JUIN 2022

SAVOIR & COMPRENDRE
AVANCÉES DE LA RECHERCHE

AVANCÉES dans les myopathies inflammatoires

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

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 des 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 2022, 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

AFMTÉLÉTHON
INNOVER POUR GUÉRIR

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 pour le Groupe d'Intérêt Myopathies Inflammatoires (GIMI) AFM-Téléthon

Sommaire

Les myosites, en synthèse 4
Une origine immunitaire 4
Des mécanismes singuliers 5
Des auto-anticorps 5
Les principaux traitements en 2022 6
Une recherche très active 7
Pour bien comprendre les études et les essais cliniques 8
Les essais cliniques en cours dans les myosites en France 9
2022, une troisième année marquée par la pandémie de Covid-19 10
Les chercheurs sur le pont 10
Moins contaminés par la Covid-19 10
Le confinement a impacté le moral et les soins 11
Des précautions spécifiques en cas d'immunodépression 11
Améliorer l'efficacité de la vaccination chez les non-répondeurs 11
Des myosites post-covid et même post vaccin ? 12
Dans la myosite à inclusions 14
Des essais de thérapie cellulaire démarrent bientôt 14
La rapamycine poursuit sa route 15
L'ABC008 livre de premiers résultats 16
Le phénylbutyrate à l'étude 16
La douleur, un symptôme encore peu étudié 17
Mieux connaitre l'histoire naturelle de la maladie 17
Une base de données dédiée 18
La piste GSK3 pour faire coup double 18
Des résultats publiés en 2022 18
Dans la dermatomyosite et la polymyosite 20
Trois essais de thérapie cellulaire 21
Le PF-06823859 passe la phase I 23
Le thiosulfate de sodium à la puissance 2 24
Les inhibiteurs des janus kinases, une famille prometteuse 24
Le ravulizumab ici et ailleurs 27
Le zetomipzomib, anciennement KZR-616 27
Des résultats en demi-teinte pour le lénabasum 28
L'ustékinumab cible deux interleukines 29
L'aprémilast et la peau 30
Des résultats et un essai pour les immunoglobulines 30
L'exercice dans tous ses états 31
Dans la myopathie nécrosante auto-immune 33
La thérapie cellulaire à l'épreuve de la phase I 33
Des immunoglobulines très tôt 33
Dans les myosites avec atteinte pulmonaire 34
Mieux connaitre la maladie 34
Améliorer le traitement 35
La pirfenidone, un anti-fibrose pulmonaire 35
Le mycophénolate mofétil 36
Dans plusieurs types de myosites 36
Deux exosquelettes à l'étude en France 36
L'abatacept évalué dans l'hexagone 37
Les immunoglobulines en sous-cutané 38

L'activité physique, encore et toujours....38
Des études observationnelles....39
De précieuses bases de données....40
Des avancées dans la compréhension des myosites....42
La part de la génétique....42
Un modèle original pour étudier la myosite à inclusions....42
À chaque myosite, son type de lymphocyte....42
Un parallèle entre lésions et anticorps dans la dermatomyosite....43
Le risque pour le muscle des statines....43
Des progrès dans le diagnostic et le suivi des myosites....44
Des référentiels de bonnes pratiques....44
Pensez aux myosites à tout âge....44
Les résultats des auto-anticorps spécifiques en question....45
Des liens entre type d'auto-anticorps et expression de la maladie....46
Des indices pour évaluer l'activité et prédire l'évolution....47
Prendre soin de son cœur et de ses vaisseaux....48
Pas de surrisque de cancer dans la myopathie nécrosante auto-immune....49
Les muscles, mais pas le cerveau dans la myosite à inclusions....49
Un peu plus d'asthmatiques dans la descendance....49
Un corset souple à l'essai pour le décollement des omoplates....50
Différents symptômes mieux connus....50

*
* *

Les myosites, 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.*

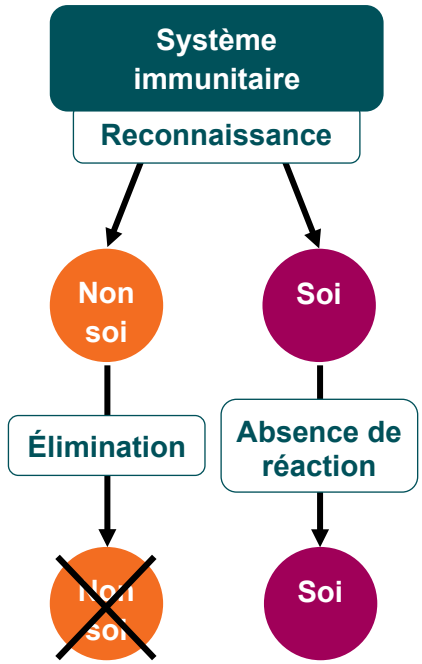
Les myopathies inflammatoires (ou myosites idiopathiques) sont des maladies rares, qui touchent environ 6 à 7 personnes sur 100 000.

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.

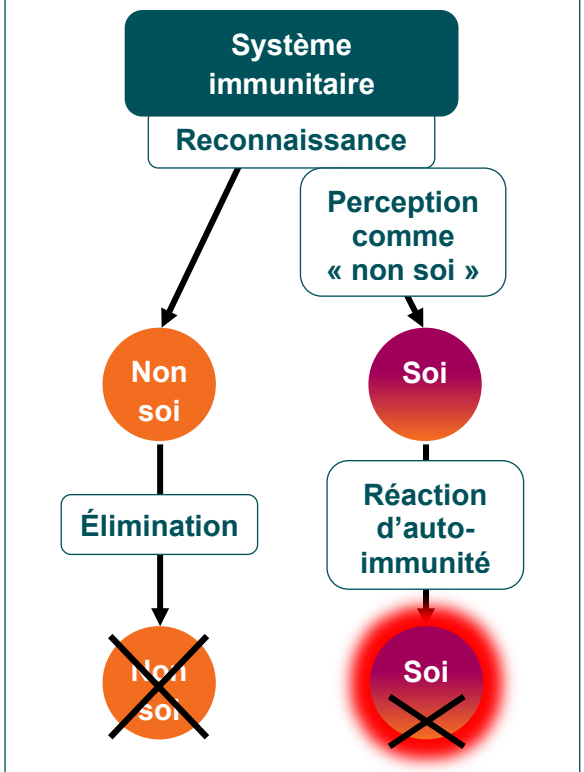
L'auto-tolérance du système immunitaire

Le système immunitaire défend le corps contre des éléments extérieurs (« non soi ») comme les bactéries, virus... tout en respectant les cellules qui appartiennent à l'organisme (« soi »).



Dans les maladies auto-immunes

Le système immunitaire dépasse son rôle de défense et s'attaque aux cellules de l'organisme, comme si elles appartenaient au « non soi ».



*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 principaux types de myosites** :

- la dermatomyosite (DM),
- la myosite à inclusions,
- 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 pour lesquels les personnes à qui l'on a diagnostiqué par le passé une polymyosite auraient en fait une autre forme de myopathie inflammatoire (syndrome des antisynthétases, myopathie nécrosante auto-immune…).

Leclair V et al. Cur Opin Rheumatol. 2021 Nov

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 ($CD8^+$), 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 $CD8^+$, 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.

*Le **complément** est un système moléculaire complexe, composé de différentes protéines, qui est impliqué dans la défense de l'organisme par le système*

*Les **lymphocytes T cytotoxiques CD8+** 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*

*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

La majorité des personnes atteintes d'une myosite produisent 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.

Le saviez-vous ?

Deux grandes familles d'auto-anticorps

- 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).

- Des liens sont aujourd'hui établis entre la présence de tel ou tel auto-anticorps et certaines caractéristiques comme 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. De même, les auto-anticorps anti-SAE, anti-MDA-5, anti-TIF1-γ, anti-NXP-2 et anti-Mi2 sont considérés comme spécifiques de la dermatomyosite.

*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 ».*

Les principaux traitements en 2022

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 ou immunomodulateurs).

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. Plusieurs essais cliniques sont en cours pour tester de nouveaux médicaments dans cette maladie.

Une recherche très active

Les connaissances sur les différentes myosites et le développement de nouveaux traitements progressent d'année en année. Le nombre croissant de publications scientifiques et d'essais cliniques en témoignent.

1 251 publications scientifiques entre mai 2021 et mai 2022

+67% en 10 ans

+ de 80 essais cliniques

en cours ou en préparation dans le monde au 1er juin 2022

11 en France, dont 6 médicamenteux

▪ Ces dernières années, de nouvelles pistes thérapeutiques se sont ouvertes, y compris dans la myosite à inclusions, grâce notamment à une meilleure **compréhension des mécanismes** à l'origine de ces maladies.

Les traitements à l'étude sont de **plus en plus sélectifs**, ciblés sur le ou les mécanismes dans un sous-groupe de myosites : les inhibiteurs des janus kinases contre l'interféron dans la dermatomyosite, un anti-C5 contre le complément dans la myopathie nécrosante auto-immune, la rapamycine contre les lymphocytes T et l'autophagie dans la myopathie nécrosante auto-immune…

▪ Les pistes de traitements explorées actuellement dans les myosites s'organisent en **deux grandes familles**.

OPTIMISER LES TRAITEMENTS ACTUELS

L'objectif est d'améliorer leur rapport bénéfices / risques et de mieux préciser la place de chacun (quand les utiliser, pour quelle forme de myosite…).
Immunosuppresseurs, immunoglobulines, exercice physique…

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…

Certains traitements font l'objet d'essais cliniques, d'autres de prescription au cas par cas comme c'est souvent le cas dans les maladies rares.

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 pour les traitements destinés à des maladies rares.

Source : Ministère des solidarités et de la santé - Le développement du médicament (2016).

Pour bien comprendre les études et les essais cliniques

Il existe différents types de recherche dite « clinique » c'est-à-dire 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 **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 saviez-vous ?

Les 4 phases d'un essai clinique

- **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**

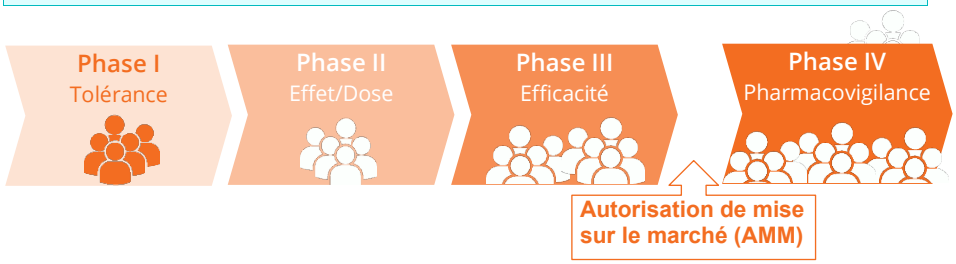
Menée sur un groupe homogène de volontaires atteints de la maladie, la phase II étudie l'innocuité et l'efficacité du produit et détermine sa dose optimale.

- **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 thérapeutique 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 a pour objectif d'affiner les connaissances sur le produit et d'identifier tout effet secondaire grave et/ou inattendu.



Les études cliniques

Études observationnelles, bases de données ou registres, les études cliniques contribuent à mieux connaitre 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.

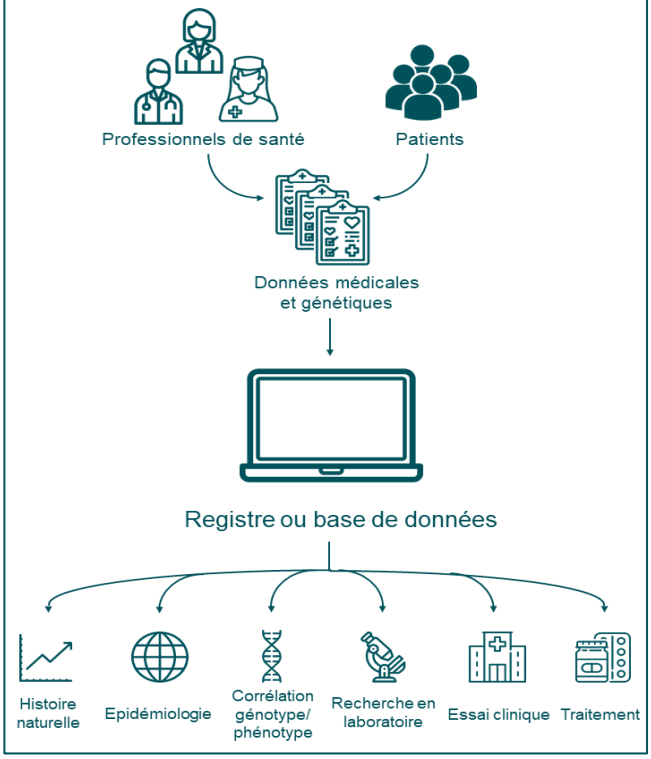
Le saviez-vous ?

Il existe deux types d'études cliniques observationnelles

- Les études **transversales** décrivent comment la maladie se manifeste dans un groupe/une population de malades à un moment donné.
- Les études **longitudinales** décrivent 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 moléculaires 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 également le recrutement de participants dans les essais cliniques.

Registre, base de données
Un registre de patients ou base de données sont des recueils de données moléculaires et médicales de personnes atteintes d'une même maladie (avec leur autorisation).



Les essais cliniques en cours dans les myosites en France

Traitement	Approche	Phase	Recrutement
Cellules souches (*essai ADSVF-in-IBM*) 32 participants ➥ Myosite à inclusions	• Thérapie cellulaire	• I	• En préparation
Ravulizumab 180 participants dans le monde ➥ Dermatomyosite réfractaire	• Pharmacologie	• II/III	• En cours
Abatacept 150 participants dans le monde ➥ Myosite réfractaire	• Pharmacologie	• III	• Terminé
Thiosulfate de sodium (*essai ITS-PILOT*) 40 participants ➥ Calcinose due à une dermatomyosite	• Pharmacologie	• II	• En cours
Cyclophosphamide + Azathioprine *versus* Tacrolimus (*essai CATR-PAT*) 76 participants ➥ Syndrome des antisynthétases	• Pharmacologie	• III	• En cours
IgPro20 (Hizentra®) (*essai RECLAIIM*) 126 participants dans le monde ➥ Dermatomyosite	• Pharmacologie	• III	• En cours

2022, une troisième année marquée par la pandémie de Covid-19

La Covid-19 a continué d'impacter la recherche en 2022. Certains essais cliniques, qui auraient dû démarrer, ont été reportés. Différentes équipes ont par ailleurs mené des études spécifiques sur la Covid-19 et son vaccin en cas de maladie neuromusculaire.

Les chercheurs sur le pont

Les experts de la filière des maladies rares neuromusculaires Filnemus mène, avec le concours de l'AFM-Téléthon :

- depuis le début de la pandémie un **suivi national** des cas de Covid-19 parmi les personnes atteintes de maladies neuromusculaires et notamment de myosites ;
- des enquêtes pour mesurer **l'impact de la pandémie** dans cette population ;
- une étude nommée CANNEMUSS sur **l'efficacité de la vaccination** contre la Covid-19 en cas d'atrophie musculaire importante.

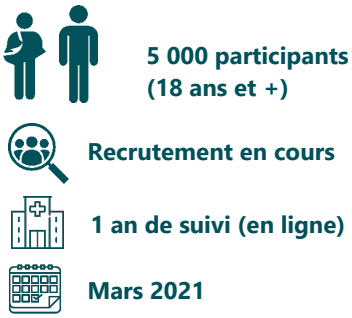
▪ Depuis mars 2021, le CHU de Bordeaux conduit l'étude nationale Va- C- NEMUS afin de **mieux connaitre les effets de la Covid-19 et de ses vaccins** chez les malades neuromusculaires.

Le saviez-vous ? Vaccinée ou non, **toute personne majeure atteinte de maladie neuromusculaire** peut participer à l'observatoire Va-C-NEMUS. Après un questionnaire initial, chaque participant reçoit tous les mois, pendant une année, un SMS l'invitant à répondre en ligne à un questionnaire de suivi.

Étude observationnelle Va-C-NEMUS



France



Va-C-NEMUS

Une étude de sécurité et d'efficacité spécifique à la Chine

Une équipe de l'hôpital universitaire de Chongqing s'apprête à lancer une étude observationnelle sur les effets d'un vaccin contre la covid-19 chez les personnes atteintes de myosites ou de myasthénie auto-immune. Néanmoins, il s'agit d'un vaccin dit « inactivé », produit en Chine et différent dans son principe d'action de ceux utilisés en France et dans de nombreux autres pays.

Source : NCT04941079

Moins contaminés par la Covid-19

Selon les résultats d'une étude menée par Filnemus, avec l'AFM-Téléthon, les personnes atteintes de maladies neuromusculaires en France ont été en proportion moins nombreuses que les autres à contracter la Covid-19 durant la première vague : 17/10 000, contre 26/10 000 dans la population générale.

Cette différence serait due à « *une attention particulière des patients aux mesures d'auto-isolement et d'hygiène* », ainsi qu'aux « *actions menées par*

les associations de patients neuromusculaires et Filnemus », selon les conclusions de cette étude nationale.

▪ Lors du premier confinement en France, 84 personnes atteintes d'une maladie neuromusculaire ont développé des symptômes de Covid-19 et/ou eu un test positif (dont deux seulement avaient une myosite). L'hospitalisation a été plus fréquente (42%) que dans la population générale, mais le taux de mortalité plus faible. La prise au long cours de corticoïdes ou de médicaments immunosuppresseurs ne semblait pas associée à un surrisque significatif de Covid-19 sévère dans cette étude.
Pisella LI et al. Orphanet J Rare Dis. 2021 Oct.

Le confinement a impacté le moral et les soins

Au Royaume-Uni, des pédiatres ont mené l'enquête auprès des parents et des soignants de 139 enfants atteints de dermatomyosite juvénile pour évaluer les effets du confinement lié à la pandémie.

▪ Ces proches ont exprimé un sentiment d'inquiétude et d'anxiété en lien avec une période difficile à vivre pour eux-mêmes, et pour les enfants dont ils s'occupent. La Covid-19 a souvent entrainé une interruption du traitement (plus de 40% des cas), l'annulation de rendez-vous médicaux, le recours à des téléconsultations et l'espacement des bilans sanguins.
Wilkinson MGL, et al. Rheumatol Adv Pract. 2021 Sep.

Des précautions spécifiques en cas d'immunodépression

En France, les experts de la filière Filnemus ont appelé les personnes immunodéprimées (traitées par Cellcept®, Imurel®, Endoxan®, rituximab, corticoïdes à fortes doses) et correctement vaccinées contre la Covid-19 à contrôler l'efficacité de ce vaccin par une prise de sang pour doser les anticorps dirigés contre la protéine Spike (anti-S).

▪ Le taux d'anti-S témoigne du degré de protection de l'organisme contre le virus de la Covid-19. Un taux insuffisant peut justifier, selon la situation vaccinale de la personne et son état de santé, un nouveau rappel de vaccin ou l'administration d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV2 (Ronapreve®, Evusheld®, Xevudy®). Ces anticorps-médicaments se fixent sur le coronavirus pour l'empêcher de pénétrer dans les cellules et de s'y multiplier, réduisant le risque de développer une forme grave de la maladie.
ANSM. Janvier 2022.

Se protéger des infections, une impérieuse nécessité

▪ De nombreux traitements des myosites, à commencer par les corticoïdes, réduisent la résistance aux infections, un phénomène dont il faut tenir compte pour mieux se préserver, notamment par la vaccination et les soins d'hygiène. Des précautions dont une étude menée aux États-Unis confirme le bien-fondé.

▪ Menée sur une grande base de données de santé, elle conclut que les infections sont la troisième cause d'hospitalisation (13%) des personnes atteintes de myosites, et leur première cause de décès à l'hôpital (34%).

Source : Pavon MR et al. J Clin Rheumatol. 2022 Mar.

Améliorer l'efficacité de la vaccination chez les non-répondeurs

Aux États-Unis, l'Institut national des allergies et des maladies infectieuses mène un essai clinique multicentrique auprès de personnes atteintes de différentes maladies auto-immunes (dont la dermatomyosite juvénile), sous traitement immunosuppresseur et qui n'ont pas ou pas assez répondu à deux doses de vaccin anti-Covid Moderna, Pfizer ou Janssen.

▪ Tous les participants recevront une dose supplémentaire, dite « *booster* », du même vaccin. Certains poursuivront leur traitement immunosuppresseur sans modification. D'autres l'interrompront juste avant et après l'injection du rappel de vaccin, puis le reprendront. Le critère principal d'évaluation de cet essai est le taux d'anti-S quatre semaines après la dose *booster*.

Phase II
Effet/Dose

Essai de phase II d'une dose *booster* de vaccin anti-Covid



Aux États-Unis



2 340 participants (5 ans et +)

Recrutement en cours

11 mois de suivi

Août 2021 – Août 2023

NCT05000216

Une revue sur la vaccination (en général) chez les plus jeunes

Une équipe suisse a analysé 37 études menées chez un total de 2 571 enfants et adolescents atteints de différentes maladies auto-immunes (dont la dermatomyosite) et traités par immunosuppresseurs. Elle conclut que les vaccins habituels (grippe, tétanos…) sont sûrs et confèrent une bonne immunité dans cette population. Ils sont donc à encourager, d'autant que les maladies auto-immunes et leurs traitements augmentent le risque d'infection.

Source : Keller M et al. Eur J Pediatr. 2021 Dec.

Des myosites post-covid et même post vaccin ?

Les myosites surviendraient chez des personnes dotées d'un patrimoine génétique prédisposant, sous l'influence de facteurs liés à l'environnement au sens large comme les infections. La Covid-19 est une infection virale.

▪ Un centre expert parisien a retrouvé une Covid-19 passée inaperçue chez deux des dix enfants qui ont déclaré ou fait une rechute de dermatomyosite juvénile entre avril 2020 et mars 2021. Aucun autre facteur susceptible de déclencher la maladie ou sa rechute n'a été retrouvé. La Covid-19 pourrait favoriser la survenue d'une dermatomyosite juvénile, peut-être par l'intermédiaire de l'interféron alpha dont les deux enfants avaient un taux très élevé dans le sang.

Rodero MP et al. J Clin Immunol. 2022 Jan.

▪ Menée par une équipe londonienne, une revue de toutes les publications (jusqu'à fin octobre 2021) sur une possible atteinte musculaire en lien avec la Covid-19 retrouve :

- 86 cas de rhabdomyolyse, avec des douleurs musculaires et la nécessité de faire une dialyse dans 28% des cas, cette lyse musculaire pouvant être provoquée par l'infection virale et/ou des médicaments,
- 10 cas d'atteinte musculaire virale sans rhabdomyolyse,
- 6 cas possibles de myosite ou de rechute de myosite, un trop petit nombre pour pouvoir confirmer un lien de cause à effet avec la Covid-19 selon les auteurs britanniques.

Hannah JR et al. Clin Exp Rheumatol. 2022 Feb

*Une **rhabdomyolyse** est une destruction plus ou moins sévère du tissu musculaire, provoquée par exemple par un traumatisme, une infection ou un médicament. Elle entraine un relargage massif des constituants du muscle (protéines, ions…) dans la circulation sanguine, dont certains sont particulièrement nocifs pour les reins.*

▪ Sur une population de 232 603 personnes vaccinées contre la Covid-19, une équipe de neurologues d'un hôpital allemand a recensé 21 adultes à avoir déclaré (17 cas) ou rechuté (4 cas) d'une maladie auto-immune

neurologique ou musculaire dans les six semaines qui ont suivi. Il s'agissait d'une myosite dans trois cas.

Pour les auteurs de cette étude, ces résultats ne remettent pas en cause l'utilité de la vaccination contre la Covid-19 étant donné la gravité potentielle de cette infection. Par ailleurs, des recherches sur une population bien plus large seraient nécessaire pour confirmer, ou infirmer, une augmentation de l'incidence des maladies auto-immunes neuromusculaires depuis la mise en œuvre de la vaccination contre la Covid-19.

Kaulen LD et al. Eur J Neurol. 2022 Feb.

Dans la myosite à inclusions

Aucun traitement immunosuppresseur habituellement utilisé dans les myopathies inflammatoires n'est bénéfique dans la myosite à inclusions, mais différentes pistes thérapeutiques sont en développement.

Des essais de thérapie cellulaire démarrent bientôt

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 prélevées sur la personne malade ou sur un donneur.

*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...).*

▪ Ces cellules souches pourraient réparer ou régénérer un organe ou un tissu endommagé. Elles exerceraient également une action immunomodulatrice, à l'origine de nombreux travaux de recherche dans différentes maladies inflammatoires. En 2017, des chercheurs toulousains avaient ainsi rapportés les résultats positifs (possible amélioration de la force musculaire) d'une greffe de cellules souches dans une souris modèle de myosite à inclusions lors du 22e congrès de la *World Muscle Society*.
Fabry V et al. Neuromuscular Disorders 2017 Oct.

Des atouts dans la myosite à inclusions

Une équipe internationale a passé en revue les recherches de thérapie cellulaire dans des maladies du muscle. Cette approche de traitement se justifie d'autant plus dans la myosite à inclusions qu'elle ne répond pas aux traitements immunosuppresseurs habituels. Le fait qu'elle ne touche que certains muscles (des cuisses, fléchisseurs des doigts...) laisse également envisager une possibilité d'injection locale, dans ces muscles, ou loco-régionale, dans une artère vascularisant ces muscles.
Source : Boyer O et al. Front Genet. 2021 Aug.

En France

Le Pr Benveniste (Pitié-Salpêtrière, Paris) prépare le lancement d'un essai de thérapie cellulaire (nommé ADSVF-in-IBM) chez des personnes atteintes de myosite à inclusions. Soutenu par l'AFM-Téléthon, cet essai en ouvert de phase I devrait compter deux centres investigateurs, à Paris et Marseille.

▪ L'objectif est d'évaluer la tolérance, et dans une moindre mesure l'efficacité (réparation musculaire et contrôle de l'inflammation), de doses croissantes de cellules souches issues du tissu graisseux de la personne malade. Elles seront injectées dans les muscles fléchisseurs des doigts de l'avant-bras non dominant (gauche pour un droitier). Un groupe de participants sera traité par rapamycine (sirolimus) depuis au moins six mois avant la thérapie cellulaire, l'autre non.

Phase I
Tolérance

Essai ADSVF-in-IBM



En France

32 participants (45 à 80 ans)

Essai en préparation

7 mois de suivi

Sept. 2021 – Avril 2024

NCT05032131

Aux États-Unis

Une équipe de l'*University of Kansas Medical Center* va conduire dans la myosite à inclusions un essai pilote de thérapie cellulaire (IBM-ADRC) de plus petite ampleur qu'en France 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)

Essai en préparation

1 an de suivi

Mars 2022 – Déc. 2024

NCT04975841

La rapamycine poursuit sa route

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

- Mené en France avec le soutien de l'AFM-Téléthon, l'essai clinique nommé Rapami avait inclus 44 personnes atteintes de myosite à inclusions. Parus en janvier 2021, ses résultats définitifs ont montré qu'un an de traitement par rapamycine entraine une stabilisation de la distance parcourue en 6 minutes de marche et de la fonction respiratoire, mais une absence d'effet sur la force développée lors de différents mouvements (étendre et fléchir les genoux et les coudes, saisir avec les mains).

Benveniste O. et al. The Lancet Rheumatology January 2021.

- Ces résultats sont suffisamment positifs pour justifier le déploiement d'un essai clinique de phase III contre placebo. Promu par *l'University of Kansas Medical Center*, il devrait se dérouler au Royaume-Uni, en Australie, aux Pays-Bas et aux États-Unis.

*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.*

*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 de phase III de la rapamycine

À l'étranger

140 participants (45 ans et +)

Essai en préparation

19 mois de suivi

Janv. 2022 – Nov. 2023

NCT04789070

Phase III
Efficacité

L'ABC008 livre de premiers résultats

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

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. Or elles sont résistantes aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs habituels.
- Co-fondé 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 populations de lymphocytes.

Dans un article publié en mars 2022, la même équipe confirme et complète ses premiers résultats, montrant que la protéine de surface KLRG1 est, dans la myosite à inclusions, sur-représentée sur les lymphocytes T CD8+ et CD4+ très différenciés, mais très peu exprimée sur les lymphocytes T régulateurs (Treg). Or ces derniers jouent un rôle important pour limiter l'auto-immunité. L'ABC008, anticorps monoclonal ciblant KLRG1, pourrait donc réduire les T cytotoxiques sans compromettre les capacités des Treg.
Goyal NA et al. Neurology. 2022 Mar. *Mammen AL. Neurology. 2022 Mar.*

*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 la tolérance et la sécurité de doses croissantes d'ABC008 dans la myosite à inclusions.

Phase I
Tolérance

Essai de phase I de l'ABC008

En Australie

27 participants (40 ans et +)

Recrutement en cours

5,5 mois de suivi

Mai 2021 – Déc. 2023

NCT04659031

Le laboratoire a présenté des résultats préliminaires de son essai fin 2021 au congrès de l'*American College or Rheumatology Convergence*.

- Chez trois participants, l'injection de la dose la plus faible d'ABC008 a entrainé une réduction du nombre de lymphocytes T CD8+KLRG1+ (-68% en moyenne) qui a persisté quatre semaines plus tard. Les lymphocytes Treg sont restés stables, sans effet indésirable modéré ou grave rapporté.
Goel N et al. Arthritis Rheumatol. 2021 Oct.

Le phénylbutyrate à l'étude

Déjà utilisé dans d'autres maladies rares, le **phénylbutyrate** de sodium fait l'objet aux États-Unis d'un essai pilote en ouvert promu par l'*University of Kansas Medical Center*. Son objectif est d'évaluer la sécurité et la tolérance de 3 mg de phénylbutyrate pris deux fois par jour pendant trois mois.

Le saviez-vous ?

Le phénylbutyrate

Désigné médicament orphelin en Europe et aux États-Unis, le phénylbutyrate de sodium est indiqué dans des déficits d'enzymes à l'origine d'un désordre du cycle de l'urée.

▪ Il est ou a été à l'essai dans différentes maladies, notamment neuromusculaires comme la sclérose latérale amyotrophie (SLA) ou l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* (SMA).

▪ Selon une étude menée en 2014, il améliore le dysfonctionnement des lysosomes et réduit les dépôts de protéines béta amyloïdes dans un modèle cellulaire de myosite à inclusions.

Source : Nogalska A et al. Neurobiol Dis. 2014 May

*Les **lysosomes** sont de petits sacs (vésicules) à l'intérieur des cellules dont le rôle est de digérer des éléments issus du fonctionnement cellulaire en petites molécules. Celles-ci sont soit évacuées et éliminées comme déchets, soit recyclées et réutilisées par la cellule. Les lysosomes dégradent et recyclent aussi bien des matériaux en provenance de l'extérieur de la cellule (hétérophagie) que ceux de la cellule (autophagie), grâce à un grand nombre d'enzymes différentes capables de digérer de grosses molécules.*

Essai de phase I du phénylbutyrate de sodium

Aux États-Unis

10 participants (18 ans et +)

Recrutement terminé

6 mois de suivi

Août 2020 – Janv. 2022

NCT04421677

Phase I
Tolérance

La douleur, un symptôme encore peu étudié

En Allemagne, un hôpital universitaire mène une étude sur la douleur musculaire dans différentes maladies dont la myosite à inclusions. L'enjeu est de mesurer sa fréquence, sa sévérité et son type, mais aussi d'établir des corrélations entre douleurs, fonction et raideur musculaires.

Étude de la douleur musculo-squelettique nociceptive

En Allemagne

90 participants (18 ans et +)

Recrutement en cours

1 iour de suivi

Avril 2021 – Août 2022

NCT04907162

Mieux connaitre l'histoire naturelle de la maladie

L'Université de Californie à Irvine (États-Unis) mène une étude observationnelle nommée INSPIRE-IBM dans 13 centres investigateurs nord-américains.

Ses objectifs sont d'étudier l'influence des autoanticorps anti-NT5c1A sur la progression de la myosite à inclusions, de décrire les lésions observées à la biopsie musculaire et de quantifier le déclin de la fonction respiratoire.

Étude INSPIRE-IBM

150 participants (40 ans et +)

Recrutement en cours

Une base de données dédiée

En collaboration avec la *Myositis association* et la *Muscular dystrophy association*, l'université de Yale (États-Unis) développe une base de données consacrée à la myosite à inclusions : l'IBMR, pour *Inclusion Body Myositis Disease Registry*. Les personnes malades qui souhaitent être incluses remplissent un questionnaire en ligne.

▪ Ce registre propose sur son site un calculateur d'index personnalisé (IBM-PIC) inspiré d'une échelle d'évaluation fonctionnelle (IBM-FRS) utilisée par les médecins. Dans une étude menée par téléphone auprès de 35 personnes inscrites à ce registre, l'IBM-PIC s'est avéré refléter de façon fiable le score clinique IBM-FRS. Il pourrait donc aider à évaluer, à distance, la gravité de la myosite et sa progression.
Roy B et al. J Neurol Sci. 2022 May.

Base de données *IBMR*

En France et à l'étranger

Créée en 2012

Recrutement en cours

1 000 patients

WEB https://publichealth.yale.edu/ibmregistry/

La piste GSK3 pour faire coup double

GSK3, c'est quoi ?
La glycogène synthase kinase 3 (GSK3) est impliquée dans la formation des dépôts de protéine Tau présents tant dans le cerveau des personnes atteintes de maladie d'Alzheimer que dans les muscles touchés par la myosite à inclusions. Mais cette enzyme joue également un rôle dans la réaction immunitaire innée, laquelle peut conduire, en cas de dérèglement, à une inflammation chronique.

*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...).*

Utiliser des molécules inhibitrices de GSK3, comme le **Tideglusib**, pourrait permettre de lutter à la fois contre les dépôts de protéines et contre l'inflammation dans la myosite à inclusions. Ce médicament orphelin est actuellement en phase d'essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer et la sclérose latérale amyotrophique, mais aussi dans la maladie de Steinert.
Piazzi M et al. Cells. 2021 Nov.

Des résultats publiés en 2022

Les bénéfices de l'activité physique à flux sanguin réduit

Un essai clinique randomisé contrôlé (NCT02317094) mené au Danemark a évalué les effets d'un programme de 12 semaines d'entrainement pendant lesquels les artères desservant les muscles qui réalisent l'exercice sont comprimées de façon à entrainer une restriction de la circulation du sang (*blood-flow restricted* ou BFR).

- Chez 22 personnes atteintes de myosite à inclusions réparties en deux groupes, cet entrainement bien particulier a induit une amélioration de la capacité à l'exercice et de la force de certains muscles. Ces activités, bien évidemment supervisées par un professionnel de santé, pourraient atténuer le déclin de la fonction musculaire.

N Jørgensen A et al. Scand J Med Sci Sports. 2022 Feb.

Du botox pour améliorer les difficultés à avaler

Situé dans la gorge, le muscle cricopharyngien se relâche lorsque l'on déglutit, permettant le passage des aliments dans l'œsophage. Une intervention sous anesthésie générale (myotomie ou dilatation) peut favoriser ce relâchement en cas de contraction inappropriée à l'origine de difficultés pour avaler (dysphagie).

- Des médecins danois ont évalué une alternative à l'opération : l'injection dans le muscle cricopharyngien de toxine botulique, le principe actif du botox. Sur 10 personnes atteintes de myosite à inclusions, âgées de 71 à 84 ans et se plaignant de dysphagie modérée à sévère, huit se sont améliorées après une à trois injections.

Witting N et al. J Neurol. 2022 Mar.

Dans la dermatomyosite et la polymyosite

Parmi les pistes de traitement en 2022	En pratique
Cellules souches de sang de cordon ombilical	• Essai phase I aux États-Unis
Mitochondries de cellules souches	• Essai phase I/II en Chine
Cellules CAR-T	• Essai phase I en Chine
PF-06823859	• Anticorps anti-Interféron bêta 1 • Essai phase II aux États-Unis
Thiosulfate de sodium	• Pour traiter la calcinose • Deux essais phase II (un en France)
Immunoglobulines par voie sous-cutanée	• IgPro20 (Hizentra®) en essai phase III notamment en France
Inhibiteurs des janus kinases (ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib…)	• Essai phase III en France • Essai phase II au Royaume-Uni et IV en Chine
Ravulizumab	• Anti-C5 • Essai phase II/III notamment en France
Zetomipzomib (KZR 216)	• Inhibiteur immunoprotéasome • Deux essais phase II
Lenabasum	• Agoniste des récepteurs aux cannabinoïdes de type 2 • Essai international phase III
Ustekinumab	• Anti-interleukines 12 et 23 • Essai phase III au Japon
Aprémilast	• Inhibiteur phosphodiestérase 4 • Essai phase II aux États-Unis
Exercice physique	• Trois essais en cours (un en France)

Demander aux malades leur point de vue, une vraie bonne idée !

Outre-Manche, 20 adultes atteints de dermatomyosite ont consigné trois mois durant, via une appli pour Smartphone, l'intensité de leurs symptômes (douleurs, fatigue…) sur une échelle chiffrée tous les jours, et les poussées éventuelles de leur maladie toutes les semaines.

▪ Les poussées se sont avérées fréquentes (en moyenne toutes les cinq semaines) et associées à une augmentation concomitante de l'intensité des symptômes (surtout la fatigue) rapportée par les participants. Leur évaluation permet bien d'identifier et de caractériser une poussée de myosite.

▪ Pour autant, faire appel aux personnes atteintes d'une myosite pour évaluer l'activité de leur maladie n'est pas encore une habitude si répandue, comme en témoigne une analyse australienne de 20 essais cliniques menés entre 1993 et 2020 dans la dermatomyosite chez l'enfant ou l'adulte.

▪ Sur un total de 34 catégories de critères d'évaluation, 4 seulement relèvent des participants aux essais, 17 sont cliniques (évaluation de la force musculaire par exemple) et 13 s'appuient sur les résultats d'examens paracliniques (auto-anticorps, imagerie…).

Sources : Oldroyd AGS et al. Rheumatology (Oxford). 2022 Mar. Kelly AH et al. Clin Exp Rheumatol. 2022 Feb.

Trois essais de thérapie cellulaire

Des cellules souches

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.

*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...).*

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 en quelque sorte de remettre à zéro le compteur du système immunitaire (réinduction d'une auto-tolérance) ou de provoquer une immuno-modulation.
- 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...).

WEB Thérapie cellulaire dans les maladies auto-immunes : site du Réseau MATHEC

- 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

Phase I
Tolérance



Aux États-Unis



22 participants (18 à 90 ans)

Recrutement en cours

24 heures de suivi

Oct. 2021 – Avril 2022

NCT04723303

Des mitochondries de cellules souches

La *biotech* coréenne *Paean* 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.

*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.*

- À l'appui de cette hypothèse, des chercheurs de la *biotech* ont publié les résultats d'une étude menée *in vitro* et chez la souris. L'injection intraveineuse de PN-101 atténuerait la réaction inflammatoire en inhibant la voie de signalisation du facteur nucléaire kappa B (NFκB), une protéine impliquée dans la réaction immunitaire et à l'origine de l'expression de gènes pro-inflammatoires.

Yu, S. H. et al. BMB reports 2022 Mar.

Le saviez-vous ?

Dans l'infarctus et l'AVC aussi

La transplantation de mitochondries fait l'objet d'essais cliniques en cours dans deux maladies provoquées par l'interruption ou la réduction du flux de sang dans un tissu (ischémie) : l'accident vasculaire cérébral dû à l'obstruction d'un vaisseau du cerveau, et l'ischémie du muscle cardiaque (infarctus). Dans les deux cas, les mitochondries injectées sont extraites d'un prélèvement… de muscle !

▪ *Paean Biotechnology* promeut un essai pour définir la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité d'une injection unique de PN-101 à trois doses différentes dans la dermatomyosite et la polymyosite réfractaires.

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

Essai de phase I/II du PN-101

En Chine

18 participants (19 ans et +)

En préparation

12 semaines de suivi

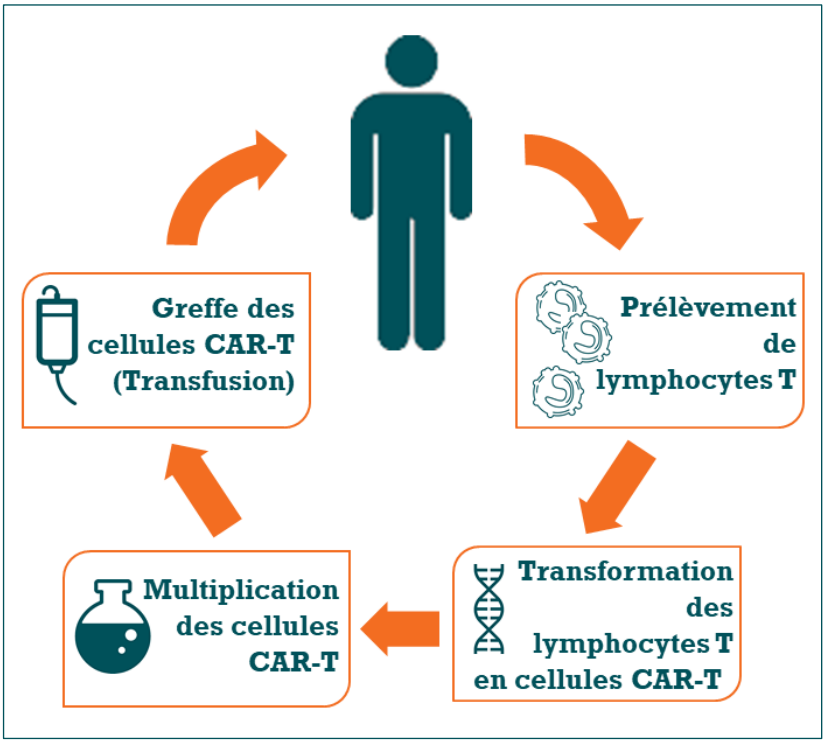
Août 2021 – Déc. 2022

NCT04976140

Des cellules CAR-T

Une cellule CAR-T est à l'origine un lymphocyte T, capable de reconnaitre 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 reconnaitre 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.

▪ En Chine, l'Université de Zhejiang mène un essai clinique en ouvert pour évaluer la sécurité et l'efficacité de 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.

Essai de phase I de cellules CAR-T CD7

Phase I
Tolérance



En Chine



75 participants



Recrutement en cours



2 ans de suivi



Fév. 2022 – Déc. 2024

NCT05239702

Le PF-068238 passe la phase I



Développé par Pfizer, le **PF-06823859** a le statut de médicament orphelin en Europe depuis 2021. C'est un anticorps dirigé contre l'interféron bêta 1, dont l'implication dans les myosites a été mise en évidence par plusieurs études.

▪ Un essai clinique de phase I, mené chez 62 personnes en bonne santé, a évalué la tolérance du PF-06823859 en intraveineux ou en sous-cutané et montré l'absence d'effets indésirables graves.
Neelakantan S et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2021 Mar.

▪ Le laboratoire Pfizer promeut un nouvel essai et son extension évaluant le candidat-médicament dans la dermatomyosite modérée à sévère aux États- Unis et en Europe (mais pas en France).

Essai de phase II du PF-06823859

Phase II
Effet/Dose



À l'étranger



57 participants (18 à 80 ans)



Recrutement terminé



3 mois de suivi



Janv. 2018 – Déc. 2022

NCT03181893

Extension de l'essai de phase II du PF-06823859

Phase II
Effet/Dose



À l'étranger



30 participants (18 à 80 ans)



Recrutement en cours

3 mois de suivi



Déc. 2021 – Oct. 2023

NCT05192200

Le thiosulfate de sodium à la puissance 2

Les personnes atteintes de dermatomyosite peuvent présenter des calcifications sous la peau (calcinose), constituées de cristaux de calcium.

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.

Phase II
Effet/Dose

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

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*.

Essai de phase II du thiosulfate intraveineux



Aux États-Unis



250 participants (7 à 99 ans)



Recrutement en cours



1 an de suivi



Oct. 2017 – Juin 2025

NCT03267277

Les inhibiteurs des janus kinases, une famille prometteuse

Les janus kinases, une cible rationnelle

Les myosites, et en particulier la dermatomyosite, seraient des maladies de l'interféron ou interféronopathies. Produits par le système immunitaire, les interférons (IFN) participent à la défense contre les infections.

- Il en existe trois types, I, II et III. La dermatomyosite s'accompagne d'une surexpression des gènes dépendants de l'interféron 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...).

*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.*

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

Soutenue par l'AFM-Téléthon, l'équipe du Pr Benveniste (Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris) a apporté dès 2018 la preuve de concept de l'efficacité d'un premier inhibiteur des janus kinases (JAKi), le **ruxolitinib**, dans la dermatomyosite réfractaire de l'adulte. Les résultats s'accumulent depuis,

rapportant l'efficacité de différents médicaments de cette même classe thérapeutique.

▪ Au cours de l'année écoulée, des revues de recherches précliniques et cliniques ont souligné l'intérêt de bloquer l'interféron alpha (une variété d'IFN de type I), par exemple avec les JAKi, pour soigner des maladies auto-immunes comme la dermatomyosite, notamment dans sa forme juvénile.
De Ceuninck F et al. Drug Discov Today. 2021 Oct. *Ll Wilkinson MG et al. Pediatr Rheumatol Online J. 2021 Sep.*

▪ Des résultats publiés en mars 2022 par l'équipe de Bénédicte Chazaud, soutenue par l'AFM-Téléthon dans le cadre du pôle stratégique lyonnais MyoNeurALP, montrent que l'interféron de type I réduit fortement (-31% à -43%) *in vitro* la prolifération des cellules souches musculaires, contrecarrant la réparation des lésions au cours de la dermatomyosite. Cela pourrait expliquer la faiblesse musculaire persistante observée dans les formes sévères de la maladie.
Bloquer la voie des interférons IFN, avec du ruxolitinib notamment, restaure *in vitro* un niveau normal de multiplication des cellules souches musculaires.
Gallay L et al. Neurology. 2022 Mar. *Pinal-Fernandez I et al. Neurology. 2022 Mar.*

Le baricitinib

Le **baricitinib** (Olumiant®) des laboratoires Lilly est aujourd'hui indiqué dans le traitement des formes évolutives d'une autre maladie auto-immune, la polyarthrite rhumatoïde.

Le saviez-vous ?

Dans la Covid-19 aussi !
Le baricitinib a été évalué chez les personnes atteintes de Covid-19, avec une certaine efficacité.
▪ Pour l'expliquer, les médecins avancent l'hypothèse que l'inhibition des janus kinases pourrait réprimer l'emballement du système immunitaire qui peut se produire dans la Covid-19.
▪ L'Organisation mondiale de la santé a inscrit début 2022 le baricitinib sur la liste des cinq médicaments dont elle recommande l'utilisation dans certains cas de Covid-19.
Source : Update to living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ. 2022 Jan.

▪ Porté par le Dr Yves Allenbach (Pitié-Salpêtrière, Paris), un essai clinique nommé BIRD, randomisé, en double aveugle contre placebo évaluera l'efficacité du baricitinib chez des personnes atteintes de dermatomyosite active, en rechute ou naïves de tout traitement spécifique.

*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 BIRD de phase III

Phase III
Efficacité



En France



62 participants (18 à 74 ans)



Essai en préparation



5mois et demi de suivi



Mai 2022 – Déc. 2025

NCT04972760

▪ L'Université de Manchester (Angleterre) mène un essai du baricitinib dans la dermatomyosite et la polymyosite réfractaires.

Phase II
Effet/Dose

Essai MYOJAK de phase II

Au Royaume-Uni

25 participants (18 et +)

Recrutement en cours

8 mois de suivi

Oct. 2021 – Oct. 2023

NCT04208464

Le tofacitinib

Développé par Pfizer, le **tofacitinib** (Xeljanz®) a fait l'objet entre 2017 et 2020 d'un essai clinique en ouvert (NCT03002649) chez 10 personnes atteintes de dermatomyosite réfractaire, traitées pendant trois mois. Tous les participants 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.

▪ Deux centres experts de Boston (États-Unis) ont conduit une étude rétrospective sur les données de 11 personnes atteintes de dermatomyosite réfractaire, âgées de 19 à 74 ans et traitées par tofacitinib seul ou associé à un autre médicament, après échec d'au moins quatre autres traitements. Toutes ont connu une amélioration significative de l'atteinte des muscles, de la peau et des démangeaisons. Bien toléré, le tofacitinib a permis dans 10 cas d'arrêter ou de réduire les autres traitements par voie générale.

Min MS et al. J Am Acad Dermatol. 2022 Feb.

▪ Un hôpital universitaire de la ville de Xi'an (Chine) évalue, en ouvert, l'efficacité et la tolérance du tofacitinib associé à des corticoïdes dans la dermatomyosite de l'adulte avec anti-MDA5.

Phase IV
Pharmacovigilance

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

Les anti-MDA5 et l'interféron alpha

Des rhumatologues de Shangaï (Chine) ont étudié les prélèvements de sang de près de 300 personnes atteintes de dermatomyosite, comparés à ceux de personnes atteintes d'autres maladies auto-immunes ou non.

▪ La présence d'auto-anticorps anti-MDA5, chez 76,1% des participants atteints de dermatomyosite, s'est avérée corrélée avec un niveau élevé d'IFN alpha dans le sang.

▪ Les complexes immuns formés par l'anticorps et son antigène (MDA5) seraient de puissants inducteurs de la production d'IFN alpha.

Source : Wang K et al. Front Immunol. 2021 Oct.

Le ravulizumab ici et ailleurs

Développé par le laboratoire Alexion, le **ravulizumab** (Ultomiris®) est déjà commercialisé en Europe pour traiter d'autres maladies rares.

Comme l'éculizumab et le zilucoplan, 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.

▪ Ses fractions 5 à 9 forment un **complexe dit « d'attaque membranaire »** qui se fixe à la surface des microbes cibles. Des études ont montré son implication dans différentes maladies auto-immunes.

Alexion Pharmaceuticals est le promoteur d'une essai international randomisé, en double aveugle contre placebo, en cours de recrutement en France depuis début 2019, afin d'évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du ravulizumab chez les personnes atteintes de dermatomyosite réfractaire ou intolérantes à deux traitements ou plus (corticoïdes, immunosuppresseurs/immunomodulateurs).

▪ La France compte quatre sites investigateurs, à Lille, Paris, Strasbourg et Toulouse.

*Dans un **essai en double aveugle**, ni les patients ni les médecins ne savent quelle alternative de traitement (candidat-médicament ou placébo) les patients prennent. Cela garantit l'objectivité de l'évaluation d'un nouveau traitement.*

➤➤ Essais cliniques et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon

Essai de phase II/III du ravulizumab



En France et à l'étranger



180 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



11 mois et demi de suivi



Déc. 2021 – Août 2024

NCT04999020

Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité

Le zetomipzomib, anciennement KZR-616

Développé par *Kezar Life Sciences*, le **zetomipzomib** est un inhibiteur (« ib ») sélectif de l'immunoprotéasome (« ipzom »). Il fait l'objet d'essais cliniques dans différentes maladies auto-immunes. Il a le statut de médicament orphelin pour la dermatomyosite et la polymyosite aux États-Unis depuis fin 2020.

Le saviez-vous ?

En deux mots

▪ Les **protéasomes** sont des ensembles d'enzymes (les protéases) capables de fragmenter les protéines mal repliées ou dénaturées.

▪ L'**immunoprotéasome** est un protéasome spécifique des cellules immunitaires et qui joue un rôle important dans la régulation de leurs fonctions. Plusieurs études ont démontré la surexpression de l'immunoprotéasome par les cellules inflammatoires qui infiltrent la peau et les muscles.

▪ Des études précliniques auraient montré que l'inhibition sélective de l'immunoprotéasome a un effet anti-inflammatoire dans des modèles animaux de plusieurs maladies auto-immunes, sans immunosuppression.

▪ Le laboratoire Kezar promeut un essai clinique contre placebo nommé PRESIDIO, et son extension en ouvert, dans la dermatomyosite et la polymyosite actives, aux États-Unis et en Europe mais pas en France. Son recrutement a été annoncé comme terminé en août 2021.

▪ Des résultats préliminaires ont été annoncés début mai 2022 par voie de communiqué de presse. La plupart des participants auraient connu une amélioration, mais sans différence significative avec le placebo.
Kezar Press release2022 March. Kezar Life Sciences. Presse release 2021 Aug. Kezar Press release 2022 May

Phase II
Effet/Dose

Essai PRESIDIO de phase II



À l'étranger



24 participants (18 et +)



Recrutement terminé



3.7 mois de suivi



Janv. 2020 – Juil. 2022

NCT04033926

Extension en ouvert de l'essai PRESIDIO



À l'étranger



24 participants (18 et +)



Recrutement sur invitation



1 an et demi de suivi



Nov. 2020 – Avril 2023

NCT04628936

Des résultats en demi-teinte pour le lénabasum



Développé par le laboratoire *Corbus Pharmaceuticals*, le **lénabasum** a reçu des autorités de santé européennes le statut de médicament orphelin pour plusieurs maladies dont la dermatomyosite.



Un mode d'action très ciblé
Le lénabasum, ou JBT-101 ou encore anabasum se fixe sur les récepteurs aux cannabinoïdes de type 2 (CB2) exprimés sur les cellules immunitaires.
Ce faisant, il active ces récepteurs et aurait ainsi un effet immunomodulateur, interrompant les processus inflammatoires sans entrainer d'immunodépression.
Il n'a pas d'effet psychoactif car il n'active pas le CB1.
Source : Burstein S. Mol Pharmacol. 2021 Feb.

▪ Des chercheurs américains ont montré que les récepteurs CB2 sont surexprimés dans la peau atteinte de dermatomyosite et s'y répartissent de façon privilégiée sur les cellules dendritiques, les lymphocytes B, T et les macrophages, des cellules qui produisent des médiateurs de l'inflammation que sont l'interleukine 31 et les interférons (IFN) gamma et bêta.

Après 12 semaines de traitement, le lénabasum entraine une répression des lymphocyte T CD4+, des récepteurs CB2 et des IFN β et γ dans la peau, à l'origine probable de son effet anti-inflammatoire.
Maddukuri S et al. Arthritis Res Ther. 2022 Jan.

▪ Des dermatologues ont rapporté cette année les résultats d'un essai mené aux États-Unis entre 2015 et 2017, du lénabasum contre placebo chez 22 adultes atteints de dermatomyosite réfractaire. Ils montrent une différence en termes d'amélioration du score d'activité cutanée de la maladie (CDASI) en faveur du lénabasum, devenant significative au 113e jour de traitement.
Werth VP et al. J Invest Dermatol. 2022 Apr.

▪ *Corbus Pharmaceuticals* mène l'essai DETERMINE, international randomisé en double aveugle contre placebo, pour évaluer deux doses de lénabasum dans la dermatomyosite active en dépit d'un autre traitement.
Selon des résultats préliminaires communiqués en juin 2021, le candidat-médicament n'aurait pas atteint son critère principal d'évaluation (score d'amélioration TIS) au terme de 6,5 mois de traitement. Des améliorations significatives de l'activité et de la sévérité cutanée de la maladie seraient cependant observées dans la dermatomyosite sans atteinte musculaire.
Corbus Pharmaceuticals. Press release 2021 June.

*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 DETERMINE de phase III

Phase III
Efficacité



À l'étranger



176 participants (18 ans et +)



Données en cours d'analyse



1 an de suivi



Déc. 2018 – Sept. 2022

NCT03813160

L'ustékinumab cible deux interleukines



Développé par Janssen, l'**ustékinumab** (Stelara®) est prescrit notamment dans des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et dans le psoriasis. Il s'agit d'un anticorps monoclonal (d'où le suffixe « ab » pour *antibody*) qui se lie aux interleukines 12 et 23.



Des médiateurs clés
Les interleukines 12 et 23 sont des messagers de l'inflammation qui contribuent à l'activation de cellules *natural killers* (NK) et à l'activation de certains lymphocytes T (CD4+). Un trouble de la régulation de ces deux interleukines serait associé à différentes maladies auto-immunes.

*Les **cellules NK** (pour* natural killer*) sont des lymphocytes capables d'éliminer des cellules tumorales et des cellules infectées.*

▪ Un essai clinique, promu par Janssen, implique une trentaine de centres investigateurs au Japon afin d'évaluer contre placebo l'ustékinumab dans la dermatomyosite et la polymyosite réfractaires.

Phase III
Efficacité

Essai de phase III de l'ustékinumab



Au Japon



51 participants (18 à 75 ans)



Recrutement terminé



5 mois et demi de suivi



Juil. 2019 – Avril 2023

NCT03981744

L'aprémilast et la peau



Déjà utilisé dans le traitement du psoriasis, l'**aprémilast** (Otezla®) est un inhibiteur de la phosphodiestérase 4 (PDE4), laquelle module différents médiateurs impliqués dans l'inflammation.

Phase I
Tolérance

Les résultats d'un essai japonais de phase I dans la dermatomyosite réfractaire, active sur le plan cutané mais pas sur le plan respiratoire ni musculaire, sont parus début 2022. Seuls trois des cinq participants ont reçu 12 semaines de traitement, avec une réduction de 39,4% du score d'activité et de sévérité cutanée de la maladie (CDASI) par rapport au démarrage de l'essai. Des effets indésirables digestifs (diarrhées) sont survenus dans 3/5 des cas.

Konishi R et al. J Dermatol. 2022 Jan.

▪ La *Tulane University* (États-Unis) mène un essai en ouvert de l'aprémilast sur les lésions cutanées de dermatomyosite réfractaire.

Phase II
Effet/Dose

Essai de phase II de l'aprémilast



Aux États-Unis



10 participants (18 à 75 ans)



Données en cours d'analyse



6 mois de suivi



Juin 2018 – Avril 2021

NCT03529955

Des résultats et un essai pour les immunoglobulines

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.

▪ Les immunoglobulines 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 après apprentissage.

Des nouvelles de l'essai ProDERM

Le laboratoire Octapharma a évalué ses IgIV **Octagam®** administrées toutes les quatre semaines pendant 16 semaines à 95 adultes atteints de dermatomyosite dans le cadre de l'essai randomisé contrôlé contre placebo

Phase III
Efficacité

de phase III ProDERM (NCT02728752), suivi d'une extension en ouvert de 5,5 mois. La France était l'un des pays investigateurs.

▪ Communiqués à l'occasion du congrès européen EULAR 2021, les résultats de cet essai montrent une proportion significativement plus importante de répondeurs aux IgIV (78,7%) qu'au placebo (43,8%).

Aggarwal R et al. Ann. Rheum. Dis. 2021.

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

Un essai promu par laboratoire CSL Behring évalue **IgPro20** en sous-cutanée (Hizentra®) contre placebo dans la dermatomyosite. La France y participe avec cinq centres investigateurs.

Essai RECLAIIM de phase III



En France et à l'étranger



126 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



6 mois de suivi



Oct. 2019 – Fév. 2024

NCT04044690

▪ Un centre expert italien a mené une étude rétrospective sur IgPro20 chez 14 personnes atteintes de dermatomyosite et 16 de polymyosite, qui ont appris à réaliser les perfusions de ce produit dans la peau du ventre.

Les résultats de cette analyse sont en faveur des effets bénéfiques de ces IgSC et de leur bonne tolérance à long terme (3,5 ans de traitement en moyenne) avec une amélioration significative de la force musculaire, des lésions de la peau et de l'activité de la maladie.

▪ Aucun participant n'a présenté de réaction générale à l'injection des IgSC. Les réactions locales (rougeur, gonflement…) n'ont duré que quelques heures dans 80% des cas et se sont toutes résolues spontanément. Neuf participants sur dix ont un avis bon, voire très bon, sur ce traitement.

Danieli MG et al. Front Immunol. 2022 Jan.

L'exercice dans tous ses états

Explorer les capacités

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

Dans le cadre d'un appel à projets 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

Des comparaisons au Brésil

La *Federal University of Espirito Santo* compare, dans la dermatomyosite et la polymyosite, inactives ou peu actives et stables, les effets de deux programmes d'entrainement d'une durée de 12 semaines à raison de trois séances hebdomadaires : l'un constitué d'exercices contre résistance et l'autre de mouvements répétés sans résistance.

Essai d'un entrainement basé sur des mouvements répétés



Au Brésil

30 participants (18 ans et +)

Essai en préparation

2 ans de suivi

Sept. 2021 – Sept. 2023

NCT05027152

Au Canada avec supplémentation



Une équipe de l'hôpital des enfants malades de Toronto teste l'intérêt d'associer deux suppléments nutritionnels, la **créatine** et le **coenzyme Q10**, à un programme d'activité physique dans la dermatomyosite juvénile. Ces suppléments pourraient aider les muscles à utiliser l'énergie et à récupérer après l'effort.

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

Dans la myopathie nécrosante auto-immune

La thérapie cellulaire à l'épreuve de la phase I

Société chinoise, *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.

Le saviez-vous ?

Les cellules CAR-T, en bref)

▪ Une cellule CAR-T est à l'origine un lymphocyte T, capable de reconnaitre 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 reconnaitre un antigène présent à la surface de la cellule à éliminer. Ainsi modifié, il devient une cellule CAR-T (CAR pour *chimeric antigen receptor* ou récepteur chimérique d'antigène) ensuite injectée à la personne malade.

La thérapie cellulaire développée par la *biotech* 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 réfractaires.

Essai CARTinNS de phase I

Phase I
Tolérance

En Chine

18 participants (18 à 75 ans)

Recrutement en cours

2 ans de suivi

Sept. 2020 – Déc. 2023

NCT04561557

Des immunoglobulines très tôt

Les immunoglobulines (Ig) polyvalentes humaines font partie du traitement des myopathies inflammatoires. Celles du laboratoire Grifols, **Gamunex®,** font l'objet d'un essai porté par l'université de Washington. pour évaluer contre placebo un traitement initial par IgIV seules chez des personnes atteintes de myopathie nécrosante auto-immune.

Essai MIGHT de phase II

Phase II
Effet/Dose

Aux États-Unis

10 participants (18 ans et +)

Recrutement en cours

8 semaines de suivi

Fév. 2022 – Juil. 2022

NCT04450654

Dans les myosites avec atteinte pulmonaire

Mieux connaitre la maladie

Évaluer le risque de cancer associé

Le syndrome des antisynthétases
Forme de myosite, 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...).

Le Centre hospitalo-universitaire (CHU) de Nancy mène une étude rétrospective destinée essentiellement à mesurer la fréquence des cancers associés au syndrome des antisynthétases, qui pourrait avoir été sous-estimée. Les CHU de Dijon, Reims, Strasbourg, Besançon et les hôpitaux privés de Metz participent à cette étude.

Étude rétrospective de l'association avec un cancer



En France



200 participants (18 ans et +)

Recrutement en cours

Données rétrospectives

Avril 2021 – Juil. 2022

NCT04941547

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 iour de suivi

Février 2011

NCT01276470

Identifier des signaux d'alerte

En Chine, l'Hôpital populaire de la province du Jiangsu mène une étude observationnelle sur une grande cohorte d'adultes atteints de dermatomyosite suivies par 18 centres experts afin d'identifier d'éventuels facteurs prédictifs de survenue d'une atteinte pulmonaire (pneumopathie interstitielle) dans l'année qui suit.

Étude observationnelle CRAWFORD



En Chine



1 000 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



1 an de suivi



Juin 2020 – Déc. 2022

NCT04747652

Améliorer le traitement

Comparer les recommandations européennes et américaines

Le traitement du syndrome des antisynthétases peut faire appel à différents médicaments immunosuppresseurs : cyclophosphamide (Endoxan®) puis azathioprine (Imurel®) en Europe, tacrolimus (Prograf®) 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).

Essai CATR-PAT de phase III

Phase III
Efficacité



En France



76 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



1 an de suivi



Fév. 2021 – Janv. 2024

NCT03770663

La pirfenidone, un anti-fibrose pulmonaire



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

En juin 2022, une équipe libanaise a publié des résultats positifs (diminution de l'inflammation et de la fibrose pulmonaires) de la pirfenidone dans un modèle murin de syndrome des antisynthétases.

Layoun H et al. Cytokine. 2022 Jun.

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

Phase IV
Pharmacovigilance

Essai de phase IV de la pirfenidone

En Chine

200 participants (18 à 80 ans)

Recrutement en cours

3 ans de suivi

Août 2019 – Juin 2025

NCT04928586

Le mycophénolate mofétil

Commercialisé de longue date, le **mycophénolate mofétil** (Cellcept®) est un immunosuppresseur indiqué dans la prévention du rejet d'organe après une greffe.

▪ Dédié aux maladies rares musculaires et du tissu conjonctif, le réseau européen ERN-ReCONNET a mené une enquête auprès des centres experts de sept pays dont la France sur l'utilisation du mycophénolate mofétil dans une indication ne figurant pas sur son autorisation de mise sur le marché. Les médecins experts répondeurs ont rapporté opter souvent pour ce traitement, confiants dans son efficacité et sa sécurité d'emploi. Une analyse des données de 108 de leurs patients traités par mycophénolate mofétil a confirmé sa bonne tolérance et ses bons résultats cliniques, en particulier dans les myosites.
Bandeira M et al. Clin Exp Rheumatol. 2022 Mar.

▪ Un hôpital universitaire de la province du Shaanxi (Chine) évalue en ouvert les effets du mycophénolate mofétil dans la pneumopathie interstitielle associée à une dermatomyosite ou une polymyosite et son impact sur les lymphocytes T régulateurs (Treg).

Phase IV
Pharmacovigilance

Essai de phase IV du mycophénolate mofétil

En Chine

20 participants (18 à 70 ans)

Recrutement en cours

1 an de suivi

Déc. 2020 – Nov. 2023

NCT05129410

Dans plusieurs types de myosites

Deux exosquelettes à l'étude en France

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 mène des études pour évaluer la tolérance, la sécurité d'usage et les effets de deux modèles d'exosquelettes légers des membres inférieurs (hanches et genoux) : le **Keego™** et le **Myosuit™**. L'objectif est également d'élaborer des recommandations pour une utilisation efficace et sans danger de ces deux 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 – Avril 2023

NCT05199246

Essai Exo-NMD1 du Myosuit™



En France

52 participants (18 à 70 ans)
Recrutement en cours
1 mois de suivi
Janv. 2022 – Avril 2023

NCT05200702

Le saviez-vous ?

À suivre

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

L'abatacept évalué dans l'hexagone



Médicament immunosuppresseur, l'**abatacept** (Orencia®) cible les lymphocytes T, modulant un signal nécessaire à leur activation.
▪ Le laboratoire *Bristol-Myers Squibb* mène un essai clinique international de l'abatacept contre placebo chez des adultes atteints de forme réfractaire de dermatomyosite, polymyosite, myopathie nécrosante auto-immune ou myosite de chevauchement.

*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 de phase III de l'abatacept

Phase III
Efficacité



En France et à l'étranger

149 participants (18 ans et +)
Recrutement terminé
5 mois et demi de suivi
Mars 2017 – Juil. 2022

NCT02971683

Les immunoglobulines en sous-cutané

Une équipe canadienne a étudié l'ensemble des publications portant sur l'usage des immunoglobulines (Ig) administrées par voie sous cutanée (IgSC) dans les myopathies inflammatoires, pour retenir trois séries de cas incluant un total de 61 adultes atteints des différents types de myosites.

▪ Leur analyse montre que les IgSC sont efficaces dans ces indications (amélioration de la force, des enzymes musculaires et des scores fonctionnels) tant chez les personnes auparavant traitées par Ig en intraveineux que chez celles qui commencent par les IgSC.

Zhou AL et al. Rheumatol Adv Pract. 2021 Sep.

L'activité physique, encore et toujours

Avec un pro c'est encore mieux

Une équipe tchèque a évalué les effets d'un programme de cinq mois et demi d'entrainement, à raison de deux séances d'une heure supervisées et de 30 minutes quotidiennes à la maison les cinq jours restant, ciblé sur les activités de la vie quotidienne, le renforcement musculaire et l'équilibre. Ce programme a été comparé à des exercices quotidiens non supervisés.

▪ L'étude a rassemblé 50 participants atteints de dermatomyosite, polymyosite ou myopathie nécrosante auto-immune. Les bénéficiaires du programme supervisé ont connu une amélioration significative de la force musculaire (+26% en moyenne), de l'endurance (+135%), des incapacités (39%) et de la dépression (26%), ce dernier effet étant attribué à l'amélioration fonctionnelle et au soutien du kinésithérapeute.

Špiritović M et al. Arthritis Res Ther. 2021 Jun.

Des bienfaits mieux compris

Une équipe américano-brésilienne a analysé les biopsies musculaires de 13 personnes atteintes de dermatomyosite ou de myopathie nécrosante auto- immune et ayant suivi un programme d'entrainement à raison de deux séances par semaine, pendant près de trois mois.

▪ À ce terme, leurs cellules musculaires affichaient une augmentation de l'expression de gènes impliqués dans l'autophagie (le processus par lequel la cellule dégrade une partie de son contenu) et de gènes liés à la production des lysosomes et des mitochondries (les centrales énergétiques de la cellule). Ce faisant, l'exercice augmenterait le recyclage des protéines et des mitochondries endommagées, ainsi que la quantité de mitochondries, contribuant à une plus forte production d'énergie et favorisant à la fois la réparation, la performance et l'endurance musculaires.

▪ Le programme d'activité physique a aussi entrainé la surexpression de gènes liés aux capacités antioxydantes des cellules musculaires, ce qui les aiderait à lutter contre les radicaux libres en situation de stress oxydatif.

▪ Enfin, l'entrainement a réduit l'expression de gènes musculaires en lien avec le système ubiquitine-protéasome (UPS), un effet de nature à atténuer la perte de volume (atrophie) des muscles touchés par la myosite.

Borges IBP et al. J Clin Rheumatol. 2021 Sep.

*Les **lysosomes** sont de petits sacs (vésicules) à l'intérieur des cellules dont le rôle est de digérer des éléments issus du fonctionnement cellulaire en petites molécules. Celles-ci sont soit évacuées et éliminées comme déchets, soit recyclées et réutilisées par la cellule. Les lysosomes dégradent et recyclent aussi bien des matériaux en provenance de l'extérieur de la cellule (hétérophagie) que ceux de la cellule (autophagie), grâce à un grand nombre d'enzymes différentes capables de digérer de grosses molécules.*

Un bracelet connecté pour évaluer son degré d'activité

Les **montres trackers d'activité** sont des bracelets connectés à une application pour smartphones et tablettes qui permettent de mesurer son activité physique au quotidien : nombre de pas effectués, distance parcourue, fréquence cardiaque, calories dépensées…

Une étude britannique a comparé les informations fournies par deux modèles de bracelets connectés de la marque Fitbit™ à celles fournies par des dispositifs médicaux spécifiques, comme les accéléromètres.

▪ Menée auprès de 110 personnes atteintes de maladies neuromusculaires, dont des myosites, cette étude conclut que les montres connectées sont pratiques et utiles pour évaluer son activité physique au quotidien. Les participants se disent plus attentifs à leur niveau d'exercice en les portant. Ces objets connectés restent toutefois moins précis que les dispositifs médicaux, en particulier pour la fréquence cardiaque et le nombre de pas.
Roberts-Lewis SF et al. Disabil Rehabil . 2021 Oct.

Un essai clinique à haute intensité

Le centre hospitalier *Rigshospitalet* (Copenhague) évalue les effets d'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



Optimiser la démarche diagnostique
Des médecins néerlandais ont annoncé le lancement d'une étude (*ADAPT study*) basée sur l'hypothèse qu'un diagnostic fondé sur les résultats d'un petit nombre d'examens, de préférence les moins invasifs, pourrait se montrer aussi précis que s'il s'appuyait sur une batterie complète d'examens (biopsie musculaire, prise de sang, électromyogramme, IRM ...). Cette étude va rassembler 100 participants présentant des signes évocateurs de myosite.
Source : Walter HAW et al. BMJ Open. 2021 Dec.

Aux États-Unis, l'Institut national des sciences de la santé environnementale conduit une étude de grande ampleur avec l'objectif de faire progresser les connaissances sur les causes de différentes myosites, les perturbations immunitaires impliquées et les autres problèmes de santé associés.

Étude des myosites juvéniles et de l'adulte



États-Unis



1 200 participants (2 ans et +)



Recrutement en cours



1 à 5 jours de suivi



Juin 1995

NCT00017914

▪ L'Université de Manchester est le promoteur d'une étude de suivi prospectif clinique, biologique, histologique et d'imagerie de personnes atteintes de myosite idiopathique récente (moins de deux ans).

Étude *MYOPROSP*

Royaume Uni

300 participants (18 ans et +)

Recrutement terminé

5 ans de suivi

Oct. 2016 – Déc. 2030

NCT02468895

▪ Une autre étude de l'Institut national américain des sciences de la santé environnementale s'attache à identifier les facteurs favorisants de myosites.

Étude des facteurs de risques environnementaux

Aux États-Unis

36 participants (18 ans et +)

Recrutement terminé

Mars 2014 – Juin 2022

NCT01734369

De précieuses bases de données

*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.*

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.

▪ Le **Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière** (Paris) est le promoteur d'une base de données 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). Les données colligées nourrissent des travaux de recherche scientifique.

Base de données dans les myosites MASC

En France

Créée en Octobre 2013

Recrutement en cours

1 600 patients

NCT04637672

▪ Le **CHU de Brest** s'apprête à créer la base de données « MAIA » pour Myopathies Auto-Immunes de l'Adulte. Elle colligera 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

Création à venir

En préparation

60 patients (18 ans et+)

NCT04792931

▪ La base de données internationale ***EuroMyositis*** regroupe différents registres et bases de données européens pour l'essentiel, mais aussi d'Asie et d'Amérique.

Base de données *EuroMyositis*



En France
et à l'étranger

Créée en 2010

Recrutement en cours

+ de 3 000 patients

EuroMyositis (en anglais)

▪ En Espagne, une trentaine de centres experts participeront à la base de données ***Myo-Spain*** promue par la Société Espagnole de Rhumatologie. Elle inclura des personnes atteintes de myosites avec l'objectif principal d'analyser l'évolution de la maladie et la prise en charge à un an de l'inclusion, puis deux ans.

Cobo-Ibáñez T et al. Reumatol Clin (Engl Ed). 2021 Apr.

Base de données *Myo-Spain*



En Espagne

Création en cours

Recrutement en préparation

400 patients

Myo-Spain (en espagnol)/

Des avancées dans la compréhension des myosites

La part de la génétique

La question d'un terrain génétique favorisant la survenue des myosites fait l'objet de travaux de recherche récurrents.

*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.*

▪ Début 2022 sont parus les résultats du séquençage ciblé de 1 900 gènes en lien avec le système immunitaire dans une cohorte scandinave de 454 personnes atteintes de myosites, comparées à 1 024 personnes indemnes de ces maladies. Ces analyses ont :
- identifié deux gènes *IFI35* et *PTGES3L* dont certains variants favoriseraient la survenue de myosites,
- confirmé l'existence d'une signature génétique attestant de l'activation de la voie de l'interféron I ;
- mis en évidence des perturbations génétiques de la voie des janus kinases- STAT dans un sous-groupe de différents types de myosite ;
- identifié un profil génétique particulier en cas de syndrome des antisynthétases.

Bianchi M et al. Arthritis Rheumatol. 2022 Feb.

Un modèle original pour étudier la myosite à inclusions

Une équipe nord-américaine a greffé des cellules musculaires atteintes de myosite à inclusions à des souris immunodéficientes. Cette transplantation a abouti à la formation de tissu musculaire humain fonctionnel, vascularisé et innervé, hébergé par la souris et qui présente les deux caractéristiques de la myosite à inclusions : l'inflammation et la dégénérescence. Ce nouveau modèle murin pourrait s'avérer très utile pour mieux comprendre la genèse de la myosite à inclusions et donc développer des traitements.

Britson K. Doctoral dissertation to Johns Hopkins University. 2020

▪ La présence de dépôts de protéines TDP-43 fait partie des signes de dégénérescence visibles à la biopsie musculaire dans la myosite à inclusions. Des agrégats de TDP-43 sont également visibles dans des maladies neurodégénératives comme la sclérose latérale amyotrophique (SLA).
Cette protéine du noyau des cellules régulerait l'expression de gènes par séquestration de certains ARN. Lorsqu'elle est piégée dans le cytoplasme, il se produit une maturation (épissage) aberrante de l'ARN.
Le nouveau modèle murin de myosite à inclusions a permis de montrer que réduire l'inflammation, en réduisant la population des lymphocytes T, ne modifie pas la dégénérescence musculaire : les dépôts de TDP-43 persistent.

Britson KA, et al. Sci Transl Med. 2022 Jan.

À chaque myosite, son type de lymphocyte

Identifier avec précision les cellules immunitaires impliquées dans une myosite donnée peut améliorer le diagnostic de la maladie et aider à identifier de nouveaux traitements, ciblés sur ces cellules.
Les connaissances ont bien progressé en ce domaine ces dernières années. En témoigne une revue de la littérature de rhumatologues italiens publiée fin 2021 et qui rappelle la découverte notamment :
- d'un déséquilibre entre les différents sous-types de lymphocytes dans les muscles et le sang, avec prédominance des lymphocytes T CD4+ et B dans

la dermatomyosite, et des T CD8+ dans la polymyosite et la myosite à inclusions ;
- de nouveaux sous-groupes de lymphocytes T pro-inflammatoires (CD8 + Tbet + et CD28−) dans différents types de myosites ;
- d'anomalies du nombre et de la fonction des lymphocytes régulateurs (Treg) en particulier dans la dermatomyosite, la polymyosite et la myosite à inclusions ;
- d'une augmentation d'un type de T auxiliaire (T folliculaire *helper* ou Tfh) dans la myopathie nécrosante auto-immune ;
- de la valeur péjorative d'un ratio neutrophiles/ lymphocytes élevé dans la dermatomyosite et la polymyosite.
Franco C et al. Curr Opin Rheumatol. 2021 Nov.

*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.*

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

Un parallèle entre lésions et anticorps dans la dermatomyosite

En réexaminant les biopsies musculaires de 256 personnes atteintes de dermatomyosite, des myologues japonais ont montré qu'à chaque auto-anticorps spécifique de la dermatomyosite (TIF1-γ, Mi-2, MDA5, NXP-2, SAE) correspond un type de lésions observées dans les cellules musculaires. Cette corrélation suggère l'existence de différents mécanismes pathologiques sous-jacents, propre à chaque sous-type de dermatomyosite et associé à un auto-anticorps donné.
Tanboon J et al. Neurology. 2022 Feb.

Le risque pour le muscle des statines

Des médicaments utilisés pour réduire le taux de cholestérol, les statines, provoque parfois des douleurs musculaires (myalgies), une myopathie nécrosante auto-immune ou encore une rhabdomyolyse. Ce type d'effets indésirables surviendrait dans 1,5 à 5% des traitements par statines au cours des essais cliniques, et 10 à 15% en « vie réelle ».

▪ Cette toxicité musculaire ne varie pas selon le type de statines (hydrophiles ou lipophiles) comme l'a démontré une étude menée à partir du registre national britannique *United Kingdom-based Clinical Practice Research Datalink GOLD*, riche des données anonymisées de plus de 15 millions de personnes. Dans l'année qui suit le début d'un traitement par différentes statines, 98% des effets musculaires déclarés étaient des myalgies.
Mueller AM et al. J Gen Intern Med. 2021 Sep.

*Une **rhabdomyolyse** est une destruction plus ou moins sévère du tissu musculaire, provoquée par exemple par un traumatisme, une infection ou un médicament. Elle entraine un relargage massif des constituants du muscle (protéines, ions…) dans la circulation sanguine, dont certains sont particulièrement nocifs pour les reins.*

Des progrès dans le diagnostic et le suivi des myosites

Des référentiels de bonnes pratiques

En France pour la myosite à inclusions

Le saviez-vous ?

Un besoin évident de recommandations

Hors des murs de l'hôpital, un médecin généraliste voit en consultation 1 549 personnes par an en moyenne, un neurologue à peine moins et un kinésithérapeute un peu plus de 200. La probabilité qu'ils aient déjà soigné une personne atteinte d'une myosite à inclusions est infime. Sauf exception, il leur est donc impossible d'en connaitre la prise en charge idéale sur le bout des doigts.

Source : Assurance maladie – Janvier 2022

Véritables référentiels de bonnes pratiques, les protocoles nationaux de diagnostic et de soins (ou PNDS) ont pour objectif « *d'expliciter aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rare donnée* » précise la Haute Autorité de Santé, qui les diffuse en libre accès sur son site.

▪ Les experts de la filière Filnemus ont publié fin 2021 un nouveau PNDS, consacré à la myosite à inclusions sporadique. Il s'accompagne d'une Synthèse au médecin traitant, que les personnes concernées peuvent porter à la connaissance de leurs professionnels de santé de proximité.

Haute autorité de santé (HAS) – Novembre 2021

Outre-Manche sur les traitements

La Société britannique de Rhumatologie a publié des recommandations pour la prise en charge des enfants, adolescents et adultes atteints de myopathies inflammatoires, à l'exception de la myosite à inclusions.

▪ Elles précisent notamment les médicaments utiles pour lutter contre les atteintes musculaires et cutanées. Elles insistent aussi sur la nécessité d'être attentif au risque de fracture, de cancer et de maladies cardiovasculaires… sans oublier le bien-être psychique et la qualité de vie !

Oldroyd AGS et al. Rheumatology (Oxford). 2022 Mar.

Depuis le Japon pour l'atteinte des poumons

Comme d'autres maladies inflammatoires, le syndrome des antisynthétases et certaines dermatomyosites s'accompagnent d'une pneumopathie interstitielle, laquelle progresse parfois rapidement.

▪ Son diagnostic et son traitement précoces sont essentiels. Des médecins japonais ont publié un guide dédié, à partir des données récentes de la littérature et de leur expérience personnelle. Il affine les critères diagnostiques (notamment cliniques et radiologiques) de ce type de pneumopathie et propose des recommandations de prise en charge médicamenteuse (corticoïdes, immunosuppresseurs, biothérapies…) et non médicamenteuses (plasmaphérèse, ventilation assistée…).

Kondoh Y et al. Respir Investig. 2021 Nov.

Pensez aux myosites à tout âge

La myopathie nécrosante auto-immune possible chez l'enfant aussi

Décrite pour la première fois en 2003, la myopathie nécrosante auto-immune a été attribuée au début aux seuls adultes prenant un traitement (statines) pour réduire leur taux de mauvais cholestérol. On sait aujourd'hui

qu'elle peut se développer en l'absence d'un tel traitement, et chez les enfants.

▪ Fin 2021, des médecins allemands en ont décrit deux nouveaux cas dans l'enfance, avec apparition d'une faiblesse des muscles des ceintures (épaules, bassin) avant l'âge de 10 ans et rapidement progressive. Une dystrophie musculaire d'origine génétique a d'abord été évoquée, avant que la présence d'autoanticorps spécifiques (anti-SRP, anti-HMGCR) ne finisse par confirmer la myopathie nécrosante auto-immune, une maladie à laquelle il faut penser car un diagnostic précoce permet un traitement intensif rapide, limitant ainsi le risque de déficit musculaire chronique.

Della Marina A et al. Children (Basel). 2021 Aug.

Le saviez-vous ?

Un thème évoqué aux Journées de la SFM 2021

▪ Trois jours durant, près de 400 chercheurs et médecins spécialisés en myologie ont pu partager les dernières avancées de la recherche dans les maladies neuromusculaires à Saint-Etienne fin novembre 2021 lors des Journées annuelles de la Société française de myologie (SFM).

▪ Cette édition a été marquée par la forte présence des communications sur les maladies auto-immunes, au premier rang desquels les myosites et notamment les formes infantiles de myopathie nécrosante auto-immune.

La fonte des muscles chez un sénior peut cacher une myosite

Quoi de plus banale qu'une diminution progressive de la masse et de la force musculaires (ou sarcopénie) avec l'avancée en âge ? Il arrive pourtant que ce phénomène ne soit pas lié qu'au nombre des années. Ainsi, chez près de 35% des personnes âgées de plus de 65 ans concernées, c'est la manifestation d'une authentique maladie neuromusculaire et notamment d'une myosite à inclusions, laquelle est probablement sous-diagnostiquée.

▪ C'est dire l'importance de rechercher une maladie neuromusculaire derrière des symptômes atypiques de sarcopénie. Une asymétrie et/ou un déficit musculaire localisés doivent ainsi alerter et faire doser les enzymes musculaires et pratiquer un électromyogramme et/ou une biopsie musculaire le cas échéant.

Hofmeister F, et al. BMC Neurol. 2021 Jun.

Les résultats des auto-anticorps spécifiques en question

Anti-Jo-1, anti-HMGCR ou encore anti-TIF1-γ, les auto-anticorps dits « spécifiques » sont précieux pour confirmer le diagnostic de myosite, mais aussi pour déterminer son type. Cependant, les résultats de leur recherche sont sujets à discussion.

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

Prendre en compte les manifestations de la myosite…

Des médecins japonais plaident pour la prise en compte de paramètres complémentaires (comme les données d'examen clinique) pour interpréter des résultats relatifs aux auto-anticorps, lesquels peuvent être faussement positifs. Pour en arriver à cette conclusion, ils ont comparé trois techniques de recherche des antisynthétases chez 44 personnes atteintes de myosites, avec parfois un résultat différent selon le test utilisé.

Shinoda K et al. Intern Med. 2022 Feb.

… et le taux des anticorps

Une équipe marseillaise préconise de prendre en compte également le taux des auto-anticorps spécifiques en cas de positivité à plusieurs d'entre eux ou d'absence de signes cliniques évocateurs de myosite. Dans son étude

monocentrique, 1% d'un groupe de 3 142 personnes étaient positives à au moins deux auto-anticorps spécifiques. Le diagnostic de myosite n'a été retenu que chez 15 d'entre elles. Les autres, avec un taux d'auto-anticorps spécifiques plus faible et une absence de signes cliniques évocateurs, ont été considérées comme faussement positifs.
Briantais A et al. Semin Arthritis Rheum. 2022 Feb.

Les combiner pour améliorer leurs performances

Une équipe américano-espagnole a confirmé l'intérêt des auto-anticorps spécifiques, détectés chez 68% d'un groupe de 268 personnes atteintes de myosites en utilisant une nouvelle technique (PMAT pour *particle-based multi-analyte technology*) actuellement réservée à la recherche.

▪ Pour réduire les risques de mauvaise interprétation des résultats, la même équipe a développé des scores composites (MyoScores) qui associent chacun les résultats de la recherche d'un ensemble d'auto-anticorps, par exemple Jo-1, PL-7, PL-12 et EJ pour un score destiné au diagnostic du syndrome des antisynthétases.
Mahler M et al; Diagnostics (Basel). 2021 Nov.

Les anti-CN1A (probablement) inutiles dans la myosite à inclusions

CN1A est une enzyme abondante dans les muscles squelettiques. Les auto-anticorps dirigés contre elle sont dits « associés aux myosites », car ils peuvent être présents aussi dans d'autres maladies auto-immunes.

▪ La présence d'anti-CN1A serait, pour certaines équipes, un possible biomarqueur de la myosite à inclusions.

▪ Les résultats d'une méta-analyse parus à l'automne 2021 viennent contredire ce point de vue. Les anti-CN1A ne seraient pas utiles pour diagnostiquer la myosite à inclusions, ni d'ailleurs la dermatomyosite ou la polymyosite.

Source : Mavroudis I et al. J Clin Neuromuscul Dis. 2021 Sep.

*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…).*

Des liens entre type d'auto-anticorps et expression de la maladie

La myopathie nécrosante avec anticorps ou sans, c'est différent

Une étude menée en Chine sur les dossiers de 127 personnes atteintes de myopathie nécrosante auto-immune retrouve des douleurs musculaires (myalgies), une atteinte cardiaque et une amélioration sous traitement à visée immunitaire plus fréquente en cas de séronégativité (pas d'anti-SRP ni d'anti-HMGCR).

▪ Une deuxième étude chinoise retrouve, dans un groupe de 60 personnes atteintes de myopathie nécrosante auto-immune avec anti-SRP, une fréquence élevée (45%) d'atteinte pulmonaire à court ou moyen terme, d'évolution en général favorable (forme modérée).
Ma X et al. Front Neurol. 2021 Jul. *Ge Y et al. BMC Pulm Med. 2022 Jan.*

Parfois des signes atypiques avec les anti-HMGCR

Selon une revue de publications récentes, la myopathie nécrosante auto-immune avec auto-anticorps anti-HMGCR peut s'accompagner de signes plus inhabituels : une progression particulièrement lente avec des symptômes similaires à ceux d'une dystrophie musculaire des ceintures, ou encore des lésions sur la peau évocatrices par exemple d'une dermatomyosite ou d'un lymphome.
Kurashige T. Curr Opin Rheumatol. 2021 Nov.

Un tableau particulier avec les anti-cortactines

La cortactine est une protéine présente dans le cytoplasme des cellules et qui contrôle la polymérisation de l'actine en filaments. Des auto-anticorps anti-cortactine ont été découvert en 2014 dans différentes myosites et dans la myasthénie auto-immune.

- Au terme d'une étude qui a rassemblé plus de 1 300 participants, une équipe internationale conclut que les anti-cortactines sont plus rares chez l'enfant atteint de myosites (2%) que chez l'enfant indemne de ces maladies (4%).
- En revanche, ces auto-anticorps sont relativement fréquents chez les adultes atteints de myosites, surtout de dermatomyosite (15%) et *a fortiori* si elle s'associe également à des anti-Mi-2 (24%) ou des anti-NXP-2 (23%).

La présence d'anti-cortactines chez l'adulte s'accompagne plus souvent d'une atteinte de la peau et de difficultés à avaler (dysphagie). Leur taux est plus élevé en cas d'atteinte associée des poumons.

Pinal-Fernandez I et al. Arthritis Rheumatol. 2022 Feb.

Les anti-PL7 dans un syndrome des antisynthétases plus sévère

Le syndrome des antisynthétases
Forme de myosite, 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…

Des médecins chinois ont étudié de manière rétrospective les dossiers de 113 adultes atteints de cette forme de myosite. Vingt-cinq d'entre eux ont eu une pneumopathie interstitielle inaugurale rapidement progressive et des poussées de fièvre ou d'inflammation. Dans ce sous-groupe, 36% des personnes avaient des anti-PL7, contre 12% des autres participants.

Sun S et al. Front Immunol. 2021 Sep.

Des auto-anticorps nouveaux et protecteurs dans la dermatomyosite

Des chercheurs nord-américains se sont intéressés au profil immunologique de personnes atteintes de dermatomyosite afin d'identifier des facteurs de risque de cancer autres que ceux déjà connus.

- ils ont identifié 10 nouveaux auto-anticorps, dont l'anti-CCAR1, qui semblent protecteurs. Leur utilisation pourrait aider à affiner les protocoles de détection et de surveillance des cancers dans la dermatomyosite.

Fiorentino DF et al. J Clin Invest. 2022 Jan. *Turnier JL et al. J Clin Invest. 2022 Jan.*

Des indices pour évaluer l'activité et prédire l'évolution

Voir les muscles fonctionner

Le saviez-vous ?

Le Pet-Scan avec ou sans sucre
Examen d'imagerie ultra précis, le PET-Scan associe un scanner à une tomographie par émission de positons (PET en anglais). Il peut être associé à l'étude du fonctionnement d'un organe ou d'un tissu, évalué par leur consommation d'un sucre similaire au glucose (le fluorodésoxyglucose (18F) ou 18F-FDG) injecté au moment de l'examen d'imagerie.

Une méta-analyse de plusieurs travaux de recherche, menés auprès d'un total de 90 malades, a confirmé les bonnes performances du PET-Scan avec 18F-FDG pour déterminer si une myosite est en phase active ou non.

Kim K et al. Hell J Nucl Med. 2021 Aug.

*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.*

Rechercher CD26 dans le muscle…

CD26 est une protéine exprimée à la surface des lymphocytes T et qui contribue à leur activation. Des chercheurs italiens ont montré qu'elle est exprimée de façon sélective dans le muscle squelettique des personnes atteintes de myosites, au taux le plus élevé lorsqu'il s'agit d'une dermatomyosite.

▪ L'expression de CD26 s'associe à une diminution des performances musculaires et est prédictive du nombre de traitements nécessaires avant de stabiliser ou d'améliorer les symptômes de la maladie.

De Lorenzo R et al. Clin Exp Rheumatol. 2022 Feb.

… ou Siglec-1 sur les macrophages

Un lien avec l'interféron de type I

Siglec-1 est une protéine située à la surface des macrophages, une variété de globules blancs présents dans les tissus et qui participent à la réponse immunitaire. Le gène qui code cette protéine fait partie de ceux dont l'expression est stimulée par l'interféron de type I.

Une étude néerlandaise menée chez 21 enfants atteints de dermatomyosite juvénile depuis peu suggère que l'expression de Siglec-1 sur les macrophages est corrélé à l'activité de la maladie. Son taux élevé au moment du diagnostic s'associe à un risque élevé de devoir intensifier le traitement dans les trois mois qui suivent.

Lerkvaleekul B et al. Rheumatology (Oxford). 2021 Aug.

Prendre soin de son cœur et de ses vaisseaux

Ces douze derniers mois ont vu la parution de nombreux articles médicaux sur le lien entre myosites et maladies cardiovasculaires.

Un risque très étudié

Ces publications récentes soulignent :

- la fréquence plus élevée que dans la population générale des troubles du rythme cardiaque (arythmies), de l'atteinte des artères qui nourrissent le cœur (coronaires), de la phlébite, de l'embolie pulmonaire et de l'insuffisance cardiaque dans les **différents types de myosites**, notamment dans la dermatomyosite et la polymyosite de l'adulte ;
- une association possible entre **dermatomyosite juvénile** après plusieurs **années d'évolution**, altération de la fonction cardiaque à l'échographie et anomalies des lipides sanguins (triglycérides, cholestérol) en particulier en cas de myosite active ;
- la possibilité de détecter une **atteinte subclinique** (c'est-à-dire qui ne se manifeste pas encore par des symptômes) du cœur grâce à des examens comme l'électrocardiogramme ou l'échographie.

Lin CY et al. Arthritis Rheumatol. 2022 Jan. Naaraayan A et al. Heart Rhythm. 2021 Sep. Witczak BN et al. Rheumatology (Oxford). 2021 Oct. Fairley JL et al. Rheumatology (Oxford). 2021 Dec. Qin L et al. Front Med (Lausanne). 2022 Jan. Xiong A et al. Rheumatology (Oxford). 2021 Nov.

Probablement plusieurs causes intriquées

Le surrisque de maladies cardiovasculaires dans les myosites serait en lien, pour partie, avec les traitements corticoïdes et immunomodulateurs autant qu'avec l'inflammation (notamment des vaisseaux) qui caractérisent ces maladies

Des rhumatologues nord-américains ont identifié, chez 184 personnes atteintes de myosites, une réduction d'activité de la paraoxonase-1 (PON1), une protéine qui protège la paroi interne (endothélium) des vaisseaux du stress oxydatif (effet antioxydant). Cette activité est d'autant plus faible que la myosite est active et qu'elle s'accompagne d'une atteinte pulmonaire.

▪ Les différents variants du gène codant PON1 sont corrélés à son activité et l'un d'eux s'associe à une évolution plus souvent favorable de la myosite.

Bae SS et al. Rheumatology (Oxford). 2021 Oct.

Un risque modifiable

Loin d'être une fatalité, la fréquence plus élevée de maladies cardiovasculaires en cas de myosites est réductible grâce à des actions sur le mode de vie (alimentation, activité physique…) et à un suivi régulier pour détecter et traiter les anomalies à un stade précoce.

La Ligue européenne contre les maladies rhumatismales, connue sous l'acronyme anglo-saxon d'Eular, a publié début 2022 une mise à jour de recommandations dédiées au risque cardiovasculaire.

▪ Elles préconisent notamment le dépistage et le contrôle strict des différents facteurs favorisant (tabac, hypertension artérielle insuffisamment traitée, diabète ...) avec un premier bilan spécifique **dans les six mois** qui suivent le diagnostic de myosite.

Drosos GC et al. Ann Rheum Dis. 2022 Feb.

Pas de surrisque de cancer dans la myopathie nécrosante auto-immune

Une équipe de la Mayo Clinic (États-Unis) a conduit une étude auprès de 152 personnes atteintes de myopathie nécrosante auto-immune et suivies entre 2000 et 2020, et d'un groupe contrôle indemne de myosites.

▪ Le risque de développer un cancer dans les trois à cinq ans qui suivent le diagnostic n'était pas plus élevé dans le groupe atteint de myopathie nécrosante auto-immune que dans le groupe contrôle.

Shelly S et al. Rheumatology (Oxford). 2022 Mar.

Les muscles, mais pas le cerveau dans la myosite à inclusions

Le saviez-vous ?

Des protéines communes avec la maladie d'Alzheimer

Des dépôts anormaux de protéines béta-amyloïdes et Tau dans le cerveau provoquent une dégénérescence des neurones dans la maladie d'Alzheimer. Ces mêmes protéines se déposent également en excès en cas de myosite à inclusions sporadique, non pas dans le système nerveux mais dans certains muscles, entrainant leur dégénérescence.

Une équipe de médecins britanniques a montré que les fonctions cognitives déficientes au début de la maladie d'Alzheimer, comme se souvenir de faits récents, imaginer une stratégie pour atteindre un objectif, résoudre un problème ou encore planifier des actions, sont intactes dans la myosite à inclusions, même après des années d'évolution.

Lu K et al. Muscle Nerve. 2022 Jan.

Un peu plus d'asthmatiques dans la descendance

Les enfants dont la maman est atteinte de myosite ont davantage de risques d'être asthmatique à l'âge de six ans ou avant. Telle est la conclusion d'une étude d'ampleur nationale sur plus de 600 000 nouveau-nés à Taiwan.

Yang DH et al. Front Med (Lausanne). 2021 Aug.

Un corset souple à l'essai pour le décollement des omoplates

Un prototype suisse d'orthèse ajustable à base de matière textile a montré son intérêt dans trois maladies neuromusculaires, dont la myopathie nécrosante auto-immune. Cette orthèse se présente comme un mini corset (ou un débardeur très court) ajustable, qui laisse bras et épaules libres.

▪ En plaquant l'omoplate contre le thorax, ce corset améliore l'amplitude des mouvements d'élévation du bras vers l'avant (+6,2° en moyenne) et sur le côté (+5,8° en moyenne). Il réduit aussi la sensation d'effort perçu en soulevant une charge selon les résultats d'un essai de petite ampleur.

Georgarakis AM et al. J Neuroeng Rehabil. 2021 Sep.

Différents symptômes mieux connus

La bouche souffre également

Des difficultés à avaler (ou dysphagie) sont présentes et même très fréquentes dans les myosites, selon les résultats d'une étude menée en Italie auprès de 54 personnes atteintes de dermatomyosite, de polymyosite ou de myosite à inclusions. Elles présentent également souvent des sensations de brûlure ou de bouche sèche, une perturbation du goût ou encore des douleurs des muscles de la mâchoire, conséquences de la maladie ou de ses traitements.

Crincoli V. et al. Int J Med Sci. 2021 Jul.

Parfois une digestion difficile

La dermatomyosite peut également entrainer une digestion lente, une constipation, des douleurs abdominales, voire la présence de sang dans les selles. Ce type de symptômes relève d'une atteinte des muscles lisses du tube digestif et survient plus souvent en cas d'association avec une autre maladie auto-immune et après des années d'évolution de la myosite.

Loftis C et al. Mod Rheumatol Case Rep. 2021 Nov.

La fatigue, fréquente et de causes multiples

Des conséquences au quotidien

Dans les myosites, la fatigue impacte la capacité à réaliser les activités quotidiennes, la qualité de vie et le moral. Elle se traduit souvent par une incapacité progressive à maintenir des actions prolongées (conduire, marcher…), avec une tendance à réduire la durée des efforts et à planifier des plages de repos après des activités particulièrement exigeantes.

Une équipe italienne rappelle que la fatigue pourrait avoir dans les myosites une origine à la fois centrale (l'inflammation altère par exemple la production de sérotonine par le cerveau) et périphérique (altération de l'architecture, des vaisseaux et du métabolisme musculaires).

▪ La prise en charge de la fatigue fait notamment appel à un programme d'activité physique, supervisé par un professionnel. L'intérêt des psychostimulants (Ritaline®…) pour la fatigue centrale et de la carnitine pour la fatigue périphérique reste à démontrer.

Ricci G et al. Clin Exp Rheumatol. 2022 Feb.

*
* *

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

WB www.afm-telethon.fr > Voir toutes les actus > Maladies