



Étude de validation (proof-of-concept) multicentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, de l'IVA337 dans le traitement de la sclérodémie systémique cutanée diffuse », ci-après dénommée « l'Etude Clinique », dont l'objet intéresse naturellement l'ASSOCIATION en ce qu'elle présente un espoir important de traitement pour les malades de la Sclérodémie.

Le vendredi 11 décembre 2015, à Roissy, une journée de travail et de présentation du projet ci-dessus a été organisée par INVENTIVA, laboratoire pharmaceutique qui développe diverses spécialités pharmaceutiques près de Dijon (en France).



A cette réunion étaient conviés des représentants des pays qui vont participer avec plus ou moins de sites investigateurs. L'ASF était notamment impliquée dans une séance de formation des médecins au score de Rodnan, qui est un critère de suivi des malades et un critère de jugement de la plupart des essais thérapeutiques (un film a été réalisé dans le service du Professeur Y. Allanore et sera prochainement disponible sur le site de l'ASF)

Comme vous pouvez le voir sur cette carte, 8 pays européens avec 50 sites seront participants à ce projet regroupant 105 patients !

Les temps changent aujourd'hui et en particulier pour la sclérodémie ! Quand des essais thérapeutiques vous sont proposés... et que vous correspondez aux critères d'inclusion, il faut y aller pour que la maladie devienne un peu moins orpheline.

Pour cela il faut que les études, et en particulier celle-là, arrivent à leur terme avec suffisamment de patients participants.

Les malades comptent sur les malades !



Le concept de l'étude FASST : Pr Yannick Allanore (coordonateur de l'étude FASST)

Il n'y a toujours pas à ce jour de médicament ayant démontré sa capacité à freiner ou réduire la fibrose de la peau au cours de la sclérodémie systémique. Différents essais thérapeutiques ont été infructueux ou n'ont pas montré de résultats significatifs. Beaucoup de ces essais portaient sur des médicaments immunosuppresseurs. Toutefois dans la physiopathologie de la maladie, il est établi que d'autres composantes que les dérèglements immunitaires interviennent. Ainsi, l'activation des cellules qui produisent majoritairement le collagène, les fibroblastes, a fait l'objet de nombreux travaux récents. Il a ainsi été découvert que différents facteurs agissent sur les régulations des fibroblastes pour activer ou entretenir leur activation et leur production excessive de collagènes. Parmi ceux-ci les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (*peroxisome proliferator-activated receptor*, PPAR) sont des protéines de la superfamille des récepteurs nucléaires liant naturellement notamment les lipides et ils agissent comme facteur de transcription pour des gènes cibles impliqués notamment dans le métabolisme et l'adipogenèse. Mais plusieurs travaux ont montré une implication de ces PPARs dans les régulations des fibroblastes. Dans la sclérodémie, il a été montré que ces PPARs semblent réprimés, et donc moins présents, et que l'administration de PPARs pourraient aider à contrôler l'activation de ces fibroblastes.

Il se trouve qu'il existe des médicaments qui activent ces PPARs. Ils ont été mis sur le marché pour réguler le métabolisme des lipides et l'homéostasie énergétique. Ainsi les fibrates sont des agonistes des PPAR-alpha. De plus, des activateurs des PPAR-gamma, les thiazolidinediones, ont été développés comme anti-diabétiques. Les propriétés métaboliques ont fait positionner ces médicaments principalement dans le diabète de type 2. Toutefois, un sur-risque vasculaire a été observé avec la rosiglitazone ce qui a conduit à retirer ce médicament du marché dans certains pays tel la France, alors qu'il est toujours disponible aux Etats-Unis. La pioglitazone, un autre agoniste PPAR-gamma, a été incriminé dans un sur-risque de tumeurs de vessie et retiré du marché dans certains pays.

Ces résultats ont conduit au développement d'une **nouvelle génération de médicaments modulant les PPARs** avec des molécules d'affinité variable et également des cibles différentes concernant les différents sous-types de PPARs. **L'IVA337** développé par INVENTIVA est un activateur modéré des PPAR alpha, gamma et delta avec une puissance plus faible que les fibrates concernant PPAR-alpha et que les glitazones concernant PPAR-gamma. Ce médicament a montré dans des études préliminaires une très bonne tolérance chez des volontaires sains et des malades diabétiques. Mais de plus, cette molécule a montré des propriétés anti-fibrosantes très intéressantes. Ainsi, dans différents modèles animaux, l'IVA337 a montré des actions anti-fibrosantes sur la peau, sur le poumon et le rein. C'est ainsi qu'est né le projet FASST après que l'agence Européenne du médicament ait délivré à INVENTIVA la désignation du statut **de médicament orphelin** pour un développement dans la sclérodémie systémique et la fibrose pulmonaire.

Le laboratoire a choisi la sclérodémie systémique et son atteinte cutanée comme cible prioritaire ce qui a conduit à mettre en place l'étude clinique FASST. Il s'agit d'évaluer si l'IVA337 peut freiner et/ou réduire la fibrose de la peau mesurée par le score de Rodnan dans une étude contrôlée (comparaison), randomisée (tirage au sort), et versus placebo (2 doses d'IVA comparées au placebo), sur 48 semaines. Le mécanisme d'action original a conduit à mettre en place une étude qui permet aux patients de continuer un éventuel immunosuppresseur si le malade est déjà traité par méthotrexate, azathioprine, leflunomide ou mycophénolate. Ce point devrait faciliter le recrutement et permet aux patients de conserver leur traitement usuel durant l'étude. L'étude sera Européenne avec environ 50 centres hospitaliers et vise à inclure 132 malades. Les réseaux médicaux EUSTAR et les associations de patients FESCA et l'ASF pour la France sont partenaires de ce projet. Les premiers patients ont été inclus en Novembre 2015. La fin de l'étude est programmée en 2017.