

Accélération de la mise au point de nouvelles thérapies contre l'infection pédiatrique au *Cryptosporidium*

Grand Challenges Explorations Session 18
Septembre 2016

NOTRE OPPORTUNITÉ

Il est de plus en plus évident que la diarrhée entraînée par l'infection aux espèces de *Cryptosporidium* (principalement *Cryptosporidium hominis* ou *C. parvum*) est un facteur majeur de la morbidité et de la mortalité due à la diarrhée des enfants dans les pays en voie de développement. Les données produites par l'étude entérique multisite mondiale (Global Enterics Multisite Study, GEMS)¹ et les études épidémiologiques de Mal-ED² confirment cette hypothèse. Ces données suggèrent que le *Cryptosporidium* pourrait être responsable d'une grande partie de tous les cas de diarrhée modérée à sévère chez les enfants âgés de moins de deux ans dans ces régions. Il n'existe actuellement aucun vaccin et le seul médicament approuvé pour le traitement de la diarrhée causée par l'infection au *Cryptosporidium* est le nitazoxanide (NTZ). Il est important de noter que l'efficacité du NTZ chez les sujets les plus menacés par la morbidité et la mortalité associées au *Cryptosporidium* et à la diarrhée (enfants mal nourris ou immunodéprimés) semble modeste. Les outils actuels d'investigation de la biologie du *Cryptosporidium* et la préparation de nouvelles interventions sont insuffisants. Pour pouvoir progresser dans la lutte contre la charge de la diarrhée causée par les cryptosporidies chez les enfants dans le monde en développement, il faut disposer d'outils plus avancés.

LE DÉFI

En raison d'un manque historique de financement pour la recherche fondamentale et appliquée du *Cryptosporidium*, surtout pour la maladie pédiatrique, les connaissances disponibles et outils de recherche dans ce domaine sont en retard par rapport à beaucoup d'autres. Actuellement, les méthodes de culture en laboratoire en sont à leurs débuts et ne sont pas encore bien établies, il n'existe aucune méthode de cryopréservation des parasites, et les outils de manipulation du génome du parasite sont très limités et n'ont été décrits que très récemment. En raison de ces contraintes, l'accès à des souches de recherche bien caractérisées reste limité et il a été difficile ou impossible d'envisager des campagnes de sélection de médicaments à grande échelle. À ces difficultés techniques s'ajoute le manque de cibles médicamenteuses bien validées ainsi qu'une compréhension insuffisante de la pharmacologie optimale pour traiter cette infection. Des progrès significatifs ont été réalisés au cours de ces deux dernières années, mais il reste matière à amélioration en ce qui concerne l'arsenal général d'outils et de techniques permettant un programme solide de découverte et de mise au point de nouveaux traitements médicamenteux pour la cryptosporidiose pédiatrique.

Par ailleurs, au fur et à mesure de l'apparition de nouvelles substances thérapeutiques, on constate que certaines questions restent à régler : comment assurer l'efficacité et l'innocuité maximales de ces agents chez notre population cible, à savoir les enfants âgés de moins de deux ans probablement également atteints d'une dysfonction entérique en raison d'une exposition répétée à des agents pathogènes diarrhéiques, et souffrant d'une mauvaise nutrition. L'innocuité

et l'efficacité des substances thérapeutiques doivent tenir compte de ces facteurs supplémentaires. Il faut également disposer de méthodes d'évaluation de leur incidence sur le métabolisme des médicaments, la pharmacologie et l'efficacité avant leur utilisation clinique.

Ce que nous recherchons :

Cette sollicitation recherche de nouveaux outils et technologies qui pourraient potentiellement i) surmonter les obstacles techniques aux travaux sur le *Cryptosporidium* qui ont historiquement entravé les progrès et ii) améliorer notre capacité de mettre au point et d'appliquer des composés actifs à des thérapies efficaces pour le traitement de la cryptosporidiose pédiatrique. L'objectif de cette sollicitation est de mettre au point des approches largement applicables pour accélérer la mise au point d'interventions thérapeutiques, plutôt que d'appuyer la mise au point d'interventions particulières.

Voici quelques-uns des nombreux exemples possibles que nous pourrions envisager de financer :

- la mise au point de nouvelles approches à débit moyen à élevé de dépistage ciblant différents stades de la vie du parasite ou récapitulant les aspects de l'environnement réaliste *in vivo* du parasite (p. ex., « gut-on-a-chip » [intestin sur puce] ou autres technologies similaires) ;
- les nouvelles méthodes d'identification et de validation des cibles médicamenteuses dans le *Cryptosporidium*, ainsi que les méthodes d'interrogation des cibles validées dans le cadre d'essais phénotypiques de la cellule tout entière (p. ex., essais de gènes rapporteurs ciblés) ;
- les nouvelles méthodes de manipulation génétique du génome du *Cryptosporidium*, en particulier celles permettant de réguler l'expression génique ;
- les approches systématiques pour explorer les possibilités de thérapies en fonction de l'hôte, sur la base d'une compréhension rationnelle du métabolisme du parasite et des interactions hôte/parasite ;
- la validation de petits modèles animaux pour la maladie plus adaptables que ceux du veau ou du porcelet gnotobiotique, mais reproduisant l'infection et la maladie chez l'homme (particulièrement utile si immunodéprimé et/ou accepte l'infection au *C. hominis*) ;
- l'évaluation de biomarqueurs susceptibles de surveiller l'efficacité clinique du médicament, surtout en ce qui concerne l'élimination du parasite ;
- les modèles précliniques *in vitro*, *in vivo* ou *in silico* pour évaluer les rôles joués par les co-infections, le microbiome et la dysfonction intestinale dans l'efficacité des médicaments ;
- les nouvelles méthodes d'établissement de relations PK/PD pour les médicaments anti *Cryptosporidium* dans le contexte du site intestinal d'infection par l'agent pathogène et de la pathologie de la maladie.

Nous n'envisagerons pas de financer :

- les propositions axées sur la recherche scientifique fondamentale en biologie parasitaire ;
- les études épidémiologiques visant à mieux définir la charge de l'infection au *Cryptosporidium* ;
- la mise au point de vaccins contre le *Cryptosporidium* ou d'autres approches de prévention, y compris une amélioration de l'assainissement ou des interventions environnementales ;
- la mise au point de diagnostics du *Cryptosporidium* sur les lieux des soins ;

- la mise au point d'interventions thérapeutiques particulières, y compris de petites molécules, de prébiotiques, de probiotiques, d'« aliments fonctionnels », ou d'autres interventions sur le microbiome ;
- les propositions faisant appel à des essais cliniques sur des volontaires ou des patients humains ;
- les idées ou approches qui ne sont pas nouvelles et innovantes, mais plutôt des applications de méthodes ou approches bien établies.

¹ Kotloff, KL et al., « Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multisite Study, GEMS): a prospective, case-control Study. » [Charge et étiologie des maladies diarrhéales chez les nourrissons et les jeunes enfants dans les pays en voie de développement (étude entérique multisite mondiale, GEMS) : étude prospective de cas-témoins] Lancet 20 juillet 2013 ; 382 (9888): 209-22

² Platts-Mills, JA, et al., « Pathogen-specific burdens of community diarrhea in developing countries: a multisite birth cohort study (MAL-ED) » [Charges spécifiques par pathogène de la diarrhée dans les communautés des pays en voie de développement : étude multisite de cohortes de naissances (MAL-ED)] Lancet Global Health 3 septembre 2015 (9):e564-75.