



Pathologiste vétérinaire dans l'industrie pharmaceutique

Présentation pour les étudiants vétérinaires

B. Gauthier, Novembre 2021



Avant de commencer...

Ancienne élève de l'ENVT

Poste actuel



Au programme

1. Développement d'un médicament
2. Le rôle, les rôles du pathologiste en R&D: réalité du terrain et exemples
3. Les évolutions / quel futur pour les pathologistes en R&D?

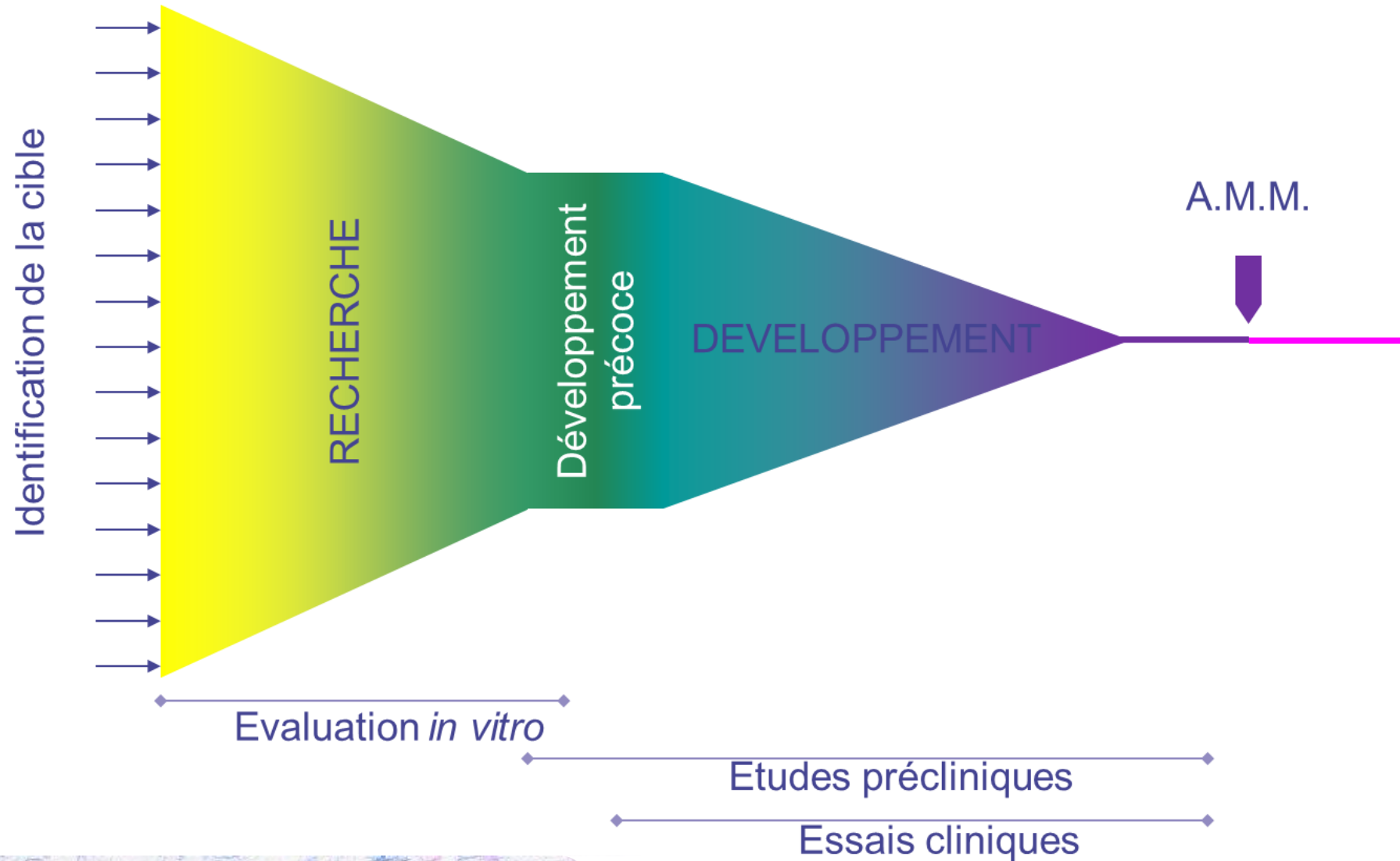


Au programme

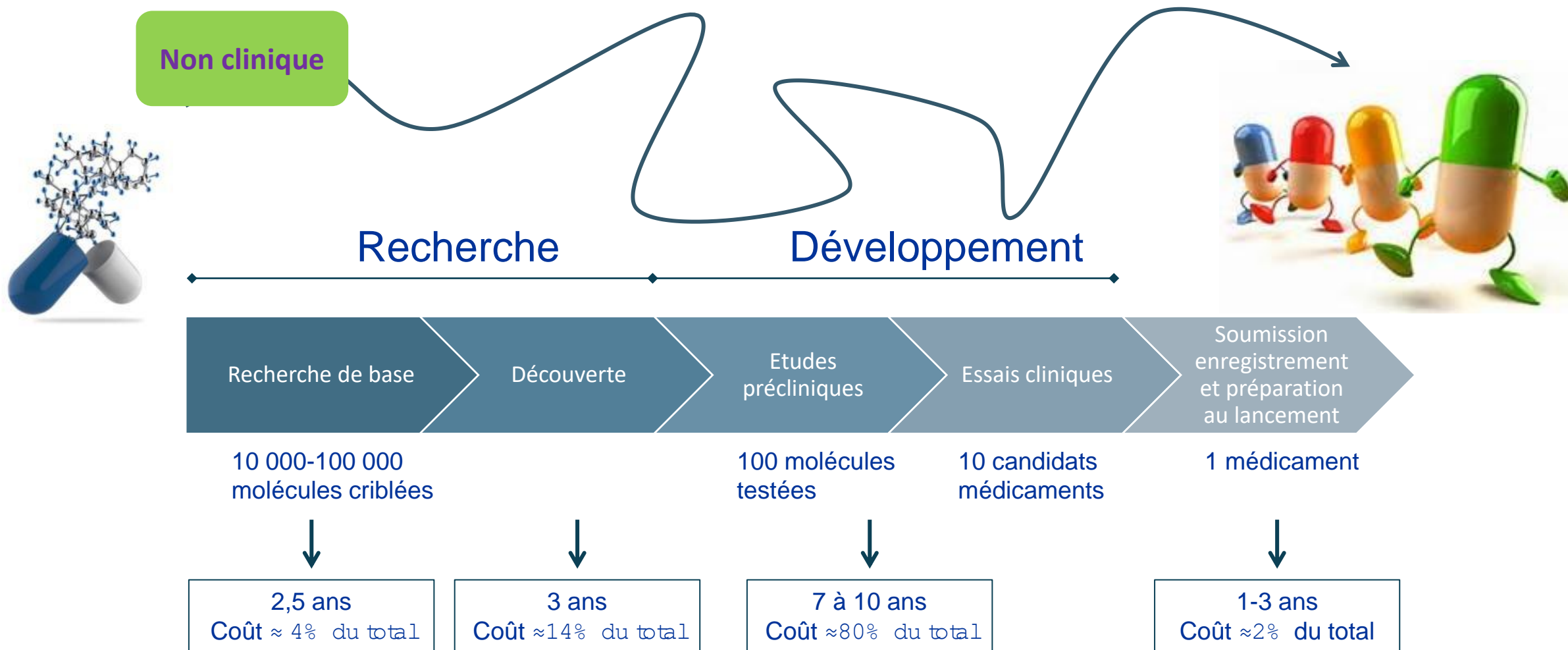
1. **Développement d'un médicament**
2. Le rôle, les rôles du pathologiste en R&D: réalité du terrain et exemples
3. Les évolutions / quel futur pour les pathologistes en R&D?



Développement d'un médicament



Développement d'un médicament



Au programme

1. Développement d'un médicament
2. **Le rôle, les rôles du pathologiste en R&D: réalité du terrain et exemples**
3. Les évolutions / quel futur pour les pathologistes en R&D?



Rôle du pathologiste dans le développement d'un médicament

Recherche / Discovery

- Hypothèse: identification d'une cible ('target discovery')
- Tester la/les hypothèses: évaluation de la cible ('target assessment')

- Aider à comprendre des maladies et confirmer la pertinence d'un modèle animal vis-à-vis de la maladie humaine (modèles spontanés / induits)
- Localisation et fonction d'une cible ('Tissue target profiling'): dans les tissus animaux et humains / rechercher des alertes potentielles
- Caractérisation modèles animaux
- Etudes de pharmacologie et PK/PD
- Premières études de toxicologie MTD ('Maximum Tolerated Dose')

Développement Préclinique

Evaluation de la sécurité (*'safety profiling'*)

- Etudes de toxicologie:
 - ✓ DRF ('Dose Range Finding')
 - ✓ Etudes mécanistiques
 - ✓ Etudes réglementaires
- Etablissement du profil toxicologique et évaluation du risque pour l'homme ('Risk assessment'): détermination de la NOAEL et 'safety margin', réversibilité des lésions, pertinence des effets, mécanisme d'action
- Biomarqueurs

Evaluation clinique

Premières études chez l'homme (*'First in Human'*)

- Etudes translationnelles sur un ou plusieurs tissus
- Biomarqueurs

+ Représentant non clinique dans les équipes projets
+ Rédaction de dossier réglementaire / réponses aux autorités

Study of the mechanisms of diseases, modes of action and toxicity of drugs for a predictive assessment of efficacy and safety

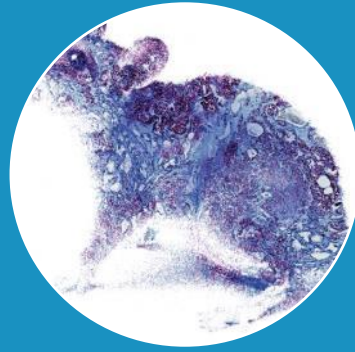


Mode of Action

Design animal experiments

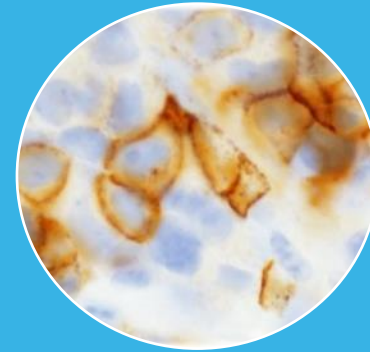
Develop biomarkers of efficacy

Transfer biomarker methods to clinical centers (predictive and efficacy biomarkers)



Animal models

Characterization of animal models for a better translation to human diseases

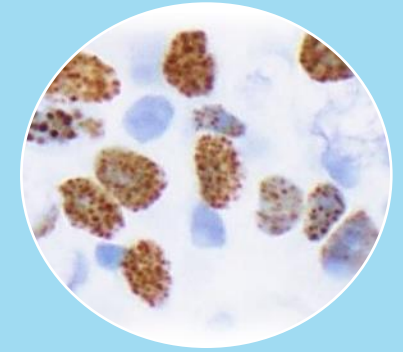


Targets of interest

Normal human tissues (potential toxicity)

Pathological human tissues (diseases of interest)

Animal models selection for efficacy and safety



Mechanisms of toxicity

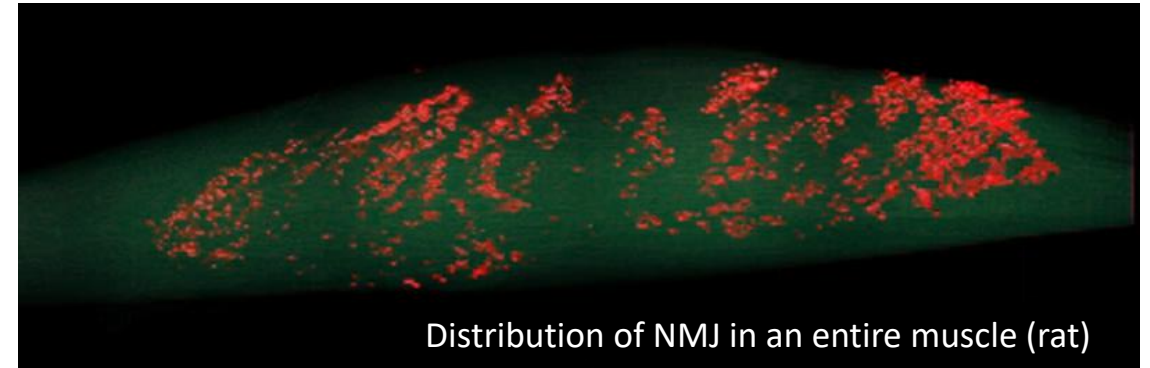
Investigate mechanisms of toxicity

Alert & de-risk safety issues

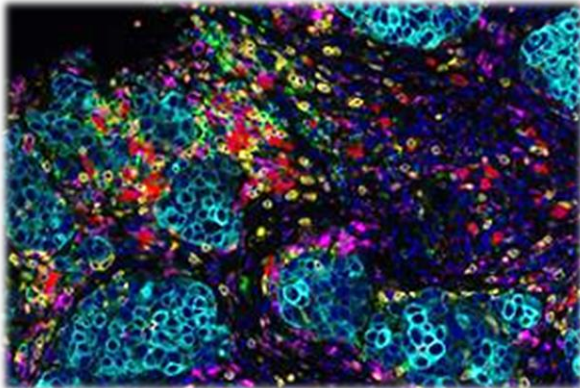
Elaborate strategies to monitor safety concern in human

Pathology: tissue collection & analyses

- ✓ Frozen & paraffin embedded tissues
- ✓ Light microscopy (μm),
- ✓ Electron microscopy (nm)
- ✓ Tissue mass spectrometry
- ✓ Confocal microscopy
- ✓ Light sheet microscopy (3D)



Distribution of NMJ in an entire muscle (rat)

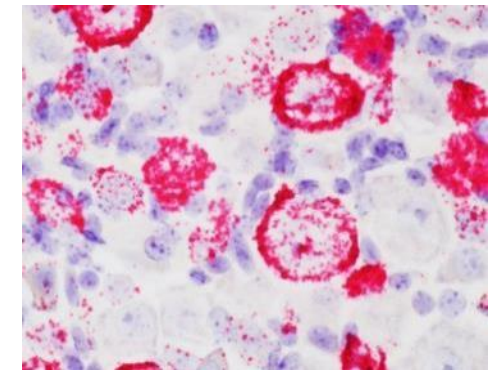


Multiplexing immunofluorescence

Immunohistochemistry & hybridization

- ✓ Enzymatic & immunofluorescence (multiplexing)
- ✓ Detection of variety of antigens in tissues
- ✓ Detection of (non-)phosphorylated proteins
- ✓ Analysis of protein degradation in tissues
- ✓ In situ hybridization: RNA scope

RNA scope : in situ hybridization



Other technologies

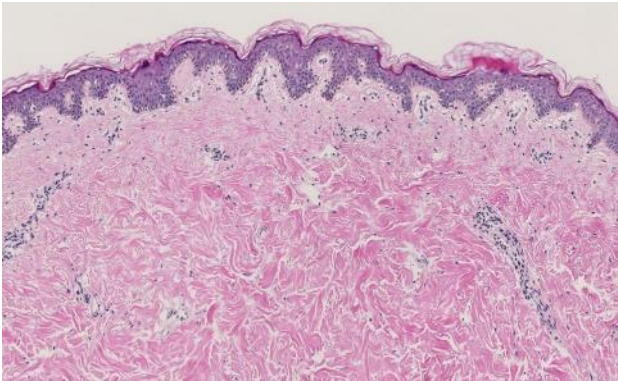
- ✓ Electrophysiology
- ✓ Transcriptomic
- ✓

Image analyses

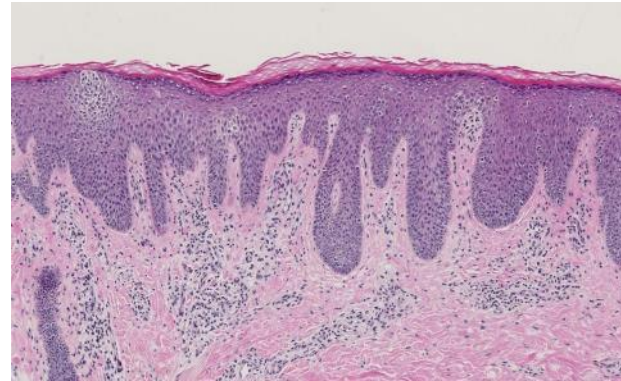
- ✓ Quantification of pathological changes
- ✓ Quantification of immunostaining
- ✓ Immuno-scoring in tumors

Quelques exemples en vrac...

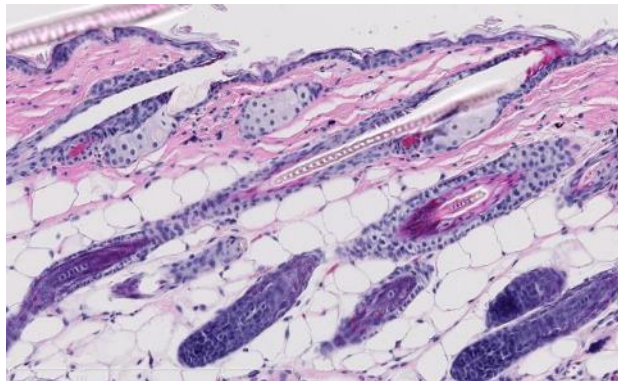
Participer à la compréhension de la dermatite atopique et à la mise en place d'un modèle animal



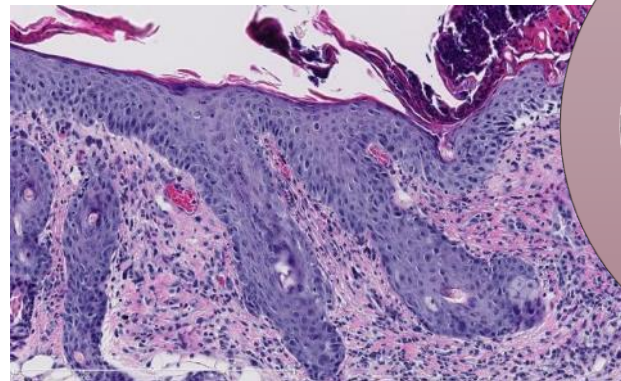
Non lesional skin of AD adult patient, HE, mag. x10



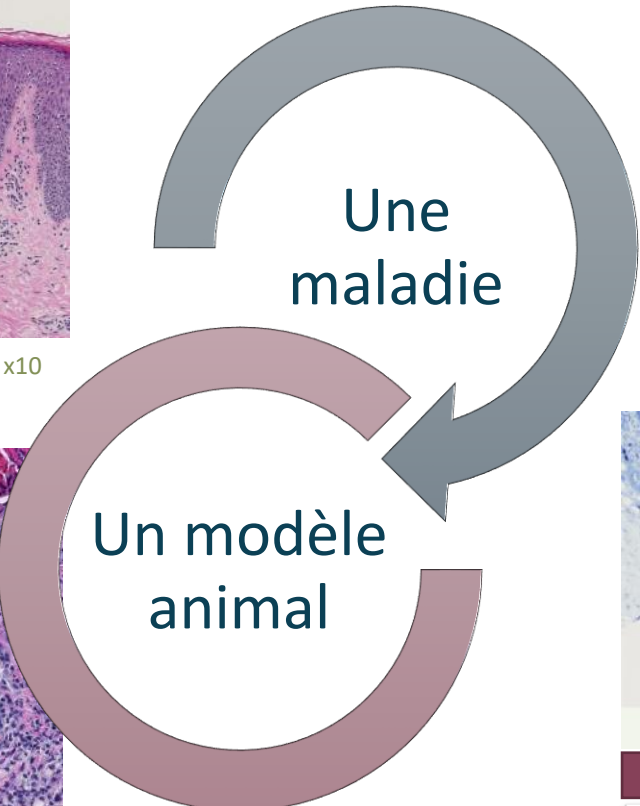
Lesional skin of an AD adult patient, HE, scan mag. x10



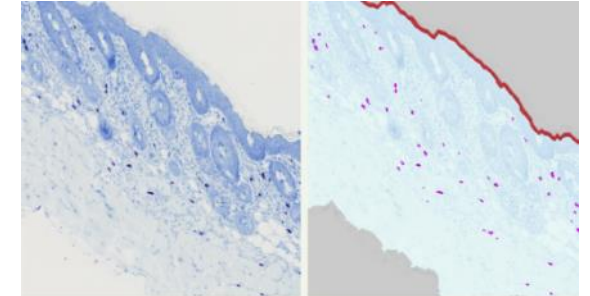
Souris BALB/c Naive: scan magnification x20



Avec Derp (dermatophagoides pteronyssinus, acariens de poussière): x20

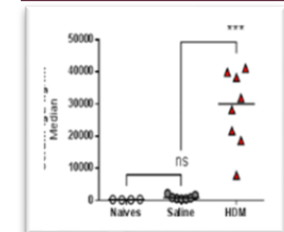


~ 10-20% des enfants

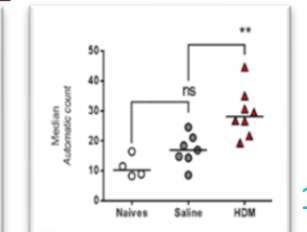


Mast Cells

Niveau d'IgE




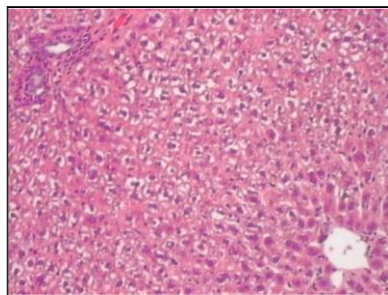
Mastocytes



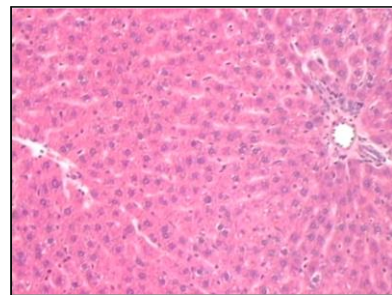
Quelques exemples en vrac...

Collaborer avec la recherche académique pour comprendre et 'derisquer' un effet tox

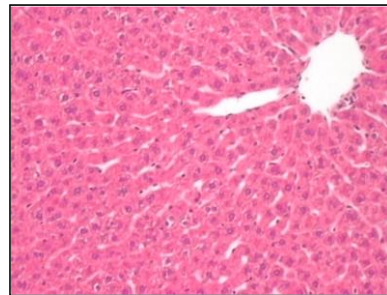
- Contexte: étude de tox pour une nouvelle molécule, augmentation du poids du foie
- Collaboration avec  **INRA**
 - ✓ Etudes exploratoires chez des souris transgéniques PPAR α
 - ✓ Induction enzymatique, biochimie, transcriptomique (ARN)
 - ✓ Histopathologie, microscopie électronique
 - ✓ Etudes *in vitro* sur des hépatocytes
- Confirmation du mécanisme d'action:
 - ✓ Hypertrophie/hyperplasie des hépatocytes liés à prolifération de péroxysomes
 - ✓ Mécanisme non retrouvé chez l'homme



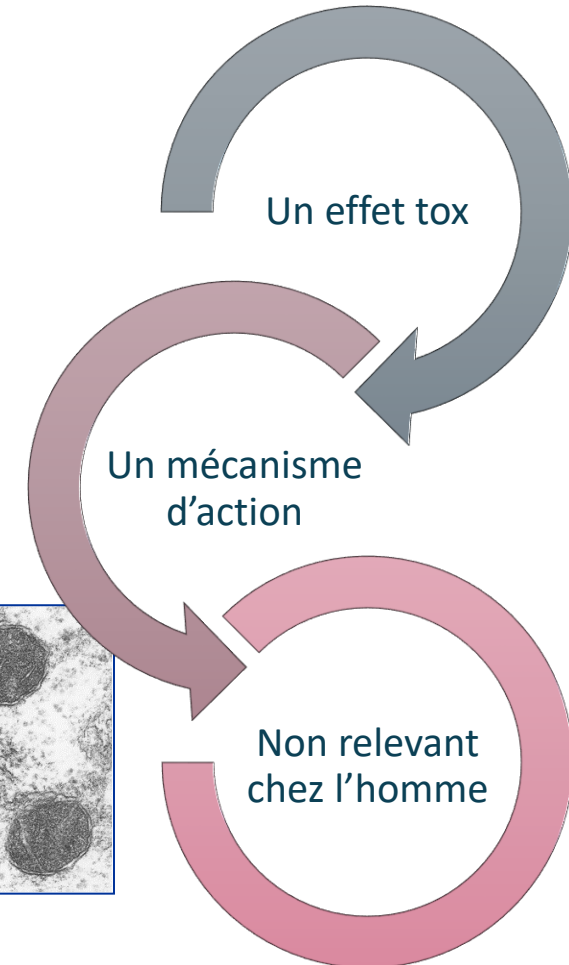
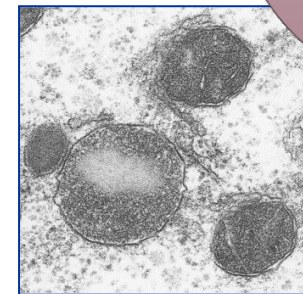
Vehicle (N.B. no fasting)



RXR agonist



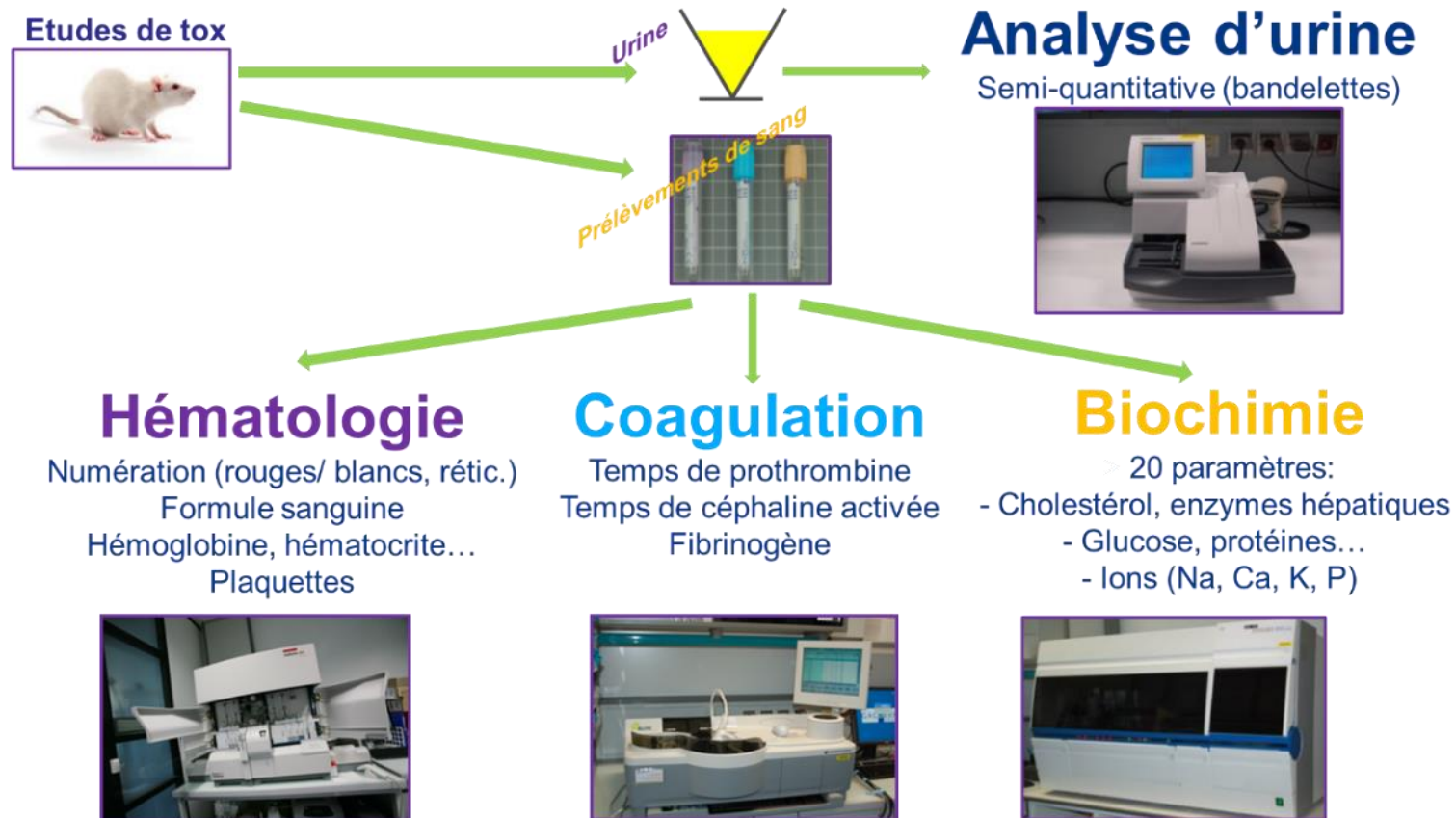
FENOFIBRATE



Quelques exemples en vrac...

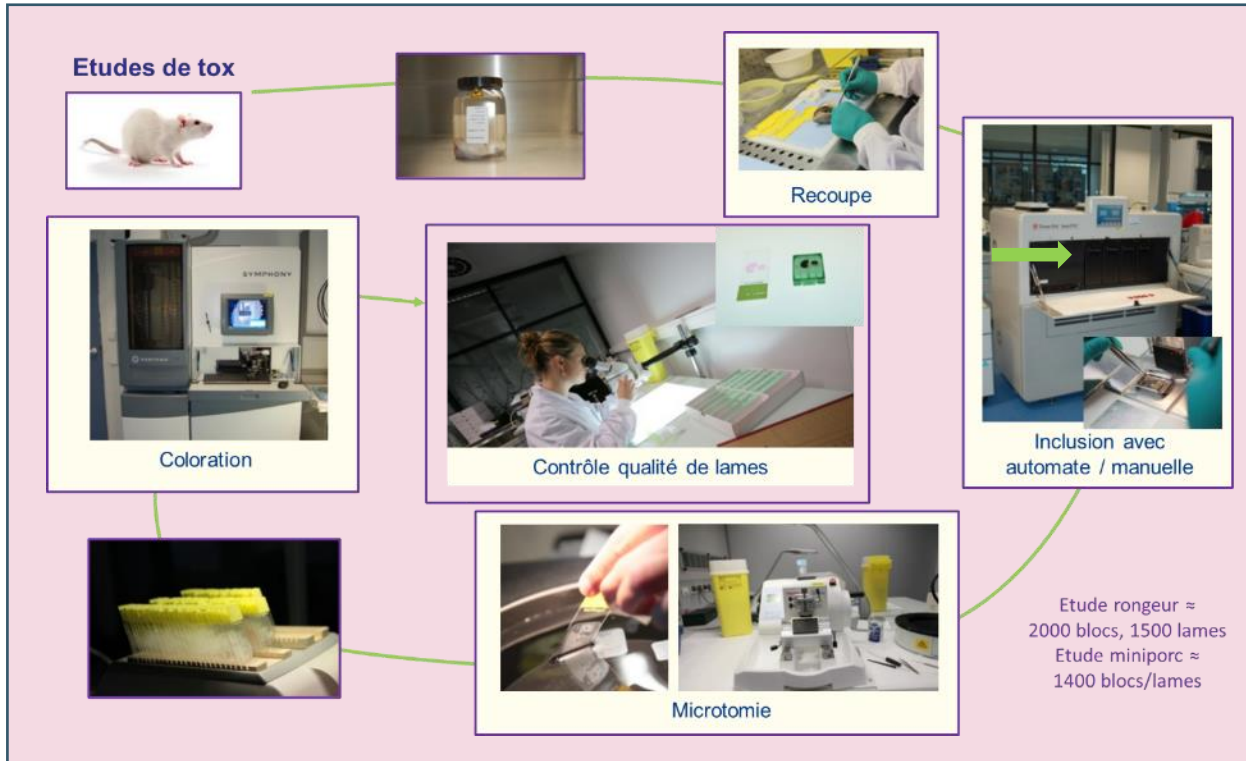
Interpréter des données de clinpath, les confronter aux observations microscopiques et communiquer avec le projet

(voir aussi présentation toxpath de Pierluigi)

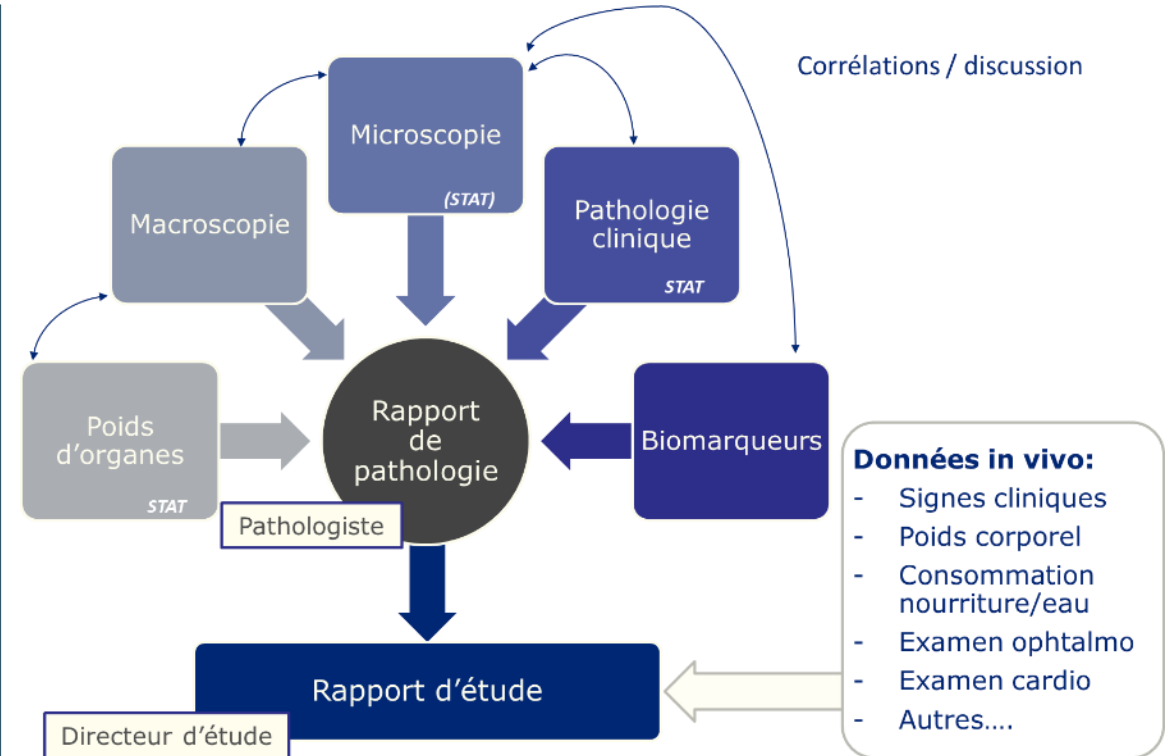


Quelques exemples en vrac...

Interpréter des données de clinpath, les confronter aux observations microscopiques et communiquer avec le projet



Interprétation / rédaction du rapport de pathologie



Pathologiste chez un CRO (‘Contract Research Organisation’)

- Plutôt des études réglementaires
- Focus sur la pathologie (macro, micro et clinpath)
- Des produits, des classes de produits très variés
- Relation avec les pathologistes des sponsors, peer-reviewers: un réseau puissant et beaucoup d’expérience
- Un grand nombre de lames et des cas intéressants: une expérience importante
- Peu d’implication dans le process de discovery (quoique... les choses changent)

Pathologiste en R&D dans l’industrie pharma, chimique ou agrochimique

- Plutôt les études de toxicologie les plus précoces exploratoire et réglementaire
- Moins de lecture, plutôt des peer reviews
- Possibilité d’être impliqué de la découverte jusqu’à la mise sur le marché
- Management, possibilité de travailler en projet, interaction avec d’autres disciplines
- En fonction de la taille / porte-folio de l’entreprise: variété des classes thérapeutique plus réduite
- Plus de travail administratif et de réunions, restructuration et changement de management

Au programme

- Tendance 'slasheur'!
- Pas de journée 'typique': dépend de:
 - La stratégie de la compagnie (part de sous-traitance)
 - Projets en cours

Par exemple:

<input type="checkbox"/> Lecture au microscope: -----	35%
<input type="checkbox"/> Recherche biblio (articles, internet...): -----	10%
<input type="checkbox"/> Rédaction de rapports, de présentations, d'articles et de réponses aux autorités: -----	20%
<input type="checkbox"/> Supervision d'autopsie et/ou travaux de mises au point labo: -----	15%
<input type="checkbox"/> Réunions Projet / Discussion de lames avec collègues: -----	20%

- Possibilité de télétravail



Au programme

1. Développement d'un médicament
2. Le rôle, les rôles du pathologiste en R&D: réalité du terrain et exemples
3. **Les évolutions / quel futur pour les pathologistes en R&D?**



Les évolutions à venir



Photo par PIXNIO

- Pénurie de pathologistes que ce soit en médecine humaine ou vétérinaire
- Intégration progressive des outils de pathologie numérique y compris l'intelligence artificielle et encore plus de biomarqueurs dans les études!

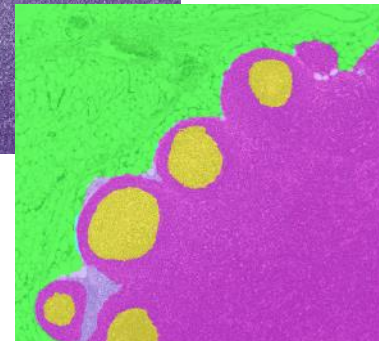
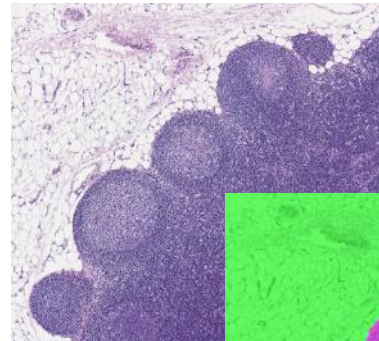
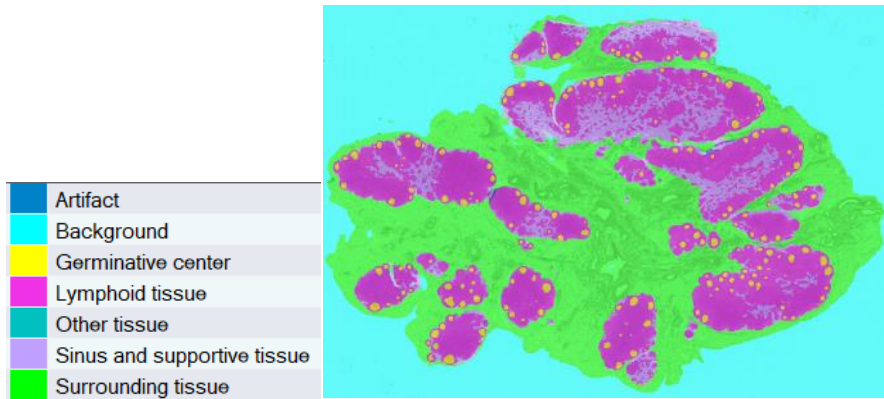


Pathologie numérique

- Place croissante:
 - ✓ Une réelle aide au diagnostic
 - ✓ En recherche mais aussi pour les études réglementaires
- Apport de l'intelligence artificielle:
 - ✓ Pour l'instant on travaille pour l'ordi (annotations...)
 - ✓ Mais ouvre de réelles perspectives



Tiré du documentaire « Un homme presque parfait » de Cécile Denjean (2011)



Toxicologic Pathology Forum

This is an opinion article submitted to the Toxicologic Pathology Forum and does not constitute an official position of the Society of Toxicologic Pathology or the journal Toxicologic Pathology. The views expressed in this article are those of the authors and do not necessarily represent the policies, positions, or opinions of their respective agencies and organizations. The Toxicologic Pathology Forum is designed to stimulate broad discussion of topics relevant to regulatory issues in Toxicologic Pathology. Readers of Toxicologic Pathology are encouraged to send their thoughts on these articles or ideas for new topics to: toxicologicpathologyforum@toxpath.org.

Toxicologic Pathology
1-8
© The Author(s) 2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journalsPermissions
DOI: 10.1177/1053426919867865
journals.sagepub.com/home/tpf
SAGE

Toxicologic Pathology Forum: Opinion on Integrating Innovative Digital Pathology Tools in the Regulatory Framework

Béatrice E. Gauthier¹, Frédéric Gervais², Gregory Hamm³, Donal O'Shea⁴, Alain Piton¹, and Vanessa L. Schumacher⁴

Original Article

The Application, Challenges, and Advancement Toward Regulatory Acceptance of Digital Toxicologic Pathology: Results of the 7th ESTP International Expert Workshop (September 20-21, 2019)

Vanessa L. Schumacher¹, Famke Aeffner², Erio Barale-Thomas³, Catherine Botteron⁴, Jonathan Carter⁵, Laëtitia Elies^{6,7}, Jeffery A. Engelhardt⁸, Pierluigi Fant⁹, Thomas Forest¹⁰, Peter Hall¹¹, Deon Hildebrand¹², Robert Klöpffleisch¹³, Thomas Lucotte¹⁴, Helke Marxfeld¹⁵, LuAnn McKinney¹⁶, Pierre Moulin¹⁷, Elizabeth Neyens¹⁸, Xavier Palazzi¹⁹, Alain Piton²⁰, Elena Riccardi²¹, Daniel R. Roth²², Serge Rousselle²³, Justin D. Vidal²⁴, and Bethany Williams^{25,26}

Toxicologic Pathology
2021, Vol. 44(4) 720-737
© The Author(s) 2020
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journalsPermissions
DOI: 10.1177/1053426920953844
journals.sagepub.com/home/tpf
SAGE



En conclusion

Vous avez envie de...

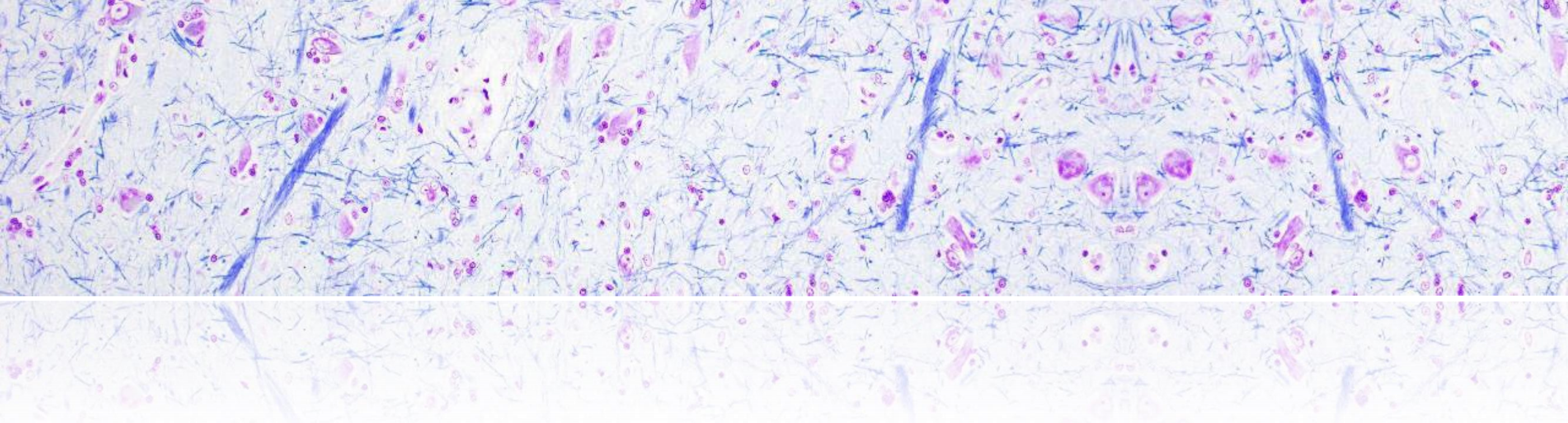
- Prendre à bras le corps des problèmes complexes au cœur de la biologie
- Faire partie d'équipes pluridisciplinaires: avec des formations différentes, des cœurs de métier variés et des perspectives originales
- Relever des défis scientifiques et technologiques
- Apprendre toujours et encore

Vous êtes...

- Capable de vous remettre en question
- Concentré mais ouvert

Vous aimez...

- Les belles images, les explosions de couleur
- Comprendre comment ça marche...ou du moins chercher ;-)



...We want YOU
for toxpath!

Merci de votre attention



B. Gauthier
Sanofi R&D, Montpellier
Beatrice.gauthier@sanofi.com