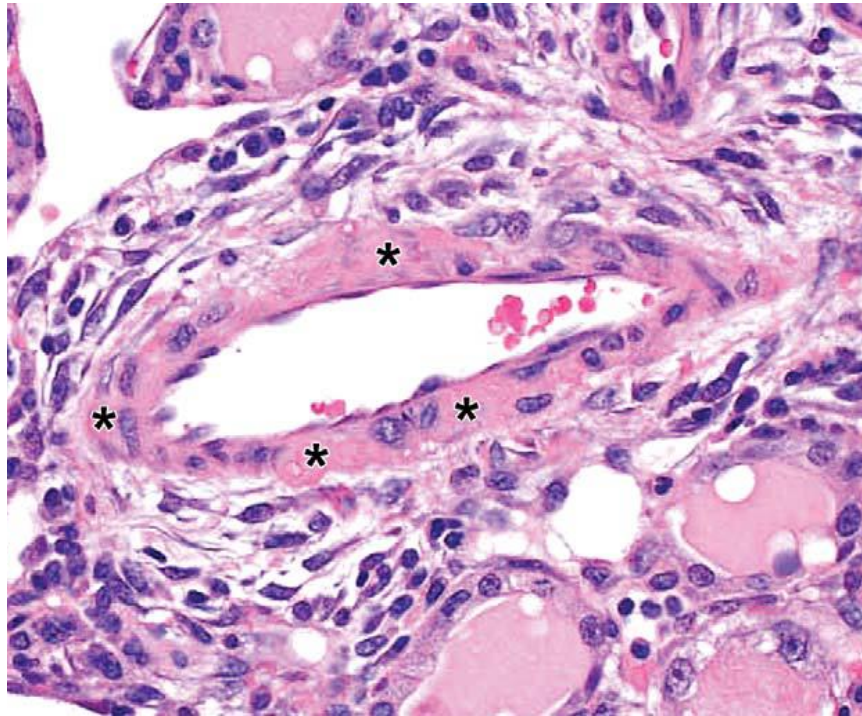
Inflammatory cell infiltration



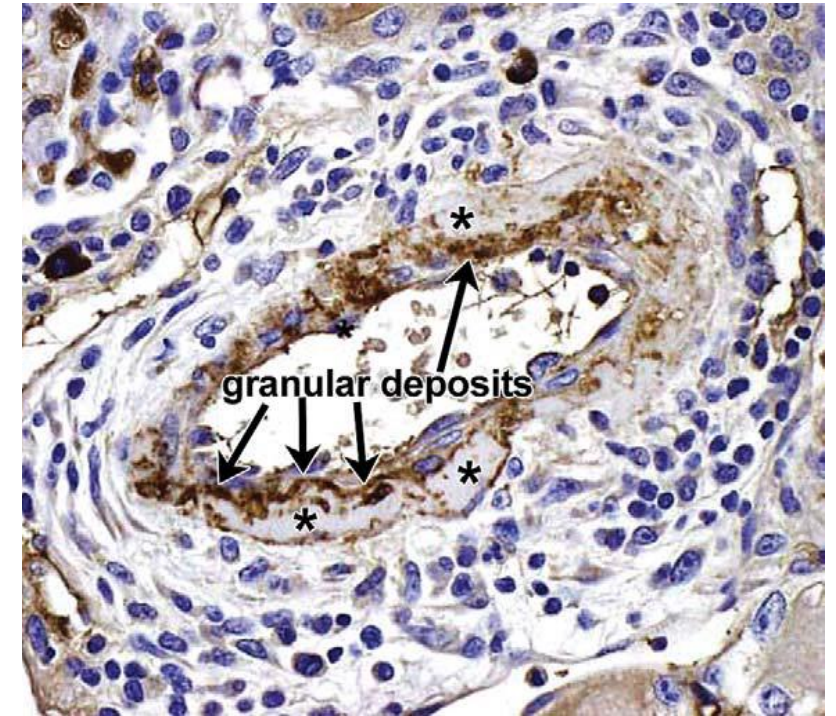
Burdick et al. Nucleic Acids Res. 2014 Apr;42(8):4882-91.



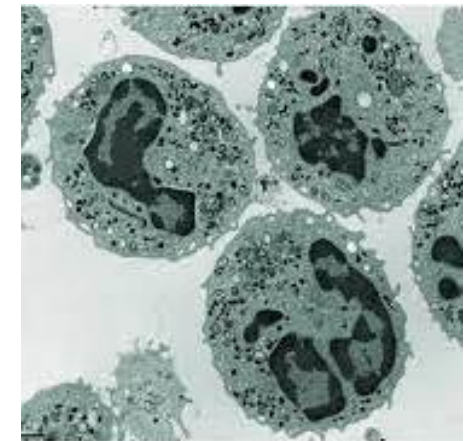
# Immunohistochimie



Drug-ADA-associated vascular/perivascular inflammation in kidney in a cynomolgus monkey. IHC staining for monkey IgM  
Rojko et al. Toxicol Pathol. 2014 Jun;42(4):725-64



# Microsc. électronique



# Le pathologiste de l'étude:

- Identifie/nomme/enregistre les modifications (findings) microscopiques
- Corrèle les findings micros avec la macro et le poids de l'organe
- Corrèle les findings ana-path avec les autres findings de l'étude

# Le pathologiste dans le CRO: son emploi de temps

- Travail au microscope → 50%
- Rédaction de rapport → 15%
- Échanges avec client / commentaires / peer review → 15%
- Autre travail lié aux études / recherche biblio / réunions → 10%
- Développement de techniques / groupes de travail / formation → 10%
- Management

# Le pathologiste dans le CRO:

- ✓ Expérience importante grâce à l'exposition à un grand nombre de molécules différentes, différentes espèces animales, findings pathologiques
- ✓ Vaste réseau de pathologistes
- ✓ Echanges rapides, notamment par le biais de la pathologie digitale

**Rôle essentiel du pathologiste du CRO  
dans l'identification du profile toxicologique des médicaments  
en collaboration avec le sponsor**



# Merci de votre attention



Pierluigi FANT

**DVM, DESV pathology, Diplomate ECVP - Principal Veterinary Pathologist**

Charles River Laboratories – Lyon

[pierluigi.fant@crl.com](mailto:pierluigi.fant@crl.com)