

Pourquoi c'est difficile de fabriquer un médicament contre la maladie coeliaque ?

A ce jour la maladie coeliaque est considérée comme ne pouvant bénéficier que d'un seul traitement, ou plutôt une seule thérapie: un régime strict sans gluten. Plusieurs approches thérapeutiques sont en cours de développement, et il m'a paru intéressant de commenter un article récent sur ce sujet : *Development of drugs for celiac disease: review of endpoints for Phase 2 and 3 trials*, paru en 2015 dans *Gastroenterology Report*.

Le développement d'un médicament se déroule le plus souvent en 4 phases. Chaque phase peut comporter plusieurs essais. La phase pré-clinique consiste en l'étude de la molécule, son effet sur les cellules, son effet sur l'animal, l'étude des organes-cibles. À partir de ces études on détermine la dose maximale tolérée qui représente la dose maximale que l'animal peut supporter, la dose sans effet observable et la dose sans effet toxique observable. Cette phase dure en moyenne 5 ans. La phase 1 vise à évaluer la tolérance et l'absence d'effets indésirables chez des volontaires sains, indemnisés. Cette phase permet également d'étudier chez l'homme la cinétique et le métabolisme de la substance étudiée. Les groupes étudiés sont le plus souvent de petite taille (souvent moins de 100 participants). La phase 2 ou « étude pilote » consiste à déterminer la dose optimale du médicament, ses éventuels effets indésirables, l'efficacité de la molécule et finalement la dose thérapeutique de la molécule (souvent moins de 500 participants). La phase 3 ou « étude pivot » est l'étude comparative d'efficacité proprement dite, qui consiste à comparer le traitement avec un placebo ou un traitement de référence (souvent plusieurs milliers de participants). Depuis la fin de la phase pré-clinique jusqu'à la fin de la phase 3 on compte encore en moyenne 10 ans, soit au total environ 15 ans avant la commercialisation d'une molécule jugée « intéressante ».

Une des difficultés pour l'analyse de l'efficacité d'un médicament, et particulièrement dans le cas d'une maladie comme la maladie coeliaque, est de choisir les paramètres à considérer. En effet, il est important de prendre en compte le poids de paramètres cliniques, qui sont subjectifs (douleurs abdominales, ballonnements, diarrhées, fatigue, flatulences, bien-être, ..) et des paramètres para-cliniques objectifs (taux des anticorps sanguins, modification des villosités duodénales, ...). Il faut souligner que certains paramètres para-cliniques dits objectifs sont parfois difficiles à apprécier dans le temps et l'intensité. Ainsi un taux d'anticorps peut prendre plusieurs semaines avant de se normaliser, avec une cinétique de modification mal maîtrisée sur quelques mois. Les villosités peuvent nécessiter de 6 à 12 mois pour se restaurer, avec une répartition inégale le long de l'intestin, dont seuls les 20 premiers centimètres (sur quelque 6 mètres) sont accessibles aux biopsies. Comme pour la maladie de Crohn, les autorités de régulation se trouvent donc confrontées à la nécessité de bien considérer le poids respectif de ces 2 types de paramètres avant d'autoriser la mise sur le marché d'un médicament « efficace ». Ceci est une réflexion totalement différente de celle, par exemple, adoptée pour un médicament contre l'hépatite virale C, où le seul paramètre d'efficacité à considérer sera la disparition objective complète du virus de l'organisme.

D'autres considérations essentielles pour la réalisation d'études cliniques bien conduites compliquent l'évaluation des médicaments pour la maladie coeliaque :

- Durée du régime : il faut parfois 6 mois de régime sans gluten strict pour constater une amélioration clinique et biologique significative. Ainsi on ne pourra raisonnablement pas considérer de protocoles d'études pilotes inférieurs à 6 mois, ce qui est très long (et donc onéreux !) en recherche clinique ;
- Compliance au régime : un soin particulier devra être accordé, durant toute la durée de l'étude, au fait que le régime soit strictement bien suivi, en collaboration très étroite avec une diététicienne, ce qui sera très contraignant sur une durée de plusieurs mois ;
- Placebo : une étude clinique devrait se faire autant que possible contre un groupe placebo, qui ne recevra pas le médicament testé, et ne le saura pas (simple-aveugle), ni idéalement l'investigateur (double-aveugle). Des questions éthiques devront être considérées en n'incluant que les patients qui ne présentent pas de maladie coeliaque sévère, avec des carences, et dont le délai de traitement adéquat reconnu (par un régime strict sans gluten) ne sera pas dangereux s'il est retardé de plusieurs mois. Ceci pourrait faire exclure les enfants en croissance. On pourrait cependant imaginer établir un groupe de coeliaques ne recevant pas de gluten « à leur insu » durant la période sous placebo.

On peut tenter de regrouper les médicaments à l'étude dans 2 catégories :

1. Les médicaments/substances visant à modifier le gluten pour en diminuer l'absorption, c'est le cas de protéases (ALV-003) qui vont détruire ou scinder le gluten en molécules non toxiques ou non absorbées, ou de substances (BL-7010, AG-104), qui vont fixer le gluten pour en éviter l'absorption ;
2. Les médicaments ayant pour but d'empêcher la réaction du gluten avec l'organisme, soit au niveau de la muqueuse intestinale (AT-1001, AVX-176) après sa pénétration, soit dans le sang (Nexvax).

Voici quelques-uns des médicaments qui se trouvent à l'aube de la phase 3 (Figure 1):

- **ALV-003** est une combinaison de 2 protéases du gluten censées dégrader le gluten. Dans une étude sur 41 coeliaques, la moitié ont reçus un placebo et la moitié ALV-003 en ingérant tous les jours 2g de gluten pendant 6 semaines. Les patients recevant ALV-003 avaient des villosités significativement moins altérées et avec moins de cellules inflammatoires que ceux qui recevaient le placebo. Aucune différence significative n'a été relevée sur les symptômes rapportés dans les 2 groupes, sur cette période très courte de seulement 6 semaines. On attend les résultats de l'étude en cours sur 500 patients pendant 12 semaines.
- **BL-7010** est un polymère de grande taille avec une affinité haute pour la gliadine, qui s'y attacherait pour la séquestrer et ainsi empêcher sa reconnaissance par les anticorps du coeliaque, et finalement préviendrait les réactions inflammatoires au niveau de la muqueuse intestinale. Les résultats des études cliniques ne sont pas publiés.
- **AG-104** utilise une souche de *Latococcus lactis* pour sécréter localement des biopeptides dérivés de la gliadine pour occuper les sites de reconnaissance au niveau de la muqueuse intestinale et donc ainsi empêcher que la gliadine alimentaire ne trouve de place pour s'y fixer et donc y causer des dégâts. Les études actuelles n'existent que chez la souris avec des résultats encourageants.
- **AT-1001** est un régulateur de la perméabilité intestinale qui serait censé en contrôler l'augmentation provoquée par l'ingestion de gluten chez les coeliaques. Une étude clinique sur 342 patients pendant 12 semaines d'administration, contre placebo, puis 4 semaines de suivi a montré des améliorations significatives d'un score global de symptômes de la maladie coeliaque (CeD-GSRS) évaluant les diarrhées, la digestion et les douleurs abdominales.
- **Nexvax2** est un vaccin susceptible de diminuer la réaction immunitaire du patient coeliaque HLA-DQ2+. Comme contre une allergie, le vaccin serait censé reprogrammer la réponse immunitaire induite par la gliadine, afin de restaurer une tolérance au gluten et donc réduire l'inflammation consécutive sur la muqueuse intestinale. Les résultats des études cliniques ne sont pas encore publiés.

En conclusion la recherche thérapeutique dans la maladie coeliaque est entrée dans une phase passionnante, avec des perspectives réalistes à mon sens et ceci en raison des progrès fulgurants de la recherche médicale. J'en veux pour exemple les traitements contre l'hépatite C. En 1986, au début de mon activité de médecin, j'espérais guérir 1 patient sur 10 atteints par ce virus mortel. En 2016, je suis certain de guérir 9 patients atteints sur 10 (Figure 2). Les progrès en 30 ans ont été incroyables. Même si je doute qu'avant ma retraite je puisse espérer « guérir » des coeliaques par un médicament (rassurez-vous je ne suis pas si jeune ... Quiz !!!), je suis convaincu que je pourrai vous décrire encore plusieurs médicaments en phase 3 !!!

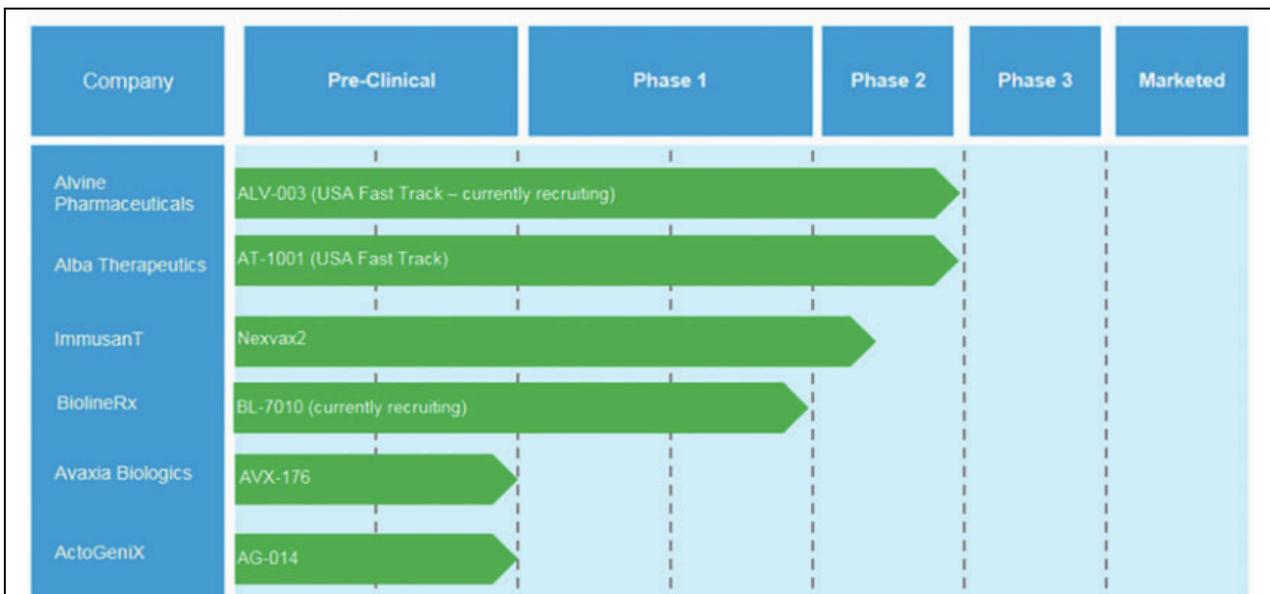


Figure 1. Development of drugs for celiac disease: review of endpoints for Phase 2 and 3 trials. Gottlieb K, et al. In Gastroenterology Report 2015 ;3(2):91-102.

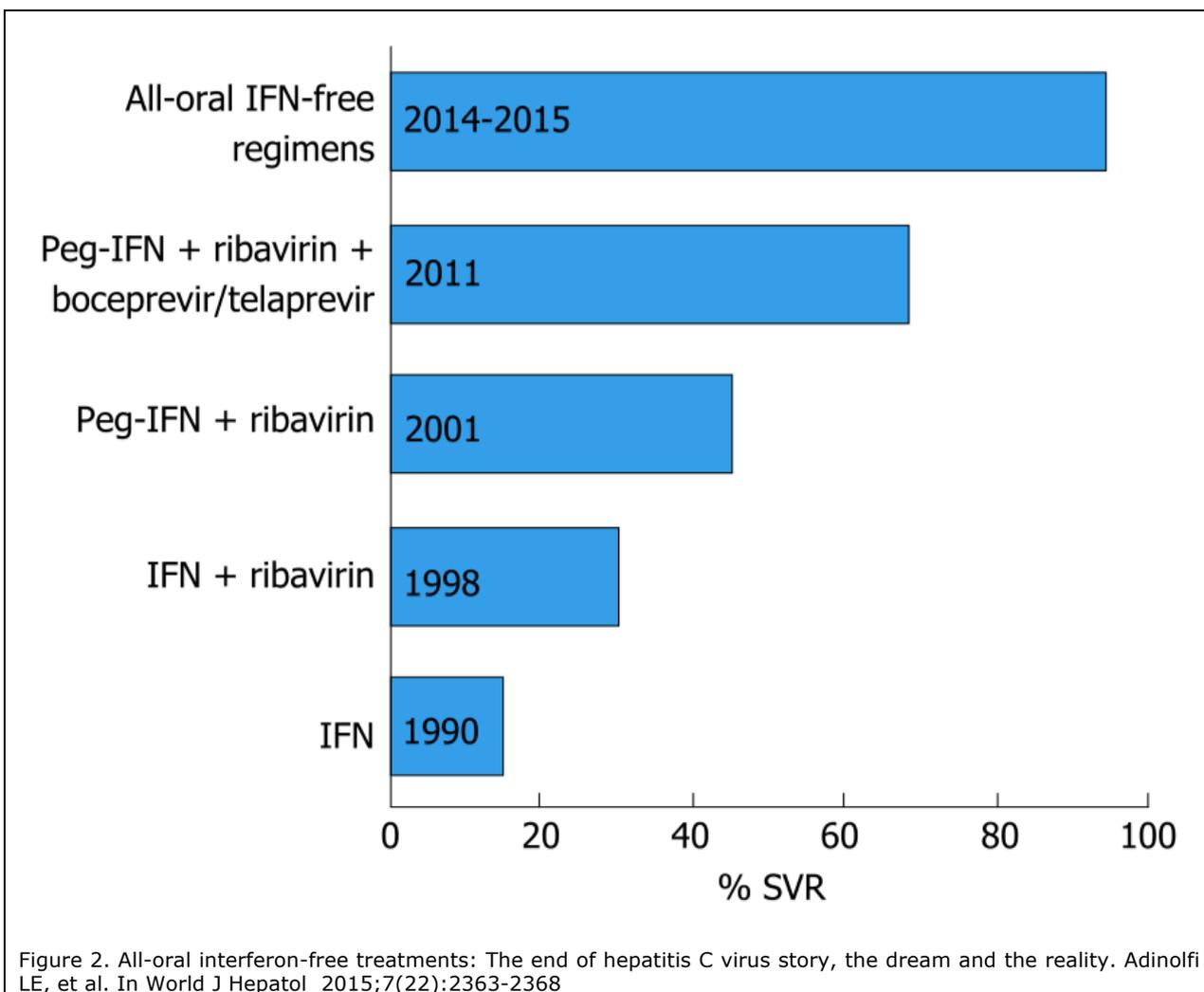


Figure 2. All-oral interferon-free treatments: The end of hepatitis C virus story, the dream and the reality. Adinolfi LE, et al. In World J Hepatol 2015;7(22):2363-2368