

DNV3837

Un nouveau traitement parentéral contre les infections à C. difficile sévères

Lien vers le replay audio en anglais : <https://www.voiceamerica.com/episode/123484/a-new-parenteral-treatment-for-a-severe-c-difficile-infection>

Une interview réalisée par Nancy C. Caralla, fondatrice et Directrice de la C. diff Foundation

Yannick Plétan, Directeur médical DEINOVE et membre du Conseil d'administration

Georges Gaudriault, Directeur scientifique de DEINOVE

Présentation de DEINOVE

YP Deinove est une société dont le modèle hybride repose sur le développement de composés d'origine naturelle pour les industries pharmaceutiques et cosmétiques. DEINOVE a construit son expertise à partir de la maîtrise de *Deinococcus*, l'une des plus anciennes et des plus résistantes bactéries sur Terre. A partir de ça, DEINOVE s'est engagé dans l'exploration du monde bactérien. Un très grand nombre de bactéries sont encore inconnues aujourd'hui et Deinove cartographie et valorise ces territoires inexplorés.

Présentation des activités pharmaceutiques de DEINOVE

GG : La plupart des antibiotiques aujourd'hui utilisés sont des composés issus de molécules naturelles produites par des bactéries.

Dans le traitement du C.diff, deux traitements sont approuvés, dont la Vancomycine, issue d'une bactérie, *Streptomyces orientalis*, découverte par le Dr Kornfield en 1952.

Il est important de comprendre qu'une grande part des médicaments que nous utilisons aujourd'hui sont simplement des armes que les bactéries utilisent pour lutter entre elles.

Considérant qu'un très grand nombre de bactéries n'ont pas étudiées jusqu'ici, nous pensons qu'il y a un grand nombre de composés naturels encore à découvrir en explorant cette biodiversité.

C'est ce que fait DEINOVE en utilisant une approche nouvelle pour explorer la diversité bactérienne.

La plupart des projets de DEINOVE sont aujourd'hui en phase Discovery avec l'objectif d'adresser le challenge de l'antibiorésistance mais en même temps nous développons certains produits en phase clinique, dont celui dont nous parlons aujourd'hui.

Pourquoi Deinove a acquis Morphochem

GG : quand Deinove a commencé à travailler dans les antibiotiques (4 ans), l'un des objectifs du board était de développer des activités à LT mais aussi d'acquérir des programmes en phase clinique. Morphochem ont développé un composé très original pour les ICD et on les a achetés pour acquérir leur programme DNV3837. Leur composé est un hybride de 2 composés connus oxazolidinone et quinolone.

Pouvez-vous présenter la stratégie de DEINOVE dans la c.diff communauté

GG : en tant que petite société, on ne cherche pas à révolutionner le domaine. Mais on a été intéressé par le composé de Morphochem car il a une approche très inhabituelle. Il n'a pas d'overlap avec les médicaments existants et il a des spécificités qui peuvent permettre d'adresser des besoins médicaux non satisfaits.

Il adresse un marché de niche, ce qui nous semblait adapté à la taille de Deinove, le développement était accessible pour nous.

Quels sont les prochains développements de Deinove dans le champ des antimicrobiens ?

Développer de nouveaux antibiotiques contre les infections bactériennes est une tâche sans fin car les bactéries trouveront toujours un moyen d'échapper à nos antibiotiques. Toujours. A chaque fois qu'on a affirmé que ça n'arriverait jamais, c'est arrivé.

Ce que nous devons faire maintenant, au lieu de dire « je vais trouver la solution ultime (the magic bullet) », nous devrions trouver le moyen de créer une armée, d'avoir plusieurs dizaines de traitements différents. En faisant ça, si l'un tombe, l'autre demeure.

Et c'est exactement ce que nous sommes en train de faire à Deinove. Nous voulons développer un moteur de découverte qui va générer de nouveaux antibiotiques chaque année avec l'objectif d'apporter ces nouveaux antibiotiques sur le marché

Ce n'est pas un one shot, c'est un effort continu pour trouver une voie pour dépasser l'antibiorésistance

Pouvez-vous expliquer ce qu'est une ICD ?

YP : Icd est une infection gastro-intestinale sévère avec des diarrhées, fièvre et des symptômes gastro-intestinaux importants causée par une bactérie gram positive anaérobie Clostridium difficile. Elle est normalement présente dans l'intestin humain mais devient pathogène quand l'organisme est exposé à un traitement antibiotique par exemple qui perturbe la flore normale ou au cours d'une hospitalisation LT où les patients sont exposés à des spores de C.diff ou pour des raisons individuelles comme un déficit immunitaire, un âge avancé ou des co-morbidités. En général c'est une combinaison de ces différents facteurs.

Elle est plus fréquente à l'hôpital mais peut survenir aussi à domicile

Pouvez-vous expliquer les différents niveaux de sévérité de l'ICD

YP : Parfois l'infection peut rester asymptomatique et la limite entre une colonisation normale et un début d'infection n'est pas facile à identifier. Mais en général une ICD démarre avec des épisodes symptomatiques relativement légers mais récurrents qui ont tendance à se résorber rapidement. Mais quand la récurrence augmente, que la récupération est incomplète, alors on a des situations plus sévères qui requièrent des traitements plus agressifs. Ca dépend aussi bien sûr des spécificités du patient. Certaines souches de c.diff sont plus virulentes ou plus toxiques (relâchent plus de toxines en quantité et en qualité). Et ça peut aussi expliquer la sévérité de l'infection. Et c'est pourquoi nous devons couper le cercle vicieux de la récurrence. C'est essentiel et ça demande dans doute à la fois un traitement actif et un certain nombre de mesures préventives pour éviter les réinfections.

Pouvez-vous expliquer quels sont les standards actuels de traitement ?

GG : il existe des guidelines pour aider les praticiens à traiter ces infections. Les guidelines récents (2018) recommandent deux types de médicaments, Vancomycine et Fidaxomicine. Ces deux traitements ont démontré leur efficacité pour le traitement des ICD. Il y avait un autre traitement avant ça, le metronidazole, qui pouvait être donné à la fois en voie orale et parentérale. Ce traitement n'est plus recommandé, principalement parce que son efficacité est moindre que Vancomycine et Fidaxomicine.

Ces deux drogues sont effectivement efficaces mais dans la plupart des cas, ce sont des traitements oraux. Ils sont donnés sous forme de pilules ingérées par le patient. Elles sont faciles à administrer et efficaces, à condition qu'elles puissent aller de la bouche jusqu'au tractus gastro-intestinal. Particulièrement chez des patients en mauvaise santé, les mouvements péristaltiques du tractus GI ne sont pas très effectifs, c'est un long chemin entre l'ingestion et l'arrivée sur le site d'infection.

A notre connaissance, il n'y a pas de développement de traitement par voie parentérale (injecté par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée et envahit le corps). La voie orale est une action volontaire tandis que la voie parentérale est contrôlée par le clinicien. En fonction de l'état du patient, le traitement n'atteindra pas sa cible de la même manière en fonction du mode d'administration.

Pouvez-vous expliquer les avantages et inconvénients du traitement par voie orale dans les ICD ?

YP : l'avantage c'est que c'est un traitement facile (comprimé), facile à administrer à domicile, et c'est assez logique d'utiliser un traitement qui reste dans le tube digestif.

L'inconvénient, c'est qu'il n'est pas du tout possible d'administrer ces traitements dans les formes très sévères, par exemple en réanimation (personnes sous respirateur ou équivalents).

Même quand ce n'est pas impossible, c'est un traitement plus incertain, par exemple, s'il y a des vomissements ou des diarrhées. Le traitement ne reste pas suffisamment longtemps dans l'intestin pour éradiquer la bactérie sur le site d'infection. Dans ce cas, il est nécessaire d'avoir recours à un traitement qui garantit que la dose complète est administrée et que la dose atteint sa cible.

Pouvez-vous expliquer quel est le besoin médical non adressé dans les ICD ?

YP : Comme expliqué, il n'y a pas de guideline pour un traitement en voie parentérale et donc il y a un besoin pour un médicament de ce type. Il faut que ce traitement par injection soit relativement simple à administrer avec des durées d'injection assez courtes pour que les patients et les soignants soient incités à l'utiliser.

Un traitement parentéral serait aussi un moyen de briser le cercle vicieux de la récurrence.

GG : L'objectif de notre médicament n'est pas de devenir un substitut à Vancomycine et Fidaxomicine. C'est vraiment de développer un produit qui adresse un certain type spécifique de patients : difficultés à avaler, difficulté à digérer rapidement, une population qui n'est actuellement pas traitée efficacement par les traitements oraux disponibles.

Pouvez-vous expliquer en quoi le traitement expérimental DNV3837 par IV actuellement en clinique peut répondre aux besoins médicaux non satisfaits ?

YP : parlons d'abord de sa formulation : nous pensons que la forme injectable est beaucoup mieux adaptée à un certain nombre de situations pathologiques, que le patient soit hospitalisé ou à domicile. Et nous sommes conscients qu'un traitement par IV doit être adapté pour une administration à l'hôpital et aussi à domicile, donc il doit avoir une durée d'injection relativement courte.

Nous avons décidé d'injecter les patients sur une durée de 6 h. Ça peut sembler long mais en fait pas vraiment, car c'est très compatible avec le fait d'avoir d'autres activités dans la journée et il peut aussi être administré à plusieurs moments de la journée, compatible avec une autre activité à côté.

Autre point important, il ne provoque aucun type de réaction allergique et il ne requière donc pas la présence constante d'un médecin. Il peut être mis en place, retiré 6h plus tard, sans surveillance particulière.

Egalement, il n'y a pas de dépendance au degré de sévérité de vomissements ou de diarrhée, il n'y a donc pas de risque qu'une partie de la dose n'atteigne pas sa cible. Ce que nous savons de la pharmacocinétique du médicament c'est

que la dose du composé actif est présente dans le tractus GI dans sa quasi totalité et juste quelques minutes après l'injection.

Pour le moment, nous n'avons connaissance d'aucune résistance sur ce traitement. Il y a une probabilité beaucoup plus faible que la bactérie devienne résistante et c'est un facteur très important pour l'avenir du patient, du fait du cercle vicieux de réinfection qu'on a mentionné plus tôt.

Pourriez-vous présenter le traitement DNV3837 ?

GG : premièrement, rappeler que DNV3837 est une prodrogue. Durant le processus de découverte d'une drogue, ce qu'on a fait c'est qu'on a optimisé un composé pour une cible, ici C. diff. On développe un composé et on cherche à l'améliorer jusqu'à ce qu'on ait quelque chose de vraiment puissant. Après 2 ans de développement, on a obtenu un composé très puissant contre C.diff. il est aussi puissant que Fidaxomicine et plus puissant que Vancomycine.

Mais quand vous achevez ce processus, la plupart du temps vous avez un composé qui est difficile à administrer au patient car il a des propriétés physiques et chimiques qui sont idéales pour la cible mais pas pour la santé du patient. Dans notre cas, notre objectif était d'administrer ce traitement par IV. Il ne fallait pas que le traitement, quand il passe dans le sang, puisse précipiter et bloquer la circulation sanguine. Il fallait un produit très soluble.

Le composé actif, DNV3681 a été transformé en une variante phosphorylatée qui est donc DNV3837, qui est administrée en solution aqueuse, préparée à partir d'une poudre et injectée dans une solution saline.

Et comment ça marche ?

GG : Quand vous avez administré la drogue, vous avez un composé très soluble mais pas le composé actif. Vous devez alors passer de la prodrogue au composé actif par déphosphorylation. C'est ce qui se passe dans la circulation sanguine. Le composé rencontre certaines enzymes phosphatases qui vont transformer la prodrogue et libérer le composé actif. Une fois qu'il est libéré, la molécule attaque la bactérie.

D'un point de vue pharmacologique, comment agit DNV3681 ?

Le composé circule dans le sang. Cette molécule est très intéressante pour différentes raisons.

1- la molécule est très active, très puissante contre C.diff.

2 elle est composée de 2 molécules antibiotiques liées entre elles. Quand cette molécule entre dans la bactérie, elle l'attaque de 2 manières différentes. Si la bactérie veut échapper à cette attaque, elle doit développer deux mécanismes de résistance en même temps. La probabilité d'avoir 2 phénomènes de résistance en même temps dans la même bactérie est très basse. Aujourd'hui, nos recherches ont montré que nous n'avons tout simplement pas été en mesure d'isoler une résistance pour cette molécule. Ca ne veut pas dire que ca

n'existera pas dans la nature car, par expérience, ce qui est vrai en laboratoire n'est pas vrai en clinique, mais ça signifie simplement que la probabilité d'échapper à ce traitement est très basse.

3- cette molécule a un spectre très étroit. Elle marche très bien sur *C.difficile* mais n'a pas beaucoup d'impact sur la diversité du microbiote. C'est une bonne chose et c'est ce qu'on recherche. On veut traiter l'infection sans ajouter une autre dysbiose majeure dans le microbiote.

Nous pensons et cela a été démontré en Phase I, que cette molécule a un effet minime sur le microbiote intestinal.

4- une fois que la drogue a été libérée dans le plasma sanguin, elle doit atteindre le tractus gastrointestinal où se situe l'infection. Cette molécule est aussi inhabituelle pour ça. C'est un composé transporté très efficacement du plasma dans la lumière gastrointestinale. La conséquence c'est que, après la conversion de la prodrogue en composé actif, ce composé actif est exporté très efficacement du plasma vers le tractus gastrointestinal où il s'accumule. Et on obtient une concentration très forte dans la lumière gastrointestinale, là où il est nécessaire et on est très très au-dessus de la MIC habituelle pour ce pathogène.

En conclusion, vous avez un composé qui est très efficacement transformé en composé actif lequel est très efficacement transporté sur le site de l'infection.

Pourriez-vous expliquer comment ce traitement adresse l'infection et en quoi il est plus sûr ?

YP : les deux points importants ce sont :

- La forte concentration du composé dans le tractus gastrointestinal, là où on en a besoin
- Le spectre étroit qui fait que le composé agit presque exclusivement sur *C. diff*

Les conséquences c'est qu'il n'agit quasiment pas sur le microbiote sain. On connaît aujourd'hui l'importance du microbiote intestinal non seulement pour l'équilibre du système digestif mais aussi pour l'équilibre global du corps. Non seulement il tend à réduire la récurrence des ICD mais aussi il n'est pas facteur d'autres infections induites.

On sait aussi qu'il persiste dans le tractus assez longtemps après l'arrêt de l'injection pour continuer à agir efficacement et qu'il est récuré. Aux doses recommandées il n'y a pas d'allergie. Et il n'y a pas de résistance, ce qui est un facteur important car la résistance augmente le besoin de recourir à d'autres antibiotiques lesquels vont alimenter l'apparition de nouvelles résistances et le développement des ICD.

Il répond à toutes ces conditions que nous considérons importantes pour la

maladie et une approche plus sécurisée du traitement des ICD.

Pourriez-vous résumer les caractéristiques du DNV3837 ?

GG : Nous pensons que c'est un composé très puissant contre C.difficile, l'avantage majeur est qu'il est très différencié, il permet de traiter des patients qui ont du mal à avaler. Il es administré par IV, converti en un composé très puissant, transporté depuis le plasma au travers de la barrière intestinale et atteint la lumière gastrointestinale où il accumulé et où sa concentration augmente pour traiter l'infection. De plus, il a un impacté très limité sur le microbiote et n'empire pas la dysbiose du patient.

Pouvez-vous nous dire pourquoi vous pensez que le DNV3837 peut sauver des vies ?

- 1- il peut adresser les cas le plus sévères, les patients qui sont en réanimation
 - 2- il devrait réduire la récurrence
 - 3- il pourrait aussi réduire la résistance antibiotique
- Ce sont 3 raisons clés.

Je dois quand même dire que ceci est une promesse. Pour le moment, le médicament en est en Phase II. Il n'y a bien sûr pas de garantie que le médicament sera enregistré et commercialisé. Donc nous sommes dans un moment crucial du développement et nous devons être en mesure de terminer cet essai. Comme vous le savez, en ce moment, avec le confinement, beaucoup de choses sont arrêtées, notamment les recrutements en essais cliniques. Donc je voudrais en profiter pour lancer un appel à nos auditeurs, si certains sont intéressés pour rejoindre cet essai.