

## Myosite à inclusions

### Brève AFM

<https://www.afm-telathon.fr/actualites/myosite-inclusions-sirolimus-montre-certaine-efficacite-140760>

### Myosite à inclusions : le sirolimus montre une certaine efficacité

*Les résultats définitifs de l'essai Rapami mettent en évidence les bénéfices du sirolimus (ou rapamycine) sur la marche, la respiration et la composition musculaire.*

Aucun médicament habituel des myopathies inflammatoires ne parvient à stopper l'évolution vers l'aggravation progressive de la [myosite à inclusions sporadique](#). Avec le soutien financier de l'AFM-Téléthon, [l'essai Rapami](#) a permis d'explorer une nouvelle piste thérapeutique : le sirolimus ou rapamycine, un médicament déjà commercialisé pour prévenir le rejet après une greffe de rein. Son mode d'action sur le système immunitaire, sélectif, semble particulièrement intéressant pour lutter contre la myosite à inclusions.

### Des différences significatives en faveur du sirolimus...

Conduit par l'équipe du Pr Oliver Benveniste à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris), l'essai Rapami a inclus 44 participants âgés de 45 à 80 ans. La moitié d'entre eux a pris l'anti-rejet sous forme de sirop, l'autre moitié un placebo, une fois par jour pendant un an. À ce terme, les [premières données d'efficacité](#), préliminaires, étaient encourageantes. Les résultats définitifs de Rapami sont parus début 2021. Ils confirment et précisent les bénéfices potentiels du sirolimus sur certains paramètres.

Après un an de traitement, la distance parcourue en 6 minutes de marche a été, en moyenne, stabilisée sous sirolimus alors qu'elle a diminué sous placebo. La fonction respiratoire (capacité vitale) a eu tendance également à rester stable avec le sirolimus, alors qu'elle s'est dégradée chez les participants qui ont reçu le placebo. Les résultats sont également favorables au sirolimus en ce qui concerne la proportion de muscles des cuisses remplacée par du tissu graisseux.

### ... mais pas d'impact notable sur la force

En revanche, les deux groupes de participants ont connu une évolution comparable (dégradation) d'autres critères choisis pour évaluer l'efficacité du sirolimus, comme la force développée lors de différents mouvements : étendre les genoux (critère principal de l'essai), les fléchir, étendre et fléchir les coudes, saisir avec les mains. Pour l'expliquer, les investigateurs de l'essai émettent l'hypothèse que le sirolimus agirait moins sur les muscles eux-mêmes que sur l'endurance. En témoignent à la fois l'absence d'effet mesurable sur la force musculaire et les effets positifs sur le test de 6 mn de marche.

### Des complications à prendre en considération

Côté tolérance, 45% des participants sous sirolimus ont présenté un effet indésirable sérieux, contre 27% dans le groupe sous placebo. Quatre des participants traités par l'anti-rejet ont dû interrompre ce traitement en raison d'ulcérations sévères de la bouche, de pneumonie, d'insuffisance rénale ou d'œdème des membres inférieurs. Dans cet essai, les aphtes ont été l'effet secondaire le plus fréquent du sirolimus.

### Vers une étude de grande ampleur

Les résultats de l'essai Rapami sont suffisants pour justifier le déploiement d'un [essai clinique de phase III](#). Il devrait se dérouler au Royaume-Uni, en Australie, aux Pays-Bas et aux États-Unis et rassembler 200 participants sur une durée de deux ans.

### Source

[Sirolimus for treatment of patients with inclusion body myositis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, phase 2b trial](#)

Benveniste O, Hogrel JY, Belin L et al.

The Lancet Rheumatology January 2021

## Brève AIM

<https://www.institut-myologie.org/2021/02/25/myosite-a-inclusions-et-sirolimus-les-resultats-definitifs-de-lessai-rapami-ouvrent-la-voie-a-une-phase-iii/>

### Myosite à inclusions et sirolimus : les résultats définitifs de l'essai Rapami ouvrent la voie à une phase III

La [myosite à inclusions sporadique](#) associe processus inflammatoire et dégénérescence. C'est la plus fréquente des myosites après l'âge de 50 ans, mais aussi la seule qui soit réfractaire aux traitements habituels de ces maladies auto-immunes (corticoïdes, immunosuppresseurs).

L'équipe du Pr Olivier Benveniste a mené entre 2015 et 2017, avec le soutien financier de l'AFM-Téléthon, un essai clinique monocentrique de phase II/III randomisé, en double aveugle, nommé Rapami. Son objectif était d'évaluer chez 44 participants âgés de 45 à 80 ans, l'efficacité, la sécurité et la tolérance du sirolimus ou rapamycine (Rapamune®) à la dose de 2 mg / jour, *versus* placebo, durant un an.

Cette molécule indiquée dans la prévention du rejet après greffe rénale, possède une action immunosuppressive sélective. Elle bloque la prolifération des lymphocytes T effecteurs (tout en préservant les T régulateurs) et induit une autophagie, autant de processus altérés dans la myosite à inclusions.

#### Une tendance à la stabilisation

Après avoir communiqué des [données préliminaires fin 2017](#), les investigateurs ont publié en janvier 2021 dans *The Lancet Rheumatology* les résultats définitifs de l'essai Rapami, lesquels objectivent après un an de traitement :

- des différences significatives pour l'évolution des résultats du test de 6 minutes de marche, de la capacité vitale, de la fraction grasseuse au niveau des cuisses (IRM) et du score HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire without Disability Index*), avec une tendance à la stabilisation sous sirolimus *versus* une dégradation sous placebo ;
- un déclin sous sirolimus de sous-populations des cellules T effectrices CD8+ et CD38+, corrélé aux effets positifs sur les résultats au test de 6 mn de marche ;
- des résultats similaires dans les groupes sirolimus et placebo pour la force d'extension isométrique volontaire maximale du genou (critère principal de l'essai) ainsi que pour la force des autres groupes musculaires évalués (flexion et extension du coude, flexion du genou, préhension), la dysphagie, les scores IBMWCI et IBMFRS ;
- la survenue d'effets indésirables sérieux chez 45% des patients sous sirolimus *versus* 27% de ceux sous placebo ;
- un arrêt du traitement pour 18% des participants du groupe sirolimus (n=4) en raison d'effets secondaires (ulcérations buccales sévères, pneumonie aseptique, insuffisance rénale, œdème des membres inférieurs).

#### À confirmer en multicentrique

Pour les investigateurs, les bénéfices du sirolimus sur le test de 6 mn de marche pourraient s'expliquer par des effets davantage respiratoires et métaboliques que musculaires. Ils sont suffisants pour justifier le lancement d'un essai de phase III de grande ampleur, qui devrait durer deux ans et inclure 200 participants au Royaume-Uni, en Australie, aux Pays-Bas et aux États-Unis.

#### Source

[Sirolimus for treatment of patients with inclusion body myositis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, phase 2b trial](#)

Benveniste O, Hogrel JY, Belin L et al.

*The Lancet Rheumatology* January 2021