

# AVANCÉES dans les myopathies inflammatoires

- > *dermatomyosite (DM)*
- > *polymyosite (PM)*
- > *myosite à inclusions (IBM)*
- > *myosite de chevauchement*
- > *syndrome des antisynthétases*
- > *myopathie nécrosante auto-immune*

SAVOIR &  
COMPRENDRE

AVANCÉES  
DE LA  
RECHERCHE

Les myopathies inflammatoires (ou myosites) sont des maladies du muscle liées à une inflammation. Ces maladies dites « auto-immunes » ne sont pas héréditaires.

Elles se caractérisent par une faiblesse musculaire (de la simple gêne à la paralysie complète) et souvent par des douleurs musculaires. Certaines formes de myosites s'accompagnent de douleurs articulaires ou de manifestations cutanées, voire d'une atteinte cardiaque et/ou d'une atteinte pulmonaire qui en font aussi la gravité.

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2023, présente les actualités de la recherche de l'année écoulée concernant les myopathies inflammatoires : études ou essais cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

Il est téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon où se trouvent également d'autres informations concernant les domaines scientifiques, médicaux, psychologiques, sociaux ou techniques dans les myopathies inflammatoires :

**WEB** [www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr)



## Sommaire

### Rédaction

▪ Myoinfo,  
Département d'information sur  
les maladies neuromusculaires  
de l'AFM-Téléthon, Évry

### Validation

▪ Pr Olivier Benveniste, Service  
de médecine interne, Hôpital  
Pitié-Salpêtrière, Paris  
▪ Stéphanie Lorain, Direction  
scientifique AFM-Téléthon  
▪ Anne-Elisabeth Launay et  
Elsa Coulomb, pour le Groupe  
d'Intérêt Myopathies  
Inflammatoires (GIMI) AFM-  
Téléthon

<b>Les myopathies inflammatoires, en synthèse.....</b>	<b>4</b>
Une origine immunitaire .....	4
Des mécanismes singuliers .....	5
Des auto-anticorps .....	6
Les principaux traitements en 2023 .....	6
<b>Quatre faits marquants de ces 12 derniers mois .....</b>	<b>8</b>
1. Un nombre impressionnant d'essais cliniques.....	8
Les essais médicamenteux en cours et en préparation en France.....	9
2. Une innovation de rupture, avec la thérapie cellulaire.....	9
3. Des avancées importantes sur les causes des myosites.....	10
Des médicaments .....	10
Des compléments alimentaires.....	11
Des gènes .....	11
4. La Covid 19 et ses vaccins encore à la Une.....	12
Des facteurs de risque d'une forme sévère.....	12
Covad, une ressource précieuse .....	12
Des myosites post vaccin ?.....	13
<b>Mieux comprendre les études et les essais cliniques .....</b>	<b>14</b>
Les essais cliniques .....	14
Les études cliniques .....	14
<b>Dans la myosite à inclusions .....</b>	<b>16</b>
Deux essais de thérapie cellulaire ont démarré .....	16
En France.....	16
Aux États-Unis.....	16
La rapamycine en phase III.....	17
Le développement de l'ABC008 se poursuit .....	17
La piste des inhibiteurs de JAK.....	18
Conclusion mitigée pour la testostérone associée à l'exercice.....	19
Mieux connaître l'histoire naturelle de la maladie.....	19
Une base de données dédiée.....	19
<b>Dans la dermatomyosite et la polymyosite.....</b>	<b>20</b>
Trois essais de thérapie cellulaire en cours.....	20
Des cellules souches.....	20
Des mitochondries de cellules souches.....	21
Des cellules CAR-T .....	22
La grande famille des inhibiteurs de janus kinases.....	23
Deux compilations récentes favorables.....	23
Des consignes de prudence pour renforcer la sécurité d'emploi .....	23
Le baricitinib .....	24
Le tofacitinib .....	25
Le brépocitinib .....	26
Le GLPG3667 .....	26
Chacun sa cible .....	27
Le ravulizumab, un anti-complément.....	27
Le dazukibart s'attaque à l'interféron .....	27
L'empatoran inhibe les TLR.....	28
Le froniglutide mime GLP-1 .....	28
Le lénalidomide et ses propriétés multiples .....	29
L'interleukine 2 agit sur les Treg.....	29
Les immunoglobulines passent enfin le cap de l'AMM .....	30



La calcinose à l'épreuve du thiosulfate de sodium.....	31
Des nouvelles d'autres candidats-médicaments, de A à Z.....	32
L'exercice physique, encore et toujours.....	32
Explorer les capacités en Alsace.....	32
Avec supplémentation en Q10 au Canada .....	33
Le microbiote intestinal interroge.....	33
Une composition particulière.....	33
Des anticorps communs avec la maladie de Crohn .....	34
L'estomac à l'étude .....	34
<b>Dans la myopathie nécrosante auto-immune .....</b>	<b>35</b>
La thérapie cellulaire en phase I.....	35
Une piste inattendue.....	35
Des nouvelles du zilucoplan.....	36
Améliorer le traitement.....	37
Une tentative de cellules CAR-T.....	37
La greffe est parfois une solution.....	37
Associer plusieurs médicaments en prévention .....	38
Comparer les recommandations européennes et américaines .....	38
Des résultats pour différents médicaments .....	38
Lutter contre la fibrose pulmonaire.....	39
Mieux connaître la maladie.....	40
Rechercher des facteurs de risque environnementaux.....	41
<b>Dans plusieurs types de myosites.....</b>	<b>42</b>
En France.....	42
L'efgartigimod (Vyvgart®).....	42
Le nipocalimab (ou M281).....	42
Deux exosquelettes .....	43
Et ailleurs ?.....	43
Des cellules CAR-T.....	43
Des perfusions précoces d'immunoglobulines .....	44
Le daxdilimab cible les cellules dendritiques.....	44
L'activité physique, à haute intensité .....	45
Des études observationnelles .....	45
Des bases de données .....	46
<b>Des progrès dans le diagnostic et le suivi des myosites .....</b>	<b>47</b>
Incontournables auto-anticorps .....	47
La myosite à inclusions peut prendre plusieurs visages.....	47
Les douleurs très présentes, les antalgiques aussi .....	48
La dermatomyosite juvénile vu par les principaux intéressés .....	48
Une fréquence stable ou à la baisse.....	49
Attention les yeux.....	49
Préserver le cœur et les vaisseaux.....	49
IRM <i>versus</i> échographie .....	50
Des indices pour prédire l'évolution .....	50
Une évaluation plus fine du risque de cancer dans la dermatomyosite .....	51





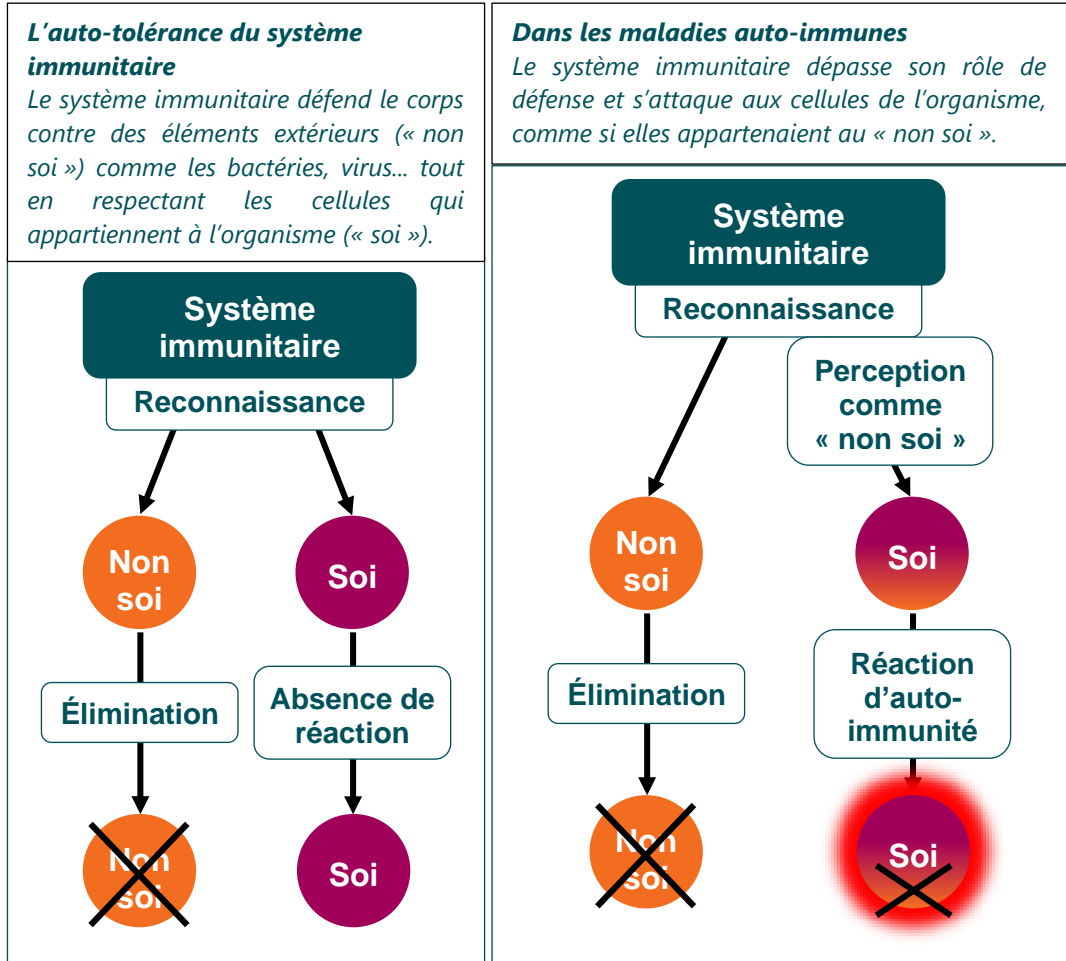
## Les myopathies inflammatoires, en synthèse

Une **maladie** est dite **rare** quand elle touche moins d'une personne sur 2 000. Les maladies rares font l'objet d'une politique de santé publique commune dans les domaines de la recherche, de l'information et de la prise en charge.

Maladies rares, les myopathies inflammatoires (ou myosites idiopathiques) touchent environ 6 à 7 personnes sur 100 000.

### Une origine immunitaire

Il s'agit de maladies « auto-immunes » : le système immunitaire (chargé de la protection contre les attaques extérieures : bactérie, virus...) se dérègle et attaque des constituants de l'organisme.



Les **auto-anticorps** sont des anticorps qui réagissent contre des éléments de son propre organisme, comme le muscle.

- La classification des myosites est établie en fonction des symptômes, des caractéristiques immunologiques (type d'auto-anticorps) et de l'aspect du tissu musculaire au microscope (critères histologiques). Elle évolue d'année en année et **reste débattue**. À ce jour, la classification qui fait encore référence à l'international distingue **5 types principaux de myosites** :
  - la dermatomyosite (DM),
  - la myosite à inclusions (ou IBM pour *inclusion body myositis*)
  - la myopathie nécrosante auto-immune,
  - la myosite de chevauchement,
  - la polymyosite (PM), une entité désormais considérée comme rare, voire à l'existence contestée par certains experts. Ainsi, les personnes à qui l'on a diagnostiqué par le passé une polymyosite auraient en fait une autre forme de myopathie inflammatoire.



**Le saviez-vous ?**

**La scléromyosite, dernière-née des myosites**

D'identification plus récente, la scléromyosite n'est ni tout à fait une sclérodémie, ni vraiment une myosite classique. Devraient faire évoquer ce diagnostic :

- les caractéristiques de la faiblesse musculaire : dans la majorité des cas symétrique des deux côtés du corps, touchant les muscles des membres, souvent à leur racine (épaule, bras, fesse, cuisse), ceux du cou et du dos (tête tombante, dos courbé).
- des atteintes autres que celles des muscles squelettiques : la peau (épaississement, ulcération...), la respiration avec une atteinte des muscles respiratoires et/ou des poumons (pneumopathie interstitielle), le cœur (inflammation du muscle cardiaque ou myocardite), le système digestif (œsophagite, constipation, diarrhée...), les articulations (synovite), les reins;
- un taux de créatine kinase augmenté, la présence de certains auto-anticorps (anti-PM/Scl, anti-Ku, anti-U1RNP, anti-U3RNP, anti-RuvBL1/2 et anti-SMN) et l'aspect du muscle et de ses vaisseaux à la biopsie.

*Giannini M et al. Front Immunol. 2023 Jan.*

*Di Pietro L et al. Antibodies (Basel). 2023 Feb.*

**Des mécanismes singuliers**

Si toutes les myosites ont une composante auto-immune, chacune possède des mécanismes immunitaires qui lui sont propres.

- Dans la **dermatomyosite (DM)**, le système immunitaire, par la voie des interférons de type I, attaque en premier lieu les vaisseaux sanguins de la peau et du muscle où se produit une accumulation anormale de complément. Cela provoque une destruction des vaisseaux sanguins, responsable d'une diminution de l'apport de sang notamment aux fibres musculaires. Celles-ci vont alors diminuer de volume : elles s'atrophient. Puis des cellules immunitaires envahissent la zone lésée (infiltrat inflammatoire), aggravant l'état des fibres musculaires.
- Dans la **polymyosite (PM)**, des cellules immunitaires, les lymphocytes T de type cytotoxiques (CD8<sup>+</sup>), attaquent les fibres musculaires et les détruisent.
- Dans la **myosite à inclusions (IBM)**, on observe d'une part la présence dans les fibres musculaires d'agrégats de protéines toxiques (béta-amyloïde, tau phosphorylée ...) : les « inclusions ». D'autre part, certaines fibres musculaires sont envahies de cellules immunitaires, notamment des lymphocytes T CD8<sup>+</sup>, comme dans la polymyosite.
- La **myosite nécrosante auto-immune** se caractérise par une nécrose musculaire importante et avec peu ou pas d'infiltrat inflammatoire. Cette nécrose est induite par la présence d'auto-anticorps spécifiques appelés anti-SRP et anti-HMGCR qui attaquent le muscle.
- La **myosite de chevauchement** se définit par des manifestations extra-musculaires ou extra-cutanées et/ou la présence d'auto-anticorps spécifiques des myosites. Par exemple, le syndrome des antisynthétases (une forme de myosites de chevauchement) associe la présence d'auto-anticorps antisynthétases (comme l'anti Jo-1), une myosite et des atteintes articulaires, cutanées et pulmonaires.

*La **sclérodémie** est une maladie auto-immune rare. Elle touche le tissu conjonctif de la peau (sa trame de soutien) qui durcit, et parfois d'autres organes comme les poumons, le cœur, le tube digestif.*

*Le **complément** est un système moléculaire complexe, composé de différentes protéines, qui est impliqué dans la défense de l'organisme de façon complémentaire au système immunitaire.*

*Les **lymphocytes T cytotoxiques CD8<sup>+</sup>** sont des globules blancs spécialisés du système immunitaire. Ils attaquent leurs cellules cibles en libérant des protéines toxiques qui induisent la mort de ces cellules par un processus appelé « cytolysse ».*

*La **nécrose cellulaire** est une mort accidentelle des cellules, due à des facteurs extérieurs (manque d'oxygène, intoxication, maladie...). Si la cellule est trop endommagée, elle se nécrose : elle se gorge d'eau au point d'éclater. Cela conduit au déversement du contenu de la cellule dans le milieu environnant, provoquant une inflammation et des lésions des tissus alentours.*



## Des auto-anticorps

Dans la majorité des cas, on retrouve dans le sang des personnes atteintes d'une myosite des **auto-anticorps** c'est-à-dire des anticorps dirigés contre les propres constituants de leur organisme, comme les muscles squelettiques. Ils sont produits par les lymphocytes B.

On en distingue deux grandes familles :

- les auto-anticorps **spécifiques** des myosites sont retrouvés uniquement chez les personnes atteintes d'une myosite.
- les auto-anticorps **associés** aux myosites peuvent être présents aussi dans d'autres maladies auto-immunes (comme le lupus).

*Le **lupus** érythémateux peut toucher plusieurs organes comme la peau, les articulations, les vaisseaux, les reins, les poumons.*

*La peau est parfois la seule atteinte (lupus érythémateux cutané) avec l'apparition d'une éruption rouge (érythème) du visage en forme de demi-masque appelé un loup (lupus en latin). Lorsque plusieurs organes sont touchés, la maladie est appelée **lupus érythémateux « systémique »** ou « disséminé ».*

**Le saviez-vous ?**

### Non détecté ne veut pas dire absent

Chez près de quatre personnes atteintes de myosites sur dix, la recherche d'auto-anticorps revient « négative ». Ce résultat ne signifie pas que le système immunitaire ne produit pas d'auto-anticorps dirigés contre le muscle. Cela veut juste dire qu'il ne produit aucun des auto-anticorps connus à ce jour. Identifier ceux qui ne l'ont pas encore été constitue l'un des enjeux actuels des chercheurs. [Preger C et al. J Autoimmun. 2023 Jan.](#)

- Connaître le nom de son auto-anticorps est important pour mieux comprendre sa maladie, mais aussi pourquoi tel ou tel médicament est le plus indiqué. En effet, des liens sont aujourd'hui établis entre la présence d'un auto-anticorps donné et le type de myosite, les atteintes associées, l'évolution de la maladie ou la réponse aux différents traitements.

Par exemple :

- la présence d'auto-anticorps anti-SRP ou anti-HMGCR signe l'existence d'une myopathie nécrosante auto-immune.
- les auto-anticorps anti-SAE, anti-MDA-5, anti-TIF1- $\gamma$ , anti-NXP-2 et anti-Mi2 sont considérés comme spécifiques de la dermatomyosite.
- au sein des dermatomyosites, celles avec anti-SAE comportent une faiblesse musculaire moins intense et plus rarement des difficultés à respirer, comme montré par une équipe de médecins français cette année.

[Demortier J et al. Rheumatology \(Oxford\). 2023 Apr.](#)

## Les principaux traitements en 2023

Exception faite de la myosite à inclusions, le traitement actuel des myopathies inflammatoires repose sur différents médicaments visant à **moduler l'activité du système immunitaire**.

### Corticoïdes, immunosuppresseurs, immunomodulateurs

- Ces médicaments réduisent l'activité du système immunitaire.
- Le méthotrexate, l'azathioprine, le cyclophosphamide, le tacrolimus ou encore la ciclosporine sont des immunosuppresseurs.

### Thérapies ciblées

- Une thérapie ciblée est un traitement dirigé de façon spécifique contre une cible biologique particulière (cellule, protéine...).
- Le rituximab (MabThera®) est une thérapie ciblée qui se fixe sur les lymphocytes B pour diminuer la production d'anticorps.



### Immunoglobulines polyvalentes

- Il s'agit d'anticorps prélevés chez des donneurs en bonne santé et qui ont la capacité de moduler l'activité du système immunitaire au cours des myosites.

### Plasmaphérèses (échanges plasmatiques)

- Ce traitement repose sur l'utilisation d'une machine qui filtre le sang et l'épure d'un certain nombre de substances, comme les auto-anticorps.

- La **myosite à inclusions** constitue un cas à part parce qu'elle ne répond pas ou peu aux médicaments actuellement utilisés. Différents essais cliniques sont en cours pour tester de nouveaux médicaments dans cette maladie.



#### **Arrêter un jour les traitements à visée immunitaire, c'est possible !**

Selon une étude menée aux États-Unis sur 243 adultes atteints de dermatomyosite, 19% ont connu une amélioration telle qu'ils ont pu arrêter, dans un délai médian de trois ans, tout traitement visant à réguler la réponse immunitaire.

- Ce résultat a été obtenu par un centre expert californien sur un groupe de malades suivis entre 2013 et 2020, tous traités par au moins un immunomodulateur ou immunosuppresseur par voie générale (comprimé, injection...) : corticoïdes, méthotrexate, azathioprine, immunoglobulines, rituximab ou tofacitinib.
- Les chances de stopper à terme ces traitements étaient plus grandes en l'absence d'atteinte des muscles ou lorsque la maladie s'accompagnait d'auto-anticorps anti-MDA5, anti-NXP2 ou anti-SAE1.

*Cho SK et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2022 Jul.*



## Quatre faits marquants de ces 12 derniers mois

### 1. Un nombre impressionnant d'essais cliniques

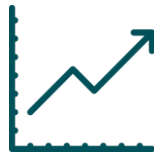
**Plus de 90 essais cliniques** sur les myosites en cours ou en préparation dans le monde au 1<sup>er</sup> juin 2023

**18 en France, dont 10 médicamenteux**

(Source [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov))

*Les médicaments habituels ne permettent pas toujours d'améliorer les manifestations des myosites. Leur efficacité peut également s'avérer insuffisante. Les médecins parlent alors de forme « **réfractaire** ».*

- Faire progresser encore le traitement des myosites est une nécessité, notamment pour être en capacité de proposer des solutions aux personnes dont la myosite rechute sous traitement « classique » (forme réfractaire). Revers de la médaille, le déploiement d'un grand nombre d'essais dans ces maladies, qui sont rares, complique le recrutement de leurs participants.
- Les essais cliniques actuels dans les myosites s'organisent en deux grandes familles.



**Immunosuppresseurs, immunoglobulines, exercice physique...**

**Optimiser les traitements actuels**  
L'objectif est d'améliorer leur rapport bénéfiques / risques et de mieux préciser la place de chacun (quand les utiliser, pour quelle forme de myosite...).

#### Évaluer des traitements innovants

Déjà commercialisés ou encore en développement, ces candidats-médicaments sont plus ciblés, et donc potentiellement plus efficaces et mieux tolérés que les médicaments actuels.



**Biothérapies, thérapie cellulaire...**

**Le saviez-vous ?**

#### Mieux comprendre pour mieux soigner

Les chercheurs ont identifié des médicaments innovants (thérapies cellulaires, anticorps dirigés contre les récepteurs Fc néonataux, contre la fraction C5 du complément...) en grande partie grâce à l'amélioration de la compréhension des mécanismes à l'origine des maladies auto-immunes en général, et de chaque type de myosites en particulier. C'est pourquoi les traitements à l'essai sont de plus en plus sélectifs, ciblés sur le ou les mécanismes en cause dans un sous-groupe de ces maladies.





## Les essais médicamenteux en cours et en préparation en France

Traitement	Approche	Recrutement
<b>Cellules souches</b> (essai ADSVF-in-IBM) → Myosite à inclusions	Thérapie cellulaire	En cours
<b>Ruxolitinib</b> (essai BIGTIM) → Myosite à inclusions	Pharmacologie	En préparation
<b>Baricitinib</b> (essai BIRD) → Dermatomyosite	Pharmacologie	En cours
<b>Baricitinib</b> (essai MYOCIT) → Dermatomyosite	Pharmacologie	En cours
<b>GLPG3667</b> (essai GALARISSO) → Dermatomyosite	Pharmacologie	En cours
<b>IgPro20</b> (essai RECLAIIM) → Dermatomyosite	Pharmacologie	En cours
<b>Ravulizumab</b> → Dermatomyosite	Pharmacologie	En cours
<b>Thiosulfate de sodium</b> (essai ITS-PILOT) → Calcinose due à une dermato myosite	Pharmacologie	En cours
<b>Cyclophosphamide + Azathioprine versus Tacrolimus</b> (essai CATR-PAT) → Syndrome des antisynthétases	Pharmacologie	En cours
<b>Efgartigimod</b> (essai ALKIVIA) → Plusieurs type de myosites	Pharmacologie	En cours

## 2. Une innovation de rupture, avec la thérapie cellulaire

Utiliser non pas de molécules chimiques, mais des **cellules pour soigner** les formes résistantes aux médicaments classiques de différentes maladies auto-immunes, les chercheurs y travaillent depuis plusieurs années déjà, avec différentes solutions envisagées :

- injecter des cellules souches hématopoïétiques, lesquelles sont à l'origine des différentes cellules du sang, pour opérer un « reset » (réinitialisation) du système immunitaire ; une forte immunosuppression préalable permet d'éradiquer les cellules immunitaires qui réagissent contre des constituants de l'organisme, puis les cellules souches se multiplient pour donner naissance à de nouvelles cellules immunitaires, tolérantes ;
- injecter des cellules stromales mésenchymateuses, qui peuvent donner naissance à différents tissus, ont notamment un effet immunomodulateur et de régénération tissulaire ;
- injecter des cellules CAR-T, une technique qui associe thérapies cellulaire et génique puisqu'elle consiste à modifier en laboratoire les gènes de lymphocytes T afin de les rendre capable de reconnaître un antigène présent à la surface des cellules à éliminer, par exemple celles qui produisent des auto-anticorps.

*Les **cellules souches** possèdent à la fois la capacité de se multiplier à l'identique pour produire de nouvelles cellules souches (auto-renouvellement) et celle de donner naissance, dans des conditions déterminées, à des cellules différenciées (cellules sanguines, cellules du foie, cellules musculaires...).*

*Les **lymphocytes T** sont des globules blancs spécialisés dans certaines réactions immunitaires. Il existe plusieurs types de lymphocytes T chacun assurant une fonction spécifique. Contrairement aux lymphocytes B, les lymphocytes T ne sécrètent pas d'anticorps.*

Le saviez-vous ?

### Au programme d'un colloque en France

La thématique des thérapies cellulaire et génique a fait l'objet d'une session dédiée lors de la 6<sup>e</sup> Journée de recherche de la filière des maladies rares auto-immunes et auto-inflammatoires FAI<sup>2</sup>R et de son réseau clinique Cri-Imidiata, le 5 janvier 2023.



- Ces pistes sont à l'essai dans différentes maladies auto-immunes, comme le lupus. À l'automne 2022, une équipe allemande a par exemple publié les résultats préliminaires très prometteurs d'un traitement par cellules CAR-T chez cinq personnes atteintes d'une forme réfractaire de lupus. La même équipe a publié en mars 2023 les résultats d'un traitement par cellules CAR-T d'une personne atteinte d'un syndrome des antisynthétases (voir ce chapitre).

*Mackensen A et al. Nat Med. 2022 Oct. Müller F et al. Lancet. 2023 Mar.*



#### L'AFM-Téléthon finance la recherche sur les cellules CAR-T

Plusieurs équipes de chercheurs travaillent en France, avec le soutien de l'AFM-Téléthon, sur l'utilisation des cellules CAR-T pour soigner différentes maladies neuromusculaires et notamment :

- l'équipe du Pr Olivier Boyer (CHU Rouen) travaille sur le développement de cellules CAR-T dans la myopathie nécrosante auto-immune ;
- l'équipe d'Inès Barthélemy (École Nationale Vétérinaire d'Alfort) s'apprête à lancer un projet de recherche sur des cellules CAR-T pour lutter contre la fibrose dans la dystrophie musculaire de Duchenne.

### 3. Des avancées importantes sur les causes des myosites

Les médecins expliquent la survenue d'une myosite par la conjonction de deux éléments : un patrimoine génétique prédisposant et des facteurs favorisants, épigénétiques, liés à l'environnement : exposition au soleil, infection, prise d'un médicament... Il en résulte un dysfonctionnement du système immunitaire, à l'origine des manifestations de la myosite.

*Dourado E. Clin Exp Rheumatol. 2023 Mar.*

#### Des médicaments

Les **inhibiteurs des check-points immunitaires** (ICI) sont de plus en plus utilisés pour traiter différents cancers. Ils lèvent des freins naturels du système immunitaire pour lui permettre de mieux éliminer les cellules cancéreuses. Ce faisant, les ICI favorisent également la survenue de maladie auto-immune comme la myasthénie et les myosites.

Le saviez-vous ?

#### Un facteur déclenchant devenu majoritaire

Aujourd'hui en France, les services et consultations spécialisés accueillent davantage de personnes atteintes de myosite secondaire à un traitement par inhibiteurs des check-points immunitaires que de toute autre forme de myosites. En l'espace d'une année, 250 personnes atteintes de myosite déclenchée par la prise d'ICI ont été inscrites au registre français des myosites MASC2.

Ces myosites sont plus sévères lorsqu'elles s'accompagnent d'une atteinte du cœur (myocardite).

*Boutros A et al. ESMO Open. 2023 Feb.*

- Une équipe française a conçu une prise en charge qui associe :
  - un traitement par abatacept (à dose individualisée) associé au ruxolitinib,
  - la recherche d'une atteinte des muscles respiratoires, et une ventilation mécanique le cas échéant.

Sur 30 personnes présentant une myosite avec myocardite sévère sous ICI, cette stratégie a permis de faire chuter la mortalité liée à ces effets indésirables à 3,4%, contre 60% chez 10 patients qui n'ont pas pu en bénéficier.

*Salem JE et al. Cancer Discov. 2023 May.*



Médecins et chercheurs s'attachent également à identifier des facteurs de risque qui aideraient à prédire une atteinte du cœur sous traitement par ICI, à l'instar du projet JOCARDITE ([NCT04294771](#)) mené à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris).

### Des compléments alimentaires

Les médicaments contre le cholestérol de la famille des statines inhibent l'enzyme HMGCR, pour hydroxyl-méthyl-glutaryl-Co-A réductase. Ils peuvent provoquer une myopathie nécrosante auto-immune, avec auto-anticorps anti-HMGCR.

- Les champignons asiatiques **shiitake, maitake et reishi** exercent ce même effet inhibiteur. Ils sont largement disponibles en France sous forme naturelle à cuisiner, ou transformée (gélules, comprimés...), ou encore dans de nombreux plats chinois, japonais et coréens.

Aux États-Unis, une jeune femme atteinte de myopathie nécrosante auto-immune avec auto-anticorps anti-HMGCR a présenté une poussée de myosite trois mois après avoir commencé à consommer ces champignons sous forme de compléments alimentaires. L'arrêt de ces derniers a suffi à entraîner un retour progressif à la normale en six mois.

[Yaworski AM et al. Muscle Nerve. 2023 Feb.](#)

- Toujours aux États-Unis, une autre équipe a décrit le cas d'un jeune homme de 21 ans, jusque-là en bonne santé et qui prenait depuis cinq ans un complément alimentaire multivitaminique contenant cette fois du **Bacopa**, une plante censée avoir des effets positifs sur la mémoire et la concentration... et qui inhibe également l'HMGCR ! Des douleurs et une faiblesse musculaires ont conduit au diagnostic de myopathie nécrosante avec anti-HMGCR.

[Adler B et al. BMJ Case Rep. 2022 May.](#)



#### Principe de précaution

Pour les personnes atteintes de myosite, le bon sens conseille de :

- ne pas consommer les champignons asiatiques incriminés ni le Bacopa ;
- ne pas prendre sans avis médical de la levure de riz rouge, un autre inhibiteur de l'HMGCR présent dans différents compléments alimentaires ;
- demander à son médecin s'il est nécessaire ou pas de prendre des compléments alimentaires et s'ils sont utiles, quels produits choisir.

### Des gènes

Une étude menée en 2021 sur l'ensemble de la population suédoise avait estimé à plus de 20% la contribution de facteurs génétiques à la survenue d'une myopathie inflammatoire.

- La même équipe a publié en 2023 les résultats d'une analyse complémentaire. Elle conclut qu'une personne atteinte de myosite a, en comparaison d'une personne atteinte d'une autre maladie auto-immune ou indemne de ces maladies, un risque significativement plus élevé d'avoir au moins un parent au premier degré (père, mère, frère, sœur, enfant) atteints de maladie auto-immune rhumatologique (sclérodémie, syndrome de Sjögren, ...) ou digestive. Ces résultats confortent l'existence d'un pool de facteurs génétiques prédisposant communs à différentes maladies.

[Che WI et al. Ann Rheum Dis. 2021 Nov.](#) [Che WI et al. J Intern Med. 2023 Feb.](#)

- Ces derniers mois, différentes études sont venues apporter de nouvelles données sur les facteurs de risques génétique des myosites et notamment :
  - la présence spécifique, chez les adultes atteints de myopathie nécrosante

*Une **enzyme** est une protéine qui permet, facilite ou accélère spécifiquement telle ou telle réaction chimique dans notre organisme (digestion cellulaire, synthèse de protéines, réplication d'ADN...).*

*Un **gène** est un "segment" d'ADN situé à un endroit bien précis (locus) sur un chromosome. Chaque gène contient des informations constituant le "plan de fabrication" d'une protéine.*



auto-immune, de certaines versions (ou variants) des gènes qui codent le système HLA, lesquels commandent la production de molécules présentes à la surface des cellules et qui permettent au système immunitaire de les reconnaître ;

- ➔ une fréquence plus importante de certains variants de plusieurs gènes non-HLA (*SDK2, LINC00924, STAT4, TEC...*) chez les personnes atteintes de myosites, comparées aux personnes indemnes de ces maladies ;
- ➔ des anomalies de l'ADN mitochondrial dans les muscles des personnes atteintes de dermatomyosite ;
- ➔ trois gènes surexprimés de façon caractéristique (*LTK, MYBPH* et *MYL4*) chez les personnes atteintes de myopathie nécrosante auto-immune.

[\*Ohnuki Y et al. HLA. 2023 May. Rothwell S et al. Arthritis Rheumatol. 2022 Dec.\*](#)

[\*Hedberg-Oldfors C et al. Neuropathol Appl Neurobiol. 2022 Dec.\*](#)

[\*Chen K et al. Comput Struct Biotechnol J. 2023 Mar.\*](#)



#### Les leçons de la paléogénomique

Au cours de son évolution, l'espèce humaine a été confrontée à de nombreux microbes, souvent plus mortels que les attaques de ses congénères ou des animaux sauvages.

- En analysant l'ensemble des gènes des restes fossiles (paléogénomique) de plus de 2 800 individus ayant vécu en Europe au cours des dix derniers millénaires, des scientifiques français ont identifié des mutations génétiques qui favorisent la résistance aux infections.
- La plupart d'entre elles daterait de l'âge de bronze, il y a 4 500 ans, une période où sévissait déjà la peste. L'avantage qu'elles conféraient en termes de chances de survie explique qu'elles soient depuis devenues de plus en plus fréquentes dans la population européenne.
- Selon les chercheurs, cette évolution génétique aurait également entraîné une augmentation progressive du risque d'être atteint de maladie auto-immune.

[\*Kerner G et al. Cell Genom. 2023 Jan. CNRS, Université Paris cité, Collège de France, Institut Pasteur. Communiqué de Presse. Janvier 2023.\*](#)

## 4. La Covid 19 et ses vaccins encore à la Une

De nombreux chercheurs ont continué de s'intéresser à la Covid-19 et son vaccin chez les personnes atteintes de myopathie inflammatoire.

### Des facteurs de risque d'une forme sévère

Selon une étude menée à partir de deux registres internationaux, sur 348 personnes atteintes de myosite et qui ont contracté la Covid-19 entre mars 2020 et août 2021, 13% en sont décédées, 39% ont été hospitalisées mais n'en sont pas décédées. Un âge avancé, l'association à au moins deux autres maladies (comorbidités), une myosite très active au moment de l'infection, une dose de prednisolone supérieure à 7,5 mg/jour et un traitement par rituximab étaient plus souvent associés à une forme grave de Covid-19.

[\*Yeoh SA et al. RMD Open. 2022 Sep.\*](#)

### Covad, une ressource précieuse

Les enquêtes en ligne Covad rassemblent des milliers de participants, âgés de plus de 18 ans et atteints de maladie auto-immune ou indemnes de ces maladies (groupe contrôle), dans une centaine de pays du monde dont la France. Leurs résultats ont fait l'objet de plusieurs publications ces derniers mois. Ils montrent notamment que les participants atteints de myosites ont :

- ➔ moins souvent contracté la Covid-19 avant vaccination (6,2%) que ceux atteints d'une autre maladie auto-immune (10,5%) ou indemnes de ces pathologies (14,6%) ;



- ➔ souvent connu une poussée de myosite après avoir contracté la Covid-19 (30% des cas), ce qui renforce les arguments en faveur de la vaccination ;
- ➔ rarement déclaré la Covid-19 après avoir été vaccinés (1,4% des cas, contre 3,2% dans le groupe contrôle) ;
- ➔ bien toléré l'injection du vaccin, les effets indésirables survenus dans la semaine qui suit étant comparables à ceux du groupe contrôle ;
- ➔ moins souvent été réticents à se faire vacciner contre la Covid-19 en 2021 qu'en 2020, même si leurs interrogations sur la sécurité à long terme du vaccin persistent.

[Gil-Vila A et al. Muscle Nerve. 2022 Oct. Dey M et al. Rheumatology \(Oxford\). 2022 Oct. Fazal ZZ et al. Rheumatol Int. 2022 Dec. Sen P et al. Rheumatology \(Oxford\). 2023 Feb. Hoff LS et al. Rheumatol Int. 2023 Jan.](#)

### Le saviez-vous ?

Après plus de trois années de pandémie, l'Organisation mondiale de la santé a jugé la Covid 19 suffisamment sous contrôle pour lever, le 4 mai 2023, son niveau d'alerte maximal.

### Des myosites post vaccin ?

Comme en 2022, des publications ont fait état ces derniers mois de cas isolés ou de petites séries de cas de myosite survenues dans la période qui a suivi une vaccination contre la Covid-19.

- Des médecins ont analysé les dossiers médicaux des personnes adressées ces cinq dernières années à un centre expert madrilène pour suspicion de myosites. Sur un total de 444 patients, 28 en 2020 et 36 en 2021 ont développé des auto-anticorps spécifiques des myosites, le plus souvent des antisyntétases (anti-PL7 et anti-PL12) en 2021. Dans le groupe de 36 patients, quatre avaient eu la Covid-19 malgré la vaccination contre cette infection. Huit ont rapporté un début de myosite et six son aggravation après la vaccination, mais les auteurs appellent à mener des études complémentaires avant d'affirmer l'existence d'un lien de cause à effet.

[García-Bravo L et al. J Transl Autoimmun. 2022 Jun.](#)

- Les 1 278 participants des études Covid 1 et 2 atteints de myosite ont déclaré une poussée dans 9,6% à 19,6% des cas, selon le critère utilisé pour en juger (auto-déclaration du patient, signe clinique...) plus de deux mois (71,5 jours) en moyenne après avoir été vaccinés contre la Covid-19. Ces taux de poussées sont similaires à ceux des 3 453 participants atteints d'une autre maladie auto-immune.

[Naveen R et al. Rheumatology \(Oxford\). 2023 Apr.](#)



### Une étude dédiée en cours à Paris

L'équipe du Pr Olivier Benveniste (Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris) mène actuellement une étude sur les données de santé de l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière. L'objectif ? Voir s'il existe ou non un lien entre cas de Covid-19, vaccination contre la Covid-19 et survenue d'une myosite.



## Mieux comprendre les études et les essais cliniques

Il existe différents types de recherche dite « clinique », menée auprès des personnes atteintes d'une maladie ou à partir de leurs données d'examen.

### Les essais cliniques

Ils consistent à évaluer un traitement potentiel afin de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans une maladie. Un candidat médicament est évalué au cours d'essais successifs, correspondant à différentes phases : I, II, III et IV.

Le saviez-vous ?

#### Les différentes phases des essais cliniques

##### • Phase I : Tolérance

Le candidat-médicament est testé pour la première fois sur un petit groupe de personnes (souvent des volontaires non malades) pour évaluer sa tolérance et sa distribution dans l'organisme (pharmacocinétique).

##### • Phase II : Dose optimale/Effet

Menée sur un groupe homogène de volontaires atteints de la maladie, la phase II étudie l'innocuité et l'efficacité du produit et détermine sa dose optimale.

##### • Phase III : Efficacité thérapeutique

La phase III se déroule sur un plus grand nombre de participants atteints de la maladie afin de préciser l'efficacité par rapport à un traitement existant ou un placebo. À son terme, le médicament peut obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM).

##### • Phase IV : Pharmacovigilance

Conduite après la mise sur le marché, la phase IV affine les connaissances sur le produit et d'identifier tout effet secondaire grave et/ou inattendu.

Le **placebo** est un produit dont la présentation est identique à celle d'un médicament, mais qui ne contient pas de principe actif.

Dans un essai clinique, un placebo est utilisé pour mesurer l'action réelle du médicament testé, en comparant les effets du médicament testé contenant le principe actif et ceux du placebo.

Le dispositif d'**accès précoce** permet de bénéficier d'un médicament innovant dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées dans une indication donnée, qui doit être une maladie grave, rare ou invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié disponible. Le mot « précoce » indique que le médicament n'a pas encore obtenu d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou n'est pas encore remboursé dans cette indication. Le laboratoire s'engage dès lors à demander AMM ou remboursement aux autorités de santé.

**WEB** <https://www.has-sante.fr/>

Ce que les médecins appellent l'**histoire naturelle d'une maladie** est la description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de traitement.



Le saviez-vous ?

#### Un long parcours

En moyenne, 15 années sont nécessaires entre l'identification d'un candidat-médicament et sa mise sur le marché, dont 10 à 12 ans entre le début des études précliniques et la fin des essais cliniques de phase III. Il existe néanmoins une possibilité de procédures accélérées (comme le dispositif d'accès précoce) pour les traitements destinés à des maladies rares.

*Ministère des solidarités et de la santé - Le développement du médicament (2022)*

### Les études cliniques

Études observationnelles, bases de données ou registres, les études cliniques contribuent à mieux connaître une maladie, à identifier de meilleurs outils de diagnostic et de suivi. Elles sont essentielles pour améliorer la prise en charge et envisager de futurs essais cliniques.

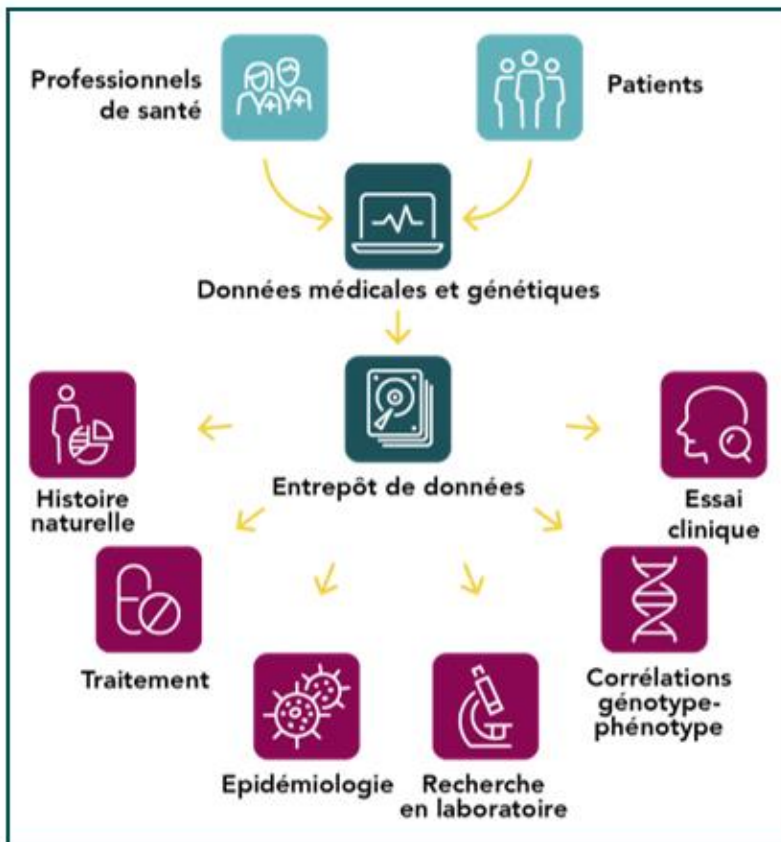
Il existe **deux types d'études cliniques observationnelles** :

- transversales, pour décrire comment la maladie se manifeste dans un groupe de malades à un moment donné.
- longitudinales, pour décrire l'évolution de la maladie au cours du temps (protocole d'histoire naturelle par exemple).





Les **bases de données** et les **registres** capitalisent des données génétiques et médicales de personnes atteintes d'une même maladie, avec leur accord. Leur analyse aide notamment à préciser l'histoire naturelle de la maladie. Elle facilite aussi le recrutement de participants dans les essais cliniques.





## Dans la myosite à inclusions

Si aucun traitement immunosuppresseur habituellement utilisé à ce jour dans les myopathies inflammatoires n'est bénéfique dans la myosite à inclusions, plusieurs pistes thérapeutiques sont en développement.

### Deux essais de thérapie cellulaire ont démarré

À l'étude dans différentes maladies neuromusculaires, la **thérapie cellulaire** consiste à greffer des cellules thérapeutiques, le plus souvent obtenues à partir de cellules souches, non malades, prélevées sur la personne malade ou sur un donneur.

#### En France

Le Pr Olivier Benveniste (Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris) a lancé en février 2023 l'essai de thérapie cellulaire ADSVF-in-IBM chez des personnes atteintes de myosite à inclusions. Cet essai en ouvert est soutenu par l'AFM-Téléthon. Il se déroule à Paris, Rouen et Marseille.

- L'objectif est d'évaluer la tolérance et l'efficacité (réparation musculaire, contrôle de l'inflammation) de doses croissantes d'un type de cellules souches (stromales mésenchymateuses) capables de donner naissance à différents tissus, notamment du muscle. Elles sont prélevées dans le tissu graisseux de la personne malade, et injectées dans les muscles fléchisseurs des doigts de l'avant-bras non dominant (gauche pour un droitier). Un groupe de participants sera traité par l'immunosuppresseur rapamycine (sirolimus) depuis au moins six mois avant la thérapie cellulaire, l'autre non.

Les **cellules souches** possèdent à la fois la capacité de se multiplier à l'identique pour produire de nouvelles cellules souches (auto-renouvellement) et celle de donner naissance, dans des conditions déterminées, à des cellules différenciées (cellules sanguines, cellules du foie, cellules musculaires...).

Un **essai en ouvert** est un essai thérapeutique dans lequel les médecins et les participants ont connaissance du traitement à l'essai.

Phase I  
Tolérance

#### Essai ADSVF-in-IBM



En France



32 participants (45 à 80 ans)



Recrutement en cours



6 mois de suivi



Sept. 2021 – Avril 2024

NCT05032131

**WEB** <https://myopathiesinflammatoires.afm-telethon.fr>

#### Aux États-Unis

Une équipe de l'*University of Kansas Medical Center* conduit, dans la myosite à inclusions, un essai de thérapie cellulaire (IBM-ADRC) afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'injection de cellules souches dans les fléchisseurs des doigts et le quadriceps (muscle de la cuisse).

#### Essai IBM-ADRC



Aux États-Unis



9 participants (45 ans et plus)



Recrutement terminé



1 an de suivi



Mars 2022 – Nov. 2025

NCT04975841





### La rapamycine en phase III



Médicament immunosuppresseur, la **rapamycine** (ou sirolimus) est utilisée dans la prévention du rejet après une greffe de rein. Elle agit sur trois cibles (lymphocytes T effecteurs, lymphocytes T régulateurs, autophagie) impliquées dans la myosite à inclusions.

- Mené en France avec le soutien de l'AFM-Téléthon chez 44 personnes atteintes de myosite à inclusions, l'essai clinique de phase II RAPAMI a montré qu'un an de traitement par rapamycine entraînait une stabilisation de la distance parcourue en 6 minutes de marche et de la fonction respiratoire.

[Benveniste O. et al. The Lancet Rheumatology January 2021.](#)

- Ces résultats ont permis le déploiement en Australie et aux États-Unis d'un essai clinique de phase III, promu par l'University of Kansas Medical Center.

Les **lymphocytes T régulateurs** (ou **Treg**) jouent un rôle essentiel dans la tolérance au « soi », en modulant l'activité d'autres cellules immunitaires.

L'**autophagie** est un processus permettant à une cellule de dégrader une partie de son contenu.

#### Essai de phase III de la rapamycine contre placebo



À l'étranger



140 participants (45 ans et +)



Recrutement en cours



1 an et demi de suivi



Juil. 2022 – Fév. 2024

NCT04789070

Phase III  
Efficacité

### Le développement de l'ABC008 se poursuit



Administré par voie sous-cutanée, l'**ABC008** du laboratoire américain *Abcuro* a obtenu des autorités de santé américaines le statut de médicament orphelin en juin 2020.

La désignation de « **médicament orphelin** » s'applique à des candidats-médicaments (qui n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité) dans les maladies rares, dans le but de faciliter les différentes étapes de leur développement.

#### De la compréhension d'un mécanisme au candidat-médicament

Fin 2019, l'équipe du Dr Steven A Greenberg (États-Unis) montre que la myosite à inclusions se caractérise par la présence dans le muscle et le sang de cellules T cytotoxiques hautement différenciées, positives à un marqueur de surface : le KLRG1, pour *killer-cell lectin like receptor 1*.

- L'activation de ces cellules par un antigène musculaire pourrait être le mécanisme initiateur de la myosite à inclusions. Elles sont résistantes aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs habituels.

- Cofondé par le Dr Steven A Greenberg, le laboratoire *Abcuro* développe l'ABC008, un anticorps anti-KLRG1 conçu pour réduire la sous-population des cellules T cytotoxiques KLRG1, sans impacter les autres types de lymphocytes.

Les **lymphocytes T** sont des globules blancs spécialisés dans certaines réactions immunitaires. Il existe plusieurs types de lymphocytes T chacun assurant une fonction spécifique. Contrairement aux lymphocytes B, les lymphocytes T ne sécrètent pas d'anticorps.

*Abcuro* évalue depuis 2021 en ouvert la tolérance et la sécurité de doses croissantes d'ABC008 dans la myosite à inclusions.

#### Essai de phase I de l'ABC008



En Australie



30 participants (40 ans et +)



Recrutement en cours



6 mois de suivi



Mai 2021 – Mai 2024

NCT04659031

Phase I  
Tolérance



Le saviez-vous ?

**Des résultats préliminaires de l'ABC008**

Une présentation faite lors de la 4<sup>e</sup> *Global Conference on Myositis*, en juin 2022 à Prague (République tchèque) fait état de résultats, encore non définitifs, de l'essai sur 11 participants. Une injection d'ABC008 aurait entraîné une diminution importante, durable et dose-dépendante des lymphocytes T CD8+KLRG1+, jusqu'à -95% à 28 jours de l'injection pour les doses les plus fortes (0,5 et 2 mg/kg) du candidat-médicament. Les lymphocytes T régulateurs (Treg) n'ont pas été affectés de façon significative par l'ABC008, qui n'a par ailleurs entraîné aucun effet secondaire grave.


*Greenberg et al. Poster 125.GCOM 2022 June. Abcuro, Press release. June 7, 2022.*

- Abcuro a annoncé en avril 2023 le lancement d'un essai de phase II/III pour évaluer contre placebo l'ABC008 (0,5mg ou 2 mg) administré toutes les 8 semaines pendant près d'un an et demi. Il sera suivi d'une étude en ouvert. *Abcuro. Press release. April 3, 2023.*


Phase II  
Effet/Dose

Phase III  
Efficacité


**Essai de phase II/III de l'ABC008**




Aux États-Unis




**231 participants (40 ans et +)**



**Recrutement en cours**



**1 an et demi de suivi**



**Avril 2023 – Déc. 2025**

NCT05721573

**La piste des inhibiteurs de JAK**

Lors du congrès de la Société Française de Myologie (SFM) en novembre 2022 à Toulouse, le Pr François Jérôme Authier (Hôpital Henri Mondor, Créteil) a rappelé que la myosite à inclusions est une maladie de l'interféron de type II, ou interféron gamma (IFN $\gamma$ ). Ce dernier est surtout sécrété par les lymphocytes T CD8, des cellules immunitaires résistantes aux corticoïdes.

- L'administration d'IFN $\gamma$  à des souris retarde la réparation du muscle et provoque les mêmes lésions de vieillissement musculaire prématuré (dégénérescence) que celles observées chez les personnes atteintes de myosite à inclusions. Sur des cellules mises en culture, l'IFN $\gamma$  inhibe la régénération musculaire et favorise la disparition des précurseurs des myofibres. Ces effets nécessitent l'activation d'enzymes nommées janus kinases (JAK), que certains médicaments sont capables d'inhiber. Le ruxolitinib (Jakavi<sup>®</sup>) en fait partie. *In vitro*, il supprime les effets délétères de l'IFN $\gamma$  sur la réparation musculaire.

*Authier FJ et al. Abstract COC 08. JSFM 2022.*

Une **enzyme** est une protéine qui permet, facilite ou accélère spécifiquement telle ou telle réaction chimique dans notre organisme (digestion cellulaire, synthèse de protéines, réplication d'ADN...).

Le saviez-vous ?

**Un essai serait pour bientôt**

Le Pr François Jérôme Authier a annoncé lors des journées de la SFM le lancement, fin 2023 ou début 2024, d'un essai clinique de phase II nommé BIGTIM destiné à évaluer le ruxolitinib chez des personnes atteintes de myosite à inclusions. Il pourrait compter plusieurs centres investigateurs en France.



## Conclusion mitigée pour la testostérone associée à l'exercice



### Pourquoi tester la testostérone ?

Près de 20% des hommes âgés de plus de 60 ans, et 50% des plus de 80 ans, auraient un déficit en testostérone, lequel peut conduire notamment à une diminution de la masse musculaire.

- En Australie, 14 hommes atteints de myosite à inclusions ont suivi un programme personnalisé d'exercices physiques associé à de la testostérone (pommade à appliquer sur le torse) pendant 12 semaines, puis la même durée d'un placebo, ou l'inverse (placebo puis testostérone). L'exercice physique seul (période placebo) a eu un effet anti-inflammatoire.
- La testostérone a eu un effet anti-inflammatoire additionnel, mais modeste, et n'a pas entraîné d'amélioration significative de la force ou de la masse musculaire en comparaison de l'activité physique seule. Elle a en revanche amélioré le bien-être des participants, en comparaison du placebo. Au cours d'une extension en ouvert d'un an, la myosite est restée relativement stable ce qui, pour les investigateurs de cet essai, appelle à le poursuivre sur une plus longue durée et avec plus de participants.

*Coudert JD et al. Clin Transl Immunology. 2022 Sep.*

*Connor SG et al. PLoS One. 2023 Apr.*

## Mieux connaître l'histoire naturelle de la maladie

L'Université de Californie mène une étude observationnelle dans 13 centres investigateurs aux États-Unis afin d'étudier l'influence des auto-anticorps anti-NT5c1A sur la progression de la maladie, de décrire les lésions à la biopsie musculaire et de quantifier le déclin de la fonction respiratoire.

La **biopsie musculaire** est un examen médical qui consiste à prélever, sous anesthésie locale, un petit fragment de tissu musculaire. Les fragments de tissu musculaire prélevés sont observés au microscope. Les différentes méthodes utilisées pour préparer le tissu permettent de déceler des anomalies de la morphologie et/ou la structure des fibres musculaires et/ou de mettre en évidence le déficit d'une protéine spécifique.

➤➤ [Diagnostic des maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

### Étude INSPIRE-IBM



Aux États-Unis



150 participants (40 ans et +)



Recrutement en cours



2 ans de suivi



Oct. 2021 – Nov. 2024

NCT05046821

## Une base de données dédiée

L'université de Yale (États-Unis) développe la base de données IBMR, pour *Inclusion Body Myositis Disease Registry*. Les personnes malades qui souhaitent y être incluses remplissent un questionnaire en ligne.

### Base de données IBMR



En France et à l'étranger



Créée en 2012



Recrutement en cours








1 000 patients

ibmregistry



## Dans la dermatomyosite et la polymyosite

Parmi les pistes de traitement en 2023	En pratique
Cellules souches de sang de cordon	• Essai phase I aux États-Unis
Mitochondries de cellules souches	• Essai phase I/II en Chine
Cellules CAR-T	• Essai phase I en Chine
Inhibiteurs des janus kinases (baricitinib, tofacitinib, brépocitinib, GLPG3667)	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Essais phase II et III en France</li> <li>• Essai phase II au Royaume-Uni et IV en Chine</li> </ul>
Ravulizumab	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-C5</li> <li>• Essai phase II/III notamment en France</li> </ul>
Dazukibart (PF-06823859)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticorps anti-Interféron bêta 1</li> <li>• Essai phase II aux États-Unis</li> </ul>
Enpatoran (M5049)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-récepteurs des TLR 7 et 8</li> <li>• Essai de phase II aux États-Unis et au Royaume-Uni</li> </ul>
Froniglutide (PF1801)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agoniste récepteurs du GLP-1</li> <li>• Essai de phase II en préparation</li> </ul>
Lénalidomide (Revlimid®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunomodulateur, anti-angiogène</li> <li>• Essai en préparation en Chine</li> </ul>
Interleukine 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Actions sur les Treg</li> <li>• Essai de phase III en Chine</li> </ul>
Thiosulfate de sodium	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour traiter la calcinose</li> <li>• Deux essais, dont un de phase II en France</li> </ul>
Immunoglobulines par voie sous-cutanée	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgPro20 (Hizentra®) en essai de phase III notamment en France</li> </ul>
Exercice physique	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deux essais en cours, dont un en France</li> </ul>

### Trois essais de thérapie cellulaire en cours

#### Des cellules souches

**Le saviez-vous ?**

#### L'idée ne date pas d'aujourd'hui

Dès 2011, une publication relatait les résultats d'une greffe de cellules souches mésenchymateuses chez 10 personnes atteintes de polymyosite ou de dermatomyosite réfractaire. Ses bénéfices étaient cependant insuffisants pour permettre l'arrêt des médicaments immunosuppresseurs.

- En 2018, une greffe de cellules souches hématopoïétique a entraîné, chez trois patients, une rémission complète de dermatomyosite juvénile réfractaire.
- En 2020, le même traitement a amélioré les manifestations cutanées d'une personne atteinte de dermatomyosite également.

[Hua C et al. Hum Vaccin Immunother. 2022 Nov.](#)

Les **cellules souches** possèdent à la fois la capacité de se multiplier à l'identique pour produire de nouvelles cellules souches (auto-renouvellement) et celle de donner naissance, dans des conditions déterminées, à des cellules différenciées (cellules sanguines, cellules du foie, cellules musculaires...).



L'Université de Floride évalue la tolérance, la sécurité et la faisabilité d'une perfusion unique de cellules souches de sang de cordon ombilical dans la dermatomyosite et la polymyosite.



### Le sang de cordon ombilical, un don précieux

La greffe de cellules souches est à l'étude ou déjà utilisée pour traiter des formes sévères de maladies auto-immunes comme le lupus ou la sclérodermie. L'enjeu est de « remettre à zéro » (*reset*) le compteur du système immunitaire (réinduction d'une auto-tolérance) ou de provoquer une immunomodulation.

- Les cellules souches peuvent être extraites d'un prélèvement de moelle osseuse, d'une prise de sang, ou encore d'un cordon ombilical et d'un placenta, donnés à la naissance d'un bébé par ses parents.
- Plus immatures, les cellules souches issues de sang de cordon ombilical sont potentiellement mieux tolérées que les autres par leur receveur. Elles sont utilisées depuis les années 1980 pour traiter, notamment, des maladies du sang (lymphome, leucémie, drépanocytose...).

- L'essai conduit par l'Université de Floride utilise trois doses différentes de cellules souches (50, 100 et 200 millions).

#### Essai de phase I d'une greffe de cellules souches de cordon



Aux États-Unis



10 participants (18 à 90 ans)



Recrutement terminé



24 heures de suivi



Oct. 2021 – Avril 2023

NCT04723303

Phase I  
Tolérance

#### Des mitochondries de cellules souches

La biotech coréenne *Paeon Biotechnology* développe le **PN-101**, un traitement à base de mitochondries de cellules souches extraites de sang de cordon ombilical. Les mitochondries sont les « centrales énergétiques » de la cellule. L'altération de leurs fonctions induirait une inflammation anormale.

- La greffe de mitochondries, destinée à remplacer les mitochondries anormales par des mitochondries en bonne santé, aurait donc un potentiel thérapeutique dans les maladies inflammatoires. À l'appui de cette hypothèse, des chercheurs de la biotech ont publié l'an passé les résultats d'une étude menée chez la souris.

[Yu SH et al. BMB reports. 2022 Mar.](#)

- *Paeon Biotechnology* mène un essai pour évaluer les effets d'une injection unique de PN-101 dans la dermatomyosite et la polymyosite réfractaires.

#### Essai de phase I/II du PN-101



République de Corée



18 participants (19 ans et +)



Recrutement en cours



12 semaines de suivi



Déc.2021 – Avril 2023

NCT04976140

Phase I  
Tolérance

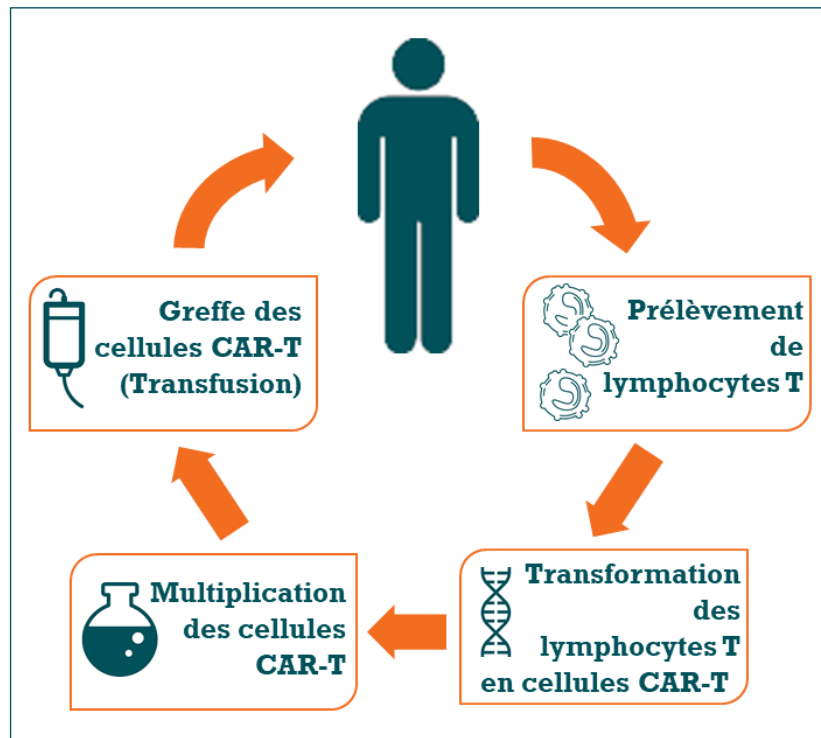
Phase II  
Effet/Dose



### Des cellules CAR-T

Une cellule CAR-T est un lymphocyte T capable de reconnaître et de détruire une cellule donnée : cancéreuse, infectée par un microbe... Le plus souvent prélevé chez la personne malade, ce lymphocyte T est modifié génétiquement en laboratoire pour le rendre capable de reconnaître un antigène présent à la surface de la cellule à éliminer.

▪ Ainsi modifié, il devient une cellule CAR-T (CAR signifie *chimeric antigen receptor* ou récepteur chimérique d'antigène) laquelle est ensuite injectée à la personne malade.



Le saviez-vous ?

#### Des médicaments et des essais

Les cellules CAR-T sont déjà utilisées pour traiter des cancers du sang (leucémie, lymphome...). Cette méthode de traitement commence également à être explorée dans différentes maladies auto-immunes, comme la myasthénie.

Un **essai en ouvert** est un essai thérapeutique dans lequel les médecins et les participants ont connaissance du traitement à l'essai.

▪ En Chine, l'Université de Zhejiang mène un essai clinique en ouvert pour évaluer des cellules **CAR-T** ciblant **CD7**, une protéine présente à la surface des lymphocytes T matures, dans des maladies auto-immunes réfractaires aux traitements habituels, dont la dermatomyosite.

Phase I  
Tolérance

#### Essai de phase I de cellules CAR-T CD7



En Chine



75 participants



Recrutement en cours



2 ans de suivi



Fév. 2022 – Déc. 2024

NCT05239702



## La grande famille des inhibiteurs de janus kinases

### Une cible rationnelle

Les myosites, et en particulier la dermatomyosite, seraient des maladies de l'interféron (interféronopathies). La dermatomyosite s'accompagne d'une surexpression des gènes dépendants de l'interféron de type I et cette « signature interféron » est corrélée aux manifestations cutanées et musculaires de la maladie.

- L'interféron I active la voie de signalisation des janus kinases (JAK). Des inhibiteurs de janus kinases (JAKi) sont déjà sur le marché, prescrits dans des maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde...) ou inflammatoires (rectocolite hémorragique...).

### Deux compilations récentes favorables

Une revue des publications sur l'utilisation d'inhibiteurs de JAK (tofacitinib, baricitinib, ruxolitinib) chez un total de 84 personnes atteintes de dermatomyosite et 61 de dermatomyosite juvénile, retrouve une amélioration de l'atteinte de la peau, des muscles et des poumons dans 83% à 100% des cas de formes réfractaires.

*Paik JJ et al. Clin Exp Rheumatol. 2023 Mar.*

- L'analyse des données médicales de 101 personnes atteintes de dermatomyosite juvénile traitées par JAKi montre, au cours d'un suivi de 19 mois en moyenne, une amélioration des lésions de la peau chez 65% des malades. Près de deux sur cinq ont pu arrêter les corticoïdes. La force musculaire a augmenté chez tous les patients chez qui elle était anormale avant le traitement par JAKi.

*Huang B et al. Rheumatology (Oxford). 2023 Mar.*

### Des consignes de prudence pour renforcer la sécurité d'emploi

Selon une analyse de données de pharmacovigilance, les personnes atteintes d'une maladie auto-immune des articulations et présentant certains facteurs de risque, ont davantage d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde...), de cancer (lymphome, peau...), de phlébite, d'embolie pulmonaire, d'infections graves et de décès toutes causes confondues avec les JAKi qu'avec d'autres médicaments, les anti-TNF-alpha.

- Ces données ont conduit l'Agence européenne du médicament, et en France l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), à recommander de réduire ou d'éviter les JAKi chez certaines personnes à risque, dans l'ensemble de leurs indications approuvées. L'Olumiant® (baricitinib) et le Xeljanz® (tofacitinib) sont concernés.

### Les recommandations européennes reprises par la France

- Afin de réduire le risque d'effets indésirables, les inhibiteurs de JAK :
  - ne doivent être utilisés que s'il n'existe pas d'autres possibilités de traitement chez les malades âgés de 65 ans et plus, ou fumeurs, ou qui ont fumé longtemps, ou qui ont d'autres facteurs de risque de maladies cardiovasculaires ou de cancer.
  - doivent être utilisés avec prudence en cas de facteurs de risque d'embolie pulmonaire ou de phlébite.
  - Tout patient traité par JAKi doit bénéficier d'un examen régulier de la peau.
  - Les personnes qui ont des questions sur leur traitement par JAKi et ses risques d'effets secondaires sont invités à contacter leur médecin.

*ANSM. Information de sécurité. 17 avril 2023. ANSM. Actualités. 17 avril 2023*

*Les médicaments habituels ne permettent pas toujours d'améliorer les manifestations de la dermatomyosite. Leur efficacité peut également s'avérer insuffisante. Les médecins parlent alors de forme « **réfractaire** ».*

*La **pharmacovigilance** consiste à surveiller, analyser et prévenir les effets secondaires qui résultent de l'utilisation des médicaments.*





## Le baricitinib



Le **baricitinib** (Olumiant<sup>®</sup>) du laboratoire *Lilly* est aujourd'hui indiqué dans le traitement de maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, pelade) ou inflammatoires.



### Parmi les résultats récents

Une équipe chinoise a publié les résultats du baricitinib chez 12 adultes, âgés de 30 à 50 ans, atteints de dermatomyosite. Ils ont connu une amélioration significative, dès la 4<sup>e</sup> semaine de traitement, de l'atteinte de la peau et de la qualité de vie. À la 12<sup>e</sup> semaine, 75% des patients avaient un score cutané (CDASI) réduit de 40%. Les corticoïdes ont pu être réduits (cinq cas sur six) ou arrêtés (un cas).

Une autre équipe chinoise relate les cas de 20 enfants atteints de dermatomyosite réfractaire et/ou sévère qui ont également pris du baricitinib en plus de leur traitement. Cinq mois et demi après, les médecins ont constaté une amélioration de l'atteinte de la peau chez 95% des enfants, sans effet indésirable grave. La dose de corticoïdes a pu être réduite d'un tiers en moyenne après 12 semaines, et de près de la moitié après 24 semaines.

*Zhao Q et al. J Am Acad Dermatol. 2022 Dec. Wang Z et al. Front Pediatr. 2022 Sep.*

- Quatre essais cliniques sont en cours dans le monde, dont deux en France, pour évaluer le baricitinib dans la dermatomyosite.
- Porté par le Dr Yves Allenbach (Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris), l'essai BIRD évalue l'efficacité du baricitinib contre placebo chez des adultes atteints de dermatomyosite active, en rechute ou naïfs de tout traitement spécifique. Il compte déjà une vingtaine de participants à ce jour.

### Phase III Efficacité

#### Essai BIRD de phase III



62 participants (18 à 74 ans)



Recrutement en cours



6 mois de suivi



Août 2022 – Fév. 2026

NCT04972760

- L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP) promeut un essai clinique chez des enfants et adolescents atteints de dermatomyosite qui vient d'être diagnostiquée et avec atteinte musculaire, dans une douzaine de centres investigateurs en France à Bordeaux, Lyon, Lille, Marseille, Montpellier, Nancy, Paris, Strasbourg et Toulouse.

### Phase II Effet/Dose

#### Essai MYOCIT de phase II



16 participants (3 à 18 ans)



Recrutement en cours



6 mois de suivi



Nov. 2022 – Sept. 2026

NCT05243111





- L'Université de Manchester mène un essai en ouvert du baricitinib dans la dermatomyosite et la polymyosite réfractaires.

**Essai MYOJAK de phase II**



**Au Royaume-Uni**



**15 participants (18 et +)**



**Recrutement terminé**



**8 mois de suivi**




**Oct. 2021 – Sept. 2023**

NCT04208464


Phase II  
Effet/Dose

- L'Université de Washington va lancer un essai en ouvert, dans la dermatomyosite active au niveau de la peau.


**Essai de phase II pour l'atteinte cutanée**




**États-Unis**




**10 participants (18 ans et plus)**



**Essai en préparation**




**6 mois de suivi**



**Mai 2022 – Juin 2025**

NCT05361109

### Le tofacitinib


 Développé par *Pfizer*, le tofacitinib (Xeljanz®) a fait l'objet d'un essai clinique de phase I en ouvert (NCT03002649) chez 10 personnes atteintes de dermatomyosite réfractaire, traitées pendant trois mois. Toutes ont connu une amélioration significative de l'activité de la maladie, de la force musculaire et des lésions de la peau.

*Paik JJ et al. Arthritis Rheumatol. 2021 May.*


- Un hôpital universitaire de la ville de Xi'an (Chine) évalue, en ouvert, le tofacitinib avec des corticoïdes dans la dermatomyosite avec anti-MDA5.

Phase I  
Tolérance


**Essai de phase IV du tofacitinib**




**En Chine**




**20 participants (18 à 70 ans)**



**Recrutement en cours**



**1 an de suivi**



**Avril 2020 – Déc. 2021**

NCT04966884

Phase IV  
Pharmacovigilance



### Le brépocitinib



Le PF-06700841 ou brépocitinib inhibe la janus kinase 1 (JAK1) et la tyrosine kinase 2 (TYK2). À l'essai dans plusieurs maladies auto-immunes, il est développé par la société *Priovant Therapeutics*, créée en 2021 par le laboratoire *Pfizer* et la biotech *Roivant Sciences*.

Le saviez-vous ?

#### D'une JAK à l'autre

La famille des janus kinases compte quatre enzymes : JAK1, JAK2, JAK3 et la tyrosine kinase 2 ou TYK2. JAK1 est activée par l'interféron (IFN) de type I et les interleukines (IL) 6 et 10. Pour TYK2, ce sont l'IFN de type I, l'IL-12 et l'IL-23. Chez la souris, un déficit en JAK1 perturbe le développement des lymphocytes, alors qu'un déficit en TYK2 augmente la sensibilité aux infections.

[Muromoto R et al. World J Biol Chem. 2022.](#)

- En inhibant à la fois JAK1 et TYK2, le brépocitinib laisse espérer une efficacité supérieure à celle de l'inhibition d'une seule de ces enzymes. Il a déjà fait l'objet d'essais cliniques dans d'autres maladies auto-immunes, comme le psoriasis, avec des résultats encourageants.

[Pfizer. Press release. Juin 2022.](#)

Un **essai en ouvert** est un essai thérapeutique dans lequel les médecins et les participants ont connaissance du traitement à l'essai.

- Un essai international de grande ampleur, en cours dans 16 pays (mais pas en France) évalue un an de traitement par brépocitinib en comparaison d'un placebo, chez l'adulte atteint de dermatomyosite active sur le plan musculaire et cutané. Il se poursuivra par un essai en ouvert de même durée.

Phase III  
Efficacité

#### Essai VALOR de phase III contre placebo



À l'étranger



225 participants (18 à 75 ans)



Recrutement en cours



1 an de suivi



Oct. 2022 – Déc. 2024

NCT05437263

### Le GLPG3667



Développé par la biotech Galapagos, le **GLPG3667** est un inhibiteur de la tyrosine kinase 2 à l'essai dans différentes maladies auto-immunes. Galapagos promeut l'essai GALARISSO, du GLPG3667 contre placebo chez l'adulte atteint de dermatomyosite réfractaire, active sur le plan musculaire ou cutané.

Phase II  
Effet/Dose

#### Essai GALARISSO de phase II contre placebo



En France et à l'étranger



62 participants (18 à 75 ans)



Recrutement en cours



6 mois de suivi



Fév. 2023 – Mars 2025

NCT05695950



## Chacun sa cible

### Le ravulizumab, un anti-complément

Développé par le laboratoire *Alexion Pharmaceuticals*, le **ravulizumab** (Ultomiris®) est déjà commercialisé en Europe pour traiter d'autres maladies rares. Il s'agit d'un anticorps monoclonal conçu pour se lier de façon spécifique à la fraction C5 du complément, avec pour objectif d'empêcher la formation du complexe d'attaque membranaire.

#### Le saviez-vous ?

Présent dans le sang, **le complément** se compose de plusieurs protéines qui interviennent dans les réactions immunitaires.

- Lorsque le complément est activé, ses fractions 5 à 9 forment le complexe d'attaque membranaire (CAM) qui se fixe à la surface des microbes cibles.
  - Des études ont montré l'implication du CAM dans différentes maladies auto-immunes, et notamment dans la dermatomyosite où sa formation dans les petits vaisseaux provoque des lésions de la peau et des muscles.
- Zhou D et al. Ann Rheum Dis. 2023 Feb.*

▪ *Alexion Pharmaceuticals* est le promoteur d'un essai international afin d'évaluer le ravulizumab chez les personnes atteintes de dermatomyosite réfractaire ou intolérantes aux traitements (corticoïdes, immunosuppresseurs/immunomodulateurs). La France compte quatre sites investigateurs à Lille, Paris, Strasbourg et Toulouse.

#### Essai de phase II/III du ravulizumab contre placebo



150 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



6 mois de suivi



Déc. 2021 – Nov. 2024

Phase II  
Effet/Dose

Phase III  
Efficacité

NCT04999020

### Le dazukibart s'attaque à l'interféron



Développé par *Pfizer*, le **dazukibart** ou PF-06823859 est un anticorps dirigé contre l'interféron (IFN) bêta 1, dont la concentration dans le sang serait corrélée à la sévérité de la maladie au niveau de la peau.

▪ Une quarantaine de centres investigateurs a mené un essai (NCT03181893) de phase II pour évaluer le dazukibart contre placebo, à raison d'une perfusion toutes les 4 semaines, chez 55 adultes atteints de dermatomyosite modérée à sévère après échec d'au moins un traitement.

#### Les résultats préliminaires du dazukibart contre placebo

Selon des résultats communiqués en mars 2023 au congrès annuel de l'*American Academy of Dermatology*, le candidat-médicament aurait entraîné une diminution significative des lésions de la peau, attestée par l'évolution d'un score spécifique, le *Cutaneous dermatomyositis disease area and severity* ou CDASI.

▪ Après trois perfusions, ce score aurait baissé en moyenne de 16,6 points avec le dazukibart à la dose de 150 mg, 19,2 points à la dose de 600 mg et 2,9 points dans le groupe placebo. Et cette amélioration de la peau débiterait tôt, dans les quatre semaines qui suivent la première perfusion.

*Bosworth T. Medscape English edition. 2023 March.*



- Le laboratoire *Pfizer* envisagerait de lancer un essai de phase III. Dans l'attente, il poursuit l'extension en ouvert de l'essai de phase II, aux États-Unis et en Europe (mais pas en France).

Phase II  
Effet/Dose

**Extension de l'essai de phase II du dazukibart**



À l'étranger



30 participants (18 à 80 ans)



Recrutement en cours



3 mois de suivi



Déc. 2021 – Oct. 2023

NCT05192200


### L'empatoran inhibe les TLR

Développé par le laboratoire *Merck* pour le lupus, l'**empatoran** ou M5049 est un inhibiteur des récepteurs *toll-like* (TLR) 7 et 8. Les TLR joue un rôle important dans la détection de molécules étrangères à l'organisme (comme celles issues des virus) et sont capables de déclencher la réponse immunitaire.


- L'essai NEPTUNIA a pour objectif d'évaluer l'empatoran dans la dermatomyosite et la polymyosite de l'adulte, d'abord contre placebo (24 semaines) puis en ouvert (même durée) aux États-Unis et au Royaume-Uni.

Le **placebo** est un produit dont la présentation est identique à celle d'un médicament, mais qui ne contient pas de principe actif. Dans un essai clinique, un placebo est utilisé pour mesurer l'action réelle du médicament testé, en comparant les effets du médicament testé contenant le principe actif et ceux du placebo.


**Essai NEPTUNIA de phase II de l'empatoran**




À l'étranger




40 participants (18 à 75 ans)



Recrutement en cours



1 an de suivi



Jan. 2023 – Déc.2024

NCT05650567

### Le froniglutide mime GLP-1

La société coréenne *ImmunoForge* développe le **froniglutide** (ou PF1801), un agoniste des récepteurs du GLP-1 pour *glucagon-like peptide 1*.

**Des résultats précliniques dans la polymyosite**

Selon une étude menée au Japon, les récepteurs du GLP-1 sont exprimés dans les fibres musculaires des personnes atteintes de polymyosite.


- Dans un modèle murin de la maladie, le froniglutide réduit la faiblesse et l'inflammation musculaires et inhibe la nécroptose des myotubes.
- La nécroptose est une forme de mort cellulaire programmée qui permet par exemple à l'organisme de limiter la multiplication d'un virus en éliminant les cellules qu'il infecte. Dans la polymyosite, les fibres musculaires lésées subissent une nécroptose, laquelle contribue à augmenter l'inflammation.

*Kamiya M et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022 Aug.*




- ImmunoForge s'apprête à lancer l'essai FROG, du froniglutide contre placebo dans la polymyosite et la dermatomyosite.


**Essai FROG de phase II**




À l'étranger




**39 participants (19 à 80 ans)**



Essai en préparation



**6 mois de suivi**




**Juin 2023 – Sept. 2025**

NCT05833711


Phase II  
Effet/Dose

### Le lénalidomide et ses propriétés multiples


 Déjà commercialisé, le **lénalidomide** (Revlimid®) du laboratoire *Bristol-Myers Squibb* est prescrit dans différents cancers du sang car il bloque le développement des cellules anormales (antinéoplasique), empêche la croissance des vaisseaux sanguins (anti-angiogène) et exerce un effet immunomodulateur (anti-IL-6...).

- Le *Jiangxi Provincial People's Hospital* (Chine) prépare un essai en ouvert de l'ajout du lénalidomide au traitement dans la dermatomyosite active sur le plan cutané.


**Essai du lénalidomide**




En Chine




**10 participants (18 à 75 ans)**



Essai en préparation




**6 mois de suivi**




**Août 2022 – Sept. 2023**

NCT05488327

### L'interleukine 2 agit sur les Treg

 L'**interleukine 2** (IL2) est un médiateur de l'inflammation qui exerce une action favorable sur l'équilibre et le fonctionnement des lymphocytes T régulateurs (ou Treg) du sang. Elle pourrait de ce fait avoir un intérêt pour traiter différentes maladies auto-immunes.

Les **lymphocytes T régulateurs** (ou **Treg**) jouent un rôle essentiel dans la tolérance au « soi », en modulant l'activité d'autres cellules immunitaires.

 **Des résultats de phase II**

Un essai clinique (NCT04062019) promu par le *Peking University People's Hospital* a évalué les effets de faibles doses d'IL2 chez 18 personnes atteintes de dermatomyosite active. Elles ont reçu une injection sous-cutanée d'IL2 un jour sur deux pendant trois mois, en plus de leur traitement habituel.

- Plus de 70% des participants ont connu une amélioration au terme du traitement. Toutes les données mesurées (enzymes musculaires, activité extra-musculaire de la maladie, testing musculaire manuel...) étaient en moyenne meilleures à la 12<sup>e</sup> semaine et la proportion de Treg parmi les lymphocytes T avait augmenté de façon significative.

*Feng M et al. Int. Immunopharmacol. 2019 Dec.*



- Le même hôpital universitaire poursuit avec un essai de grande ampleur de l'IL-2 contre placebo, pendant six mois cette fois.

Phase III  
Efficacité

**Essai de phase III longue durée**



En Chine



**240 participants (18 à 75 ans)**



**Recrutement en cours**



**6 mois de suivi**



**Déc. 2022 – Sept. 2026**

NCT05495321

### Les immunoglobulines passent enfin le cap de l'AMM

**Le saviez-vous ?**

Les **immunoglobulines** (Ig) polyvalentes humaines font partie du traitement des myopathies inflammatoires. Leur administration se fait le plus souvent à l'hôpital par voie intraveineuse (IV), en perfusion. Elles peuvent également être injectées, toujours en perfusion, mais dans le tissu situé sous la peau (hypoderme). Cette voie sous-cutanée (SC) est réalisable à domicile, par la personne malade elle-même après apprentissage.

#### Les résultats de l'essai ProDERM font date

En juillet 2022, la Haute autorité de santé (HAS) a accordé aux immunoglobulines administrables par voie intraveineuse Octagam®, du laboratoire Octapharma, un avis favorable au remboursement dans une nouvelle indication : le traitement de la dermatomyosite active en dépit d'un traitement par immunosuppresseurs (y compris corticoïdes) ou en cas d'intolérance ou de contre-indications à ces médicaments.

- Octagam® est la première IgIV à disposer d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de la dermatomyosite. Jusqu'ici, ce type de traitement était prescrit hors AMM.

[HAS. Avis sur les médicaments. Juillet 2022.](#)

- La décision de la HAS se fonde sur les résultats, publiés en octobre 2022, de l'essai international de phase III ProDERM ([NCT02728752](#)) dont la France était l'un des pays investigateurs.



Les 95 participants de l'essai ProDERM, âgés de 22 à 79 ans et atteints de dermatomyosite avec atteinte musculaire, ont reçu quatre perfusions d'IgIV Octagam® ou de placebo, à raison d'une par mois.

- Ils ont été significativement plus nombreux dans le groupe IgIV (79%) que dans le groupe placebo (44%) à bénéficier d'une amélioration au moins minime, correspondant à un score TIS pour *Total Improvement Score* au moins égal à 20, qui était le critère d'évaluation principal de cet essai.

[Aggarwal R et al. N Engl J Med. 2022 Oct.](#)

#### La voie sous-cutanée à l'étude en France notamment




Un essai promu par le laboratoire CSL Behring évalue **IgPro20** en sous-cutanée (Hizentra®) contre placebo dans la dermatomyosite.

La France y participe avec six centres investigateurs, à Dijon, Lille, Marseille, Nice, Paris et Strasbourg.


*L'autorisation de mise sur le marché (AMM) permet la commercialisation d'un nouveau médicament. Elle est délivrée en France par l'Agence nationale de sécurité des produits de Santé (ANSM) ou, à l'échelle de l'Europe, par la Commission européenne, après avis de l'Agence européenne du médicament. Pour l'obtenir, le laboratoire pharmaceutique doit fournir des données scientifiques issues des phases de développement, et notamment des essais cliniques. La décision est prise sur des critères de qualité, de sécurité et d'efficacité.*




**Essai RECLAIIIM de phase III**




**En France  
et à l'étranger**




**126 participants (18 ans et +)**



**Recrutement en cours**



**1 an de suivi**




**Oct. 2019 – Nov. 2027**

NCT04044690

Phase III  
Efficacité

### La calcinose à l'épreuve du thiosulfate de sodium

Les personnes atteintes de dermatomyosite peuvent présenter des calcifications sous la peau, ou calcinose.


 **La calcinose**

Dans la dermatomyosite juvénile, la calcinose est plus fréquente lorsque la mise en route du traitement immunosuppresseur est tardive. Chez l'adulte, sa fréquence augmente avec la durée de la maladie et la présence d'auto-anticorps anti-MDA5 ou anti-NXP-2.


- Pour expliquer sa survenue, l'une des hypothèses est celle de la formation de cristaux d'hydroxyapatite (à partir de calcium et de phosphate) dans les mitochondries des cellules musculaires, en réponse à l'inflammation. À la mort de la cellule, ces cristaux seraient libérés dans les tissus, où ils s'accumulent, et leur accumulation augmente à son tour l'inflammation.

*[Davuluri S et al. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2022 Jun.](#)*  
*[Pinotti CS et al. Front Med \(Lausanne\). 2023 Mar.](#)*


De nombreux traitements sont disponibles (bisphosphonates, immunosuppresseurs, inhibiteurs calciques, injection locale de corticoïdes, probénécide, chirurgie...) mais restent peu efficaces et il n'existe pas de recommandations pour guider les médecins sur la façon optimale de traiter la calcinose.

 En France, une étude pilote portée par le CHU de Limoges évalue le thiosulfate de sodium administré en injections à l'intérieur des calcifications, dans trois maladies dont la dermatomyosite.


**Essai ITS-PILOT de phase II**




**En France**




**40 participants  
(2 ans et +)**



**Recrutement en cours**




**1 an de suivi**



**Janv. 2020 – Mars 2023**

NCT03582800

Phase II  
Effet/Dose

 Un essai de traitement de la calcinose par thiosulfate de sodium en perfusion (voie intraveineuse) est en cours outre-Atlantique, avec pour promoteur le *National Institute of Environmental Health Sciences*.



Phase II  
Effet/DosePhase III  
Efficacité

## Essai de phase II/III du thiosulfate intraveineux



Aux États-Unis



14 participants (7 ans et plus)



Recrutement terminé



14 mois de suivi



Oct. 2017 – Nov. 2023

NCT03267277

## Des nouvelles d'autres candidats-médicaments, de A à Z



**A comme apremilast** (Otezla®) du laboratoire *Amgen*, un inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE4), laquelle module différents médiateurs de l'inflammation.

- Un essai ([NCT03529955](#)) mené aux États-Unis a montré que l'ajout d'apremilast au traitement entraînait, à trois mois, une amélioration cutanée chez sept des huit participants atteints de dermatomyosite réfractaire.

[Bitar C et al. JAMA Dermatol. 2022 Dec.](#)



**L comme lénabasum** (JBT-101 ou anabasum) de *Corbus Pharmaceuticals*, se fixe sur les récepteurs aux cannabinoïdes de type 2 des cellules immunitaires, exerçant ainsi un effet immunomodulateur.

- Les résultats de l'essai DETERMINE ([NCT03813160](#)) du lénabasum contre placebo dans la dermatomyosite réfractaire sont en attente de publication. Fin 2022 sont parus ceux d'un essai de phase II ([NCT02466243](#)) chez 22 adultes. Le lénabasum a entraîné notamment une réduction du score d'activité cutanée (CDASI) de la dermatomyosite supérieure à celle du placebo, une différence significative au 113<sup>e</sup> jour.

[Werth VP et al. J Invest Dermatol. 2022 Oct.](#)



**U comme ustékinumab** (Stelara®) du laboratoire *Janssen*, un anticorps monoclonal qui se lie aux interleukines 12 et 23, deux médiateurs de la réaction immunitaire.

- Un essai japonais de phase III ([NCT03981744](#)) dans la dermatomyosite et la polymyosite réfractaires de l'adulte a été arrêté prématurément en août 2022 car il n'a pas atteint son critère principal d'évaluation.



**Z comme zetomipzomib**, (KZR-616) de *Kezar Life Sciences*, un inhibiteur sélectif de l'immunoprotéasome, ce qui lui conférerait un effet anti-inflammatoire.

- Les résultats définitifs de l'essai international PRESIDIO ([NCT04033926](#)) du zetomipzomib contre placebo dans la dermatomyosite et la polymyosite actives sont en attente de publication. Selon des résultats préliminaires diffusés en mai 2022, la plupart des participants auraient connu une amélioration, mais sans différence significative avec le placebo. L'extension en ouvert de l'essai PRESIDIO ([NCT04628936](#)) se termine en juin 2023.

[Kezar. Presse release. 2022 May.](#)

## L'exercice physique, encore et toujours

## Explorer les capacités en Alsace

Un essai promu par le CHU de Strasbourg vise à mieux comprendre pourquoi, dans la dermatomyosite, la capacité à l'exercice est souvent





réduite (sensation de manquer de force, faible endurance à l'effort...) avec l'hypothèse d'un dysfonctionnement des mitochondries, les « centrales » énergétiques de la cellule.

Le saviez-vous ?

#### Un soutien de l'AFM-Téléthon en amont

En 2019, l'AFM-Téléthon a financé un projet préalable de l'équipe du CHU de Strasbourg qui porte cet essai. Il avait pour objectif de mieux comprendre le rôle du dysfonctionnement des mitochondries dans l'inflammation des muscles de personnes atteintes de dermatomyosite.

#### Capacité d'exercice dans la dermatomyosite



En France



45 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



1 jour de suivi (biopsie)



Nov. 2019 – Janv. 2025

NCT03293615

#### Avec supplémentation en Q10 au Canada



Une équipe de pédiatres teste à Toronto l'intérêt d'associer deux suppléments nutritionnels, la **créatine** et le **coenzyme Q10**, à un programme d'activité physique dans la dermatomyosite juvénile.

#### Essai de l'exercice associé à la prise de créatine et de coenzyme Q10



Au Canada



15 participants (7 à 18 ans)



Recrutement en cours



6 mois de suivi



Avril 2021 – Mars 2023

NCT04286178

### Le microbiote intestinal interroge

#### Une composition particulière



##### Des bactéries utiles

Cent mille milliards de germes, en majorité des bactéries, composent le microbiote intestinal. Cette flore participe à l'éducation et à la régulation du système immunitaire, de défense contre les infections. En retour, le système immunitaire préserve son équilibre.

- Pour l'étudier, les chercheurs utilisent les techniques d'analyse des gènes humains (séquençage), qu'ils appliquent aux gènes des micro-organismes présents dans le système digestif.
- Un déséquilibre (ou dysbiose) du microbiote intestinal pourrait favoriser un dysfonctionnement immunitaire ou contribuer à sa pérennisation dans certaines maladies auto-immunes.

Un **gène** est un "segment" d'ADN situé à un endroit bien précis (locus) sur un chromosome. Chaque gène contient des informations constituant le "plan de fabrication" d'une protéine.



Des chercheurs de l'Université de Californie (États-Unis) ont procédé à un séquençage des selles de 36 personnes atteintes de dermatomyosite et ainsi montré que leur microbiote intestinal est moins diversifié que celui de 26 personnes indemnes de la maladie, surtout lorsque la dermatomyosite s'accompagne d'une atteinte des poumons et d'auto-anticorps antisyntétases ou anti-MDA5.

- Cette moindre diversité de la flore digestive est d'autant plus importante que la maladie est sévère. Elle ne s'explique pas par des différences d'alimentation, les apports étant similaires dans les deux groupes à l'exception d'une consommation un peu plus élevée de céréales complètes pour les personnes atteintes de dermatomyosite.

- Des études de plus grande ampleur sont nécessaires pour conforter ces résultats, mais aussi pour comprendre le rôle des anomalies du microbiote intestinal dans la dermatomyosite. À la clé, de possibles moyens d'agir pour améliorer l'équilibre de la flore digestive, via par exemple l'ingestion de pré- ou de probiotiques.

*Bae SS et al. ACR Open Rheumatol. 2022 Aug.*

### Des anticorps communs avec la maladie de Crohn

Aux États-Unis, des chercheurs ont retrouvé des anticorps dirigés contre la flagelline chez 11 personnes sur 23 atteintes de dermatomyosite juvénile. La flagelline est une protéine entrant dans la constitution des flagelles qui permettent à certaines bactéries de se mouvoir.

**Le saviez-vous ?**

Des anticorps anti-flagelline existent également dans une maladie auto-immune digestive, la **maladie de Crohn**. Elle s'associe à des modifications de la composition et du fonctionnement du microbiote intestinal, avec notamment une concentration élevée de bactéries exprimant la flagelline. Les réactions immunitaires locales à ces bactéries seraient impliquées dans le développement d'une inflammation, et donc dans la genèse de la maladie.

*Naimi S. Med Sci. Août 2020.*

- Dans la dermatomyosite juvénile, les réponses immunitaires à ces mêmes bactéries pourraient contribuer à l'apparition de la maladie.

*Angkeow JW et al. Immunity. 2022 Jun.*

### L'estomac à l'étude

Certaines formes de dermatomyosite s'associent à un risque accru de développer différents cancers, notamment de l'estomac. Un hôpital universitaire de Zhejiang, en Chine, mène une étude auprès de personnes atteintes de dermatomyosite, comparée à un groupe de personnes indemnes de cette maladie, à la recherche de modifications de la muqueuse qui tapisse l'intérieur de l'estomac.

#### Étude de la muqueuse de l'estomac



En Chine



150 participants (18 à 70 ans)



Recrutement en cours



1 an de suivi



Juin 2022 – Juin 2023

NCT05402670



## Dans la myopathie nécrosante auto-immune

### La thérapie cellulaire en phase I

La société *IASO Biotherapeutics* développe un traitement à base de cellules CAR-T, le **CT103A**, dans différentes maladies auto-immunes et des cancers du sang touchant les lymphocytes B. Dans cette dernière indication, les autorités de santé américaines lui ont attribué le statut « *fast track* » début 2023.

Le saviez-vous ?

#### Les cellules CAR-T, en bref

CAR est l'acronyme de *chimeric antigen receptor*, ou récepteur chimérique d'antigène. Une cellule CAR-T est un lymphocyte T dont le patrimoine génétique a été modifié. Ce lymphocyte devient capable de produire un récepteur spécifique, capable de reconnaître un antigène donné présent à la surface de cellules à éliminer (cancéreuses, infectées par un microbe, productrices d'auto-anticorps...).

La thérapie cellulaire développée par la IASO utilise des cellules CAR-T dirigées contre l'antigène de maturation des lymphocytes B (ou BCMA). Il est exprimé à la surface des lymphocytes B matures et de leurs dérivés, les plasmocytes, lesquels produisent les auto-anticorps.

- L'hôpital Tongji de Shanghai (Chine) conduit un essai clinique en ouvert nommé CARTinNS pour évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du CT103A dans différentes maladies auto-immunes, dont la myopathie nécrosante auto-immune, en rechute ou réfractaire.

Aux États-Unis, il revient à la *Food and Drug Administration (FDA)* d'autoriser, ou non, la commercialisation des nouveaux médicaments. Elle a mis en place en 1997 le « *fast track drug development program* ». Il a pour but de faciliter le développement et d'accélérer l'examen réglementaire des demandes de commercialisation de nouveaux médicaments pour des maladies graves qui ne disposent pas encore de traitement.

#### Essai CARTinNS de phase I



En Chine



18 participants (18 à 75 ans)



Recrutement en cours



2 ans de suivi



Sept. 2020 – Mai 2024

NCT04561557

Phase I  
Tolérance

### Une piste inattendue

Les auto-anticorps dirigés contre l'enzyme appelée HMG-CoA-réductase (ou anti-HMGCR) sont spécifiques de la myopathie nécrosante. Ils entraînent une nécrose des fibres musculaires (rôle pathogénique).

#### L'HMG-CoA réductase

L'organisme produit du cholestérol à partir des molécules d'HMG-CoA. L'enzyme HMG-CoA réductase intervient à la première étape de cette fabrication : elle transforme l'HMG-CoA en acide mévalonique, ou mévalonate.

- Des médicaments, les statines, sont capables d'inhiber l'HMG-CoA réductase. De ce fait, ils réduisent le taux de cholestérol dans le sang. Ils peuvent également entraîner une myopathie nécrosante, avec production d'auto-anticorps anti-HMG-CoA réductase.

Une **enzyme** est une protéine qui permet, facilite ou accélère spécifiquement telle ou telle réaction chimique dans notre organisme (digestion cellulaire, synthèse de protéines, réplication d'ADN...).

Début 2023, des chercheurs israéliens ont publié pour la première fois l'observation d'une famille chez laquelle une mutation du gène codant l'HMGCoA réductase a entraîné une dystrophie musculaire des ceintures.



Ces mêmes chercheurs ont synthétisé et purifié la mévalonolactone, une forme d'acide mévalonique, et démontré son efficacité dans cette famille mais aussi dans un modèle murin de myopathie nécrosante auto-immune. Ces travaux ouvrent une nouvelle perspective de traitement.

*Yogev Y et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023 Feb.*

### Des nouvelles du zilucoplan



Développé par UCB pharma, le zilucoplan se lie de façon spécifique à la fraction 5 du complément (C5). Il s'autoadministre par voie sous-cutanée, à raison d'une injection par jour. Le zilucoplan a reçu en mars 2023 une autorisation d'accès précoce en France dans une autre maladie auto-immune, la myasthénie.

*Le dispositif d'accès précoce permet de bénéficier d'un médicament innovant dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées dans une indication donnée, qui doit être une maladie grave, rare ou invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié disponible. Le mot « précoce » indique que le médicament n'a pas encore obtenu d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou n'est pas encore remboursé dans cette indication. Le laboratoire s'engage dès lors à demander AMM ou remboursement aux autorités de santé.*

**WEB** <https://www.has-sante.fr/>



#### Les arguments pour essayer un anti-C5

Le complément est présent dans le sang. Il se compose de plusieurs protéines qui interviennent dans les réactions immunitaires.

- Lorsque le complément est activé, ses fractions 5 à 9 forment le complexe d'attaque membranaire (CAM) C5b-C9.
- On retrouve des dépôts de CAM sur la membrane des cellules musculaires des personnes atteintes de myopathie nécrosante auto-immune. D'où l'idée d'utiliser dans cette maladie un anti-C5, pour empêcher la formation du CAM, ses dépôts sur les myofibrilles et leurs effets nocifs potentiels.

### Oui en prévention de la maladie chez la souris...

Une équipe française a administré du zilucoplan à une souris modèle de myopathie nécrosante auto-immune expérimentale.

- Injecté avant la survenue de la maladie, le zilucoplan prévient la baisse de la force musculaire et réduit les dépôts de complexe d'attaque membranaire. Administré huit jours après le début de la myosite, la réduction des dépôts est moindre et il n'y a pas d'amélioration significative de la force musculaire.

*Julien S et al. Biomedicines. 2022 Aug.*

### ... mais non en traitement dans l'espèce humaine

Un essai clinique ([NCT04025632](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04025632)) de phase II a évalué le zilucoplan contre placebo chez 27 adultes atteints de myopathie nécrosante auto-immune dans plusieurs pays dont la France.

- Ses résultats définitifs sont parus en 2023 et ils confirment l'absence de différence significative entre le candidat-médicament et le placebo, sur la baisse des enzymes musculaires, et l'absence d'amélioration cliniquement pertinente. Pour expliquer cet échec, une hypothèse est que l'activation du complément serait la conséquence de la nécrose des fibres musculaires, et non sa cause.


*Mammen et al. Lancet Rheumatol. 2023 Feb.*



## Dans les myosites avec atteinte pulmonaire

### Améliorer le traitement

#### Une tentative de cellules CAR-T

 Les cellules CAR-T sont des lymphocytes T dont le patrimoine génétique a été modifié en laboratoire afin les diriger contre une molécule présente à la surface des cellules à éliminer, comme la protéine CD19, localisée à la surface des lymphocytes B.

#### Le syndrome des antisynthétases

Forme de myosite de chevauchement, le syndrome des antisynthétases associe une atteinte des muscles, des poumons (pneumopathie interstitielle), de la peau et des articulations, associée à la présence dans le sang d'auto-anticorps antisynthétases (anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12...).

Les **lymphocytes T** sont des globules blancs spécialisés dans certaines réactions immunitaires. Il existe plusieurs types de lymphocytes T chacun assurant une fonction spécifique. Contrairement aux lymphocytes B, les lymphocytes T ne sécrètent pas d'anticorps.

En Allemagne, un homme âgé de 41 ans atteint d'un syndrome des antisynthétases résistant à de nombreux traitements, sous oxygène, a bénéficié d'une greffe de cellules CAR-T dirigé contre CD-19.

- Après une phase initiale d'augmentation des douleurs musculaires, les médecins ont constaté une nette amélioration de l'endurance, de la force musculaire (quasi-retour à la normale), de la distance de marche maximale (de 10 mètres avant la greffe à plus de 5 km six mois après) et des manifestations respiratoires de la maladie, alors même que le patient n'était plus sous immunosuppresseurs. Des données de suivi à long terme restent nécessaires pour confirmer, dans la durée, cette rémission.

*Müller F et al. Lancet. 2023 Mar.*

#### La greffe est parfois une solution

Avoir une myopathie inflammatoire ne constitue pas une contre-indication à la transplantation pulmonaire, comme l'a confirmé une étude internationale qui a rassemblé 64 participants atteints de myosite avec pneumopathie interstitielle. Ils ont reçu une greffe pulmonaire entre 2009 et 2021 en Europe, pour certains en France.

- Un an, trois ans et cinq ans après, ils étaient respectivement 78%, 73% et 70% à être en vie, des chiffres comparables à ceux des personnes greffées des poumons pour une autre maladie. De même, les complications majeures (rejet, dysfonctionnement du greffon...) ne sont pas plus fréquentes en cas de myosite. Dans cette étude, seuls 8% des participants ont connu une rechute musculaire ou cutanée de leur myosite après la greffe et elle était d'intensité modérée. En revanche, aucun n'a présenté de nouvelle atteinte auto-immune des poumons.

*Rivière A et al. Am J Transplant. 2022 Dec.*

Le saviez-vous ?

#### Une cellule d'urgence est née en France

L'atteinte des poumons d'un syndrome des antisynthétases peut s'aggraver de façon très rapide et la décision de greffe avoir à être prise dans l'urgence. À l'initiative de la filière des maladies rares auto-immunes et auto-inflammatoires FAI<sup>2</sup>R, une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) peut désormais être mobilisée en urgence, si nécessaire. Elle rassemble des pneumologues et des spécialistes de médecine interne et de la greffe des poumons. Ils sont alertés dès qu'un syndrome des antisynthétases est diagnostiqué et se réunissent sous 24 heures pour décider, si besoin, d'inscrire le patient sur la liste nationale d'attente de greffe de poumons, en catégorie prioritaire (« super-urgence »).



### Associer plusieurs médicaments en prévention

En Chine, un hôpital universitaire compare l'association de trois médicaments *versus* deux (corticoïdes à fortes doses, cyclophosphamide et/ou inhibiteur de la calcineurine comme le tacrolimus) dans la dermatomyosite avec anti-MDA5, avec l'objectif de réduire la survenue d'une pneumopathie interstitielle et la mortalité.

Phase IV  
Pharmacovigilance

#### Essai de phase IV en prévention



En Chine



120 participants (18 ans et plus)



Recrutement en cours



6 mois de suivi



Jan. 2022 – Déc. 2024

NCT05375435

### Comparer les recommandations européennes et américaines

Le traitement du syndrome des antisynthétases s'appuie sur différents médicaments immunosuppresseurs : cyclophosphamide (Endoxan<sup>®</sup>) puis azathioprine (Imurel<sup>®</sup>) en Europe, tacrolimus (Prograf<sup>®</sup>) aux États-Unis.

▪ Aucune de ces deux stratégies de traitement n'a fait l'objet d'une étude prospective, et il n'existe pas de comparaison de leur efficacité ou de leur tolérance. C'est tout l'enjeu de l'essai clinique nommé CATR-PAT et porté par l'équipe du Pr Olivier Benveniste (AP-HP).

Phase III  
Efficacité

#### Essai CATR-PAT de phase III



En France



76 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



1 an de suivi



Fév. 2021 – Janv. 2024

NCT03770663

### Des résultats pour différents médicaments

Ces derniers mois, plusieurs équipes ont publié des résultats pour différents médicaments.

➔ L'essai de phase II RECITAL (NCT01862926) a comparé au Royaume-Uni le **rituximab** au **cyclophosphamide** chez 85 adultes avec pneumopathie interstitielle associée à une dermatomyosite ou une sclérodémie. Au terme de 24 semaines de traitement, les deux médicaments avaient entraîné une augmentation des capacités respiratoires et une amélioration de la qualité de vie. Le rituximab a été associé à moins d'événements indésirables.

[Maher TM et al. Lancet Respir Med. 2023 Jan.](#)

➔ À l'inverse, l'analyse des données de 47 personnes atteintes de pneumopathie interstitielle associée à une myosite a montré que le **cyclophosphamide** était plus efficace que d'autres immunosuppresseurs





(dont le rituximab) sur la capacité vitale. De surcroît, l'ajout de mycophénolate mofétil (Cellcept®) potentialise ses effets.

[Moreno-Torres V et al. Semin Arthritis Rheum. 2023 Apr.](#)

→ Des chercheurs chinois ont mis en évidence, chez 7 personnes atteintes de dermatomyosite avec anti-MDA5 et pneumopathie interstitielle, une suractivation de la voie de l'interféron I dans le sang et les poumons. Et leur analyse, rétrospective, des données médicales de 36 patients atteints de la même pathologie a montré que l'ajout du **tofacitinib** (Xeljanz®) au traitement augmente de façon significative la survie à six mois. Or le tofacitinib est un inhibiteur de janus kinases (JAK), des enzymes impliquées dans l'inflammation et activées par l'interféron I.

[Ye Y et al. Nat Commun. 2022 Oct.](#)

→ Une équipe japonaise rapporte l'efficacité d'un deuxième inhibiteur de janus kinases, le **péficitinib** (Smyraf®), chez une femme âgée de 50 ans atteinte de syndrome des antisyntétases réfractaire et de progression rapide. Le médicament a entraîné une rémission.

[Oba Y et al. SAGE Open Med Case Rep. 2022 Dec.](#)

→ Les **échanges plasmatiques** reposent sur l'utilisation d'une machine qui filtre le sang, pour en éliminer les auto-anticorps. Des médecins de 18 centres experts français ont évalué leur intérêt en complément des corticoïdes et immunosuppresseurs, chez 51 adultes atteints de dermatomyosite avec anti-MDA5 et atteinte pulmonaire. Parmi eux, 25 ont bénéficié d'échanges plasmatiques, sans que ce traitement soit associé à des meilleurs résultats. Des données à cependant interpréter avec prudence en raison des nombreux biais de cette étude, selon ses auteurs.

[Bay P et al. J Autoimmun. 2022 Dec.](#)

→ Des médecins chinois ont analysé les dossiers de 250 patients atteints de myosite avec atteinte respiratoire. Les 93 patients traités par **tacrolimus** (Prograf®) seul ou en association avec d'autres immunosuppresseurs ont eu un taux de survie plus élevé et des rechutes moins fréquentes, comparés aux 157 traités par d'autres immunosuppresseurs. Une étude prospective, avec 34 participants, a par ailleurs montré que l'association du tacrolimus avec de faibles doses de pirfenidone (anti-fibrose pulmonaire) améliore les résultats, *versus* tacrolimus seul.

[Chen Y et al. Front Immunol. 2022 Sep.](#)

### Lutter contre la fibrose pulmonaire



Le **nintédanib** (Ofev®) du laboratoire *Boehringer Ingelheim* a déjà une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la pneumopathie interstitielle associée à la sclérodémie. Il s'agit d'un inhibiteur des tyrosines kinases. En se fixant sur les récepteurs cellulaires de ces enzymes, il bloque des voies de signalisation qui interviennent dans la genèse du processus de fibrose des pneumopathies interstitielles.

▪ Un centre expert grec a publié les résultats du traitement en « vie réelle » (hors essai clinique) par Ofev® de 21 personnes atteintes de pneumopathie interstitielle, associée à une dermatomyosite pour quatre d'entre elles. L'association du nintédanib avec des immunosuppresseurs ralentit le déclin de la fonction respiratoire ,

[Boutel M et al. Diagnostics \(Basel\). 2023 Mar.](#)

*La **capacité vitale** est mesurée au cours des explorations fonctionnelles respiratoires. Elle correspond au volume d'air maximum qu'une personne arrive à mobiliser entre une expiration et une inspiration forcées.*

*Les **voies de signalisation** cellulaire permettent de transmettre un message à l'intérieur d'une cellule pour moduler son activité (croissance, division, différenciation, mort...). Le message peut provenir d'autres cellules de l'organisme ou de l'environnement extérieur. Son arrivée au niveau d'un récepteur de la cellule déclenche une cascade de réactions qui va modifier le comportement de la cellule.*



- Aux États-Unis, un médecin (Rohit Aggarwal) prépare un essai du nintédanib contre placebo chez des adultes atteints de myosite avec pneumopathie interstitielle. Il rassemblera 15 centres investigateurs.

#### Phase IV Pharmacovigilance



Aux États-Unis

#### Essai MINT de phase IV



134 participants (18 ans et +)



Essai en préparation



6 mois de suivi



Juil. 2023 – Juin 2025

NCT0579975

Une **maladie** est dite **rare** quand elle touche moins d'une personne sur 2 000. Les maladies rares font l'objet d'une politique de santé publique commune dans les domaines de la recherche, de l'information et de la prise en charge.



La **pirféridone** (Esbriet®) est un immunosuppresseur aux propriétés anti-fibrose et anti-inflammation déjà utilisé dans la fibrose pulmonaire idiopathique, une maladie rare.

- Un hôpital universitaire de la province chinoise du Shandong conduit un essai en ouvert pour évaluer la pirféridone associée à un immunosuppresseur, comparés à un immunosuppresseur seul. Les participants sont atteints de pneumopathie interstitielle associée à différentes maladies, dont les myosites.



En Chine

#### Essai de phase IV de la pirféridone



200 participants (18 à 80 ans)



Recrutement en cours



3 ans de suivi



Août 2019 – Juin 2025

NCT04928586

### Mieux connaître la maladie



#### Une atteinte grave

Des médecins d'un hôpital de Shanghai (Chine) ont suivi durant huit ans 216 personnes atteintes de dermatomyosite avec anti-MDA5 et pneumopathie interstitielle. Près de 40% sont décédées, pour la plupart (89%) dans l'année qui a suivi le diagnostic. Les autres ont connu au fil des ans une amélioration notable de leurs scanners des poumons et de leur fonction respiratoire.

- Une autre équipe chinoise a obtenu des résultats comparables, chez 77 patients. Après six mois à trois ans et demi, 52 patients (67,5%) s'étaient améliorés ou stabilisés, un tiers (32,5%) s'étaient détériorés ou étaient décédés. [Lian X et al. Rheumatology \(Oxford\). 2023 May.](#) [Li X et al. Int J Rheum Dis. 2022 Dec.](#)


Un **marqueur biologique**, aussi appelé **biomarqueur**, est une caractéristique mesurable qui indique un processus biologique normal ou pathologique. L'identification de nouveaux marqueurs biologiques d'une maladie est très importante pour surveiller l'évolution d'une maladie et l'efficacité de nouveaux traitements, que ces marqueurs soient physiologiques (modification de la pression sanguine, du rythme cardiaque...) ou moléculaires (modification de l'expression d'une protéine...).

Le CHU de Nancy étudie si le nombre de polynucléaires neutrophiles (une variété de globules blancs impliqués dans l'immunité) circulant dans le sang pourrait servir de biomarqueur de gravité et d'activité du syndrome des antisynthétases.







**Étude NEUTROSAS**




**En France**




**40 participants (18 ans et +)**



**En préparation**



**6 mois de suivi**




**Début estimé en 2023**


NCT05691725

Le même hôpital prépare également une étude sur la gravité de la pneumopathie interstitielle au moment du diagnostic et son évolution, fonction du type d'auto-anticorps (anti-Jo1, anti-PL7...).


**Étude TYPASS**




**En France**




**200 participants (18 ans et +)**



**En préparation**



**5 ans de suivi**



**Juin 2021-Déc. 2023**

NCT04924465

### Rechercher des facteurs de risque environnementaux

Des facteurs liés à l'environnement au sens large (microbes, tabac, toxiques, ultraviolets...) pourraient contribuer à augmenter le risque de développer un syndrome des antisynthétases. C'est ce que s'attache à confirmer une étude observationnelle de grande ampleur, portée aux États-Unis par l'Institut national des sciences de la santé environnementale.

**Étude de l'environnement dans le syndrome des antisynthétases**



**Aux États-Unis**



**450 participants (2 ans et +)**



**Recrutement en cours**



**1 jour de suivi**



**Février 2011**

NCT01276470



## Dans plusieurs types de myosites

### En France

#### L'efgartigimod (Vyvgart®)



Développé par le laboratoire argenx, l'efgartigimod (Vyvgart®) a obtenu en 2022 une autorisation d'accès précoce en France pour traiter la myasthénie auto-immune. Ce médicament est un anticorps anti récepteurs Fc néonataux (anti-FcRn) administré en perfusion intraveineuse ou en injection sous-cutanée.



#### Les récepteurs néonataux Fc

La majorité des anticorps produits par le système immunitaire sont des immunoglobulines de type G. Les récepteurs néonataux Fc (FcRn) se lient avec les IgG, empêchant leur dégradation. Ce faisant, ils contribuent à prolonger la durée de circulation des IgG dans le sang, et donc à prolonger l'immunité.

Le **placebo** est un produit dont la présentation est identique à celle d'un médicament, mais qui ne contient pas de principe actif. Dans un essai clinique, un placebo est utilisé pour mesurer l'action réelle du médicament testé, en comparant les effets du médicament testé contenant le principe actif et ceux du placebo.

- Le laboratoire argenx promeut l'essai ALKIVIA de l'efgartigimod administré pour voie sous cutanée, contre placebo, dans la dermatomyosite, la polymyosite, la myopathie nécrosante auto-immune et le syndrome des antisynthétases. Le service du Pr Olivier Benveniste (La Pitié Salpêtrière, Paris) est centre investigateur.

Phase II  
Effet/Dose

Phase III  
Efficacité

#### Essai ALKIVIA de phase II/III



En France  
et à l'étranger



240 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



1 an de suivi



Oct. 2022 – Fév. 2027

NCT05523167

#### Le nipocalimab (ou M281)



Développé par Janssen, le nipocalimab est également un anti-FcRn. Il a le statut de médicament orphelin en Europe et fait l'objet d'essais dans la myasthénie auto-immune, notamment.

La désignation de « **médicament orphelin** » s'applique à des candidats-médicaments (qui n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité) dans les maladies rares, dans le but de faciliter les différentes étapes de leur développement.

- L'essai SPIREA, promu par Janssen, évalue le nipocalimab administré toutes les deux semaines, contre placebo pendant près d'un an puis en ouvert pendant 10,5 mois, dans la dermatomyosite, la myopathie nécrosante auto-immune et le syndrome des antisynthétases. L'Institut de myologie (Paris) en est un centre investigateur.

Phase II  
Effet/Dose

#### Essai SPIREA de phase II



À l'étranger



200 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



Jusqu'à 2 ans de suivi




Juil. 2022 – Avril 2027

NCT05379634



## Deux exosquelettes

 Un **exosquelette** est un dispositif robotisé d'assistance aux mouvements conçu pour compenser la faiblesse musculaire et ainsi gagner en autonomie. Il peut être utilisé lors des séances de rééducation ou au quotidien, pour assister les mouvements.

- Fondé par l'AFM-Téléthon, l'Institut de Myologie à Paris évalue la tolérance, la sécurité d'usage et les effets du **Keego™** et du **Myosuit™**, deux modèles d'exosquelettes légers des membres inférieurs (hanches et genoux). L'objectif de ces études est également d'élaborer des recommandations pour une utilisation efficace et sans danger de ces dispositifs chez les personnes atteintes de maladie neuromusculaire.
- Les participants recrutés sont déjà suivis à l'Institut de myologie et atteints de différentes maladies neuromusculaires, dont les myosites.

**Essai Exo-KGO1 du Keego™**



**En France**



**52 participants (18 à 70 ans)**



**Recrutement en cours**




**1 mois de suivi**




**Déc. 2021 – Juillet 2023**

NCT05199246


**Essai Exo-NMD1 du Myosuit™**




**En France**




**52 participants (18 à 70 ans)**



**Recrutement en cours**



**1 mois de suivi**



**Janv. 2022 – Juillet 2023**

NCT05200702

**Le saviez-vous ?**

### À suivre

Les essais Exo-KGO1 et Exo-NMD1 sont la première étape d'études futures qui évalueront les bénéfices d'une utilisation à long terme du Keego™ et du Myosuit™ à domicile.

## Et ailleurs ?

### Des cellules CAR-T

Le laboratoire Bioray mène, dans différentes maladies auto-immunes (dont les myosites) en rechute, un essai en ouvert de cellules CAR-T nommées BRL-301. Elles sont dirigées contre CD19, une protéine de surface des lymphocytes B, lesquels sont à l'origine des auto-anticorps.

Un **essai en ouvert** est un essai thérapeutique dans lequel les médecins et les participants ont connaissance du traitement à l'essai.



Une **cellule CAR-T** est à l'origine un lymphocyte T, le plus souvent prélevé sur la personne malade elle-même, dont le patrimoine génétique a été modifié en laboratoire afin de le rendre capable de reconnaître des cellules à éliminer, grâce à un antigène présent à leur surface. Ainsi modifié, le lymphocyte devient une cellule CAR-T, CAR signifiant chimeric antigen receptor ou récepteur chimérique d'antigène, laquelle est ensuite injectée à la personne malade.

**Essai de cellules CAR-T anti-CD19**



En Chine



15 participants (18 à 80 ans)



Recrutement en cours



1 an de suivi



Avril 2023 – Juil. 2025

NCT05859997

**Des perfusions précoces d'immunoglobulines**

Un centre hospitalier universitaire néerlandais teste l'ajout de perfusions d'immunoglobulines dans les myosites récentes (moins d'un an), à l'exception des myosites à inclusions.

Phase II  
Effet/Dose

**Essai TIMEISMUSCLE de phase II**



Aux Pays-Bas



48 participants (18 à 80 ans)



Recrutement en cours



1 an de suivi



Sept. 2021 – Sept. 2024

NCT05832034

**Le daxdilimab cible les cellules dendritiques**



Développé par *Horizon therapeutics*, le daxdilimab (ou HZN-7734) est un anticorps dirigé contre un récepteur (*immunoglobulin-like transcript 7* ou ILT7) présent uniquement à la surface des cellules dendritiques humaines, lesquelles sont impliquées dans le déclenchement de la réponse immunitaire et l'inflammation.

- En se liant à ILT7, le daxdilimab pourrait réduire le nombre de cellules dendritiques et donc stopper l'inflammation à l'origine de lésions de tissus dans différentes maladies auto-immunes. Ce médicament en développement est à l'essai dans le lupus notamment.
- L'essai nommé ASIM, promu par *Horizon therapeutics*, évalue le daxdilimab contre placebo dans la dermatomyosite et le syndrome des antisynthétases.

**Essai de phase II ASIM**



Aux États-Unis



96 participants (18 à 75 ans)



Recrutement en cours



1 an de suivi



Avril 2023 – Janv. 2026


NCT05669014




### L'activité physique, à haute intensité

Le centre hospitalier *Rigshospitalet* (Copenhague) évalue un programme de deux séances par semaine d'exercices intensifs (*high-intensity strength training*) dans la myopathie nécrosante auto-immune, la dermatomyosite et la polymyosite.


**Essai HI-STIM**




**Au Danemark**




**34 participants (18 ans et +)**



**Recrutement terminé**



**3 mois et demi de suivi**



**Août 2021 – Janv. 2024**

NCT04486261


### Des études observationnelles

Aux États-Unis, l'Institut national de l'arthrite et des maladies musculosquelettiques et cutanées vient de lancer une étude sur l'histoire naturelle des maladies inflammatoires du muscle, à partir de données d'examen clinique, d'analyses de sang et d'urines, de biopsie de muscle, d'IRM musculaire, comparés aux données de volontaires indemnes de myosite.

**Étude de l'histoire naturelle des myosites**



**États-Unis**



**500 participants (12 à 120 ans)**



**Recrutement en cours**



**Au moins 1 consultation**



**Mai 2023 – Fév, 2032**

NCT05738824

*Ce que les médecins appellent l'**histoire naturelle d'une maladie** est la description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de traitement.*

*La **biopsie musculaire** est un examen médical qui consiste à prélever, sous anesthésie locale, un petit fragment de tissu musculaire. Les fragments de tissu musculaire prélevés sont observés au microscope. Les différentes méthodes utilisées pour préparer le tissu permettent de déceler des anomalies de la morphologie et/ou la structure des fibres musculaires et/ou de mettre en évidence le déficit d'une protéine spécifique.*

*➤➤ [Diagnostic des maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.*

D'autres **études observationnelles de grande ampleur** sont en cours, et notamment :

- ➔ une étude de l'Institut national des sciences de la santé environnementale ([NCT00017914](#)) lancée aux États-Unis en 1995, qui cible l'inclusion de 1 200 participants et vise à mieux comprendre les causes des myosites, les perturbations immunitaires impliquées et les problèmes de santé associés ;
- ➔ l'étude MYOPROSP ([NCT02468895](#)) déployée en 2016 au Royaume-Uni par l'Université de Manchester, de suivi clinique, biologique, histologique et d'imagerie de 300 personnes atteintes de myosite récente et dont le recrutement est terminé ;
- ➔ l'étude UKMYONET ([NCT01171573](#)) débutée en 2001 et qui rassemble 1 000 participants, déjà recrutés, suivis jusque fin 2030 pour identifier des gènes associés au développement des myosites et à leurs caractéristiques.



## Des bases de données

Développer une base de données aide à recenser les personnes atteintes d'une même maladie, à préciser l'histoire naturelle de celle-ci et facilite le recrutement pour les essais cliniques. Trois d'entre elles intègrent les données de personnes atteintes de myosites en France.

- Le **Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière** (Paris) est le promoteur depuis 2013 d'une base française qui collecte des données et des prélèvements biologiques (sang et/ou muscle) de personnes atteintes de myosites, d'où son acronyme MASC (pour Myosites, Muscles, ADN/ARN, Sérum, Cellules). En 2022, MASC2 a pris le relais du projet MASC.

**Base de données dans les myosites MASC - MASC2**



En France



Créée en Octobre 2013



Recrutement en cours



1 600 patients (objectif de 4000 inclusions)

NCT05454527

- Le **CHU de Brest** a créé la base de données « MAIA » pour Myopathies Auto-Immunes de l'Adulte. Elle collige des données cliniques et biologiques (sang, urines, muscles...) de 60 personnes chez lesquels les médecins suspectent une myosite.

**Base de données MAIA dans les myosites de l'adulte**



En France



Créée en 2022



Recrutement en cours




60 patients (18 ans et+)


NCT04792931

- La base de données internationale **EuroMyositis** regroupe différents registres et bases de données, européens pour l'essentiel.


**Base de données EuroMyositis**




En France et à l'étranger



Créée en 2010



Recrutement en cours



+ de 3 000 patients

EuroMyositis



## Des progrès dans le diagnostic et le suivi des myosites

### Incontournables auto-anticorps

#### Avis de naissance

Parvenir à identifier des auto-anticorps jusqu'ici inconnus est essentiel pour améliorer encore le diagnostic des myosites et donc le traitement.

- Une équipe suédoise a analysé des prélèvements de sang de 217 personnes atteintes de myosite, dont 115 ne présentaient aucun auto-anticorps connu dans les myosites (séronégatives). Elle a identifié neuf nouveaux auto-anticorps antisynthétases (anti-LysRS, GlnRS, TrpRS, SerRS, EPRS, ArgRS, MetRS, ValRS, and CysRS) et les a retrouvés chez 12 patients, dont quatre jusqu'ici séronégatifs.

Une équipe franco-belge a également découvert un nouvel auto-anticorps antisynthétase, anti-Ly, en testant une nouvelle méthode de détection.

*Preger C et al. J Autoimmun. 2023 Jan. Vulsteke JB et al. Ann Rheum Dis. 2022 Dec.*

Les **auto-anticorps** sont des anticorps qui réagissent contre des éléments de son propre organisme, comme le muscle.

Le saviez-vous ?

#### Avoir plusieurs auto-anticorps, c'est possible mais rarissime

Sur 151 patients atteints de myosite et suivis sur la période 2018-2022 dans un hôpital taiwanais, 23 (soit 15 %) étaient positifs pour au moins deux auto-anticorps spécifiques de ces maladies. Des analyses de sang complémentaires ont réduit leur nombre à huit, soulignant la rareté de cette situation autant que la nécessité de réaliser un contrôle du résultat initial.

*Huang HL et al. J Clin Med. 2022 Nov.*

#### Des méthodes de détection pas fiables à 100%

Les médecins disposent de kits diagnostiques pour détecter les principaux auto-anticorps responsables de myosites sur les prélèvements de sang. Une équipe toulousaine a passé au crible les résultats de 270 personnes testées positives pour deux de ces kits.

*In fine*, 128 correspondaient à une authentique myosite et 142 à une autre maladie. Ce résultat confirme le manque de spécificité des outils de détection, déjà souligné par d'autres études évaluant d'autres kits. Les auteurs proposent de revoir les seuils de positivité des résultats, notamment pour les anticorps anti-SRP, anti-NXP2 et anti-MDA5.

*Bories E et al. Semin Arthritis Rheum. 2022 Aug.*

### La myosite à inclusions peut prendre plusieurs visages



Dans sa **forme typique**, la myosite à inclusions commence à se manifester après l'âge de 50 ans par une atteinte au niveau des cuisses (quadriceps) ou des doigts (muscles fléchisseurs). Elle progresse de façon lente, pour toucher peu à peu d'autres muscles des membres et peut s'accompagner de difficultés à avaler (dysphagie).

Les formes atypiques de myosites à inclusions ne sont pas si rares et elles peuvent retarder le diagnostic.

- Des chercheurs de la Mayo Clinic (États-Unis) ont compilé les données de 357 personnes diagnostiquées depuis 2015 comme atteintes d'une myosite à inclusions. Elles étaient 14% à présenter une forme atypique de la maladie : difficulté à avaler sans autre symptôme, augmentation isolée du taux de créatine kinase, déficit des muscles releveurs des pieds, ou des épaules et des bras, ou encore du visage.

*Alamr M et al. Muscle Nerve. 2022 Dec.*





La myopathie **facio-scapulo-humérale** (FSHD) est une maladie musculaire rare, d'origine génétique. Elle se caractérise par une diminution de volume et une faiblesse des muscles qui touchent préférentiellement les muscles du visage (facio), des épaules (scapulo) et des bras (humérale).

- Des médecins anglais ont identifié deux profils de myosite à inclusions plutôt inhabituels parmi leurs patients : un début très précoce, à 34 ans pour un homme, 39 ans pour une femme, et, chez trois femmes l'association d'une atteinte des muscles du visage, d'une augmentation de volume de la langue (macroglossie) et de difficultés à avaler, parler et respirer.

[Salam S et al. Clin Exp Rheumatol. 2023 Mar.](#)



#### Des résultats marseillais

Au CHU de Marseille, l'étude nommée « Face à Face » a comparé 16 personnes atteintes de myosite à inclusions, 20 de myopathie facio-scapulo-humérale et 18 indemnes de ces deux maladies. Tous ces participants ont été filmés réalisant différentes mimiques : gonfler les joues, fermer fort les yeux, faire un bisou...

- Dévoilés lors des Journées de la Société Française de Myologie (SFM) à Toulouse, en novembre 2022, les résultats préliminaires de cette étude montrent que 63% des participants du groupe myosite à inclusions présentent une atteinte des muscles du visage, plutôt symétrique et prédominante à la partie supérieure du visage, notamment au niveau du muscle orbiculaire de l'œil, dont la contraction entraîne la fermeture des paupières.

[Fortanier E et al. Abstract COC04. JSFM 2022.](#)

- Il pourrait ainsi exister plusieurs sous-types de myosite à inclusions, dont les symptômes et l'évolution seraient différents. Selon l'analyse des dossiers de 355 patients suivis par un centre expert aux États-Unis, les femmes auraient par exemple une forme de la maladie caractérisée par une faiblesse des quadriceps et des fléchisseurs des doigts moins importante que celles des hommes, et qui évoluerait plus lentement. Elles auraient en revanche plus souvent des difficultés à avaler (dysphagie).

[Michelle EH et al. Neurology. 2023 Mar.](#)

#### Les douleurs très présentes, les antalgiques aussi

Aux États-Unis, 423 personnes atteintes de myosites ont répondu à un questionnaire diffusé par l'association américaine *Myositis Support and Understanding*. L'écrasante majorité d'entre eux (91,5%) a rapporté des douleurs actuelles ou passées, plus fréquentes en cas de dermatomyosite (97%) que de polymyosite (94%) et de myosite à inclusions (81%), et avant l'âge de 60 ans qu'après.

- Près de neuf participants qui ont mal sur 10 déclarent utiliser des antalgiques. Parmi eux, 69% prennent des dérivés de la morphine (comme la codéine) sur prescription d'un médecin, et 92% des médicaments non-opiacés comme le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène...), les corticoïdes ou encore des produits à base de plantes, à l'exemple du cannabis thérapeutique.

[Bhashyam A et al. Rheumatology \(Oxford\). 2022 Dec.](#)

#### La dermatomyosite juvénile vu par les principaux intéressés

Quatre-vingt-quatre jeunes britanniques atteints de dermatomyosite juvénile, depuis 12 ans en moyenne, ont répondu à un questionnaire. Ils sont 59% à déclarer leur maladie active (peau, muscle, articulations...), et 65% à être sous traitement immunosuppresseur. Les participants qui poursuivent des études supérieures sont un peu moins de la moitié à estimer que la myosite affecte de façon négative leurs résultats scolaires. Les participants âgés de 18 à 24 ans sont deux fois plus souvent au chômage



que la population britannique, et les plus de 18 ans vivent trois fois plus souvent avec un parent ou un tuteur.

[Boros C et al. \*Pediatr Rheumatol Online J.\* 2022 Nov.](#)

### Une fréquence stable ou à la baisse

En Allemagne, l'analyse des données de remboursement d'un assureur santé (près de 8,7 millions d'assurés) montre que 45 800 personnes ont reçu, entre 2005 et 2019, le diagnostic de myosites. Durant ces 15 années, le nombre de nouveaux cas (incidence) est resté relativement stable, de 60 à 64 pour 100 000 personnes.

▪ Sur la même période, des chercheurs de Salt Lake City (États-Unis) observent même une tendance significative à la baisse de l'incidence de la seule dermatomyosite, après analyse d'un registre national qui regroupe près de 13 millions de vétérans. Le taux d'incidence moyen y atteint 1 cas de dermatomyosite pour 100 000 personnes et par an.

[Pawlitzki M et al. \*Neurol Res Pract.\* 2022 Dec.](#) [Bolender CM et al. \*Dermatol.\* 2022 Nov.](#)

### Attention les yeux

Des chercheurs indiens et britanniques ont fait passer une batterie de tests ophtalmologiques à 43 adultes atteints de myopathie inflammatoire. Seuls 23% d'entre eux signalaient avoir des troubles visuels. Le bilan a pourtant retrouvé des anomalies des vaisseaux de la rétine (rétrécissement, tortuosités...) chez près du tiers des participants, une baisse de l'acuité visuelle dans 53% des cas (*versus* 11% dans un groupe contrôle) et un début de cataracte dans 35% des cas (*versus* 2%). De quoi faire intégrer un examen par un ophtalmologiste au bilan de toute personne atteinte de myosite.

[Aggarwal R et al. \*Front Med \(Lausanne\).\* 2022 Nov.](#)

### Préserver le cœur et les vaisseaux

#### Dès le plus jeune âge dans la dermatomyosite

Une étude menée en Norvège a comparé 39 trentenaires dont la dermatomyosite avait commencé en moyenne 22 ans auparavant, à des personnes indemnes de myosite. Les premiers avaient des dépôts graisseux dans les tissus 2,4 fois supérieurs, un taux de bon cholestérol (HDL) réduit et un syndrome métabolique dans un quart des cas *versus* aucun dans le groupe contrôle.



#### Le syndrome métabolique

Il ne s'agit pas à proprement parler d'une maladie mais de la coexistence de plusieurs troubles, favorisés par la sédentarité associée à une alimentation déséquilibrée et qui augmentent le risque de développer un jour des maladies cardiovasculaires. Le syndrome métabolique associe ainsi :

- un tour de taille supérieur à 94 cm pour les hommes, 80 cm pour les femmes, lié à un excédent de graisse à l'intérieur du ventre ;
- au moins deux des anomalies suivantes : un taux élevé de sucre dans le sang ( $\geq 5,6$  mmol/L ou 100 mg/L à jeun), un excès de triglycérides ( $\geq 1,7$  mmol/L ou 150 mg/dL) un faible taux de HDL-cholestérol ( $< 1,03$  mmol/L ou 40 mg/dL) chez un homme, 1,29 mmol/L ou 50 mg/dL chez une femme), une tension artérielle trop élevée ( $\geq 13/8,5$ ).

Les chercheurs norvégiens n'ont retrouvé aucune corrélation entre les dépôts graisseux dans les tissus et la dose cumulée de corticoïdes, des médicaments dont on sait qu'ils peuvent impacter le métabolisme des lipides (graisses). Ils émettent donc l'hypothèse que la dermatomyosite en

*L'incidence d'une maladie est le nombre de nouveaux cas qui sont survenus pendant une période donnée et dans une population déterminée.*

*Le métabolisme est l'ensemble des transformations biochimiques qui se déroulent au sein des cellules des organismes vivants et qui assurent leur fonctionnement.*



elle-même induirait des anomalies de distribution du tissu graisseux et des altérations du métabolisme des sucres et des graisses.

[\*Marstein HS et al. Rheumatology \(Oxford\). 2023 Feb.\*](#)

Selon une étude de la même équipe, il existe chez les adultes atteints de dermatomyosite juvénile des anomalies des adipokines (leptine, adiponectine...), des molécules produites par les cellules graisseuses (adipocytes) et impliquées dans la régulation du métabolisme des lipides et du glucose. Leurs anomalies seraient liées à un dysfonctionnement du tissu graisseux après quelques années d'évolution de la maladie.

[\*Marstein HS et al. RMD Open. 2023 Feb.\*](#)

- Dans une revue des études parues sur le sujet, des médecins d'un hôpital de Chandigarh (Inde) souligne la nécessité d'inclure un bilan cardiaque et vasculaire régulier (analyse de sang, prise de la tension artérielle, électrocardiogramme, échographie cardiaque...) dans le suivi au long cours de la dermatomyosite juvénile et de réduire les facteurs de risque surajoutés (manque d'activité physique, alimentation trop riche...).

[\*Mondal S et al. Front Med \(Lausanne\). 2022 Jun.\*](#)

### Dans la myopathie nécrosante auto-immune aussi

Des neurologues chinois ont réalisé une étude chez 57 personnes atteintes de myopathie nécrosante auto-immune. Plus de la moitié (52,6%) présentaient, à l'électrocardiogramme et/ou à l'échographie du cœur, des anomalies du rythme cardiaque, des artères qui irriguent le cœur (coronaires), du muscle cardiaque (volume, fonctionnement). Ces résultats confortent ceux d'études antérieures et doivent inciter à intégrer un bilan cardiaque complet en cas de diagnostic de myopathie nécrosante auto-immune.

[\*Liu M et al. Front Immunol. 2023 Feb.\*](#)

### IRM versus échographie

Des médecins néerlandais ont fait passer une échographie de 14 muscles et une imagerie par résonance magnétique (IRM) de 36 muscles à 18 personnes atteintes de dermatomyosite (50%), de myopathie nécrosante auto-immune (22%) ou d'un syndrome de chevauchement.

- Au moment du diagnostic, l'IRM s'est montrée plus sensible pour détecter des anomalies musculaires que l'échographie. En revanche, certaines formes d'échographie (semi quantitative, qualitative) étaient capables, contrairement à l'IRM, de détecter un changement après neuf semaines d'un traitement par perfusions d'immunoglobulines.

- Les anomalies repérées tant par l'échographie que par l'IRM se limitaient aux muscles dont la force était diminué à l'examen. Ce résultat plaide en faveur de la réalisation d'un examen d'imagerie en complément de l'examen clinique au moment du diagnostic car il peut révéler des anomalies insoupçonnées et faciliter ainsi le choix du muscle à biopsier.

[\*Walter AW et al. Rheumatology \(Oxford\). 2022 Dec.\*](#)

### Des indices pour prédire l'évolution

La dermatomyosite avec auto-anticorps anti-MDA5 peut s'associer à une atteinte des poumons (pneumopathie interstitielle) rapide et grave. Des médecins japonais ont analysé les dossiers de 38 patients atteints de cette forme de myosite et déterminé que le taux d'anti-MDA5 avant traitement

*L'imagerie par résonance magnétique ou IRM est une technique d'imagerie médicale qui utilise des champs magnétiques pour obtenir des images d'une grande précision, en coupe ou en 3D, d'un organe, d'un tissu ou d'une partie du corps.*



est plus faible chez ceux dont la maladie a ultérieurement bien répondu au traitement et qui n'ont pas fait de rechute.

[Kogami M et al. Rheumatology \(Oxford\). 2022 Nov.](#)



#### Réponse ou non au traitement, une question de gènes ?

Une équipe de pédiatres nord-américains a comparé les résultats du séquençage de l'ARN de 17 personnes atteintes de dermatomyosite juvénile, pour certaines réfractaires au traitement, et de 10 personnes indemnes de myosites (groupe contrôle). L'expression de 10 gènes était différente entre les répondeurs et les non répondeurs.

[Stingl C et al. ACR Open Rheumatol. 2022 Aug.](#)

### Une évaluation plus fine du risque de cancer dans la dermatomyosite

La dermatomyosite avec anti-TIF1 gamma s'associe à un risque plus élevé de développer un cancer. Parvenir à distinguer, en amont, qui aura un cancer et qui n'en aura pas est essentiel pour personnaliser le suivi.

#### D'un type d'anti-TIF-1-γ à l'autre

Une équipe française avait montré en 2019, chez 51 adultes atteints de dermatomyosite, l'existence d'un lien entre le taux d'un sous-type particulier d'anti-TIF1 gamma, les immunoglobulines G2 (ou IgG2) et la survenue d'un cancer.

- Pour le vérifier, plusieurs centres experts ont ensuite conduit, sous l'égide de l'*European NeuroMuscular Centre*, une étude internationale qui a rassemblé 132 participants. Ses résultats confirment que les adultes qui développent un cancer associé à la dermatomyosite ont une concentration en anti-TIF1γ de type IgG2 dans le sang deux fois supérieure à celle des adultes qui ne développent pas de tumeur. Le suivi de ce taux pourrait ainsi permettre d'identifier les personnes les plus à risque chez qui rechercher un cancer débutant, à un stade où ses chances de guérison sont maximales.

[Cordel N et al. \(Oxford\). 2023 Apr.](#)

#### Deux auto-anticorps associés à suivre

Aux États-Unis, une équipe a découvert l'auto-anticorps anti-Sp4, présents chez 10,5% des personnes atteintes de dermatomyosite, qui ont par ailleurs dans l'immense majorité des cas (96,3%) également des anti-TIF1γ. Cette coexistence d'anti-Sp4 et d'anti-TIF1γ s'associe à un risque réduit de cancer.

[Hosono Y et al. Ann Rheum Dis. 2023 Feb.](#)

- Toujours outre-Atlantique, des chercheurs ont comparé des personnes atteintes de dermatomyosite, d'autres maladies auto-immunes ou indemnes de ces maladies. Ils ont détecté l'auto-anticorps anti-CCAR1 exclusivement en cas de dermatomyosite avec anti-TIF1γ et sa présence était associée à une moindre fréquence des cancers sur une période d'au moins trois ans, à un niveau comparable à celui de la population générale.

[Fiorentino D et al. Arthritis Rheumatol. 2023 Feb.](#)

*L'European NeuroMuscular Centre (ENMC) est une organisation internationale visant à soutenir la recherche dans le domaine des maladies neuromusculaires. Il organise régulièrement des rencontres internationales rassemblant chercheurs et médecins sur une thématique donnée.*



Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans les maladies neuromusculaires sur :

**WEB** [www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr)