

JUIN 2024

SAVOIR &
COMPRENDRE

AVANCÉES
DE LA
RECHERCHE



Avancées 2024 dans les myopathies inflammatoires



Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2024, présente les actualités de la recherche de ces 12 derniers mois concernant les myopathies inflammatoires ou myosites : essais ou études cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...



Sommaire

Rédaction

▪ Sylvie Marion - 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
des Opérations et de
l'Innovation Scientifiques
AFM-Téléthon
▪ Anne-Elisabeth Launay et
Monique Peltier, pour le
Groupe d'Intérêt Myopathies
Inflammatoires (GIMI) AFM-
Téléthon

Les myopathies inflammatoires.....	4
3 faits marquants de ces 12 derniers mois	6
Améliorer les traitements.....	7
Les voies de progrès	7
Les essais cliniques, un moteur de progrès	7
Les essais médicamenteux en France dans les myosites.....	8
Et demain ?	8
Cellules CAR-T, des résultats et des essais	10
Quel est le principe ?	10
Des résultats parus ces 12 derniers mois.....	11
Dans la myopathie nécrosante auto-immune.....	11
Dans les myosites avec atteinte pulmonaire	11
14 essais de cellules CAR-T en cours ou en préparation.....	12
Gros plan sur l'essai mené en France	13
Dans la myosite à inclusions	14
La thérapie cellulaire.....	14
En France.....	14
Aux États-Unis.....	15
La rapamycine en phase III.....	15
Le point sur l'ulviprubart (ABC008)	15
La piste de l'arimoclomol est close	16
Deux essais annoncés.....	16
Deux études et une base de données aux États-Unis.....	17
Mesurer les mouvements en vie réelle	17
Mieux connaître l'histoire naturelle de la maladie	17
Un registre dédié	17
Dans la dermatomyosite et la polymyosite.....	18
Des cellules souches	18
Des inhibiteurs de janus kinases	19
De nouvelles données favorables	19
Le baricitinib	20
Le brépocitinib	21
Le GLPG3667	21
D'autres médicaments à l'étude.....	21
Le ravulizumab et l'emпасiprubart, deux anti-compléments.....	21
L'itolizumab, un anti-CD6.....	22
Le dazukibart, contre l'interféron	22
L'empatoran, un anti-TLR.....	23
Le froniglutide, un agoniste de GLP-1r.....	23
L'interleukine 2 favorable aux Treg	23
Les immunoglobulines, par voie intraveineuse ou sous-cutanée	24
Des traitements locaux pour la calcinose	24
Sur la piste des mitochondries	25
Des médicaments et des compléments alimentaires mis en cause	26
Sur ordonnance.....	26
La spiruline dans le viseur	26
Des bases de données et des études observationnelles spécifiques	27
En France.....	27
Aux États-unis	27
Dans la myopathie nécrosante auto-immune.....	28



Parmi les résultats publiés ces derniers mois	28
Un facteur immunogénétique prédisposant.....	28
Une flore intestinale particulière.....	28
Dans les myosites avec atteinte pulmonaire	29
Améliorer le traitement	29
Lutter contre la fibrose	29
Succès ponctuels pour des janus kinases.....	29
Des associations de médicaments	30
Mieux connaître la maladie.....	30
Prédire l'évolution.....	30
Le CHU de Nancy va déployer dans six centres investigateurs en France l'étude Cytildass. Elle rassemblera 24 adultes qui viennent de recevoir le diagnostic de syndrome des antisynthétases.....	30
Rechercher des facteurs de risque environnementaux.....	31
Les microbiotes à l'étude	31
De nouveaux auto-anticorps.....	32
Les anti-MDA5 induisent une atteinte des poumons.....	32
Dans plusieurs types de myosites.....	33
Deux anti-FcRn	33
L'efgartimod (Vyvgart®).....	33
Le nipocalimab (M281)	33
Le RAY121, un anti-complément.....	34
Le daxdilimab cible l'interféron I.....	34
Le filgotinib (Jyseleca®), un inhibiteur de janus kinases.....	34
Des immunoglobulines thérapeutiques.....	35
Deux exosquelettes en France.....	35
Activité physique et stimulation électrique du cerveau.....	35
Des bases de données et des études observationnelles.....	36
Des progrès dans le diagnostic et le suivi des myosites	37
Le diagnostic peut changer	37
Une descendance à risque	37
Des muscles épargnés ou inhabituels	37
De nouveaux critères pour la myosite à inclusions	38
Rechercher d'autres maladies	38
Ne pas oublier la fatigue.....	39
Les statines et le muscle.....	39
Des facteurs de bon pronostic dans la dermatomyosite juvénile	39
Repérer tôt les formes potentiellement graves	40
Mieux localiser et quantifier la calcinose.....	40
Améliorer le dépistage des cancers associés.....	40
Myosites et Covid-19	41
À la recherche d'un lien.....	41
De nouvelles données sur la sécurité à long terme des vaccins.....	41

*
* *



Les myopathies inflammatoires **Myosites**

Aussi appelées « myosites », ces maladies sont liées à une inflammation d'origine auto-immune : elles résultent d'un dérèglement du système immunitaire qui entraîne la production d'anticorps pathologiques (auto-anticorps) provoquant des lésions des tissus (muscles, peau, poumon, cœur...).

Principaux symptômes

- 🚩 **Des signes musculaires** possibles : faiblesse musculaire (fatigue, manque de force...), douleurs des muscles, difficultés à avaler, modification de la voix...
- 🚩 **Des signes non musculaires** possibles : éruption sur la peau, trouble transitoire de la circulation du sang (syndrome de Raynaud), douleurs articulaires, essoufflement, fatigue importante, ...
- 🚩 **Très variables** d'une forme de myosite à l'autre et d'une personne à une autre.

Cinq formes principales

Dermatomyosite

- Début enfance ou âge adulte • Inflammation des muscles et/ou lésions de la peau, par atteinte des vaisseaux sanguins
- Activation de la voie des interférons de type 1, avec dépôt de complément.

Polymyosite

- Début après 18 ans • Atteinte isolée des muscles, souvent proximale et symétrique, par des lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) • La moins fréquente des myosites de l'adulte.

Myosite à inclusions

- Début après 30 ans, par une atteinte des muscles des cuisses et des doigts • Agrégats de protéines toxiques (les « inclusions ») dans les fibres musculaires • Traitements habituels des myosites inefficaces.

Myosite nécrosante auto-immune

- Début possible à tout âge, souvent vers 40 ans • Parfois provoquée par un médicament anticholestérol (statine)
- Nécrose musculaire importante à la biopsie, avec peu ou pas d'inflammation.

Myosites de chevauchement

- Début enfance comme âge adulte • Atteinte habituelle (muscles ou peau) avec celles d'autre(s) organe(s) (poumon, articulation...) ou la présence d'auto-anticorps spécifiques des myosites • Comprend le syndrome des antisynthétases.

En chiffres



6 à 7 personnes atteintes de myosite sur 100 000



1 328 articles scientifiques publiés entre mai 2023 et mai 2024 (PubMed)



117 études et essais cliniques dont **17** en France



À quoi sont-elles dues ?

Terrain héréditaire favorisant
+ Facteurs environnementaux
 (tabac, médicament, UV, infections virales...)



Dérèglement du système immunitaire



Réaction auto-immune avec production d'**auto-anticorps**

- soit **spécifiques des myosites**,
- soit **associés aux myosites**, qui peuvent être également présents dans d'autres maladies auto-immunes.

Défense immunitaire



Production d'anticorps



Destruction de corps étrangers



Virus, bactérie...

Réaction auto-immune



Production d'auto-anticorps



Attaque de composants du corps



Cellule de l'organisme

Quelques auto-anticorps spécifiques des myosites

Dermatomyosite

Anti-Mi2, anti-Tif1-γ, anti-NXP2, anti-MDA5, anti-SAE

Myosite nécrosante auto-immune

Anti-SRP, anti-HMGCR

Syndrome des antisynthétases

Anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12, anti OJ...

Traitements actuels (hors myosite à inclusions)

Corticoïdes, immunosuppresseurs, immunomodulateurs

- Réduisent l'activité du système immunitaire.
- Prednisone, méthotrexate, azathioprine, tacrolimus ...

Thérapies ciblées

- Contre une cible biologique (cellule, protéine...) impliquée dans la réaction immunitaire.
- Rituximab (MabThera®) ...

Immunoglobulines polyvalentes

- Anticorps de donneurs en bonne santé, capables de moduler l'activité immunitaire.

Plasmaphérèses (échanges plasmatiques)

- Machine qui filtre le sang et l'épure de substances, comme les auto-anticorps.

Pour en savoir plus sur les myopathies inflammatoires

www.afm-telethon.fr/fr/fiches-maladies/myosites-myopathies-inflammatoires



3

faits marquants de ces 12 derniers mois

Les **cellules CAR-T** sont des lymphocytes T, en général prélevés chez la personne malade. Leur patrimoine génétique est modifié en laboratoire afin qu'ils s'attaquent, une fois réinjectés, à des cellules responsables de la réaction d'auto-immunité, par exemple celles qui produisent des auto-anticorps.

Les médicaments habituels ne permettent pas toujours d'améliorer les manifestations de la dermatomyosite. Leur efficacité peut également s'avérer insuffisante. Ils peuvent également être contre-indiqué ou entraîner des effets secondaires importants. Les médecins parlent alors de forme « **réfractaire** ».

1 Plusieurs succès pour les cellules CAR-T

Développées à l'origine en oncologie, les cellules CAR-T associent thérapie cellulaire et thérapie génique. Ce principe de traitement est désormais évalué dans des maladies auto-immunes, dont des myosites.

- Ces derniers mois, plusieurs publications ont ainsi fait état du succès de cellules CAR-T dans le syndrome des antisynthétases et la myopathie nécrosante auto-immune réfractaires aux autres traitements. Ces réussites ne concernent qu'un petit nombre de patients, mais 14 essais cliniques (dont 11 nouveaux depuis l'an passé) sont en cours ou en préparation dans le monde dans plusieurs formes myosites.

[Appalaneni R et al. Curr Opin Rheumatol. 2024](#)

[Blache U et al. RMD Open. 2023](#)

[Lyu X et al. Rheumatology \(Oxford\). 2023](#)

Le saviez-vous ?

L'AFM-Téléthon s'implique

Le 13 octobre 2023, l'association a réuni des médecins, des chercheurs et des représentants du Groupe d'intérêt myopathies inflammatoires (GIMI), dans le cadre de son Groupe de Réflexion et d'Action Myosites (Gramyo) consacré aux thérapies cellulaires, et notamment aux cellules CAR-T, avec l'objectif de faire émerger des projets de recherche.

2 Myosite sous ICI, l'augmentation se poursuit

Les médicaments inhibiteurs des checkpoints immunitaires (ICI) sont utilisés pour soigner un nombre croissant de cancers. En levant certains freins du système immunitaire pour lui permettre de mieux éliminer les cellules cancéreuses, ils peuvent favoriser la survenue de maladies auto-immunes.

- Le nombre de myosites secondaires à un traitement par ICI augmente. Sur 2 253 patients inscrits au registre français des myopathies inflammatoires MASCO2, 443 sont concernés dont 73 nouveaux inscrits sur le seul 1^{er} trimestre 2024. Et 86 publications médico-scientifiques sont parues sur le sujet en un an.

3 Un centre de référence national dédié aux myosites

Fin 2023, le ministère en charge de la santé a attribué à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris) pour une durée de cinq ans le label de Centre national de référence des myopathies inflammatoires, sous la responsabilité du Pr Olivier Benveniste.

- Si son équipe était déjà reconnue à l'international pour son expertise, sa labellisation lui donne davantage de moyens pour exercer, au bénéfice des patients, différentes missions : soins (consultation, hospitalisation), coordination et harmonisation des prises en charge (recommandations de bonnes pratiques, protocoles de soins...), avis et conseils aux autres équipes et professionnels de santé, enseignement, information, recherche avec la conduite d'essais cliniques notamment.



Un nouveau rendez-vous, à ne pas manquer

La nouvelle Journée internationale de sensibilisation aux myosites aura lieu tous les ans le 21 septembre. Des associations de patients d'une dizaine de pays participent à cette initiative, dont l'AFM-Téléthon au travers de son Groupe d'intérêt myopathies inflammatoires (GIMI).



Améliorer les traitements

Les voies de progrès

Les myopathies inflammatoires font partie des maladies neuromusculaires qui disposent de traitement. Grâce à eux, certains patients ne feront qu'une poussée de myosite et n'entendront plus parler de cette maladie. Pour les autres, la maladie persiste et peut entraîner des lésions (musculaires, articulaires...) chroniques. Jusqu'à 40 % des patients auraient ainsi des séquelles de leur myosite et une incapacité fonctionnelle importante.

Neves A et al. Rheumatology (Oxford). 2024

- De nouvelles façons de traiter ces maladies sont donc nécessaires. Dans ce but, les médecins explorent deux grandes pistes d'amélioration.

	<p>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...).</p>
<p>Immunosuppresseurs, immunoglobulines, exercice physique...</p>	
<p>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.</p>	
	<p>Biothérapies, thérapie cellulaire...</p>

L'un des grands enjeux pour demain consiste à mettre en place très tôt une stratégie de traitement adaptée à chaque personne, en fonction de différents paramètres : type de myosite (dermatomyosite, myosite à inclusions...), auto-anticorps produit, âge, autres maladies éventuelles...

- À l'avenir, des critères moléculaires (comme les données des analyses transcriptomiques) pourraient s'y ajouter. Traité par des techniques d'intelligence artificielle (*machine learning*, réseaux neuronaux...), l'ensemble de ces données permettrait de prédire la réponse à différents médicaments, selon les différents profils de patients et ainsi d'aider les médecins à choisir le meilleur traitement pour chacun. Cette démarche est déjà à l'origine d'algorithmes d'aide au choix thérapeutique dans une autre maladie auto-immune, la polyarthrite rhumatoïde.

McLeish E et al. Clin Transl Immunology. 2024

Les essais cliniques, un moteur de progrès

Un essai clinique consiste à évaluer un traitement potentiel (candidat-médicament, dispositif médical...) afin de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans une maladie. Il est testé au cours d'essais successifs, correspondant à différentes phases (I, II, III, IV) qui vont donner des réponses spécifiques sur le produit : tolérance, dose optimale, efficacité... Après la mise sur le marché, le produit continue d'être surveillé afin d'affiner les connaissances et d'identifier tout effet secondaire inattendu.

[les-essais-cliniques-en-pratique](#)

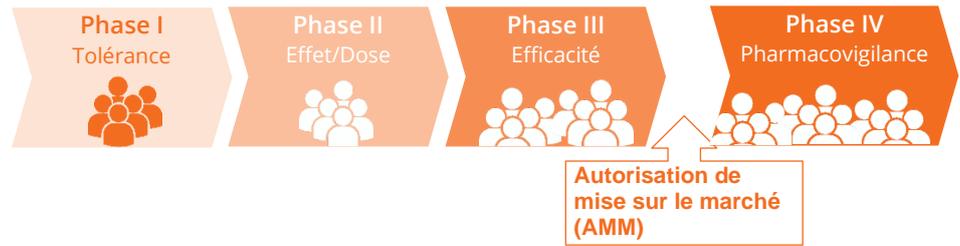
[Vidéo de la filière FAI2R « Qu'est-ce qu'un essai clinique ? »](#)

Technologies innovantes, les **omiques** (omics en anglais) servent à identifier et quantifier différentes molécules :

- l'ADN des gènes par séquençage, pour la génomique
- les modifications chimiques qui changent l'expression des gènes sans modifier l'ADN, pour l'épigénomique,
- les ARN transcrits à partir des gènes de l'ADN, pour la transcriptomique,
- les protéines, pour la protéomique
- les métabolites, pour la métabolomique

Elles peuvent être utilisées pour établir la carte d'identité d'une maladie (même si elle n'est pas génétique) à l'échelle moléculaire et mieux comprendre ses mécanismes qui seront autant de cibles pour de nouveaux traitements.

Pour en savoir +
Simon A. Med Sci (Paris). 2023



Les essais médicamenteux en France dans les myosites

Traitement	Approche	Recrutement
Cellules souches (essai <i>ADSVF-in-IBM</i>) ↳ Myosite à inclusions	Thérapie cellulaire	En cours
Cellules CAR-T ↳ Plusieurs types de myosites	Th. cellulaire et génique	En cours
Ruxolitinib (essai <i>Bigtim</i>) ↳ Myosite à inclusions	Pharmacologie	En préparation
Ulviprubart (ABC008) ↳ Myosite à inclusions	Pharmacologie	Terminé
Baricitinib (essai <i>Bird</i>) ↳ Dermatomyosite	Pharmacologie	En cours
Baricitinib (essai <i>Myocit</i>) ↳ Dermatomyosite	Pharmacologie	En cours
GLPG3667 (essai <i>Galarisso</i>) ↳ Dermatomyosite	Pharmacologie	En cours
Ravulizumab ↳ Dermatomyosite	Pharmacologie	Terminé
IgPro20 (essai <i>Reclaiim</i>) ↳ Dermatomyosite	Pharmacologie	Terminé
Thiosulfate de sodium (essai <i>ITS-Pilot</i>) ↳ Calcinose due à une dermatomyosite	Pharmacologie	En cours
Cyclophosphamide + Azathioprine versus Tacrolimus (essai <i>Catr-Pat</i>) ↳ Syndrome des antisyntétases	Pharmacologie	En cours
Efgartigimod (essai <i>Alkivia</i>) ↳ Plusieurs types de myosites	Pharmacologie	En cours
Efgartigimod extension (essai <i>Alkivia+</i>) ↳ Plusieurs type de myosites	Pharmacologie	En cours
Nipocalimab (essai <i>Spirea</i>) ↳ Plusieurs types de myosites	Pharmacologie	En cours
Daxdilimab ↳ Plusieurs types de myosites	Pharmacologie	En cours

Et demain ?

Les myosites sont l'objet d'un nombre très important d'essais dans le monde. Cette situation est enthousiasmante, mais aussi préoccupante car plusieurs essais concomitants, de différents candidats-médicaments, peuvent entrer en « compétition » pour recruter des participants d'un même profil, par essence peu nombreux pour des maladies rares, comme l'a rappelé en janvier 2024 une équipe internationale de médecins.



- Ils ont souligné la nécessité, pour surmonter ces obstacles, d'affiner la classification des myosites, d'associer les patients à la conception des essais et à la mesure de leurs résultats (*patient reported outcomes mesures* ou PROMs) et d'imaginer de nouvelles façons d'évaluer les médicaments.

La récente organisation internationale *Myositis International Health and Research Collaborative Alliance* mihrafoundation.org, qui regroupe les différentes parties prenantes des essais (patients, professionnels de santé...) pourrait aider à surmonter ces défis afin que progressent plus vite et mieux les traitements pour les adultes et les enfants.

[Saygin D et al. Ann Rheum Dis. 2024](#)

[Azevedo SF et al. Ann Rheum Dis. 2024](#)

[Saygin D et al. 2. Ann Rheum Dis. 2024](#)

[Saketkoo LA et al. Clin Exp Rheumatol. 2024](#)



Cellules CAR-T, des résultats et des essais

Quel est le principe ?

Les **lymphocytes T** sont des globules blancs spécialisés dans certaines réactions immunitaires.

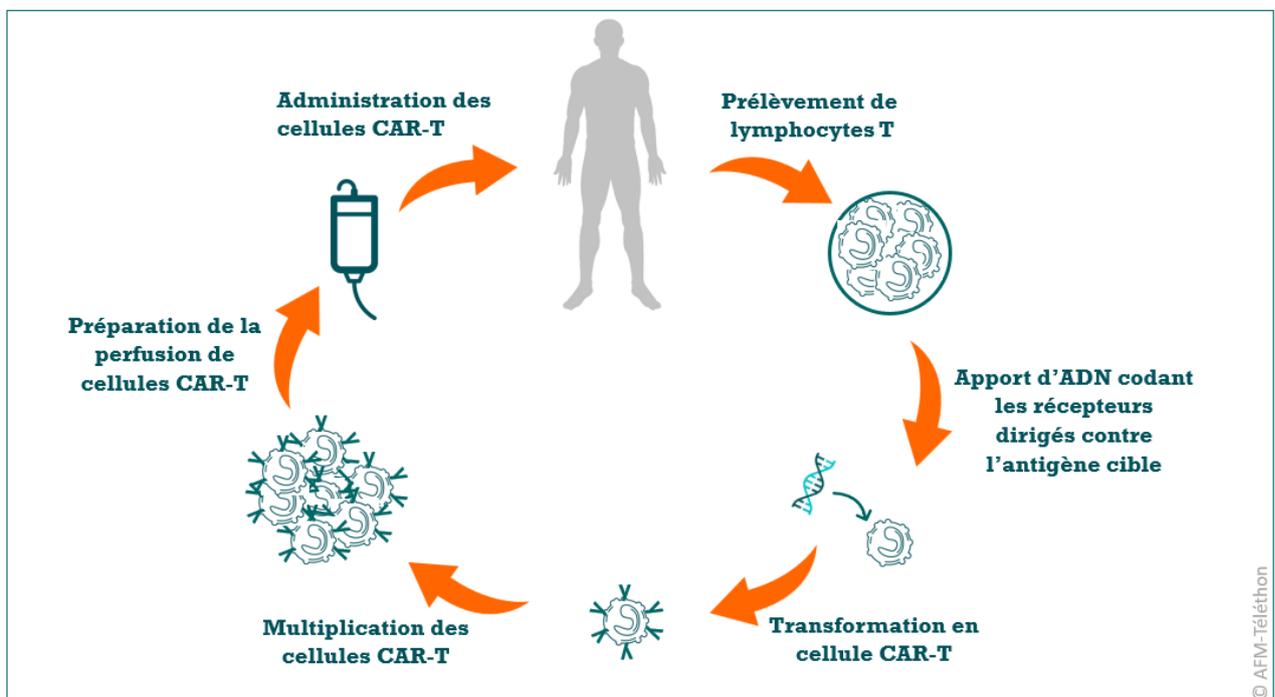
Il existe plusieurs types de lymphocytes T chacun assurant une fonction spécifique.

Contrairement aux lymphocytes B, les lymphocytes T ne sécrètent pas d'anticorps.

Issues de la recherche en cancérologie, les cellules CAR-T sont des lymphocytes T capables de reconnaître et de détruire une cellule donnée : cancéreuse, infectée par un microbe...

Ces lymphocytes sont le plus souvent prélevés chez la personne malade (cellule dite « autologue »), avant d'être modifiés génétiquement, en laboratoire, pour les rendre capables de reconnaître et de s'arrimer de façon spécifique à une molécule donnée (un antigène), présente à la surface des cellules à éliminer (tumorales, immunitaires...) chez cette personne. Ainsi modifiés, ils deviennent des cellules CAR-T : CAR signifie *chimeric antigen receptor* ou récepteur chimérique d'antigène.

- Avant de recevoir ce traitement par perfusion, il est souvent nécessaire de réduire fortement, et de façon temporaire, l'activité du système immunitaire (immunosuppression) avec des médicaments.



- Des cellules CAR-T sont déjà disponibles pour soigner certains cancers du sang (leucémie, lymphome...) avec des autorisations de mise sur le marché obtenues en France dès 2018.
- Cette méthode de traitement est de plus en plus explorée, avec des résultats encourageants, dans différentes maladies auto-immunes en cas de résistance, d'intolérance ou de contre-indication aux médicaments habituels. L'enjeu est d'opérer une forme de « reset », de réinitialisation, de la population de cellules immunitaires ciblées par les CAR-T. Elles disparaîtraient et seraient remplacées par de nouvelles cellules produites par l'organisme, tolérantes à ce qui les faisait réagir auparavant et donc non productrices d'auto-anticorps.



Des résultats parus ces 12 derniers mois

Dans la myopathie nécrosante auto-immune

Les cellules **CT103A** (Fucaso®) sont des CAR-T développées par la société *IASO Biotherapeutics*. Elles sont dirigées contre une protéine (le BCMA) située à la surface des plasmocytes, les cellules qui produisent les auto-anticorps retrouvés dans les myosites.

Ce médicament a obtenu en juin 2023 sa première autorisation de mise sur le marché, en Chine, pour le traitement d'un cancer du sang affectant les plasmocytes (myélome multiple). Il fait actuellement l'objet de l'essai CARTinNS, mené en Chine dans différentes maladies auto-immunes, dont la myopathie nécrosante auto-immune, en rechute ou réfractaire.

[Keam SJ. Mol Diagn Ther. 2023](#)

Un premier rapport de cas

- Les médecins chinois qui conduisent l'essai CARTinNS ont publié début 2024 le cas d'un jeune homme de 25 ans atteint depuis sept ans d'une myopathie nécrosante auto-immune avec anti-SRP résistante à de nombreux traitements, y compris une greffe de cellules souches.
- Il a bénéficié d'une perfusion de Fucaso®. Elle a été bien tolérée et efficace avec, au troisième mois, une amélioration de la force des membres supérieurs et inférieurs. À neuf mois, l'examen était quasi normal. Le patient marchait sans aide. Ses médecins parlaient de rémission. Les progrès étaient encore présents un an et demi après la perfusion, sans qu'un traitement complémentaire ne soit nécessaire.

[Qin C et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2024](#)

Dans les myosites avec atteinte pulmonaire

En juin 2023, une équipe allemande a publié le cas d'un homme âgé de 41 ans atteint d'un syndrome des antisynthétases avec auto-anticorps anti-Jo1 entraînant une myosite et une pneumopathie interstitielle ne répondant pas aux traitements habituels.

Une perfusion de cellules CAR-T dirigées contre CD19, une protéine présente sur les lymphocytes B, a entraîné rapidement une diminution des douleurs et de la faiblesse musculaires et une amélioration de la fonction respiratoire. Huit mois après, l'amélioration clinique s'était maintenue, il n'y avait plus de signes d'atteinte musculaire à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et le taux d'anti-Jo1 avait diminué.

[Pecher AC et al. JAMA. 2023](#)

[Lundberg IE et al. JAMA. 2023](#)

[Müller F et al. Lancet. 2023](#)

Des résultats européens

Selon un article publié début 2024 par des médecins de différents pays européens, dont la France, 15 personnes atteintes d'une forme sévère et résistante de lupus, de sclérodémie ou d'une myosite avec atteinte pulmonaire (trois patients) ont reçu, après une chimiothérapie immunosuppressive, des cellules CAR-T autologues dirigées contre CD19.

Ce traitement a entraîné une amélioration clinique majeure chez les trois patients atteints de myosite. Au-delà, tous les participants se sont améliorés et ont pu arrêter les immunosuppresseurs. La déplétion de leurs lymphocytes B a duré 112 +/- 47 jours, avant reconstitution complète de cette lignée de cellules dans un délai allant jusqu'à deux ans, sans rechute de la maladie. Les taux d'auto-anticorps ont également diminué de façon durable.

[Müller F et al. N Engl J Med. 2024](#)

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

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

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 ».

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



14 essais de cellules CAR-T en cours ou en préparation

Essai	Type de CAR-T	Promoteur	Où	Participants	Stade
Dermatomyosite/ Polymyosite					
NCT06298019 Nouveau	KYV-101, anti-CD19	Université de Stanford	États-Unis	21	À venir
NCT06056921 Nouveau	Anti-CD19	Chongqing Precision biotech	Chine	24	En cours
Essai Castle Nouveau	Anti-CD19	Université d'Erlangen-Nuremberg	Allemagne	24	En cours
NCT05239702	Anti-CD7	Université Zhejiang	Chine	75	En cours
Myopathie nécrosante auto-immune					
CARTinNS	CT103A, anti-BCMA	Hôpital Tongji	Chine	36	En cours
Car-Aid Nouveau	C-CAR168, anti-CD20 et BCMA	Hôpital Renji	Chine	30	En cours
Plusieurs types de myosites					
NCT05869955 Nouveau	CC-97540, anti-CD19	Juno therapeutics	France et autres pays	129	En cours
Reset-Myositis Nouveau	Caba-201, anti-CD19	Cabaletta Bio	États-Unis	18	En cours
Cartimmune Nouveau	KYV-101, anti-CD19	Université de Pennsylvanie	Non encore communiqué	24	À venir
NCT06316076 Nouveau	RJMty19, anti-CD19	Hôpital Renji	Chine	48	En cours
PG-005-6 Nouveau	UTAA09, anti-CD19	PersonGen Bio therapeutics	Chine	10	En cours
NCT06379646 Nouveau	YTS109	China Immunotech	Non encore communiqué	6	À venir
NCT06373081 Nouveau	Anti-CD19	Hôpital Shanghai Changzheng	Chine	6	En cours
NCT05859997	BRL-301	Bioray	Chine	15	En cours

(Nouveau = déclaré depuis juin 2023)

- Ces essais concernent un ou plusieurs types de myosite, à l'exception de la myosite à inclusions. Certains recrutent également des personnes atteintes d'autres maladies auto-immunes. Ils évaluent des CAR-T dirigées contre CD7 (protéine présente à la surface des lymphocytes T), CD20 (à la surface des lymphocytes B), BCMA (plasmocytes) ou CD19 (lymphocytes B).
- La plupart des CAR-T à l'essai sont prélevées sur la personne malade (cellules autologues). Les autres (RJMty19 et BRL-301) sont prélevées chez des donneurs et développées de façon à ne pas entraîner de réaction de rejet, lors de leur administration à la personne malade, en éliminant de leur surface ce qui pourrait être reconnu par le système immunitaire de tout receveur : les chercheurs parlent de CAR-T « universelles ». Cela permettrait notamment d'en produire davantage et de façon plus rapide.

[Xiao X et al. EClinicalMedicine. 2024](#)



Gros plan sur l'essai mené en France

Les CC-97540 sont des cellules CAR-T autologues dirigées contre CD19 développées par la société *Juno therapeutics*, qui appartient au laboratoire pharmaceutique *Bristol-Myers Squibb*.

Des données précliniques et cliniques repérées en congrès

Communiqués via un poster lors d'un congrès européen en mars 2024 à Bruges, des résultats montrent que les CC-97540 entraînent bien la disparition des cellules qui expriment CD19 *in vitro* et *in vivo* (souris modèle de lymphome). De plus, dans un essai clinique de phase I ([NCT04231747](#)), la perfusion de ces cellules CAR-T à de faibles doses a entraîné une baisse des taux d'anticorps de type IgG et IgA chez 16 patients atteints d'un lymphome.

Selon les auteurs du poster, ces résultats laisseraient espérer un « reset immunitaire » et une rémission clinique aux doses similaires de CC-97540 testées chez les patients atteints de maladie auto-immune participant à l'essai en cours de recrutement notamment en France.

[Schett G et al. *Lupus Science & Medicine* 2024](#)

- Le nouvel essai évalue la tolérance, le devenir dans l'organisme et l'efficacité des CC-97540 chez des adultes atteints d'une forme sévère et réfractaire de lupus, de sclérodémie ou de myosite. Dans ce dernier cas, il doit s'agir d'une dermatomyosite, d'une myopathie nécrosante auto-immune ou d'un syndrome des antisynthétases avec une atteinte cutanée ou musculaire sévère en dépit d'une corticothérapie et d'au moins deux traitements immunosuppresseurs.
- La perfusion unique de CAR-T est précédée d'une chimiothérapie (fludarabine, cyclophosphamide) de trois jours destinée à entraîner une déplétion des lymphocytes. L'essai a lieu aux États-Unis et en Europe. La France compte des centres investigateurs à Bordeaux, Lille, Montpellier, Nice, Paris, Rennes et Strasbourg.

Le « **NCT** » correspond au numéro qui répertorie chaque essai ou étude clinique sur le site internet [ClinicalTrials.gov](#), la base de données la plus complète sur les essais cliniques dans le monde. Elle dépend du National Institutes of Health (NIH). Cliquer sur ce numéro dans le texte ouvre la page descriptive de l'essai (en anglais).

Les médicaments habituels ne permettent pas toujours d'améliorer les manifestations de la dermatomyosite. Leur efficacité peut également s'avérer insuffisante. Ils peuvent également être contre-indiqués ou entraîner des effets secondaires importants. Les médecins parlent alors de forme « **réfractaire** ».

Essai des cellules CC-97540



France et étranger



129
(18 ans et plus)



Recrutement en cours



Sep. 2023 – Nov. 2027
2 ans de suivi

NCT05869955

Phase I
Tolérance



Dans la myosite à inclusions

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

▪ Dans le cadre d'un atelier de travail de l'*European Neuromuscular Centre* consacré à la myosite à inclusions, des experts réunis mi-2023 aux Pays-Bas ont débattu de la conception des essais cliniques médicamenteux dans cette maladie d'évolution lente et où les atteintes possibles sont assez variables. Ils se sont accordés sur :

- l'utilisation comme critère principal d'évaluation de l'échelle IBMFRS, laquelle évalue le fonctionnement musculaire nécessaire à différentes activités du quotidien (déglutir, écrire, marcher, se laver...),
- une durée de 18 à 20 mois pour les essais de phase II/III,
- un nombre de participants supérieur à 60 par groupe de traitement dans les essais de phase III évaluant l'efficacité à grande échelle,
- la nécessité de tenir un journal d'activité physique et de maintenir un niveau stable d'exercice pendant les essais cliniques.

Lilleker JB et al. Neuromuscul Disord. 2024

Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité

La thérapie cellulaire

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.

En France

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

▪ Son objectif est d'évaluer la tolérance et l'efficacité (réparation musculaire, contrôle de l'inflammation) de doses croissantes d'un type de cellules souches (stromales mésenchymateuses). Elles sont capables de donner naissance à différents tissus, notamment du muscle, et exerçant différents effets : immunomodulateur, de régénération tissulaire, anti-fibrose. Leur injection intramusculaire a des effets locaux et peut-être aussi généraux.

Gandolfi S et al. Cell Death Discov. 2023

▪ Les cellules sont prélevées dans le tissu graisseux de la personne malade, et injectées dans les muscles fléchisseurs des doigts de l'avant-bras non dominant (gauche pour un droitier). Un groupe de participants est traité par l'immunosuppresseur rapamycine (ou sirolimus) depuis au moins six mois avant la thérapie cellulaire, l'autre non. La phase utilisant la première dose de cellules souches est terminée. Celle avec la 2^e dose débute.

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

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

Phase I
Tolérance

Essai ADSVF-in-IBM



France



32
(45 à 80 ans)



Recrutement
en cours



Fév. 2023 – Avril 2024
6 mois de suivi

NCT05032131



Aux États-Unis

Une équipe de l'*University of Kansas Medical Center* conduit depuis 2022 chez neuf adultes atteints de myosite à inclusions un essai de thérapie cellulaire **IBM-ADRC** (NCT04975841) 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). Sa fin est prévue pour novembre 2025.

La rapamycine en phase III



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

- L'étude pilote, contre placebo, de phase II Rapami a été conduite en France, avec le soutien de l'AFM-Téléthon, chez 44 personnes atteintes de myosite à inclusions. Elle a montré qu'un an de traitement par rapamycine entraînait une stabilisation de la distance parcourue en six minutes de marche et de la fonction respiratoire.



Des résultats positifs à l'imagerie aussi

Des résultats complémentaires de l'essai Rapami, parus en 2024, montrent un effet de la rapamycine visible et mesurable sur deux examens des muscles des membres inférieurs : une imagerie par résonance magnétique (IRM), et une spectroscopie du phosphore 31 par résonance magnétique qui permet d'évaluer le fonctionnement des muscles. Pratiqués au démarrage de l'essai puis un an plus tard, ces examens peuvent distinguer les participants de l'essai Rapami qui ont reçu de la rapamycine de ceux qui ont reçu le placebo.

[Reyngoudt H et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2024](#)

➔ **Aux États-Unis, en Australie, au Royaume-Uni, en Allemagne et aux Pays-Bas**, l'essai de phase III nommé *Optimism in IBM* (NCT04789070) vise à confirmer les effets sur la progression de la maladie révélés par l'étude pilote chez 140 participants. Il est promu par l'*University of Kansas Medical Center*. Mi-mars 2024, 50 participants étaient déjà recrutés. L'un des deux centres investigateurs néerlandais a reçu le soutien financier de l'AFM-Téléthon.

[Needham M et al. P-29 GCOM Abstract book.](#)

Le point sur l'ulviprubart (ABC008)



Le laboratoire américain *Abcuro* a développé l'ulviprubart ou ABC008 qui a obtenu en juillet 2023 des autorités de santé européennes le statut de médicament orphelin dans la myosite à inclusions. Administré par voie sous-cutanée, ce candidat-médicament est également à l'essai dans une forme de leucémie.



Comment est né ce 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*.
- Ces cellules sont résistantes aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs habituels. Leur activation par un antigène musculaire pourrait être le mécanisme initiateur de la myosite à inclusions.
- Cofondé par le Dr Steven A Greenberg, le laboratoire *Abcuro* développe l'ulviprubart, un anticorps anti-KLRG1 conçu pour réduire la sous-population des cellules T cytotoxiques KLRG1, sans impacter les autres types de lymphocytes.

Les **lymphocytes T 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.

Phase II
Effet/Dose

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

Phase III
Efficacité

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



Phase I Tolérance

- Un essai de phase I ([NCT04659031](#)) a évalué en ouvert la tolérance et la sécurité de doses croissantes d'ulviprubart dans la myosite à inclusions. Des résultats préliminaires, publiés en 2022, montraient une réduction des lymphocytes T CD8⁺KLRG1⁺.
- Un essai international teste actuellement contre placebo deux doses d'ABC008 (0,5mg ou 2 mg). Sa première partie a inclus 30 participants. La deuxième a débuté fin 2023 et a recruté 201 participants supplémentaires qui reçoivent soit l'ulviprubart soit un placebo pendant un an et demi. La France compte un centre investigateur, à Paris.

[Abcuro Communiqué de presse du 13 novembre 2023](#)

Phase II Effet/Dose

Phase III Efficacité

Essai contre placebo



France et
étranger



231
(40 ans et plus)



Recrutement
terminé



Fév. 2023 – Déc. 2025
18,5 mois de suivi

NCT05721573

La piste de l'arimoclomol est close

L'arimoclomol pris pendant 20 mois dans le cadre d'un essai contre placebo ([NCT02753530](#)) mené de 2017 à 2021 chez 150 personnes atteintes de myosite à inclusions n'améliore pas le score IBMFRS et n'entraîne aucun bénéfice sur la force musculaire des mains et des quadriceps, la qualité de vie ou le nombre de chutes. Ces résultats définitifs sont parus fin 2023 mais le laboratoire Orphazyme avait exprimé dès 2021 sa décision d'arrêter le développement du candidat-médicament dans la myosite à inclusions.

[Machado PM et al. Lancet Neurol. 2023](#)

Deux essais annoncés

Phase II Effet/Dose

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

① **En France**, l'essai clinique de phase II Bigtim devrait débuter en septembre 2024. Porté par le Pr Jérôme Authier (Hôpital Henri-Mondor, Créteil), il évaluera le **ruxolitinib** (Jakavi®) et pourrait compter plusieurs centres investigateurs dans l'hexagone.

Pourquoi ? Le ruxolitinib est un inhibiteur des janus kinases, des enzymes dont l'activation intervient dans des voies impliquant notamment l'interféron gamma (IFN γ). Or administré à des souris, l'IFN γ provoque les mêmes lésions de vieillissement musculaire prématuré que celles observées dans la myosite à inclusions et retarde la réparation des muscles. L'IFN γ inhibe également la régénération de cellules musculaires mises en culture, et favorise la disparition des précurseurs des myofibres, des effets que suppriment le ruxolitinib.

[Authier FJ et al. Abstract COC 08. JSFM 2022](#)

② **Aux États-Unis**, une équipe de chirurgiens et de myologues envisage de conduire une essai clinique pour évaluer une **opération** portant sur les tendons des doigts (transferts tendineux).

Pourquoi ? La myosite à inclusions touche avec prédilection les muscles qui permettent de fléchir les doigts, mais les muscles extenseurs sont relativement épargnés jusqu'à un stade avancé. Une intervention transférant l'insertion des tendons d'extenseurs du poignet, afin que leur contraction permette de fléchir les doigts, pourrait aider à compenser le



déficit de motricité des mains (saisir un objet, le manipuler...). Trois rapports de cas de cette opération font état d'une d'amélioration mais sans mesure objective des résultats, ce que pourrait permettre un futur essai clinique.

Hua C et al. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2023

Deux études et une base de données aux États-Unis

Mesurer les mouvements en vie réelle

→ L'University of Kansas Medical Center mène une étude de validation (NCT06153108) de capteurs portables (PAMsys) mesurant la mobilité des membres supérieurs pendant les activités de la vie quotidienne et leur évolution sur une année. Ils pourraient à l'avenir être intégrés aux essais de candidats-médicaments dans la myosite à inclusions. Le recrutement de ses 10 participants est en cours.

Mieux connaître l'histoire naturelle de la maladie

→ L'Université de Californie mène l'étude observationnelle Inspire-IBM (NCT05046821) dans plusieurs centres aux États-Unis afin d'étudier chez 150 adultes l'influence des auto-anticorps anti-NT5c1A sur la progression de la myosite à inclusions, de décrire les lésions musculaires, les lymphocytes circulant dans le sang et l'évolution de la fonction respiratoire au cours du temps.

Un registre dédié

→ L'université de Yale (États-Unis) développe depuis 2012 la base de données IBMR, pour *Inclusion Body Myositis Disease Registry*, qui espère recruter 1000 participants. Les personnes malades qui souhaitent y être incluses remplissent un questionnaire en ligne, sur [le site du registre](#).

*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.*



Dans la dermatomyosite et la polymyosite

Différents médicaments sont disponibles pour soigner la dermatomyosite et la polymyosite, qui agissent le plus souvent en freinant l'ensemble du système immunitaire (immunosuppression). Cependant, ils ne sont pas toujours assez efficaces et ont des effets indésirables (infection notamment). Pour surmonter ces écueils, de nombreux candidats-médicaments sont évalués. Ils s'attaquent à des cibles très diverses comme les lymphocytes T ou B, les interférons ou encore le complément.

Bax C et al. J Dermatol. 2024

Parmi les pistes de traitement en 2024*	En pratique
Cellules souches de sang de cordon	Essai phase I aux États-Unis
Inhibiteurs des janus kinases (baricitinib, brépocitinib, GLPG3667)	 Essais phase II et III notamment en France
Anti-compléments (ravulizumab, empasiprubart)	 Essai phase II/III notamment en France
Itolizumab (anti-CD6)	Essai phase I dans d'autres pays
Dazukibart (anti-Interféron bêta 1)	Essai phase II aux États-Unis et en Europe
Enpatoran (anti-TLR 7 et 8)	Essai phase II aux États-Unis et en Europe
Froniglutide (agoniste GLP-1r)	Essai de phase II en Corée du Sud
Interleukine 2	Essai de phase III en Chine
Immunoglobulines par voie sous-cutanée Hizentra®	 Essai de phase III notamment en France
Thiosulfate de sodium, pour traiter la calcinose	 Essai de phase II en France
Capacité d'exercice	 Essai en France

* Hors essais de cellules CAR-T

Des cellules souches

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

 Les cellules souches peuvent donner naissance, notamment, à de nouvelles cellules immunitaires, qui seront tolérantes aux constituants de l'organisme dans lequel elles seront implantées. Leur greffe aux patients atteints de maladie auto-immune a pour objectif de « remettre à zéro » (*reset*) le compteur du système immunitaire (réinduction d'une auto-tolérance) ou de provoquer une immunomodulation.



À noter

En France, la greffe de cellules souches hématopoïétiques est un traitement déjà autorisé dans certaines maladies auto-immunes comme le lupus, la sclérodermie, la sclérose en plaques ou encore la myasthénie. Ses indications sont limitées à leurs formes très sévères en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indications aux traitements habituels car il s'agit d'un traitement lourd, qui nécessite une immunosuppression préalable à fortes doses (chimiothérapie, anticorps anti-lymphocytes T...) pour éradiquer les cellules immunitaires auto-réactives, responsables de la maladie.

 HAS. Greffe de SCH dans les maladies auto-immunes. Octobre 2022



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, un don possible dans de nombreux pays dont la France. Ces dernières sont plus immatures et donc potentiellement mieux tolérées.

➔ **Aux États-Unis**, l'Université de Floride conduit un essai de phase I (NCT04723303) qui évalue une perfusion unique de cellules souches de sang de cordon ombilical chez 10 adultes atteints de dermatomyosite ou de polymyosite. Il se terminera courant 2024.

Des inhibiteurs de janus kinases

Les janus kinases (JAK) sont des enzymes nécessaires à l'activation de certaines voies de signalisation impliquant des interférons et pouvant aboutir à une inflammation chronique. La dermatomyosite serait une maladie des interférons (interféronopathies) : elle s'accompagne d'une surexpression des gènes dépendants de l'interféron de type I et cette « signature interféron » est corrélée aux manifestations cutanées et musculaires de la maladie.

- Des médicaments inhibant de façon spécifique les janus kinases (les inhibiteurs de JAK ou JAKi) ont déjà des autorisations de mise sur le marché dans des maladies auto-immunes ou inflammatoires : polyarthrite rhumatoïde, rectocolite hémorragique...

Le saviez-vous ?

L'Institut de Myologie précurseur

En 2018, une équipe de l'Institut de Myologie (Paris) soutenue par l'AFM-Téléthon a contribué à démontrer l'intérêt d'un JAKi, le ruxolitinib, dans la dermatomyosite résistante aux traitements habituels. Depuis, plusieurs essais cliniques ont été initiés avec différents JAKi dans les myosites réfractaires.

De nouvelles données favorables

Ces derniers mois, de nombreuses publications qui confortent l'utilité des JAKi dans certaines formes de dermatomyosite sont parues.

- À partir d'études des profils génétiques les plus souvent associés à la dermatomyosite, une équipe indonésienne a identifié 43 candidats médicaments d'intérêt dans cette maladie, dont cinq JAKi : tofacitinib, baricitinib, ruxolitinib, upadacitinib et filgotinib.

[Irham LM et al. Bioengineering \(Basel\) 2023](#)

- Une équipe chinoise conclut à l'efficacité et à la bonne tolérance de trois JAKi (ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib) évalués dans la cadre de sept études conduites chez un total de 91 personnes atteintes de dermatomyosite ou de polymyosite. Une équipe turque a abouti à la même conclusion pour ces trois médicaments après analyse de résultats publiés sur un total de 195 personnes atteintes de dermatomyosite juvénile.

[Ma C et al. Front Immunol. 2024](#) [Sener S et al. Semin Arthritis Rheum. 2024](#)

- Une équipe nord-américaine a publié ce qui seraient les deux premiers cas d'amélioration des signes cutanés de dermatomyosite réfractaire sous l'effet d'applications locales de ruxolitinib.

[Lanis A et al. JAAD Case Rep. 2023](#)

- Une étude canadienne a montré une amélioration significative de l'atteinte cutanée sous tofacitinib chez 35 personnes, sans effet comparable

Phase I Tolérance

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.

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.



au niveau musculaire. *A contrario*, une étude menée en Chine chez 88 patients atteints de dermatomyosite juvénile a conclu à une amélioration des atteintes cutanée et musculaire, ainsi que de la calcinose.

[Beckett M et al. Rheumatology \(Oxford\). 2024](#) [Zhang J et al. Arthritis Res Ther. 2023](#)

► Au Canada, huit patients atteints de dermatomyosite réfractaire ont connu une amélioration significative sur les plans clinique et statistique de leur atteinte cutanée sous upadacitinib.

[Beckett M et al. RMD Open. 2024](#)



Un indice pour les reconnaître

Ruxolitinib, tofacitinib, baracitinib ou encore upadacitinib, toutes ces dénominations internationales communes (DCI) de JAKi ont pour point commun de se terminer par « ib » pour indiquer qu’il s’agit d’inhibiteurs. En revanche leurs noms de marque (en France respectivement Jakavi®, Xeljanz®, Rinvoq® et Olumiant®) ne permettent pas de les reconnaître immédiatement comme étant des inhibiteurs.

▪ Une autre famille de médicaments est facilement reconnaissable par la terminaison de ses DCI en « mab », pour *monoclonal antibody*, autrement dit anticorps monoclonaux, à l’exemple du rituximab, ravulizumab, nipocalimab ou encore de l’infliximab.

Le baricitinib



Le baricitinib (Olumiant®) du laboratoire *Lilly* est aujourd’hui indiqué dans le traitement de maladies comme la polyarthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique.

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.

▪ Fin 2023, une équipe française a fait état de l’efficacité et de la bonne tolérance du baricitinib chez une femme de 59 ans atteinte d’une dermatomyosite cutanée sévère en dépit de nombreux traitements à visée immunitaire, lesquels n’avaient amélioré que l’atteinte musculaire.

[Karaa S et al. Ann Dermatol Venereol. 2023](#)

▪ Deux essais cliniques conduits en France évaluent le baricitinib dans la dermatomyosite. L’essai Bird, contre placebo, concerne des adultes atteints de dermatomyosite active, en rechute ou naïfs de tout traitement spécifique. Il a lieu à l’Hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris).

Phase III
Efficacité

Essai Bird contre placebo



France



62
(18 à 74 ans)



Recrutement
en cours



Août 2022 – Fév. 2026
6 mois de suivi

NCT04972760

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

Promu par l’Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP), l’essai en ouvert Myocit est conduit chez des enfants et adolescents atteints de dermatomyosite récente avec atteinte musculaire, dans une douzaine de centres investigateurs en France.

Phase II
Effet/Dose

Essai Myocit en ouvert



France



16
(3 à 18 ans)



Recrutement
en cours



Nov. 2022 – Sept. 2026
6 mois de suivi

NCT05524311



Le brépocitinib



Développé par *Priovant Therapeutics*, le PF-06700841 ou brépocitinib inhibe la janus kinase 1 (JAK1) et la tyrosine kinase 2 (TYK2). Il est à l'essai dans plusieurs maladies auto-immunes.

Le saviez-vous ?

D'une JAK à l'autre

La famille des janus kinases compte quatre enzymes : JAK1, JAK2, JAK3 et la tyrosine kinase 2 ou TYK2. JAK1 est activée par l'interféron (IFN) de type I et les interleukines (IL) 6 et 10. Pour TYK2, ce sont l'IFN de type I, l'IL-12 et l'IL-23.

En inhibant à la fois JAK1 et TYK2, le brépocitinib pourrait avoir une efficacité supérieure à celle de l'inhibition d'une seule de ces enzymes. Il a déjà fait l'objet d'essais cliniques dans d'autres maladies (psoriasis, uvéite...) avec des résultats encourageants.

Priovant Therapeutics presentation. Introduction to Priovant April 04 2024

➔ **Dans une vingtaine de pays du monde**, mais pas en France, l'essai de phase III Valor ([NCT05437263](#)) évalue un an de traitement par brépocitinib en comparaison d'un placebo chez 225 adultes atteints de dermatomyosite active sur le plan musculaire et cutané, réfractaire ou avec une intolérance aux traitements habituels. Cet essai se termine en décembre 2024, où ses participants se verront proposer de participer à une extension en ouvert.

Phase III
Efficacité

Le GLPG3667



Développé par la biotech Galapagos, le GLPG3667 est un inhibiteur de la TK2 à l'essai dans différentes maladies auto-immunes.

Galapagos promeut l'essai international Galarisso, du GLPG3667 contre placebo chez des adultes atteints de dermatomyosite réfractaire, active sur le plan musculaire ou cutané. La France compte trois centres investigateurs, à Nice, Paris et Strasbourg.

Essai Galarisso contre placebo



France et étranger



62
(18 à 75 ans)



Recrutement en cours



Fév. 2023 – Mars 2025
6 mois de suivi

NCT05695950

Phase II
Effet/Dose

D'autres médicaments à l'étude

Le ravulizumab et l'emпасiprubart, deux anti-compléments



Pourquoi cibler le complément ?

Présent dans le sang, le complément se compose de plusieurs protéines qui interviennent dans les réactions immunitaires. Lorsqu'il est activé, ses fractions 5 à 9 forment le complexe d'attaque membranaire (CAM) qui se fixe à la surface des microbes cibles.

Dans la dermatomyosite, le CAM se dépose et se fixe sur les cellules qui tapissent l'intérieur des petits vaisseaux (peau, muscles...), entraînant à terme des lésions qui jouent un rôle de premier plan dans les manifestations de la maladie.

[Honda M et al. J Neuromuscul Dis. 2023.](#)



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

www.has-sante.fr/

- Phase II
Effet/Dose
- Phase III
Efficacité
- Phase III
Efficacité

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

- Phase I
Tolérance

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

Développé par le laboratoire *Alexion Pharmaceuticals*, le **ravulizumab** (Ultomiris®) est un anticorps monoclonal conçu pour se lier à la fraction C5 du complément avec pour objectif d'empêcher la formation du complexe d'attaque membranaire. Il est déjà commercialisé en Europe pour traiter d'autres maladies rares et a obtenu en 2022 une autorisation d'accès précoce en France pour soigner la myasthénie.

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

Essai du ravulizumab contre placebo



France et étranger



**150
(18 ans et plus)**



Recrutement terminé



**Déc. 2021 – Mai 2028
1 an de suivi**

NCT04999020

L'**empasiprubart** (ARGX-117) du laboratoire argenx est un anticorps qui cible la fraction C2 du complément afin de l'inhiber et ainsi de stopper l'activation du complément.

- ➔ **Sans détailler pour l'instant les pays** qui compteront des centres investigateurs, le laboratoire argenx a déclaré sur le site clinicaltrials.gov un essai de phase III nommé Empacific (NCT06284954), de l'empasiprubart contre placebo dans la dermatomyosite. Il devrait débuter mi-2024, se terminer en janvier 2028 et inclure 80 participants âgés de 18 ans ou plus.

L'itolizumab, un anti-CD6

L'itolizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre CD6, une protéine située à la surface de certains lymphocytes T. Il a été conçu pour diminuer la multiplication, l'activation et la différenciation des lymphocytes T effecteurs, impliqués dans la réaction immunitaire (et auto-immune) tout en respectant les lymphocytes T régulateurs (Treg). Codéveloppé par les laboratoires indien Biocon et américain Equillum, il est commercialisé en Inde sous le nom d'Alzumab® pour soigner le psoriasis.

- L'itolizumab est à l'essai dans l'atteinte rénale due à une autre maladie auto-immune, le lupus, pour laquelle des résultats préliminaires positifs, en termes d'efficacité et de tolérance, ont été publiés début 2024.

[Equillum Communiqué de presse du 1 avril 2024](#)

- ➔ **Les pays investigateurs ne sont pas encore précisés** mais un essai de phase I (NCT05986162) est en préparation pour évaluer en ouvert la tolérance, le devenir dans l'organisme et l'efficacité de différents dosages de l'itolizumab chez 44 adultes atteints de dermatomyosite.

Le dazukibart, contre l'interféron

Développé par le laboratoire *Pfizer*, le dazukibart ou PF-06823859 a depuis 2021 le statut de médicament orphelin pour la dermatomyosite en Europe. C'est un anticorps dirigé contre l'interféron (IFN) bêta 1, un médiateur de l'inflammation dont la



concentration dans le sang serait corrélée à la sévérité de la maladie au niveau de la peau.

- Un essai ([NCT03181893](#)) de phase II a évalué entre 2018 et 2022 deux doses de dazukibart (150 et 600 mg) contre placebo chez 75 adultes atteints de dermatomyosite modérée à sévère après échec d'au moins un traitement, avec des résultats préliminaires encourageants (diminution significative des lésions cutanées).

Phase II
Effet/Dose



De nouveaux résultats communiqués lors de la GCOM 2024

Selon l'analyse des biopsies réalisées chez 48 des participants de l'essai de phase II ayant une atteinte cutanée prédominante, le candidat-médicament aurait normalisé en 12 semaines le profil d'expression dans la peau des gènes dépendants de l'interféron de type I (signature interféron). Ces résultats partiels ont été rendus publiques à l'occasion de la *Global conference of myositis* organisée en mars 2024 aux États-Unis.

[Page K et al. P-59 GCOM 2024 Abstract book](#)

L'extension en ouvert ([NCT05192200](#)) de cet essai, d'une durée d'un an, est terminée depuis fin 2023. Ses résultats sont en attente de publication.

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

L'empatoran, un anti-TLR



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

- ➔ **Aux États-Unis et en Europe**, mais pas en France, l'essai de phase II Neptunia ([NCT05650567](#)) évalue jusqu'en décembre 2024 l'empatoran dans la dermatomyosite et la polymyosite de l'adulte, d'abord contre placebo (24 semaines) puis en ouvert (même durée) chez 40 adultes.

Phase II
Effet/Dose

Le froniglutide, un agoniste de GLP-1r



La société coréenne ImmunoForge développe le froniglutide ou PF1801, un agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide 1 (GLP-1r) administré en injections sous-cutanées hebdomadaires. D'autres agonistes des GLP-1r sont déjà utilisés pour traiter le diabète.

- Publiée en décembre 2023, une analyse d'études précliniques et cliniques des effets d'agonistes du GLP-1r dans les myosites ou sur les muscles conclut que ces produits réduiraient l'atrophie, l'inflammation et la faiblesse musculaire et amélioreraient la micro-vascularisation et l'endurance musculaire. Ces effets pourraient être utiles dans plusieurs maladies neuromusculaires et dans la sarcopénie. Reste à les démontrer dans le cadre d'essais cliniques.

[Rajagopal S et al. Cureus. 2023](#)

- ➔ **En Corée du sud**, ImmunoForge a lancé en octobre 2023 l'essai de phase II Frog ([NCT05833711](#)) du froniglutide contre placebo chez 39 adultes âgés de 19 à 80 ans atteints de polymyosite ou de dermatomyosite.

[ImmunoForge communication. October 17, 2023](#)

Phase II
Effet/Dose

L'interleukine 2 favorable aux Treg



L'interleukine 2 (IL2) est un médiateur de l'inflammation exerçant un effet bénéfique sur l'équilibre et le fonctionnement des lymphocytes T régulateurs (ou Treg) du sang. Elle pourrait de ce fait

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



avoir un intérêt pour traiter différentes maladies auto-immunes et notamment la dermatomyosite au vu des résultats encourageants d'un essai de phase II (NCT04062019) mené entre 2019 et 2021.

Miao M et al. Rheumatol Ther. 2021

Phase III
Efficacité

→ **En Chine**, la même équipe conduit depuis 2022 un essai de phase III (NCT05495321) qui recrute 240 participants pour comparer les effets de l'IL-2 contre placebo dans la dermatomyosite. Il prendra fin en 2026.

Les immunoglobulines, par voie intraveineuse ou sous-cutanée

Le saviez-vous ?

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

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

La France a été l'un des pays investigateurs de l'essai international ProDerm (NCT02728752) qui a testé les immunoglobulines administrées par voie intraveineuse **Octagam**® contre placebo dans la dermatomyosite. Ses bons résultats avaient permis à ce médicament d'obtenir mi-2022 la première autorisation de mise sur le marché accordée à des Ig dans la dermatomyosite.

- Une nouvelle analyse, plus spécifique, des résultats de l'essai ProDerm montre qu'Octagam® améliore de façon significative les manifestations cutanées de la dermatomyosite, même celles particulièrement importantes avant le début du traitement. Après six mois de perfusions mensuelles, plus de 70% des participants ont ainsi connu une amélioration cutanée d'une ampleur classiquement associée, dans différentes études, à un changement significatif de qualité de vie.

Werth VP et al. EClinicalMedicine. 2023

Un essai promu par le laboratoire **CSL Behring** évalue **IgPro20** en sous-cutanée (Hizentra®) contre placebo dans la dermatomyosite. La France y participe, à Dijon, Lille, Marseille, Nice, Paris et Strasbourg.

Phase III
Efficacité

Essai Reclaiim

				NCT04044690
France et étranger	126 (18 ans et plus)	Recrutement terminé	Oct. 2019 – Nov. 2027 1 an de suivi	

Des traitements locaux pour la calcinose

Les personnes atteintes de dermatomyosite peuvent présenter des calcifications sous la peau, ou calcinose. Les différents traitements disponibles (bisphosphonates, immunosuppresseurs, inhibiteurs calciques, injection locale de corticoïdes, probénécide, chirurgie...) peuvent rester peu efficaces et il n'existe pas de recommandations pour guider les médecins sur la façon optimale de traiter la calcinose.



Des résultats du thiosulfate de sodium en pommade

- Selon les résultats de l'étude Catss-O du CHU de Limoges, l'application quotidienne pendant six mois d'une couche épaisse de pommade à base de thiosulfate de sodium préparée par la pharmacie de l'hôpital a entraîné une réduction du volume des calcifications sous-cutanées chez neuf patients sur 28 (32%), voire leur disparition chez trois d'entre eux. Les autres ont vu leur calcinose rester stable (51% des cas) ou augmenter de volume.
- Cette étude comptait parmi ses participants 14 personnes atteintes de dermatomyosite (dont huit enfants) et six de sclérodermie. Les meilleurs résultats du thiosulfate de sodium ont été obtenus chez les enfants (54,5% de répondeurs versus 17,6% chez les adultes).

 [Gauffenic A et al. Semin Arthritis Rheum. 2023](#)



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

Essai ITS-PILOT



France



40
(2 ans et plus)



Recrutement
en cours



Janv. 2020 – Juin 2025
1 an de suivi

NCT03582800

Phase II
Effet/Dose

- En Iran, un essai clinique a évalué chez cinq personnes atteintes de dermatomyosite juvénile, l'injection dans les calcifications d'**infiximab**, une biothérapie anti-TNF-alpha déjà utilisée en perfusion intraveineuse pour soigner le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde notamment. Dans cet essai, l'Injection d'infiximab autour de chaque lésion, sur un rythme hebdomadaire pendant près de quatre mois, s'est accompagnée d'une diminution significative de leur taille (longueur et largeur).

[Shiari R et al. Pediatr Rheumatol Online J. 2024](#)

Sur la piste des mitochondries

Le saviez-vous ?

Les **mitochondries** sont les véritables centrales énergétiques de la cellule. Grâce à leur chaîne respiratoire, elles fournissent l'énergie utilisée par la cellule. Le nombre de mitochondrie au sein d'une cellule est variable, fonction des besoins de la cellule en énergie, allant de quelques centaines à près d'un million.

L'une des hypothèses pour expliquer la calcinose dans la dermatomyosite est celle de la formation de cristaux à l'intérieur des mitochondries des cellules musculaires, en réponse à l'inflammation. À la mort de la cellule, ces cristaux seraient libérés dans les tissus, où ils s'accumulent.

- Pour tenter d'en savoir plus, des chercheurs américains ont mené une étude auprès de 68 personnes atteintes de dermatomyosite, comparées à des personnes atteintes d'autres maladies auto-immunes ou en bonne santé, complété d'une étude *in vitro* sur un modèle cellulaire de calcification musculaire. Leurs conclusions sont que :

- les auto-anticorps anti-mitochondries seraient prédictifs de la survenue de calcinose dans la dermatomyosite juvénile ;



- les calcifications des muscles squelettiques se localisent de façon préférentielle dans les mitochondries, ce qui perturbe leur fonctionnement et celui des cellules musculaires ;
- les espèces réactives oxygénées mitochondriales (EROmt, ou mtROS en anglais), produites de façon physiologique par les mitochondries au cours de la production d'énergie, s'accumulent sous l'influence de l'inflammation et amplifient les calcifications.

[*Duvvuri B et al. J Autoimmun. 2023*](#)

- Une équipe du CHU de Strasbourg conduit une étude afin de vérifier l'hypothèse d'un dysfonctionnement des mitochondries musculaires dans la dermatomyosite, ce qui réduirait les capacités à l'exercice (sensation de manquer de force, faible endurance à l'effort...).

Le saviez-vous ?

Un soutien de l'AFM-Téléthon en amont

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

Capacité d'exercice dans la dermatomyosite



France



45
(18 ans et plus)



Recrutement
en cours



Nov. 2019 – Janv. 2025
1 an de suivi

NCT03293615

Des médicaments et des compléments alimentaires mis en cause

Comme toutes les myopathies inflammatoires, la dermatomyosite résulterait de la conjonction d'un terrain génétique prédisposant et de facteurs « environnementaux », dont certains médicaments font partie.

Sur ordonnance

D'après l'analyse de 165 rapports de cas, les médicaments le plus souvent mis en cause sont l'hydroxyurée (chimiothérapie anticancéreuse) dans 30% des cas, un inhibiteur des check-points immunitaires (cancérologie) dans 16,4% des cas, une statine (traitement d'une hypercholestérolémie) dans 13,3% des cas, la pénicillamine (antirhumatismal) dans 6,1% des cas, un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale TNF (immunomodulateur) dans le même nombre de cas.

Le délai entre le début du traitement et celui de la dermatomyosite est très variable selon les personnes, de trois semaines à plus de neuf mois.

[*Caravan S et al. JAMA Dermatol. 2024*](#)

La spiruline dans le viseur

Composant de nombreux compléments alimentaires, la spiruline est suspectée de déclencher ou d'exacerber la dermatomyosite. Cette année, des dermatologues japonais ont ainsi publié le cas d'une femme âgée de 60 ans chez laquelle les premiers signes de la maladie sont apparus une semaine après la prise de ce produit, dénué de tout additif.

[*Kuzumi A et al. Rheumatology \(Oxford\). 2024*](#)



▪ Outre-Atlantique, des chercheurs ont étudié les effets de la spiruline sur une variété de globules blancs (les monocytes) prélevés dans le sang. Résultat ? *In vitro*, la spiruline stimule la production des interférons bêta et gamma et du TNF α (des médiateurs de l'inflammation) par les monocytes. Cet effet est plus important pour les monocytes des personnes atteintes de dermatomyosite que pour ceux des personnes indemnes de cette maladie.

[Bax CE et al. iScience. 2023](#)



Une consommation non négligeable

Un quart des 173 patients atteints de dermatomyosite inclus dans une base de données nord-américaine après le début de la pandémie de Covid-19 déclarent prendre des compléments alimentaires à base de plantes, contre 19% avant la pandémie. La spiruline est le complément le plus consommé (33 %). Ce résultat a été communiqué par des dermatologues de Philadelphie (États-Unis) lors de de la *Global conference on myositis (GCOM) 2024*.

[Faden DF et al. P-25 GCOM 2024 Abstract book](#)

Des bases de données et des études observationnelles spécifiques

Les bases, registres et entrepôts de données de santé et les études cliniques observationnelles sont essentiels pour préciser l'histoire naturelle d'une maladie, suivre sa fréquence, améliorer son diagnostic et sa prise en charge.

En France

Le Centre hospitalier de Nancy va conduire l'étude nationale rétrospective Jade, des dossiers médicaux d'enfants et d'adultes suivis dans un hôpital pour dermatomyosite entre janvier 2010 et décembre 2022. L'objectif est de comparer la forme juvénile de la maladie et sa forme débutant à l'âge adulte sur différents plans : sévérité au moment du diagnostic, activité, complications liées aux traitements...

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.

Étude observationnelle Jade



France



200
(tous âges)



Essai en
préparation



Nov. 2023 – Sept.2024
1 an de suivi

NCT06004817

Aux États-unis

➔ L'*University of Central Florida* a lancé en mars dernier une étude observationnelle (NCT06339957) des habitudes alimentaires et de leur impact sur l'intensité d'une dizaine de maladies auto-immunes dont la dermatomyosite et la polymyosite. Elle va rassembler 500 participants âgés de 18 à 65 ans jusqu'en juillet 2024.

➔ L'Institut national de l'arthrite et des maladies musculo-squelettiques et cutanées conduit depuis plus de 20 ans une étude (NCT00059748) sur différentes maladies dont la dermatomyosite juvénile, qui entend recruter 5 000 enfants et adultes. Son objectif est d'améliorer la compréhension (clinique, génétique et immunologique...) et le traitement de ces maladies.



Dans la myopathie nécrosante auto-immune



Bon à savoir

Plusieurs essais cliniques médicamenteux en cours ou en préparation dans le monde recrutent des personnes atteintes de myopathie nécrosante auto-immune, mais ne sont pas spécifiques à cette maladie : ils recrutent d'autres personnes atteintes d'un autre type de maladie auto-immune.

Pour en savoir plus :

- [Voir le chapitre consacré aux essais pour plusieurs types de myosites](#)
- [Voir le chapitre consacré aux cellules CAR-T](#)

Parmi les résultats publiés ces derniers mois

Un facteur immunogénétique prédisposant

La myopathie nécrosante auto-immune avec auto-anticorps anti-HMG-CoA réductase (HMGCR) est souvent liée à la prise de médicaments de la famille des statines. Néanmoins, cette maladie peut également survenir en l'absence de toute prise de statines, chez des personnes plus jeunes.

- Chez 11 patients appartenant à cette seconde population, une étude espagnole aux résultats communiqués lors du congrès international *Myology 2024* de l'AFM-Téléthon, a retrouvé chez 66% d'entre eux un allèle particulier (HLA drb1*11:01) des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité, lequel permet au système immunitaire de reconnaître les cellules de l'organisme. Une association plus fréquente avec ce même allèle existe également dans la myopathie nécrosante auto-immune liée aux statines, ce qui pourrait indiquer un facteur prédisposant commun.

Llanso Caldentey L. S1713 Myology 2024 Abstract book

Une flore intestinale particulière

Le microbiote intestinal serait moins riche et d'une composition singulière chez les personnes atteintes de myopathie nécrosante auto-immune, avec une forte augmentation des lactobacillus. Le nombre de ces bactéries augmente avec l'importance de l'inflammation et avec le taux d'autoanticorps anti-SRP.

- Difficile cependant de savoir à ce stade si ce déséquilibre du microbiote intestinal, déjà repéré dans d'autres types de myosites, intervient dans l'apparition de la myosite ou s'il résulte de son traitement par corticoïdes ou médicaments immunosuppresseurs.

Liang X et al. Front Cell Infect Microbiol. 2023

Le microbiote intestinal est constitué de micro-organismes (bactéries, virus, champignons...). Son déséquilibre (ou dysbiose) peut favoriser le développement de pathologies comme l'obésité, les maladies cardiovasculaires... La flore intestinale se compose de 100 000 milliards de micro-organismes (en majorité des bactéries) qui participent à de nombreuses fonctions essentielles : digestion des aliments, synthèse de vitamines, éducation des défenses de l'organisme... On étudie le microbiote intestinal en appliquant les techniques d'analyse des gènes humains (séquençage) au génome des micro-organismes présents dans l'appareil digestif.



Dans les myosites avec atteinte pulmonaire

Améliorer le traitement

Lutter contre la fibrose



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

➔ **Aux États-Unis**, un médecin (Rohit Aggarwal) conduit jusqu'en juin 2025 l'essai Mint ([NCT05799755](#)) de phase IV du nintédanib à la dose de 300 mg/jour contre placebo chez 134 adultes atteints de myosite avec pneumopathie interstitielle.



La **pirfénidone** (Esbriet®) est un immunosuppresseur qui possède des propriétés anti-inflammation et anti-fibrose. Il est déjà utilisé dans la fibrose pulmonaire idiopathique, une autre maladie rare.

➔ **En Chine**, un hôpital universitaire de la province du Shandong conduit deux essais cliniques de phase IV en ouvert ([NCT04928586](#) et [NCT05505409](#)). Ils évaluent jusqu'en 2025 la pirfénidone chez un total de 320 adultes avec pneumopathie interstitielle associée à plusieurs maladies, dont les myosites.

Succès ponctuels pour des janus kinases



Les **janus kinases** (JAK) sont des enzymes nécessaires à l'activation de certaines voies de signalisation impliquant des interférons et pouvant aboutir à une inflammation chronique. Différents médicaments inhibant de façon spécifique les janus kinases (JAKi) ont déjà des autorisations de mise sur le marché dans des maladies auto-immunes et sont à l'essai dans des myosites.

- Les JAKi constituent une option de traitement pour la dermatomyosite avec auto-anticorps anti-MDA5 et atteinte pulmonaire, selon l'analyse réalisée par des médecins japonais de 79 cas publiés. Tous sauf un avaient été traités par tofacitinib, avec un taux de survie de près de 76%. Onze complications (sur 92, dont beaucoup d'infections) ont entraîné l'arrêt du traitement.

Cette même équipe publie également ses propres résultats de huit patients atteints de cette même forme de myosite et traités par baricitinib ou tofacitinib avec une certaine efficacité.

[Harada H et al. Rheumatol Int. 2024](#)

- Une équipe chinoise a également rapporté l'efficacité du tofacitinib dans la même indication, mais chez neuf enfants cette fois.

Au terme d'un suivi de 4 à 59 mois (selon les enfants), l'atteinte pulmonaire s'était atténuée ou avait disparu chez cinq patients (55,5 %), et elle avait persisté ou s'était aggravée chez les quatre autres. Au-delà, l'atteinte de la peau et la faiblesse musculaire auraient disparu dans l'année chez tous.

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

Phase IV
Pharmacovigilance

*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 **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.*



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

Phase III
Efficacité

Des associations de médicaments

Le traitement du syndrome des antisynthétases s'appuie sur 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, encore en cours, porté par l'équipe du Pr Olivier Benveniste (Paris).

Essai CATR-PAT

			
France	76 (18 ans et plus)	Recrutement en cours	Fév. 2021 – Janv. 2024 1 an de suivi

NCT03770663

- Un traitement associant de la prednisolone à un inhibiteur de la calcineurine (le tacrolimus et la ciclosporine en font partie) a montré freiner davantage le déclin de la fonction respiratoire que la prednisolone seule. C'est la conclusion d'une étude rétrospective menée au Japon chez 30 patients atteints de polymyosite ou de dermatomyosite avec anti-MDA5 associée à une pneumopathie interstitielle.

Yorishima Y et al. Kurume Med J. 2023

- ➔ **En Chine**, un hôpital universitaire compare l'association de trois médicaments *versus* deux (corticoïdes à fortes doses, cyclophosphamide et/ou inhibiteur de la calcineurine) dans la dermatomyosite avec anti-MDA5 via un essai de phase IV (NCT05375435) qui réunit 120 participants. L'objectif est préventif : réduire la survenue d'une pneumopathie interstitielle et la mortalité.

Phase IV
Pharmacovigilance

Mieux connaître la maladie

Prédire l'évolution

Le CHU de Nancy va déployer dans six centres investigateurs en France l'étude Cytildass. Elle rassemblera 24 adultes qui viennent de recevoir le diagnostic de syndrome des antisynthétases.

- L'objectif est de rechercher une corrélation entre le nombre de lymphocytes T *helpers* (Th) 1 et 17, qui contribuent à l'inflammation et à la réaction auto-immune, présents dans les bronches et les alvéoles pulmonaires au moment du diagnostic et l'évolution de l'atteinte pulmonaire six mois plus tard. Ce nombre serait proportionnel à la sévérité de la pneumopathie et aiderait à prévoir son évolution sous traitement.

Étude Cytildass

			
France	24 (18 ans et plus)	Étude en préparation	Oct. 2023 – Oct. 2025 6 mois de suivi

NCT05984394



Le même centre hospitalier prépare l'étude Neutrosas2, dont l'objectif principal est de savoir si le nombre de neutrophiles (des globules blancs) circulants dans le sang pourrait constituer également un biomarqueur de la sévérité du syndrome des antisynthétases.

Étude Neutrosas2



France



**150
(18 ans et plus)**



**Étude en
préparation**



**Jan. 2024 – Oct. 2025
1 an de suivi**

NCT05989399

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.

➔ **Aux États-Unis**, l'Institut national des sciences de la santé environnementale s'attache à confirmer cette hypothèse via une étude observationnelle ([NCT01276470](#)) qui recrutera *in fine* 450 enfants et adultes.

Les microbiotes à l'étude

 **À bien garder en tête**

De nombreux travaux de recherche s'intéressent au microbiote intestinal dans les myopathies inflammatoires, et plus largement dans les maladies auto-immunes. Mais les différentes études menées sont d'ampleur et de qualité très diverses. De plus, une étude menée dans une population humaine donnée n'est pas forcément extrapolable à une autre, car chacune possède des habitudes (notamment alimentaires) particulières et des spécificités environnementales qui influent sur la composition de leurs microbiotes respectifs. Enfin, constater un déséquilibre d'un microbiote (dysbiose) ne signifie pas forcément qu'elle est une cause de la maladie, Elle peut être aussi la conséquence de cette maladie ou de ses traitements.

Ces derniers mois, deux équipes de chercheurs ont publié des résultats d'analyse du **microbiote pulmonaire**, mettant en évidence des différences dans sa composition entre :

- le syndrome des antisynthétases et les pneumopathies interstitielles liés à une autre maladie auto-immune que les myosites,
- le syndrome des antisynthétases avec autoanticorps anti-Jo1 et celui sans anti-Jo1.

Ces différences pourraient avoir un intérêt pour le diagnostic, voire pour le traitement si un déséquilibre du microbiote respiratoire s'avérait jouer un rôle dans la genèse de l'atteinte respiratoire.

[Zhang L et al. Front Med \(Lausanne\). 2024](#)

[Quintero-Puerta T et al. Front Cell Infect Microbiol. 2023](#)

➔ **En Chine**, une étude observationnelle ([NCT06203249](#)) cherche à savoir s'il existe un lien entre la flore microbienne présente dans les bronches et les poumons et la présence d'une pneumopathie interstitielle. Cette étude a débuté en janvier 2024 et table sur le recrutement de 50 adultes.

- La composition du **microbiote intestinal** serait également différente entre les personnes atteintes de myosites et celles indemnes de ces maladies, avec notamment une sur-représentation d'*Escherichia coli* et

*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...).*

*Un **microbiote** est un ensemble de micro-organismes (en majorité des bactéries) qui vivent dans un environnement particulier (le microbiome). Il existe différents microbiotes dans l'espèce humaine : intestinal (la flore digestive), cutané, respiratoire... Pour les étudier, on utilise les techniques d'analyse des gènes humains (séquençage), appliquées au génome des micro-organismes.*



sous-représentation de *Roseburia intestinalis*, selon une étude chinoise menée auprès d'une soixantaine de personnes. Elle a également mis en évidence des différences de composition de la flore digestive selon que l'atteinte respiratoire associée à la myosite est rapidement progressive ou chronique.

[Li Y et al. Clin Immunol. 2023](#)

De nouveaux auto-anticorps

Une étude conduite en Suède a permis d'identifier neuf nouveaux auto-anticorps antisynthétases. Ils étaient présents chez 12 patients sur 217 atteints de myosites. Parmi ces 12 patients, quatre étaient considérés jusqu'ici comme « séronégatifs » (aucun auto-anticorps détectés).

▪ Ces auto-anticorps ne sont pas spécifiques des myosites (on les retrouve également chez des personnes indemnes de ces maladies). Néanmoins leur découverte pourrait contribuer à réduire les délais diagnostiques.

[Preger C et al. J Autoimmun. 2023](#)



Bon à savoir

La recherche d'auto-anticorps revient « négative » chez jusqu'à 40% (selon les études) des personnes qui ont pourtant une myopathie inflammatoire. Ce résultat ne veut pas toujours dire que le système immunitaire ne produit pas d'auto-anticorps. Cela signifie juste qu'il ne produit aucun des auto-anticorps connus à ce jour. et identifier ceux qui ne l'ont pas encore été mobilise les chercheurs. Une myosite auto-immune pourrait se déclencher également sans qu'aucun auto-anticorps ne soit produit.

Les anti-MDA5 induisent une atteinte des poumons

La dermatomyosite avec auto-anticorps anti-MDA5 épargne les muscles (forme amyopathique) et s'associe à une atteinte des poumons qui souvent progresse de façon rapide.

▪ L'administration d'anti-MDA5 à des souris provoque une pneumopathie interstitielle comparable à celle rencontrée dans l'espèce humaine, via une réaction immunitaire dans laquelle intervient l'interféron de type I, comme l'ont démontré des chercheurs japonais. Ils ont également mis au jour une potentielle nouvelle piste thérapeutique pour lutter contre l'atteinte pulmonaire : l'inhibition de l'interleukine 6.

[Ichimura Y et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2024](#)

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

On en distingue deux grandes familles d'auto-anticorps dans les myosites :

- 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)



Dans plusieurs types de myosites

Deux anti-FcRn

L'efgartigimod (Vyvgart®)



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



Les récepteurs néonataux Fc

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

Le laboratoire argenx promeut l'essai Alkivia de l'efgartigimod administré pour voie sous cutanée, contre placebo, dans la dermatomyosite, la polymyosite, la myopathie nécrosante auto-immune et le syndrome des antisyntétases. La France compte trois centres investigateurs, à Paris, Rouen et Strasbourg.

Essai Alkivia



France et étranger



**240
(18 ans et plus)**



Recrutement en cours



**Oct. 2022 – Fév. 2027
1 an de suivi**

NCT05523167

Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité

L'essai Alkivia+ est une extension en ouvert d'un traitement par efgartigimod proposé à tous les participants de l'essai Alkivia.

Essai Alkivia+



France et étranger



**240
(18 ans et plus)**



Recrutement en cours



**Sep. 2023 – Sep. 2027
14 mois de suivi**

NCT05979441

Phase III
Efficacité

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

www.has-sante.fr/

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

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

Le nipocalimab (M281)



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

L'essai Spirea, promu par Janssen, évalue le nipocalimab administré toutes les deux semaines contre placebo puis en ouvert dans la dermatomyosite, la myopathie nécrosante auto-immune et le syndrome des antisyntétases. La France compte un centre investigateur à Nice, Paris et Strasbourg.

Phase II
Effet/Dose

Essai Spirea



France et
étranger



200
(18 ans et plus)



Recrutement
en cours



Juil. 2022 – Oct. 2027
Jusqu'à 2 ans de suivi

NCT05379634

Le RAY121, un anti-complément

Présent dans le sang, le complément se compose de plusieurs protéines qui interviennent dans les réactions immunitaires. Différents anticorps monoclonaux dirigés contre le complément sont à l'étude dans des maladies auto-immunes. Le RAY-121 en fait partie. Il est développé par *Chugai Pharmaceutical*, filiale japonaise du laboratoire Roche.

Phase I
Tolérance

➔ **Aux États-Unis et au Japon**, *Chugai pharmaceutical* prépare l'essai Rainbow ([NCT06371417](#)) en ouvert de phase I, pour évaluer le RAY121 dans plusieurs maladies dont la dermatomyosite et la myopathie nécrosante auto-immune, chez 144 participants.

Le daxdilimab cible l'interféron I

 Développé par *Horizon Therapeutics*, filiale du laboratoire *Amgen*, le daxdilimab (ou HZN-7734) est un anticorps dirigé contre un récepteur (*immunoglobulin-like transcript 7* ou *ILT7*) exprimé de façon sélective par les cellules dendritiques plasmocytoides. Elles interviennent dans la défense contre les infections virales mais aussi dans les réactions d'auto-immunité, via leur sécrétion importante d'interféron I. En se liant à *ILT7*, le daxdilimab pourrait réduire le nombre de ces cellules. Ce candidat-médicament est à l'essai dans le lupus notamment, avec des résultats pour l'instant mitigés.

[Horizon Therapeutics. Communiqué de presse du 21 juillet 2023](#)

- *Amgen* a lancé fin 2023 un essai du daxdilimab contre placebo dans la dermatomyosite et le syndrome des antisynthétases.

Phase II
Effet/Dose

Essai du daxdilimab contre placebo



France et
étranger



96
(18 à 75 ans)



Recrutement
en cours



Déc. 2023 – Mai 2027
1 an de suivi

NCT05669014

Le filgotinib (Jyseleca®), un inhibiteur de janus kinases

 Développé par le laboratoire Galapagos, le filgotinib a déjà une autorisation de mise sur le marché pour la polyarthrite rhumatoïde et la rectocolite hémorragique. Il agit en inhibant les janus kinases (JAK), des enzymes nécessaires à l'activation de voies de signalisation impliquant des interférons mises en causes dans les situations d'inflammation chronique.



➔ **Aux Pays-Bas**, l'hôpital universitaire d'Utrecht prépare l'essai de phase II Drimid ([NCT06285539](#)). Ses 60 participants seront des adultes atteints de différentes maladies impliquant l'interféron de type I, dont la dermatomyosite et le syndrome des antisynthétases. Ils prendront tous un comprimé de filgotinib par jour pendant six mois.

Phase II
Effet/Dose

Des immunoglobulines thérapeutiques

Plusieurs études avaient déjà souligné la préférence des patients pour la voie sous-cutanée (SC) d'un traitement par immunoglobulines, par rapport à la voie intraveineuse (IV).

- Une nouvelle étude parue fin 2023 conforte cet avis. Conduite au Canada, elle a rassemblé 20 patients atteints de différentes formes de myosites (dermatomyosite, syndrome des antisynthétases, myopathie nécrosante auto-immune...). Passés depuis plus d'un an à la voie SC, ils sont près de 80% à la préférer à la voie IV et 83% à préférer un traitement à la maison plutôt qu'à l'hôpital.

[Ma Z et al. Rheumatology \(Oxford\). 2023](#)

➔ **Aux Pays-Bas**, le centre médical universitaire d'Amsterdam teste l'ajout de perfusions d'immunoglobulines dans les myosites récentes, à l'exception de la myosite à inclusions. dans le cadre de l'essai Timeismuscle ([NCT05832034](#)) de phase II. L'objectif ? Savoir si l'utilisation précoce des Ig apporte des bénéfices supplémentaires par rapport à des corticoïdes seuls.

Phase II
Effet/Dose

Deux exosquelettes en France

Fondé par l'AFM-Téléthon, l'Institut de Myologie (Paris) a mené deux essais ([NCT05199246](#), [NCT05200702](#)) pour évaluer deux modèles d'exosquelettes légers des membres inférieurs (hanches et genoux), le **Myosuit™** et le **Keego™**, chez des adultes atteints de différentes maladies neuromusculaires dont des myosites. Leurs résultats sont en cours d'analyse.

*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.*

Activité physique et stimulation électrique du cerveau

Soumettre les zones du cerveau qui commandent les mouvements à un courant de très faible intensité, via des électrodes posées sur le cuir chevelu, améliorerait davantage les résultats sur la douleur et la fatigue d'une séance de 30 minutes de marche sur tapis roulant, que ladite séance d'activité associée à une fausse (*sham* en anglais) stimulation cérébrale.

- Ces résultats sont ceux d'un essai mené au Brésil chez 17 adultes atteints de dermatomyosite ou de myopathie nécrosante auto-immune en rémission ou très peu active se plaignant de douleurs chroniques et de fatigue. La technique évaluée (stimulation transcrânienne en courant continu) est aussi à l'étude dans d'autres maladies comme la fibromyalgie.

[Missé RG et al. Int J Rheumatol. 2024](#)

Le saviez-vous ?

L'activité physique, sûre et efficace

Aux États-Unis, des médecins ont analysé les résultats d'études sur les effets de l'exercice dans les différentes myosites. Ils concluent à ses bénéfices et proposent des recommandations d'activités à pratiquer de façon régulière (rythme hebdomadaire) pour améliorer la qualité de vie de façon efficace et en toute sécurité. Pour eux, l'exercice devrait être la pierre angulaire du traitement.

[Varone N et al. Clin Exp Rheumatol. 2024](#)



Des bases de données et des études observationnelles

Les bases, registres et entrepôts de données de santé et les études cliniques observationnelles sont essentielles pour préciser l'histoire naturelle d'une maladie, suivre sa fréquence, améliorer son diagnostic et sa prise en charge.

- Le Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière (Paris) est le promoteur depuis 2013 d'une base française qui collecte des données et des prélèvements biologiques (sang et/ou muscle) de personnes atteintes de myosites, d'où son acronyme « Masc » pour Myosites, Muscles, ADN/ARN, Sérum, Cellules. En 2022, Masc2 a pris le relais du projet Masc.

Base de données dans les myosites Masc - Masc2

			
France	2 253 patients	Recrutement en cours	Depuis 2013

NCT05454527

- Le CHU de Brest a créé la base de données « Maia » pour Myopathies Auto-Immunes de l'Adulte. Elle recense les données cliniques et biologiques (sang, muscles...) de 60 personnes chez lesquels on suspecte une myosite.

Base de données Maia dans les myosites de l'adulte

			
France	60 patients (18 ans et plus)	Recrutement en cours	Créée en 2022

NCT04792931

- ➔ **À l'international**, la base de données *EuroMyositis* (www.euromyositis.eu) regroupe différents registres et bases de données, européens pour l'essentiel. Née en 2010, elle collige les données de plus de 3 000 personnes atteintes de myosite.

Différentes **études observationnelles de grande ampleur** sont en cours ou en préparation dans le monde et notamment :

- ➔ **aux États-Unis** ([NCT00017914](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00017914) et [NCT05738824](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05738824)),
- ➔ **au Royaume-Uni**, études UKMYonet ([NCT01171573](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01171573)) et Myoprosop ([NCT02468895](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02468895)),
- ➔ **en Chine** ([NCT06306547](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT06306547) et [NCT05982041](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05982041)).

Un « NCT » correspond au numéro qui répertorie chaque essai ou étude clinique sur le site internet ClinicalTrials.gov, la base de données la plus complète sur les essais cliniques dans le monde. Elle dépend du National Institutes of Health (NIH). Cliquer sur ce numéro dans le texte ouvre la page descriptive de l'essai (en anglais).



Des progrès dans le diagnostic et le suivi des myosites

Le diagnostic peut changer

La classification des myopathies inflammatoires n'en a longtemps distingué que deux types : la dermatomyosite et la polymyosite. Elle a beaucoup évolué ces dernières décennies, avec l'identification de nouvelles formes de la maladie, chacune définie par des critères précis (symptômes, auto-anticorps...).



Bon à savoir

La polymyosite est une forme de myosite aujourd'hui considérée comme rare, voire à l'existence contestée par certains experts. Pour ces derniers, les personnes à qui l'on a diagnostiqué par le passé une polymyosite auraient en fait une autre forme de myopathie inflammatoire, comme un syndrome des antisynthétases ou une myopathie nécrosante auto-immune.

- Des neurologues coréens ont eu l'idée de revisiter les diagnostics anciens de polymyosite ou de dermatomyosite de 71 de leurs patients, à l'aune de ces critères modernes. Résultats ? La myopathie nécrosante auto-immune (31 personnes) et la dermatomyosite (28) se sont révélées être les deux formes de myosites les plus fréquentes. Et seules quatre des 45 diagnostics de polymyosite posés par le passé ont été confirmés comme tel, les autres étant reclassifiés en myopathie nécrosante auto-immune.

Park YE et al. J Clin Neurol. 2024

Une descendance à risque

À Taïwan, un bébé né d'un père atteint d'une maladie auto-immune à 1,22 fois plus de risque d'être atteint lui-même un jour d'une maladie auto-immune. Le risque passe à 1,38 si c'est sa maman qui est concernée et à 1,39 si ce sont ses deux parents. Ces chiffres varient cependant selon la maladie. Ainsi, le risque pour un enfant d'être atteint de myosite est plus important si son père est atteint d'une maladie auto-immune quelle qu'elle soit, que s'il s'agit de sa mère et il est plus élevé chez les petits garçons.

Shao YJ et al. Rheumatology (Oxford). 2023

Des muscles épargnés ou inhabituels



Le visage aussi dans la myosite à inclusions

- Les résultats définitifs d'une étude conduite à Marseille confirment la fréquente atteinte des muscles du visage dans la myosite à inclusions, constatée chez 63% des 32 patients étudiés. Toutes les mimiques sont concernées mais « fermer les yeux aussi forts que possible » est la plus affectée.
- La faiblesse des muscles du visage fait également partie des présentations atypiques de la myosite à inclusions identifiée par une équipe portugaise dans sa pratique, avec l'atteinte des muscles extenseurs (et non des fléchisseurs) des doigts, une faiblesse distale des membres inférieurs, des douleurs musculaires généralisées ou encore une atrophie de la langue. Ces résultats ont été présentés lors du congrès international *Myology 2024*, organisé à Paris par l'AFM-Téléthon en avril.



Fortanier E et al. J Neurol. 2024 [Dionísio J. P236 Myology 2024 Abstract book](#)

La dermatomyosite peut ne s'accompagner d'aucune manifestation musculaire (forme amyopathique) ce qui complique son diagnostic. De même, les différentes formes de myosites débutent très rarement par une atteinte des muscles axiaux, lesquels aident à maintenir droit le dos et la



nuque. Leur déficit peut ainsi entraîner une camptocormie (buste très penché en avant) et un tête dite « tombante ».

- Un groupe international de médecins, coordonné par une équipe de Strasbourg, s'est intéressé à 49 patients atteints de myosite et présentant ces deux signes cliniques. Ils étaient en moyenne plus âgés et ont connu une évolution moins favorable (dysphagie plus fréquente, mortalité plus élevée...) que 98 patients ne présentant pas ces deux signes.
- Selon une étude conduite à Lyon chez 27 patients ayant présenté un déficit des muscles axiaux comme premier signe de myosite, la maladie dans son ensemble (et le déficit axial en particulier) évolue de façon plus favorable si la tête tombante ou la camptocormie apparaissent avant l'âge de 70 ans.

[Jansz J et al. Cureus. 2023](#) [Pijnenburg L et al. RMD Open. 2023](#)

[Robert M et al. Rheumatology \(Oxford\). 2024](#)

De nouveaux critères pour la myosite à inclusions

En juin 2023, des experts se sont réunis aux Pays-Bas dans le cadre d'un atelier de travail de l'*European Neuromuscular Centre* (ENMC) afin de réviser les critères diagnostiques de la myosite à inclusions, publiés dix ans plus tôt. Depuis, les connaissances ont bien progressé.

Avec ce nouveau consensus, la démarche diagnostique :

- débouche sur deux possibilités seulement (la myosite à inclusions est confirmée ou n'est pas confirmée) contre trois auparavant : myosite à inclusions probable, clinico-pathologiquement définie ou cliniquement définie.
- intègre de nouveaux critères comme le constat d'anomalies mitochondriales sur les biopsies musculaires, la présence dans le sang d'auto-anticorps anti-cN1A ou encore l'existence d'anomalies des muscles évocatrices à l'imagerie (IRM ou échographie).

[Lilleker JB et al. Neuromuscul Disord. 2024](#)

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

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

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 « cytolysse ».



Les effets délétères des anti-cN1A chez la souris

L'injection de protéines anti-cN1A à des souris provoque la production d'auto-anticorps anti-cN1A. Ce phénomène s'accompagne d'une perte de poids significative, d'une réduction de l'activité motrice et d'anomalies des cellules musculaires (infiltrat de lymphocytes T CD8+, agrégats de protéines...) reproduisant la myosite à inclusions de l'espèce humaine.

Ces résultats d'une étude japonaise ont conduit ses auteurs à conclure au rôle des anti-cNA dans la genèse des lésions musculaires de la maladie.

[Yamashita S et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023](#)

Rechercher d'autres maladies

Le registre MYOcite rassemble des personnes atteintes de différentes formes de myopathies inflammatoires, recrutées à partir de 2017 à Lucknow, en Inde.

- En dépit de leur jeune âge (de 20 à 51 ans), près du tiers de ses 250 participants présentent des comorbidités, un risque qui augmente avec l'âge et la durée de la myosite. Il s'agit le plus souvent d'une hypertension artérielle, d'une autre maladie auto-immune (thyroïdite, vitiligo...) et d'infections, la tuberculose dans une grande majorité des cas mais l'Inde fait partie des pays les plus touchés au monde par cette maladie. Un cancer associé à la myosite est retrouvé dans seulement 1,6% des cas.

[Conticini E et al. Int J Rheum Dis. 2024](#)



- La même étude retrouve l'existence d'une maladie chronique rénale associée à la myosite chez moins de 1% des participants de MYOcité. Une étude complémentaire, menée chez 110 adultes atteints de myosite, a néanmoins mis en évidence une atteinte infraclinique (sans symptôme ni signes à l'examen) des reins bien plus fréquente : près de la moitié des patients ont un débit de filtration glomérulaire (reflet du fonctionnement des reins) plus faible et des biomarqueurs de maladies rénales plus élevés qu'un groupe contrôle, que la myosite soit active ou non.

[Conticini E et al. Front Med \(Lausanne\). 2023](#)

Ne pas oublier la fatigue

La fatigue ressentie dans la semaine précédente est aussi importante chez les personnes atteintes de myosites (score moyen de 5/10, allant de 3 à 7 selon les personnes) que chez celles atteintes d'une autre maladie auto-immune. Mais elle plus élevée que celle ressentie par un groupe contrôle en bonne santé (2/10 en moyenne, de 1 à 5), que la myosite soit active ou inactive. Ces résultats sont issus de l'analyse des réponses de près de 7000 participants à une enquête internationale en ligne.

[Grignaschi S et al. Rheumatol Int. 2023](#)

Les statines et le muscle

Les statines sont des médicaments utilisés pour réduire les excès de lipides (comme le cholestérol) dans le sang. Ils peuvent provoquer ou aggraver une myopathie nécrosante auto-immune. Leur utilisation chez une personne atteinte d'un autre type de myosite peut donc susciter des interrogations.

- Une équipe brésilienne avait montré la bonne tolérance musculaire d'une statine, l'atorvastatine, et ses effets positifs sur le profil lipidique comparée à un placebo pendant près de trois mois chez 20 personnes atteintes d'une dermatomyosite ou d'un syndrome des antisynthétases stable. La même équipe a étudié les biopsies musculaires de 16 de ces participants, montrant que l'atorvastatine n'entraîne aucune modification significative.

[Borges IBP et al. Int J Rheum Dis. 2024](#)

Des facteurs de bon pronostic dans la dermatomyosite juvénile

Les auto-anticorps anti-TIF1 gamma sont spécifiques de la dermatomyosite. Chez l'adulte, leur présence indique un risque sensiblement augmenté de cancer. Des auto-anticorps associés aux anti-TIF1γ (anti-CCAR1, anti-C1Z1, anti-Sp4...) découverts récemment chez des adultes atteints de dermatomyosite s'accompagnent d'un risque plus faible de cancer.

- Aux États-Unis, des médecins ont montré qu'un ou plusieurs de ces auto-anticorps associés sont présents chez 29% d'un groupe de 150 enfants et adolescents atteints de dermatomyosite juvénile avec anti-TIF1γ. Ce sous-groupe se distingue par une atteinte musculaire moins sévère : leurs chutes sont moins fréquentes (34 % contre 53 %), et leur taux d'enzymes musculaires plus faible. Aucun n'a eu de cancer.

[Sherman MA et al. Arthritis Rheumatol. 2024](#)

- De précédentes études ont montré, dans la dermatomyosite de l'adulte, l'existence d'un lien entre le taux d'un sous-type particulier d'anti-TIF1γ (immunoglobulines G2 ou IgG2) et la survenue d'un cancer. Ce sous type n'est pas associé à un sur-risque de cancer, ni de décès ou de début plus

*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...).



sévère de la maladie selon les résultats d'une nouvelle étude conduite en France et au Royaume-Uni auprès de 31 enfants.

[*Nguyen HD et al. Rheumatology \(Oxford\). 2024*](#)

Repérer tôt les formes potentiellement graves

Des chercheurs ont analysé les résultats de recherche d'auto-anticorps spécifiques de myosite chez 430 patients suivis au Royaume-Uni pour une pneumopathie interstitielle, dont 80% avaient une myosite.

- Chez ces derniers, la positivité aux auto-anticorps anti-MDA5 s'associait à un risque majeur de décès dans les trois mois suivant le début de la maladie, avec toutefois un meilleur pronostic une fois ce cap dépassé. *A contrario*, les auto-anticorps anti-PL7 s'accompagnent d'un moins bon pronostic à long terme.

- Outre-Atlantique, parmi 551 patients dont la myosite a débuté dans l'enfance ou l'adolescence, 36% ont au moins un auto-anticorps associé aux myosites (anti-Ro60, anti-U1-RNP, anti-PM/Scl...) et 13% en ont au moins deux. Dans ce sous-groupe existait une surmortalité ainsi qu'une plus grande fréquence d'atteinte respiratoire (pneumopathie interstitielle) et de résistance au traitement habituel.

Autant d'éléments à prendre en compte pour instaurer un traitement précoce et agressif dans ces formes de myosite.

[*Hannah JR et al. Rheumatology \(Oxford\). 2023*](#)

[*Sherman MA et al. Arthritis Rheumatol. 2024*](#)

Mieux localiser et quantifier la calcinose

La dermatomyosite peut s'accompagner de calcifications sous la peau (la calcinose). Selon une étude menée aux États-Unis auprès de 45 personnes atteintes de dermatomyosite, dont 17 d'une forme juvénile, pratiquer un scanner corps entier permet d'obtenir des images en trois dimensions, sur lesquelles le radiologue peut :

- repérer des localisations de calcinose atypiques comme le cœur, les épaules, le bassin et les cordons spermatiques ;
- évaluer la quantité totale de calcifications (calcul du score d'Agatson) ;
- distinguer le type de calcinose parmi différents aspects possibles (calcifications petites en grappes, larges, confluentes...).

[*Cervantes BA et al. Rheumatology \(Oxford\). 2024*](#)

Améliorer le dépistage des cancers associés

Certaines formes de myosite s'accompagnent d'une augmentation sensible du risque d'avoir un cancer dans les trois années qui précèdent et suivent le début de la myosite. Or plus une tumeur est dépistée tôt, meilleures sont les chances de guérison.

À l'initiative d'un consortium international, des experts ont établi 18 recommandations destinées à améliorer le dépistage des cancers chez les personnes atteintes de myosites. Elles énoncent que :

- le dépistage doit s'appuyer sur une évaluation initiale du risque de cancer (faible, moyen, élevé) chez chaque personne atteinte de myosite en fonction de critères comme l'âge du début de la maladie, son type, les organes atteints et les auto-anticorps détectés.
- par exemple une myosite de chevauchement, une pneumopathie interstitielle, un phénomène de Raynaud ou encore la positivité d'auto-anticorps anti-synthétases (anti-Jo1, anti-PL7, anti-OJ...) ou associés aux



myosites (anti-PM-Scl, anti-Ku, anti-RNP, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La) correspond à un risque faible de cancer associé ;

► cette stratification du risque guide la nature des examens de dépistage à pratiquer (bilan standard ou renforcé) et leur fréquence (au moment du diagnostic de la myosite, tous les ans pendant trois ans...);

► le bilan, quel qu'il soit, doit s'ajouter à la participation aux différents programmes de dépistage organisés dans chaque pays (en France pour les cancers du côlon, du col de l'utérus et du sein).

[Oldroyd AGS et al. Nat Rev Rheumatol. 2023](#)

Myosites et Covid-19

À la recherche d'un lien

Les infections, notamment virales, pourraient faire partie des facteurs qui favorisent la survenue d'une myosite. Ces derniers mois, de nombreuses études ou des rapports de cas sont parus sur un lien potentiel entre myosite ou rechute de myosite, et Covid-19 ou vaccination contre la Covid-19. Certains de ces travaux font état d'un lien temporel (sans prouver sa causalité) entre ces événements.

▪ Les Pays-Bas ont connu une augmentation de résultats positifs à la recherche d'auto-anticorps anti-PL7, anti-SRP et anti-MDA5 l'année qui a suivi la pandémie de Covid-19 en comparaison de l'année qui l'a précédée. Néanmoins, ces résultats n'établissent pas non plus de lien de cause à effet entre l'infection ou la vaccination anti-Covid-19 et la survenue d'une myopathie inflammatoire.

[Kamperman RG et al. J Autoimmun. 2023](#)



Une étude d'ampleur nationale en France

Plusieurs équipes françaises (dont celle du Centre national de référence des myopathies inflammatoires à l'Hôpital Pitié Salpêtrière (Paris)) ont conduit une étude à partir des données de santé de 61 millions de personnes sur plusieurs décennies. Communiqués lors du congrès international *Global Conference on Myositis 2024*, ses résultats montrent, entre 2012 et 2022 :

- 11 705 nouveaux cas de myosites enregistrés, avec une variation du simple au double selon les mois ;
- deux pics de survenue des myosites en janvier 2014 et août 2016, dans les 18 mois qui ont suivi de grandes épidémies de grippe ;
- un pic d'incidence mensuelle des cas de myosites en octobre 2020, soit durant la pandémie de Covid-19, pour les hommes uniquement ;
- une absence de pic de fréquence des myosites en période post-covid.

Il s'est également produit en France entre 2018 et 2022 une augmentation de résultats positifs à la recherche d'auto-anticorps spécifiques des myosites, constituée pour l'essentiel de résultats positifs aux auto-anticorps de la dermatomyosite.

Pour les auteurs de cette étude, ces résultats convergents suggèrent un impact des infections virales respiratoires (grippe ou Covid-19) sur le déclenchement de la dermatomyosite.

[Vellas D et al. O-3 GCOM2024 Abstract book](#)

De nouvelles données sur la sécurité à long terme des vaccins

Entre février et juin 2022, 1 390 personnes atteintes de myosite et vaccinées contre la Covid-19 ont répondu à l'enquête internationale en ligne Covad. L'analyse de leurs réponses montrent que :

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

On en distingue deux grandes familles d'auto-anticorps dans les myosites :

- 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)



- 16% ont déclaré des effets secondaires retardés (plus de 7 jours après la vaccination) mineurs (fatigue, douleurs au point d'injection...), 12% des effets majeurs mais ne nécessitant pas d'être hospitalisé(e) et 0,72% des effets ayant entraîné une hospitalisation ;
- ils ont moins souffert d'effets secondaires mineurs que les répondants à l'enquête atteints d'une autre maladie auto-immune ;
- les effets indésirables sont plus fréquents en cas de myopathie active, de myosite de chevauchement, de présence d'une autre maladie auto-immune et avec le vaccin d'AstraZeneca, et moins fréquents en cas de myosite à inclusions et de vaccin Pfizer.

Autant de résultats rassurants pour les malades, selon les porteurs de l'enquête Covad.

[*Doskaliuk B et al. Rheumatol Int. 2023*](#)

- Ces données pourraient contribuer à convaincre ceux qui hésitent à se faire vacciner. Si le nombre de ces hésitants était bien moins important en 2022 qu'en 2021 (5,1% versus 16,6% des répondants à Covad atteints de myosite), ils sont plus nombreux à se déclarer préoccupés par l'innocuité à long terme des vaccins, en particulier ceux dont la santé physique est la moins bonne.

[*Sen P et al. Rheumatology \(Oxford\). 2023*](#)



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



www.afm-telethon.fr > **actualités dans les myopathies inflammatoires**