

AVANCÉES dans les myopathies inflammatoires

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

SAVOIR &
COMPRENDRE

AVANCÉES
DE LA
RECHERCHE

Les myopathies inflammatoires (ou myosites) sont des maladies du muscles liées à une inflammation. Ces maladies dites « auto-immunes » ne sont pas héréditaires. Elles se caractérisent par une faiblesse musculaire (de la simple gêne à la paralysie complète) et, souvent, par des douleurs musculaires. Certaines formes de myosites s'accompagnent parfois de douleurs articulaires ou des manifestations cutanées, voire d'une atteinte cardiaque et/ou d'une atteinte pulmonaire qui en font aussi la gravité.

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2020, présente les actualités de la recherche de l'année écoulée concernant les myopathies inflammatoires : études ou essais cliniques en cours, publications scientifiques et médicales, colloques internationaux...

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

WEB www.afm-telethon.fr > Concerné par la maladie > Myopathie inflammatoire (myosite)



Sommaire

Rédaction

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

Validation

▪ Pr Olivier Benveniste, Service
de médecine interne, Hôpital
Pitié-Salpêtrière, Paris

Les myosites, en synthèse	4
Une origine immunitaire	4
Des mécanismes singuliers	4
Des auto-anticorps	5
Les traitements en 2020	5
Une recherche très active	6
Des essais cliniques	7
Les essais cliniques en France	8
Les essais dans la dermatomyosite et la polymyosite	9
L'interleukine 2 à faibles doses	9
Le PF-06823859	10
Le VIB7734	10
Le thiosulfate de sodium	10
Des immunoglobulines par voie intraveineuse ou sous-cutanée	11
Créatine, coenzyme Q10 et exercice	13
Les essais dans la myosite à inclusions	13
Le bimagrumab : les résultats de l'essai RESILIENT sont parus	13
La rapamycine : une publication attendue	14
La pioglitazone	15
La thérapie cellulaire	15
L'arimoclomol	15
Les essais dans la myopathie nécrosante auto-immune	17
Le zilucoplan	17
Le rituximab	17
Les essais dans les myosites réfractaires	18
L'ustékinumab	18
Le KZR-616	18
Les inhibiteurs des janus kinases	19
Le tofacitinib	20
Le baricitinib	20
Le tocilizumab	20
Le belimumab	21
L'aprémilast	21
L'abatacept	22
Le lenabasum	22
Les essais dans les myosites avec atteinte pulmonaire	24
Comparer les traitements recommandés en Europe et aux États-Unis	24
L'abatacept	24
Le rituximab	25
La pirfenidone	25
Le basiliximab	26
Le tacrolimus	26
Lutter contre les conséquences des corticoïdes sur l'os	27
L'exercice physique et la stimulation musculaire	28
Deux nouveaux examens à l'essai	29
La myographie d'impédance électrique	29
L'élastographie	30
Des études observationnelles	31



Des bases de données.....	32
En France	32
À l'international.....	33
Des avancées dans la compréhension des myosites.....	34
Des maladies des interférons.....	34
L'origine auto-immune de la myosite à inclusions confortée.....	34
Des neutrophiles lancent leurs filets dans certaines myosites.....	35
De plus en plus de myosites induites par des anticancéreux	36
Des progrès dans le diagnostic et le suivi des myosites	37
Le débat autour de la classification des myosites se poursuit.....	37
La classification EULAR/ACR	37
Une classification française basée sur les auto-anticorps spécifiques.....	37
Encore les auto-anticorps pour la dermatomyosite et la polymyosite	38
Une nouvelle classification européenne pour la dermatomyosite.....	38
La fiabilité controversée de la détection des auto-anticorps.....	39
Un nouvel auto-anticorps associé aux myosites ?.....	39
Un intérêt croissant pour l'imagerie	40
L'IRM utile au diagnostic	40
Des ultrasons pour identifier la myosite à inclusions	40
Les anti-TIF-1- γ , un marqueur à suivre dans la dermatomyosite	40
Différentes trajectoires d'évolution dans la myosite à inclusions	41
Attention à certains maux de ventre dans la dermatomyosite juvénile.....	41
miR-1, peut-être un nouveau marqueur biologique.....	42
Les auto-anticorps anti-Mi2 mieux cernés	42
Myoquad, un nouvel outil pour évaluer le quadriceps.....	42
Aussi souvent maman que les autres	43
Des accouchements avec quelques particularités.....	43
Des nouveautés pour le traitement des myosites	44
Deux nouvelles pistes thérapeutiques	44
Les anti-IL17	44
Les anti-TNF	44
Différents traitements fonctionnent dans la myosite due aux statines.....	44
L'alemtuzumab : un rapport de cas et une restriction d'indication	45
Les traitements en tête des thèmes souhaités de recherche.....	45
Des évènements médico-scientifiques	46
Les colloques dédiés aux myosites.....	46
Les rencontres interdisciplinaires	46
Myologie	46
Médecine interne.....	46
Rhumatologie.....	46
Immunologie	47





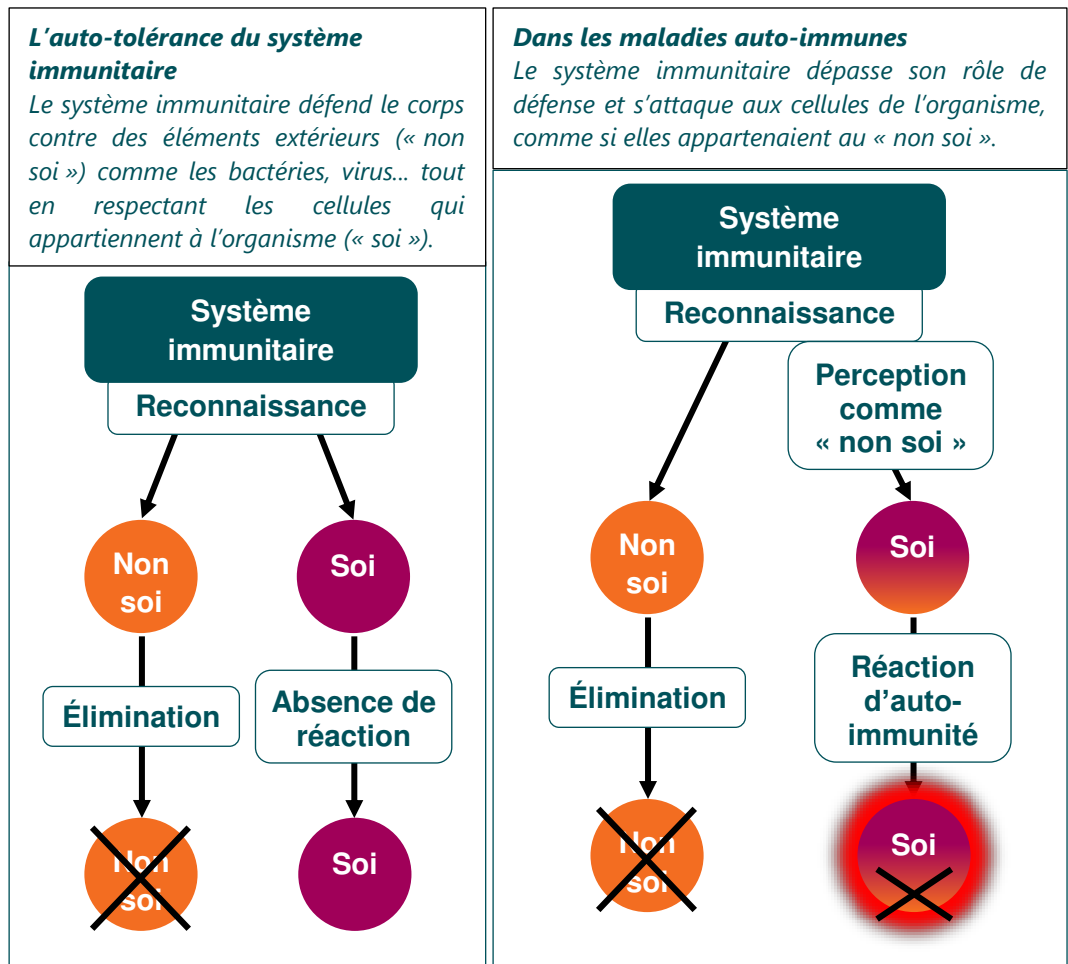
Les myosites, en synthèse

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

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

Une origine immunitaire

Il s'agit de maladies auto-immunes c'est-à-dire de maladies dans lesquelles le système immunitaire (chargé de protéger l'organisme contre des attaques extérieures : bactérie, virus...) se dérègle et attaque des constituants de l'organisme.



La classification des myosites est établie en fonction des symptômes, des caractéristiques immunologiques et de l'aspect du tissu musculaire au microscope (critères histologiques). Elle évolue d'année en année et reste débattue. À ce jour, la classification qui fait encore référence à l'international distingue **5 principaux types de myosites** :

- la dermatomyosite (DM),
- la myosite à inclusions,
- la myopathie nécrosante auto-immune,
- la myosite de chevauchement,
- la polymyosite (PM), une entité à l'existence contestée par certains experts.

Des mécanismes singuliers

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

- Dans la **dermatomyosite (DM)**, le système immunitaire de défense antiviral, par la voie des interférons de type I, attaque en premier lieu les vaisseaux



sanguins de la peau et du muscle par une accumulation anormale du complément dans ces vaisseaux. Cela provoque une destruction des vaisseaux sanguins responsable d'une diminution de l'apport de sang aux fibres musculaires. Celles-ci vont alors diminuer de volume : elles s'atrophient. Puis des cellules immunitaires envahissent la zone lésée (infiltrat inflammatoire), aggravant l'état des fibres musculaires.

- Dans la **polymyosite (PM)**, des cellules immunitaires, les lymphocytes T de type cytotoxiques (CD8⁺), attaquent les fibres musculaires et les détruisent.
- Dans la **myosite à inclusions (IBM)**, on observe d'une part la présence dans les fibres musculaires d'agrégats de protéines toxiques (les « inclusions »). D'autre part, certaines fibres musculaires sont envahies de cellules immunitaires, notamment des lymphocytes T CD8⁺, comme dans la polymyosite.
- La **myosite nécrosante auto-immune** est une myosite caractérisée par une nécrose musculaire importante et avec peu ou pas d'infiltrat inflammatoire. Cette nécrose est induite par la présence d'auto-anticorps spécifiques appelés anti-SRP et anti-HMGCR qui attaquent le muscle.
- La **myosite de chevauchement** se définit par des manifestations extra-musculaires ou extra-cutanées et/ou la présence d'auto-anticorps spécifiques des myosites. Par exemple le syndrome des antisynthétases (une forme de myosites de chevauchement) associe la présence d'auto-anticorps anti-synthétases (comme l'anti Jo-1), une myosite et des atteintes articulaires, cutanées et pulmonaires.

Des auto-anticorps

La majorité des personnes atteintes d'une myosite produisent des **auto-anticorps**, c'est-à-dire des anticorps dirigés contre les propres constituants de leur organisme, comme les muscles squelettiques.

Deux grandes familles d'auto-anticorps

Les auto-anticorps **spécifiques** des myosites sont retrouvés uniquement chez les personnes atteintes d'une myosite.

Les auto-anticorps **associés** aux myosites peuvent être également présents dans d'autres maladies auto-immunes (comme le lupus).

Des liens sont aujourd'hui établis entre la présence de tel ou tel auto-anticorps et certaines caractéristiques comme le type de myosite, les atteintes associées, l'évolution de la maladie et la réponse aux différents traitements. Par exemple, la présence d'auto-anticorps anti-SRP ou anti-HMGCR signe l'existence d'une myopathie nécrosante auto-immune. De même, les auto-anticorps anti-SAE, anti-MDA-5, anti-TIF1- γ , anti-NXP-2 et anti-Mi2 sont considérés comme spécifiques de la dermatomyosite.

Les traitements en 2020

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

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

Les **lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺** sont des globules blancs spécialisés du système immunitaire. Ils libèrent des protéines toxiques, dirigées contre les cellules qu'ils attaquent. Ces protéines toxiques font des trous dans la membrane cellulaire, provoquant une entrée excessive d'eau dans les cellules, qui finissent par éclater.

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

Les **muscles squelettiques** sont les muscles attachés au squelette. En se contractant, ils font bouger les différentes parties de notre corps. Sous le contrôle de la volonté, ils sont également appelés muscles volontaires ou encore muscles striés à cause de leur aspect strié au microscope.



Corticoïdes, immunosuppresseurs, immunomodulateurs

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

Thérapies ciblées

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

Immunoglobulines polyvalentes

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

Plasmaphérèses (échanges plasmatiques)

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

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

Une recherche très active

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

800 publications scientifiques

entre mai 2019 et mai 2020

+46% en 10 ans

+ de 50 essais cliniques

en cours ou en préparation dans le monde
au 31 mai 2020

5 essais en France



Des essais cliniques

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

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

Plusieurs pistes thérapeutiques, à différents stades de développement, sont ainsi explorées dans les myosites. Elles s'organisent en deux grandes familles :

- **Évaluer des traitements innovants** (biothérapies, thérapie cellulaire...)

Qu'ils soient déjà commercialisés ou encore en développement, ces candidats médicaments sont plus ciblés, et donc potentiellement plus efficaces et mieux tolérés que les médicaments actuels.

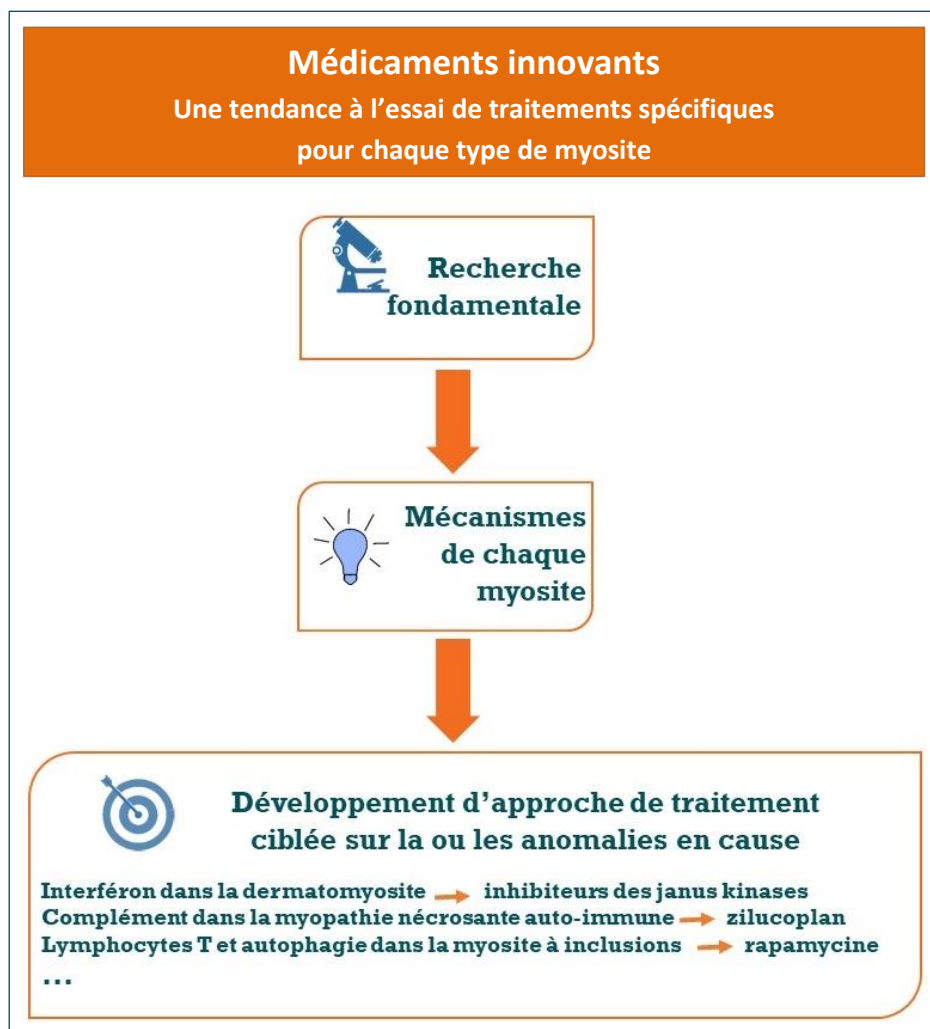
- **Optimiser les traitements actuels** (immunosuppresseurs, immunoglobulines, exercice physique...)

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...).

*Au cours d'un essai clinique de **phase I** un médicament dont l'intérêt thérapeutique a été montré sur des modèles animaux et/ou cellulaires (essais précliniques) est administré pour la première fois à un petit groupe de volontaires sains, plus rarement à des malades, afin d'évaluer leur tolérance à la substance en fonction de la dose (Comment le futur traitement est-il absorbé et éliminé ? Comment se fait sa répartition dans les organes ? Est-il toxique et à quelles doses ? Existe-t-il des effets secondaires ?).*

*Au cours d'un essai clinique de **phase II**, un médicament, dont il a été montré au préalable qu'il était bien toléré (au cours d'un essai de phase I) est administré à un groupe de malades dans le but de déterminer l'efficacité thérapeutique, les doses optimales et la sécurité du traitement (Quel est le mode d'administration et la dose maximale tolérée ?).*

*Au cours d'un **essai clinique de phase III**, un médicament, pour lequel on a déterminé lors d'essais antérieurs l'innocuité et le dosage optimum (essais de phase I et II), est administré à un grand groupe de malades, sur une longue durée, dans le but d'évaluer son efficacité thérapeutique en la comparant à celle d'un traitement de référence ou un placebo. Il permet aussi de mettre en évidence les interactions indésirables et les effets secondaires du traitement à moyen terme. Au terme de cet essai, le médicament peut obtenir une autorisation de mise sur le marché.*





Les essais cliniques en France

TITRE DE L'ESSAI Participants	APPROCHE THÉRAPEUTIQUE	DÉVELOPPEMENT CLINIQUE			STATUT RÉGLEMENTAIRE
		PHASE I	PHASE II	PHASE III	
Essai RAPAMI n= 44 Myosite à inclusions 45 à 85 ans	Pharmacologie :: Immunosuppresseur sélectif	Rapamycine (Rapamune®) Attente de publication			Commercialisé dans une autre indication
Abatacept associé au traitement standard vs traitement standard n=150 Myosite réfractaire (DM, PM, myopathie nécrosante auto- immune, myosite de chevauchement) 18 ans et plus	Pharmacologie :: Immunosuppresseur Anti-lymphocyte T CD28	Abatacept Recrutement en cours			Commercialisé dans d'autres indications
Essai ITS-PILOT n=40 Calcinose secondaire à une dermatomyosite 2 ans et plus	Pharmacologie :: Injection intra- calcification	Thiosulfate de sodium Recrutement suspendu			Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dans une autre indication
Essai CATR-PAT n=76 Syndrome des antisynthétases 18 ans et plus	Pharmacologie :: Immunosuppresseurs	Cyclophosphamide/Azathioprine <i>versus</i> Tacrolimus En préparation			Commercialisés dans d'autres indications
Zilucoplan n= 24 Myopathie nécrosante auto-immune 45 ans et plus	Pharmacologie :: Immunosuppresseur Blocage de l'activation du complément	Zilucoplan Recrutement en cours			Médicament orphelin aux États-Unis pour une autre maladie (myasthénie auto- immune)


2020, une année particulière

La pandémie de Covid-19 a impacté les essais cliniques menés dans toutes les maladies, et notamment dans les myosites. Certains essais ont été interrompus de façon temporaire. D'autres ont suspendu les inclusions de nouveaux participants. D'autres enfin n'ont pas débuté à la date initialement prévue.



Les essais dans la dermatomyosite et la polymyosite

L'interleukine 2 à faibles doses

 L'**interleukine 2** (IL2) est un messenger, ou médiateur, de l'inflammation qui exerce une action favorable sur l'équilibre et le fonctionnement des Treg du sang et pourrait donc avoir un intérêt pour traiter différentes maladies auto-immunes.

- Une équipe de chercheurs chinois a étudié les lymphocytes circulants de 71 personnes atteintes de polymyosite ou de dermatomyosite et de 30 personnes indemnes de ces maladies. Le nombre de Treg, mais aussi le taux sanguin d'IL2, sont plus faibles en cas de dermatomyosite ou de polymyosite. Et l'administration d'IL2 à faible dose pourrait augmenter de façon significative (facteur 2,5) le nombre de Treg.

Absolute reduction of regulatory T cells and regulatory effect of short-term and low-dose il-2 in polymyositis or dermatomyositis.

Feng M, Guo H, Zhang C et al.

Int. Immunopharmacol. 2019 2019 Dec;77:105912.

- Deux essais cliniques de phase II vont évaluer l'efficacité de faibles doses d'IL2 administrées par voie sous-cutanée dans la dermatomyosite et la polymyosite.

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

*Au cours d'un essai clinique de **phase II**, un médicament, dont il a été montré au préalable qu'il était bien toléré (au cours d'un essai de phase I) est administré à un groupe de malades dans le but de déterminer l'efficacité thérapeutique, les doses optimales et la sécurité du traitement (Quel est le mode d'administration et la dose maximale tolérée ?).*

➤➤ [Essais cliniques et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Essai de phase II				
Explorer l'efficacité clinique et immunologique de faibles doses d'interleukine 2 dans la dermatomyosite et la polymyosite [NCT04062019] (Promoteur : Peking University People's Hospital)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
En préparation	15 (18 ans et plus)	Chine	6 mois	Août 2019 – Juin 2021

Essai de phase II				
Explorer l'efficacité clinique et immunologique de faibles doses d'interleukine 2 combinées à un traitement standard (cyclosporine + corticoïdes), versus traitement standard seul, dans la dermatomyosite et la polymyosite [NCT04237987] (Promoteur : Peking University People's Hospital)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
En préparation	20 (18 ans et plus)	Chine	24 semaines	Janvier 2020 – Avril 2021



Le PF-06823859



Développé par Pfizer, le **PF-06823859** serait un inhibiteur de l'interféron bêta 1, une protéine qui intervient dans les réactions immunitaires et dont l'implication dans les myosites a été mise en évidence par plusieurs études.

Essai de phase II				
Évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance du PF-06823859, versus placebo, dans la dermatomyosite de l'adulte modérée à sévère [NCT03181893] (Promoteur : Pfizer)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, essai en cours	28 (18 ans à 80 ans)	États-Unis	3 mois	Janvier 2018 – Mai 2020

Le VIB7734



Le **VIB7734** (ou **MEDI7734**) est un anticorps qui se lie aux cellules dendritiques plasmacytoïdes et provoque une diminution temporaire de leur quantité.

Les **cellules dendritiques plasmacytoïdes** sont des globules blancs qui interviennent dans les réactions immunitaires et sont capables de produire, après activation, de grandes quantités d'interféron de type I qui joue un rôle pathogène dans certaines myosites.

Au cours d'un essai clinique de **phase I** un médicament dont l'intérêt thérapeutique a été montré sur des modèles animaux et/ou cellulaires (essais précliniques) est administré pour la première fois à un petit groupe de volontaires sains, plus rarement à des malades, afin d'évaluer leur tolérance à la substance en fonction de la dose (Comment le futur traitement est-il absorbé et éliminé ? Comment se fait sa répartition dans les organes ? Est-il toxique et à quelles doses ? Existe-t-il des effets secondaires ?).

➤➤ [Essais cliniques et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Essai de phase I				
Évaluer la sécurité d'utilisation et la tolérance du MEDI7734 (ou VIB7734) dans la dermatomyosite et la polymyosite [NCT02780674] (Promoteur : Viela Bio)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai terminé, analyse des données en cours	36 (18 à 65 ans)	États-Unis	85 jours	Août 2016 – Novembre 2017

Essai de phase I				
Évaluer la sécurité d'utilisation et la tolérance de doses croissantes de VIB7734 dans la dermatomyosite et la polymyosite [NCT03817424] (Promoteur : Viela Bio)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, essai en cours	32 (18 à 75 ans)	États-Unis	11 mois	Décembre 2018 – Juin 2020

Le thiosulfate de sodium

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



En France, une étude pilote évalue le thiosulfate de sodium administré en injections à l'intérieur des calcifications, dans trois maladies dont la dermatomyosite. Le recrutement de ses participants est suspendu en raison de la pandémie de Covid-19.

Essai ITS-PILOT de phase II				
Évaluer la sécurité et l'efficacité du thiosulfate de sodium injecté à l'intérieur de calcifications dans la dermatomyosite [NCT03582800] (Promoteur : CHU de Limoges)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
En préparation	40 (2 ans et plus)	France	1 an	Janvier 2020 – Janvier 2023

▪ Une équipe de Washington (États-Unis) rapporte le cas de deux femmes atteintes de dermatomyosite avec calcinose améliorée (taille des calcifications, texture de la peau, douleurs...) après plusieurs séances d'administration de thiosulfate de sodium dans les lésions en utilisant un laser CO2.

Treatment of calcinosis associated with adult and juvenile dermatomyositis using topical sodium thiosulfate via fractionated CO2 laser treatment.

Eleryan MG, Awosika O, Akhiyat S et al.

Clin Exp Rheumatol. Nov-Dec 2019; 37(6):1092-1093.



Un essai de traitement de la calcinose par thiosulfate de sodium en perfusion (voie intraveineuse) est en cours aux États-Unis.

Essai de phase II				
Évaluer la sécurité et l'efficacité du thiosulfate de sodium injecté par voie intraveineuse sur la calcinose dans la dermatomyosite [NCT03267277] (Promoteur : National Institute of Environmental Health Sciences)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	18 (7 à 99 ans))	États-Unis	1 an	Octobre 2017 – Juin 2025

Des immunoglobulines par voie intraveineuse ou sous-cutanée

Les immunoglobulines (Ig) polyvalentes font partie du traitement des myopathies inflammatoires. Habituellement, leur administration se fait à l'hôpital par voie intraveineuse (IV), en perfusion. Le mécanisme précis d'action des immunoglobulines reste mal connu.

▪ Des chercheurs français ont montré, sur des cultures de cellules de donneurs en bonne santé, qu'une partie de l'efficacité des Ig par voie intraveineuse (IgIV) tient à leur capacité à **augmenter l'autophagie** dans des cellules immunitaires qui circulent dans le sang (monocytes, cellules dendritiques, certains macrophages). Ils ont également mis en évidence, chez des personnes atteintes de dermatomyosite, de syndrome des antisynthétases ou de myopathie nécrosante auto-immune, une augmentation de l'autophagie dans ces mêmes cellules immunitaires, ainsi qu'une réduction de la quantité




de médiateurs de l'inflammation circulants dans le sang (interleukines) après perfusion d'IgIV.

Intravenous immunoglobulin mediates anti-inflammatory effects in peripheral blood mononuclear cells by inducing autophagy.

Das M, Karnam A, Stephen-Victor E et al.

Cell Death Dis. 2020 Jan 23;11(1):50.

 L'octagam 10% est une solution d'immunoglobulines administrée par voie intraveineuse. Elle est utilisée dans le traitement de déficits immunitaires, primitifs ou secondaires (myélome, leucémies...).

- Un essai en cours l'évalue dans la dermatomyosite.

Au cours d'un **essai clinique de phase III**, un médicament, pour lequel on a déterminé lors d'essais antérieurs l'innocuité et le dosage optimum (essais de phase I et II), est administré à un grand groupe de malades, sur une longue durée, dans le but d'évaluer son efficacité thérapeutique en la comparant à celle d'un traitement de référence ou un placebo. Il permet aussi de mettre en évidence les interactions indésirables et les effets secondaires du traitement à moyen terme. Au terme de cet essai, le médicament peut obtenir une autorisation de mise sur le marché.

➤➤ [Essais cliniques et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Essai ProDERM de phase III				
Évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité de l'octagam 10% contre placebo dans la dermatomyosite [NCT02728752]				
(Promoteur : Octapharma)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai terminé, analyse des données en cours	95 (18 ans et plus)	Europe (dont la France), Canada, États-Unis	9 mois	Février 2017 – Novembre 2019



Les immunoglobulines peuvent également être injectées dans le tissu situé sous la peau (hypoderme). Cette **voie sous-cutanée** (SC) présente l'avantage d'être réalisable à domicile, par le(a) malade lui(elle)-même après une phase d'apprentissage. Son autre atout est de permettre la poursuite d'un traitement efficace par immunoglobulines alors que son administration en perfusion est devenue difficile ou impossible.

- Selon une étude menée à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris) auprès de 7 personnes atteintes de myopathies inflammatoires (polymyosite ou dermatomyosite), s'administrer soi-même ou se faire administrer par une infirmière des immunoglobulines à domicile rétablit le sentiment d'autonomie, mais aussi de contrôle de son traitement et de sa vie. Ce mode de traitement est aussi plus facile, moins perturbant pour les activités quotidiennes et moins chronophage que les perfusions répétées dans un service hospitalier.

Tous les participants à cette étude avaient expérimenté à la fois la voie intraveineuse et la voie sous-cutanée, et toutes ont préféré la seconde, même si elle nécessite des injections plus fréquentes (au moins une fois par semaine) que les perfusions à l'hôpital (une fois par mois).

Recovering autonomy is a key advantage of home-based immunoglobulin therapy in patients with myositis: A qualitative research study.

Chérin P, Pindi Sala T, Clerson P et al.

Medicine (Baltimore). 2020 Feb;99(7):e19012.

- Un essai multicentrique en cours évalue l'efficacité de l'IgPRO20 ou Hizentra®, une forme d'immunoglobulines administrée par voie sous-cutanée.



Essai de phase III Évaluer l'efficacité, la sécurité d'utilisation et le devenir dans l'organisme de l'Hizentra® contre placebo dans la dermatomyosite [NCT04044690] (Promoteur : CSL Behring)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, essai en cours	126 (18 ans et plus)	Allemagne, États-Unis, Japon, Russie, Suisse, Ukraine	6 mois	Octobre 2019 – Janvier 2023

Créatine, coenzyme Q10 et exercice



Une équipe canadienne teste l'intérêt d'associer deux suppléments nutritionnels – la **créatine** et le **coenzyme Q10** - à un programme d'activité physique chez des enfants atteints de dermatomyosite juvénile. L'hypothèse est que ces suppléments pourraient aider les muscles à utiliser l'énergie et à récupérer après l'effort.

Essai interventionnel Évaluer les effets de l'activité physique associée à la créatine et au coenzyme Q10, ou à des placebos, sur la fonction musculaire dans la dermatomyosite juvénile [NCT04286178] (Promoteur : The Hospital for Sick Children)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	15 (7 à 18 ans)	Canada	6 mois	Mars 2020 – Janvier 2022

Les essais dans la myosite à inclusions

Aucun traitement immunosuppresseur habituellement utilisé dans les myopathies inflammatoires n'est bénéfique dans la myosite à inclusions.

Le bimagrumab : les résultats de l'essai RESILIENT sont parus



Le bimagrumab (ou BYM338) est un anticorps dirigé contre le récepteur de la myostatine, une protéine sécrétée par le muscle et qui en inhibe la croissance. Le bimagrumab s'oppose à cet effet inhibiteur.

Il a été évalué dans la myosite à inclusions par un essai de phase II/III nommé RESILIENT, mené dans 10 pays dont la France et qui a inclus 251 participants.

▪ Parus en septembre 2019, les résultats de cet essai font état d'une bonne tolérance du bimagrumab au terme d'une année de traitement. Aux doses de 3 et de 10 mg/kg, le candidat médicament a entraîné une augmentation significative de la masse musculaire totale, alors même qu'elle a diminué chez les autres participants. Néanmoins, cet effet positif n'a pas été associé à une amélioration fonctionnelle des muscles des cuisses (quadriceps) et des mains. La fréquence des chutes et la déglutition ont évolué de façon similaire chez tous les participants, traités ou pas par bimagrumab.



- La distance parcourue au test de 6 minutes de marche, critère principal d'efficacité du bimagrumab dans cet essai, s'est avérée également décevante. Néanmoins, la pertinence de ce test pour évaluer un médicament dans la myosite à inclusions fait débat, comme en témoigne un éditorial paru dans la même revue que les résultats de l'essai RESILIENT.

Safety and efficacy of intravenous bimagrumab in inclusion body myositis (RESILIENT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial.

Hanna MG, Badrising UA, Benveniste O et al.
Lancet Neurol. 2019 Sep;18(9):834-844.

Endpoint choice for inclusion body myositis: a step too far?

Schmidt J.
Lancet Neurol. 2019 Sep;18(9):807-808.

La rapamycine : une publication attendue



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

- Mené en France avec le soutien de l'AFM-Téléthon, l'essai clinique RAPAMI a inclus 44 personnes atteintes d'une myosite à inclusions. Selon ses résultats préliminaires, la force du quadriceps a diminué de façon comparable chez les participants traités par rapamycine et chez ceux sous placebo après un an de traitement, mais d'autres paramètres auraient connu une évolution plus favorable.

Ainsi, la distance parcourue au test de 6 minutes de marche, la capacité respiratoire (CV) et le remplacement du muscle par du tissu graisseux au niveau du quadriceps se seraient stabilisés, voire améliorée pour la CV, chez les participants traités par la rapamycine. Dans le même temps, ces trois paramètres auraient continué à s'altérer chez ceux qui ont reçu le placebo. D'autres données sont encore en cours d'analyse en vue d'une publication.

Rapamycin vs. placebo for the treatment of inclusion body myositis: improvement of the 6 min walking distance, a functional scale, the FVC and muscle quantitative MRI [abstract].

Benveniste O, Hogrel J, Annoussamy M et al.
Arthritis Rheumatol 2017 (Octobre).

Rapamycin for inclusion body myositis: targeting non-inflammatory mechanisms.

Lilleker JB, Bukhari M, Chinoy H.
Rheumatology (Oxford). 2019 Mar 1;58(3):375-376.

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 principe actif et ceux du placebo.

Essai RAPAMI de phase II				
Évaluer les effets de la rapamycine versus placebo sur la myosite à inclusions [NCT02481453] (Promoteur : INSERM)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai terminé, analyse des données en cours	44 (45 à 85 ans)	France	1 an	Juillet 2015 – Avril 2018


WEB www.afm-telethon.fr/essai-rapami-3920

- Dans l'attente d'une publication des résultats définitifs de l'essai RAPAMI, les personnes atteintes de myosite à inclusions actuellement traitées par




rapamycine font l'objet d'une étude observationnelle. Menée par une équipe de l'Institut de Myologie à Paris (Pr Olivier Benveniste), cette étude nommée RAPACOVID a pour objectif d'évaluer si la rapamycine a un effet protecteur vis-à-vis de la Covid-19.

La pioglitazone

 Utilisée dans certains pays pour traiter le diabète, la **pioglitazone** améliore le métabolisme énergétique des cellules musculaires, mais aussi la fonction mitochondriale, laquelle serait altérée dans la myosite à inclusions.

Essai de phase I				
Évaluer les effets de la pioglitazone sur la myosite à inclusions [NCT03440034] (Promoteur : Johns Hopkins University)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, essai en cours	15 (50 ans et plus.)	États-Unis	1 an	Mai 2018 – Décembre 2020

La thérapie cellulaire

 En développement dans différentes maladies neuromusculaires, la thérapie cellulaire consiste à greffer des cellules pour réparer ou régénérer un organe ou un tissu endommagé. Ces cellules thérapeutiques sont le plus souvent obtenues à partir de cellules souches, prélevées sur la personne malade ou sur un donneur.


- Le Pr Benveniste (Pitié-Salpêtrière, Paris) a obtenu en 2018 l'accord du ministère de la santé pour mener un essai clinique de thérapie cellulaire (phase I) chez des personnes atteintes de myosite à inclusions, dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC).
- Cet essai multicentrique en ouvert va évaluer la tolérance et, dans une moindre mesure, l'efficacité de trois doses croissantes de cellules souches issues d'un extrait du tissu graisseux de la personne malade elle-même (la fraction vasculaire stromale) et injectées dans un muscle de l'avant-bras non dominant (gauche pour un droitier).

Projets retenus au Programme hospitalier de recherche clinique national (PHRC-N) en 2018.

Ministère des solidarités et de la santé

L'arimoclomol

La survenue d'une myosite à inclusions pourrait impliquer une sous-expression des protéines dites « de choc thermique » qui protègent les cellules des effets du stress.

 L'**arimoclomol** augmente l'expression des protéines de choc thermique, renforçant ainsi la réponse cellulaire au stress. Il pourrait favoriser l'élimination par la cellule des agrégats de protéines. L'arimoclomol a le statut de médicament orphelin aux États-Unis et en Europe pour la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Des essais cliniques en cours l'évaluent dans la SLA et dans deux pathologies lysosomales (maladies de Gaucher et de Niemann-Pick).

*Au cours d'un essai clinique de **phase I** un médicament dont l'intérêt thérapeutique a été montré sur des modèles animaux et/ou cellulaires (essais précliniques) est administré pour la première fois à un petit groupe de volontaires sains, plus rarement à des malades, afin d'évaluer leur tolérance à la substance en fonction de la dose (Comment le futur traitement est-il absorbé et éliminé ? Comment se fait sa répartition dans les organes ? Est-il toxique et à quelles doses ? Existe-t-il des effets secondaires ?).*

➤➤ [Essais cliniques et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

La sclérose latérale

amyotrophique (SLA), aussi appelée *maladie de Charcot*, est une maladie rare due à une *dégénérescence progressive des cellules nerveuses qui commandent les mouvements (motoneurons centraux et périphériques)*. Elle entraîne une *faiblesse puis une paralysie des muscles des membres supérieurs et inférieurs, des muscles respiratoires, de la déglutition et de l'élocution*. La SLA commence souvent à se manifester entre 50 et 70 ans. Elle évolue de façon plus ou moins rapide selon les personnes. Dans 5 à 10% des cas, la SLA a un caractère familial, héréditaire.

Les **maladies lysosomales** sont des maladies liées à un défaut de fonctionnement des lysosomes de la cellule. Le rôle des lysosomes est de digérer des matériaux issus du fonctionnement cellulaire et de les transformer en petites molécules, qui sont soit évacuées et éliminées comme déchets, soit recyclées et réutilisées par la cellule. On dénombre environ une cinquantaine de maladies lysosomales atteignant les enfants et les adultes



Au cours d'un **essai clinique de phase II**, un médicament, dont il a été montré au préalable qu'il était bien toléré (au cours d'un **essai de phase I**) est administré à un groupe de malades dans le but de déterminer l'efficacité thérapeutique, les doses optimales et la sécurité du traitement (Quel est le mode d'administration et la dose maximale tolérée ?).

➤➤ [Essais cliniques et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Au cours d'un **essai clinique de phase III**, un médicament, pour lequel on a déterminé lors d'essais antérieurs l'innocuité et le dosage optimum (essais de phase I et II), est administré à un grand groupe de malades, sur une longue durée, dans le but d'évaluer son efficacité thérapeutique en la comparant à celle d'un traitement de référence ou un placebo. Il permet aussi de mettre en évidence les interactions indésirables et les effets secondaires du traitement à moyen terme. Au terme de cet essai, le médicament peut obtenir une autorisation de mise sur le marché.

➤➤ [Essais cliniques et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

- Des travaux de recherche précliniques ont montré que l'arimoclomol réduit les marqueurs de la myosite à inclusions et améliore la fonction musculaire. Un essai clinique de phase II/III randomisé en double aveugle contre placebo (NCT00769860), mené chez 24 personnes atteintes de myosite à inclusions, a montré les bonnes tolérances et sécurité d'utilisation de l'arimoclomol à la dose de 300 mg/jour, mais sans preuve significative d'efficacité.

Targeting protein homeostasis in sporadic inclusion body myositis

Ahmed M, Machado PM, Miller A et al.

Sci Transl Med. 2016 Mar 23; 8(331): 331ra41.

- Un nouvel essai clinique de phase II et son extension (phase III) sont en cours pour évaluer les effets d'une dose plus élevée d'arimoclomol (1 200 mg) dans la myosite à inclusions. Selon un poster présenté lors du 24^e congrès annuel de la *World Muscle society* (WMS), le recrutement des 152 participants est clos depuis avril 2019. Fin 2019, une dizaine de participants avaient terminé les 20 mois de traitement et débuté la phase d'extension en ouvert. De premiers résultats sont attendus au premier semestre 2021.

Phase 2/3 study of arimoclomol in sporadic inclusion body myositis: study design - IBM4809 (NCT: 02753530)

Machado P.M, Barohn R.J, McDermott M et al.

Poster 24th WMS Congress; Oct 2019 (P0.2).

Essai IBM4809 de phase II				
Évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité de l'arimoclomol contre placebo sur la myosite à inclusions [NCT02753530] (Promoteur : Orphazyme)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, essai en cours	152 (plus de 45 ans)	États-Unis, Royaume-Uni	20 mois	Août 2017 – Février 2021

Essai de phase III				
Extension en ouvert de l'essai IBM4809 dans la myosite à inclusions, pour évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité de l'arimoclomol en traitement précoce versus retardé [NCT04049097] (Promoteur : Orphazyme)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement sur invitation	150 (plus de 45 ans)	États-Unis, Royaume-Uni	20 mois	Mai 2019 – Mai 2022



Les essais dans la myopathie nécrosante auto-immune

Le zilucoplan

La majorité des personnes atteintes de myopathie nécrosante auto-immune produisent des auto-anticorps spécifiques (anti-HMGCR ou anti-SRP). Ces auto-anticorps provoquent les lésions musculaires caractéristiques de la maladie en activant la voie du complément, un médiateur de la réponse immunitaire.



Médicament en développement, le **zilucoplan** (ou RA101495) se lie à une fraction du complément, avec l'objectif de bloquer son activation.

Il s'auto-administre, par voie sous-cutanée, une fois par jour. Le zilucoplan a reçu des autorités américaines en septembre 2019 le statut de médicament orphelin pour le traitement d'une autre maladie auto-immune, la myasthénie.

▪ La France participe à un essai clinique de phase II du zilucoplan dans la myopathie nécrosante auto-immune.

Essai de phase II				
Évaluer la sécurité d'utilisation, la tolérance et l'efficacité du zilucoplan contre placebo dans la myopathie nécrosante auto-immune [NCT04025632] (Promoteur : Ra Pharmaceuticals)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	24 (plus de 45 ans)	France, États-Unis, Royaume-Uni	12 semaines	Déc. 2019 – Nov. 2022

WEB <https://www.afm-teleton.fr/myopathie-necrosante-auto-immune-zilucoplan-139939>

Le rituximab

Le traitement initial d'une myopathie nécrosante auto-immune (MNAI) repose sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs. Ses effets sont très variables d'une personne à l'autre.



Lorsque la maladie reste active, le **rituximab** (Mabthera® pour sa forme sous-cutanée) pourrait représenter une solution thérapeutique. Cet anticorps monoclonal se lie de façon spécifique à la protéine CD20, laquelle n'est présente qu'à la surface des lymphocytes B, les cellules à l'origine de la sécrétion des auto-anticorps.

Une nouvelle série de 3 cas, publié fin 2019, rapporte l'efficacité du rituximab dans une forme réfractaire de myopathie nécrosante auto-immune, avec rémission de la myosite et normalisation du taux d'auto-anticorps.

[Statin-induced anti-HMGCR antibody-related immune-mediated necrotising myositis achieving complete remission with rituximab.](#)

Zhang W, Prince HM, Reardon K.

BMJ Case Rep. 2019 Dec 1;12(11):e232406.

Un médicament orphelin est un médicament développé pour le traitement d'une maladie dite orpheline, c'est-à-dire une maladie rare.

Cette désignation s'applique à des candidats-médicaments (qui n'ont pas encore fait leur preuve d'efficacité) dans le but d'inciter les entreprises pharmaceutiques à développer et à commercialiser des médicaments à destination des patients atteints de maladies rares et laissées pour compte grâce à des mesures économiques et méthodologiques facilitant les différentes étapes du développement d'un médicament.

WEB [> www.eurordis.org/fr >](http://www.eurordis.org/fr)
[Médicaments orphelins](#)



Les essais dans les myosites réfractaires

Les traitements habituels ne permettent pas toujours d'améliorer les manifestations de la myosite ou sont insuffisants. Les médecins parlent alors de forme « réfractaire ».

L'ustékinumab

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

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



Développé par *Janssen Pharmaceutical*, l'**ustékinumab** (Stelara®) est un anticorps monoclonal qui se lie aux interleukines 12 et 23. Ce médicament est prescrit notamment dans des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn, recto-colite hémorragique), le rhumatisme psoriasique et le psoriasis en plaques.

▪ Un essai clinique, mené par une trentaine de centres investigateurs au Japon, évalue l'ustékinumab dans la dermatomyosite et la polymyosite réfractaires.

Essai de phase III				
Évaluer l'efficacité de l'ustékinumab, versus placebo dans la polymyosite et la dermatomyosite actives réfractaires à au moins un traitement standard (corticoïdes et/ou immunomodulateurs) [NCT03981744] (Promoteur : <i>Janssen Pharmaceutical</i>)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	50 (18 à 75 ans)	Japon	24 semaines	Juillet 2019 - Nov. 2022

Le KZR-616

Les protéasomes sont des groupes d'enzymes, des protéases, capables de fragmenter les protéines mal repliées ou dénaturées.

L'immunoprotéasome est un protéasome spécifique des cellules immunitaires qui joue un rôle important dans la régulation de leurs fonctions.



Le **KZR-616** est un inhibiteur sélectif de l'immunoprotéasome. Développé par *Kezar Life Sciences*, il fait l'objet d'essais cliniques dans différentes maladies auto-immunes, et notamment dans des myosites réfractaires.

Essai PRESIDIO de phase II				
Évaluer la sécurité d'utilisation, la tolérance, le devenir dans l'organisme et l'efficacité du KZR-616 contre placebo dans la dermatomyosite et la polymyosite actives [NCT04033926] (Promoteur : <i>Kezar Life Sciences</i>)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	24 (18 ans et plus)	Allemagne, États-Unis, République Tchèque,	9 mois	Janvier 2020 – Juin 2021



Les inhibiteurs des janus kinases

Les myosites en général, et la dermatomyosite en particulier, seraient des maladies de l'interféron (IFN) ou interféronopathies. Les interférons (IFN) sont des molécules produites par le système immunitaire qui participent à la défense de l'organisme contre les infections. Il en existe trois types appelés interférons I, II et III. L'interféron de type I (IFN1) est impliqué dans le développement d'une inflammation via l'activation de différentes voies de signalisation, dont certaines nécessitent l'action d'enzymes : les janus kinases (JAK).

Différents inhibiteurs de janus kinases ont été développés et sont déjà prescrits dans des maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde) ou inflammatoires (rectocolite hémorragique).

- Soutenue par l'AFM-Téléthon, l'équipe du Pr Benveniste (Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris) a apporté en 2018 la preuve de concept de l'efficacité d'un premier inhibiteur des janus kinases (le ruxolitinib) dans la dermatomyosite réfractaire.

JAK inhibitor improves type I interferon induced damage: proof of concept in dermatomyositis.

Ladislau L, Suarez-Calvet X, Toquet S et al.
Brain 2018 (Juin)

- D'autres publications ont suivi, rapportant l'efficacité de différents inhibiteurs des janus kinases (ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib) dans des formes réfractaires de polymyosite et de dermatomyosite, chez l'adulte comme chez l'enfant, et y compris en cas d'atteinte pulmonaire associée.

Dermatomyosite à anticorps anti-MDA5 sévère associée à un cancer et contrôlée par inhibiteur de JAK

Jalles C, Deroux A, Tardieu M et al.
Rev Med Interne. 2020 Mar 16;S0248-8663(20)30081-3.

Tofacitinib in amyopathic dermatomyositis-associated interstitial lung disease.

Chen Z, Wang X, Ye S.
N Engl J Med. 2019;381(3):291-293.

Treatment of anti-MDA5 autoantibody-positive juvenile dermatomyositis using tofacitinib

Sabbagh S, Almeida de Jesus A, Hwang S et al.
Brain. 2019 Nov; 142(11): e59.

Reply: Treatment of anti-MDA5 autoantibody-positive juvenile dermatomyositis using tofacitinib

Landon-Cardinal O, Benveniste O, Allenbach Y.
Brain. 2019 Nov 1;142(11):e6

Successful treatment with baricitinib in a patient with refractory cutaneous dermatomyositis.

Delvino P, Bartoletti A, Monti S et al.
Rheumatology (Oxford). 2020 Apr 30;kea184.



Le tofacitinib



Développé par Pfizer, le **tofacitinib** (Xeljanz®) fait l'objet d'un essai clinique aux États-Unis dans la dermatomyosite réfractaire, avec ou sans calcinose.

Essai STIR de phase I Évaluer l'effet du tofacitinib dans la dermatomyosite réfractaire aux traitements habituels [NCT03002649] (Promoteur : Johns Hopkins University)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, essai en cours	10 (18 ans et plus)	États-Unis	3 mois	Janvier 2017 – Juin 2020

Le baricitinib



Le **baricitinib** (Olumiant®) des laboratoires Lilly va faire l'objet d'un essai de phase II dans les myosites réfractaires.

Essai MYOJAK de phase IIa Évaluer l'efficacité du baricitinib administré de façon précoce ou après un délai de 12 semaines dans les myosites réfractaires [NCT04208464] (Promoteur : University of Manchester)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
En préparation	25 (18 ans et plus)	Royaume-Uni, Suède	8 mois	Juillet 2020 – Février 2022

Le baricitinib devrait également faire l'objet en France d'un essai clinique de phase III nommé BIRD, pour des personnes atteintes de dermatomyosite réfractaire, dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC). Porté par le Dr Yves Allenbach (Pitié-Salpêtrière, Paris), cet essai sera multicentrique, randomisé, en double aveugle contre placebo.

Projets retenus au Programme hospitalier de recherche clinique national (PHRC-N) en 2018.

Ministère des solidarités et de la santé

Le tocilizumab



Le **tocilizumab** (Roactemra®) est un immuno-modulateur déjà utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Il s'agit d'un anticorps monoclonal qui bloque les récepteurs de l'interleukine 6, laquelle est un médiateur pro-inflammatoire produit par de nombreuses cellules immunitaires.

Le tocilizumab est à l'essai en Amérique du nord dans des myosites réfractaires.

Dans un **essai en double aveugle**, ni les patients ni les médecins ne savent quelle alternative de traitement les patients prennent.

>> [Essais cliniques et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon



Essai de phase II Évaluer l'effet du tocilizumab, <i>versus</i> placebo, dans le traitement des dermatomyosites et polymyosites réfractaires [NCT02043548] (Promoteur : Université de Pittsburgh)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai terminé, analyse des données en cours	36 (18 ans et plus)	États-Unis	6 mois	Octobre 2014 – Juillet 2019

Le belimumab



Utilisé dans le traitement d'une autre maladie auto-immune (le lupus), le **belimumab** (Benlysta®) est un anticorps capable de neutraliser un activateur des lymphocytes B. De ce fait, il réduit la survie de ces lymphocytes et leur différenciation en cellules productrices d'anticorps.

- À New-York, un centre investigateur évalue le belimumab en traitement d'entretien dans les myosites réfractaires.

Essai BIM de phase II/III Évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité du belimumab, <i>versus</i> placebo, en plus du traitement habituel dans les myosites réfractaires [NCT02347891] (Promoteur : Northwell Health)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, essai en cours	60 (18 ans et plus)	États-Unis	15 mois	Janvier 2015 – Décembre 2020

L'aprémilast



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

- Un essai en ouvert évalue son efficacité sur les lésions cutanées de dermatomyosite résistantes aux traitements habituels.

Essai de phase II Évaluer la sécurité d'utilisation, la toxicité et l'efficacité de l'aprémilast sur les signes cutanés de la dermatomyosite réfractaire [NCT03529955] (Promoteur : Tulane University)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	10 (18 à 75 ans)	États-Unis	6 mois	Juin 2018 – Juin 2019



L'abatacept



Médicament immunosuppresseur, l'**abatacept** (Orencia®) cible les lymphocytes T : il module de façon sélective un signal nécessaire à leur activation complète. Entre 2011 et 2013, l'abatacept a fait l'objet d'une étude pilote en République Tchèque et en Suède chez 19 personnes atteintes de dermatomyosite ou de polymyosite réfractaire, avec des résultats encourageants.

- Deux essais cliniques sont en cours avec l'abatacept dans des myosites réfractaires.

Au cours d'un **essai clinique de phase III**, un médicament, pour lequel on a déterminé lors d'essais antérieurs l'innocuité et le dosage optimum (essais de phase I et II), est administré à un grand groupe de malades, sur une longue durée, dans le but d'évaluer son efficacité thérapeutique en la comparant à celle d'un traitement de référence ou un placebo. Il permet aussi de mettre en évidence les interactions indésirables et les effets secondaires du traitement à moyen terme. Au terme de cet essai, le médicament peut obtenir une autorisation de mise sur le marché.

➤ [Essais cliniques et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Un **médicament orphelin** est un médicament développé pour le traitement d'une maladie dite orpheline, c'est-à-dire une maladie rare.

Cette désignation s'applique à des candidats-médicaments (qui n'ont pas encore fait leur preuve d'efficacité) dans le but d'inciter les entreprises pharmaceutiques à développer et à commercialiser des médicaments à destination des patients atteints de maladies rares et laissées pour compte grâce à des mesures économiques et méthodologiques facilitant les différentes étapes du développement d'un médicament.

[WEB www.eurordis.org/fr](http://www.eurordis.org/fr) > Médicaments orphelins

Essai de phase III				
Évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité de l'abatacept, en sous-cutané sur l'activité des myopathies inflammatoires réfractaires [NCT02971683] (Promoteur : Bristol-Myers Squibb)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début – Fin
Recrutement en cours	150 (18 ans et plus)	Europe (dont la France) Amérique du nord, Australie, Japon, République de Corée	1 an	Mars 2017 - Juin 2021

Essai de phase IV				
Évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité de l'abatacept, en sous-cutané sur l'activité de la dermatomyosite juvénile réfractaire [NCT02594735] (Promoteur : George Washington University)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début – Fin
Recrutement en cours	10 (7 ans et plus)	États-Unis	6 mois	Novembre 2015 - Octobre 2020

Le lenabasum



En se fixant sur les récepteurs aux cannabinoïdes de type 2 (CB2) exprimés sur les cellules immunitaires, le **lenabasum** (ou JBT-101 ou anabasum) pourrait avoir un effet immunomodulateur c'est-à-dire interrompre les processus inflammatoires sans entraîner d'immunodépression.

Les autorités de santé européennes lui ont accordé le statut de médicament orphelin pour la mucoviscidose (2016), la sclérodémie (2017) et la dermatomyosite (2018).

- Un essai clinique de phase évalue le lenabasum dans la dermatomyosite réfractaire. Ses résultats préliminaires encourageants (bonne tolérance, amélioration des lésions, des douleurs, des démangeaisons...) ont été



présentés lors du congrès annuel du Collège américain de rhumatologie, en novembre 2019.

Corbus Pharmaceuticals updates data from lenabasum open-label extension studies in systemic sclerosis and dermatomyositis at 2019 ACR annual meeting

Corbus Pharmaceuticals

Communiqué de presse du 11 novembre 2019

Essai de phase II Évaluer la sécurité d'utilisation, la tolérance et l'efficacité du lenabasum versus placebo chez des adultes atteints de dermatomyosite réfractaire [NCT02466243] (Promoteur : Corbus Pharmaceuticals)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, essai en cours	22 (18 à 70 ans)	États-Unis	2 ans	Juin 2015 – Juillet 2023

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.

- Un essai international randomisé en double aveugle contre placebo a débuté fin 2018 pour évaluer le lenabasum sur une plus large population de personnes atteintes de dermatomyosite active en dépit d'un traitement immunosuppresseur (dermatomyosite réfractaire).

Essai DETERMINE de phase III Évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité du lenabasum versus placebo chez des adultes atteints de dermatomyosite réfractaire [NCT03813160] (Promoteur : Corbus Pharmaceuticals)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	150 (18 ans et plus)	Canada, États-Unis, Europe (pas en France), Japon, République de Corée	1 an	Décembre 2018 – Décembre 2021



Les essais dans les myosites avec atteinte pulmonaire

Une myosite peut entraîner une inflammation des poumons, nommée « pneumopathie interstitielle ».

Comparer les traitements recommandés en Europe et aux États-Unis

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

- Le traitement de ce syndrome peut faire appel à différents médicaments immunosuppresseurs. En Europe, les médecins utilisent le cyclophosphamide (Endoxan[®]) puis l'azathioprine (Imurel[®]). Aux États-Unis, le traitement fait appel au tacrolimus (Prograf[®]...).
- Aucune de ces deux stratégies thérapeutiques n'a fait l'objet d'une étude prospective, et il n'existe pas de comparaison claire de leur efficacité ou de leur tolérance à court comme à long terme. C'est tout l'enjeu d'un essai clinique multicentrique de phase III (nommé « CATR-PAT ») qui va se dérouler en France.

Essai CATR-PAT de phase III				
Comparer les effets du cyclophosphamide associé à l'azathioprine, <i>versus</i> le tacrolimus, dans la pneumopathie interstitielle du syndrome des antisynthétases [NCT03770663]				
(Promoteur : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
En préparation	76 (18 ans et plus)	France	1 an	Mars 2020 – Janvier 2022

L'abatcept



Déjà indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite liée au psoriasis, l'**abatcept** (Orencia[®]) module de façon sélective un signal nécessaire à l'activation complète de lymphocytes T.

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 secrètent pas d'anticorps

Essai ATtackMy-ILD de phase II				
Évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité de l'abatcept en sous-cutané, <i>versus</i> placebo, sur la pneumopathie interstitielle dans le syndrome des antisynthétases [NCT03215927]				
(Promoteur : University of Pittsburgh)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	20 (18 ans et plus)	États-Unis	6 mois	Juin 2017 - Mai 2021



Le rituximab



Médicament immunosuppresseur, le rituximab est un anticorps monoclonal à visée thérapeutique qui entraîne une déplétion des lymphocytes B.

Il est déjà utilisé dans le traitement de certains cancers et de la polyarthrite rhumatoïde, une autre maladie auto-immune.

Essai RECITAL de phase II/III				
Évaluer les effets du rituximab, versus le cyclophosphamide, sur la fonction respiratoire de personnes atteintes d'une maladie inflammatoire (dont les myosites) avec pneumopathie interstitielle [NCT01862926] (Promoteur : Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	116 (18 à 80 ans)	Royaume-Uni	1 an	Nov.2014 – Février 2021

Plusieurs centres experts français, dont le Centre de référence des maladies rares neuromusculaires de la Pitié-Salpêtrière (Paris), ont mené une étude observationnelle rétrospective (2003-2016) sur 62 patients traités par cyclophosphamide ou rituximab pour une pneumopathie interstitielle liée au syndrome des antisynthétases.

Parus en mars 2020, les résultats de cette étude montrent une équivalence des deux médicaments à six mois en termes de survie sans progression de la maladie pulmonaire, mais une supériorité du rituximab à long terme (2 ans) sur ce même critère.

Rituximab and Cyclophosphamide in anti-synthetase syndrome (ASyS)-related ILD: an observational retrospective study.

Langlois V, Gillibert A, Uzunhan Y et al. *J Rheumatol.* 2020;jrheum.190505.

La pirfenidone



Développé par Beijing continental Pharma, la **pirfenidone** (Esbriet®) est un immunosuppresseur aux propriétés anti-fibrose et anti-inflammation. Il est déjà utilisé dans la fibrose pulmonaire idiopathique, une autre maladie rare.

Essai de phase III				
Évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation de la pirfenidone, versus un placebo, dans la dermatomyosite avec pneumopathie interstitielle [NCT03857854] (Promoteur : Beijing continental Pharma)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	152 (18 à 65 ans)	Chine	1 an	Juin 2018 – Mai 2021

Un essai de **phase II/III** permet de tester l'efficacité d'un traitement potentiel et son dosage en une seule étape : les phases II (dose et mode d'administration) et III (efficacité) de l'essai clinique sont regroupées en une seule. Au terme de l'essai, si les résultats sont positifs, une autorisation de mise sur le marché (AMM) peut être donnée.

➤➤ [Essais cliniques et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Au cours d'un **essai clinique de phase III**, un médicament, pour lequel on a déterminé lors d'essais antérieurs l'innocuité et le dosage optimum (essais de phase I et II), est administré à un grand groupe de malades, sur une longue durée, dans le but d'évaluer son efficacité thérapeutique en la comparant à celle d'un traitement de référence ou un placebo. Il permet aussi de mettre en évidence les interactions indésirables et les effets secondaires du traitement à moyen terme. Au terme de cet essai, le médicament peut obtenir une autorisation de mise sur le marché.

➤➤ [Essais cliniques et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.



Le basiliximab

Immunosuppresseur, le **basiliximab** (Simulect®) est utilisé après une greffe de rein pour réduire le risque de rejet. Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre un récepteur situé à la surface des lymphocytes T, bloquant leur multiplication.

Essai de phase II Évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation du basiliximab dans la dermatomyosite sans signe musculaire avec pneumopathie interstitielle [NCT03192657] (Promoteur : Renji Hospital)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
En préparation	100 (18 à 65 ans)	Chine	1 an	Juillet 2017 – Juin 2020

Le tacrolimus



Comme le basiliximab, le **tacrolimus** (Prograf® notamment) est un immunosuppresseur utilisé en prévention du rejet d'une greffe d'organe. Il inhibe l'activation et la prolifération des lymphocytes T.

Dans la dermatomyosite, l'atteinte éventuelle des poumons est souvent plus grave et progresse plus rapidement chez les personnes qui produisent des auto-anticorps anti-MDA5.

- Une équipe de médecins japonais a mené, une étude pour évaluer l'efficacité de l'ajout du tacrolimus au traitement habituel chez 29 adultes atteints de dermatomyosite avec pneumopathie interstitielle et auto-anticorps anti-MDA5.

Tous ont été traités de façon précoce par corticoïdes à fortes doses, cyclophosphamide (un autre immunosuppresseur) et tacrolimus, auxquels se sont ajoutés des échanges plasmatiques si nécessaire. Leur survie à six mois a atteint 89% et à un an, 85%, soit une fois et demi celle d'un groupe de 15 personnes atteintes de dermatomyosite avec pneumopathie interstitielle et auto-anticorps anti-MDA5 traitées par le passé (entre 2001 et 2008) sans tacrolimus.

[A multicenter prospective study of the efficacy and safety of combined immunosuppressive therapy with high-dose glucocorticoid, tacrolimus, and cyclophosphamide in interstitial lung diseases accompanied by anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis.](#)

Tsuji H, Nakashima R, Hosono Y et al.
Arthritis Rheumatol. 2019 September

- Ce résultat conforte celui d'un essai clinique du tacrolimus mené au Japon. Terminé en 2011, ses résultats ne sont parus qu'en septembre 2019. Il a inclus 18 personnes atteintes de dermatomyosite et 7 de polymyosite, présentant une pneumopathie interstitielle. Traitées par tacrolimus associé à des corticoïdes, leur survie à un an a atteint 88%. Les autorités de santé japonaises se sont basées sur cette étude pour approuver le tacrolimus dans l'indication pneumopathie interstitielle associée à la dermatomyosite ou à la polymyosite.



Impact of adding tacrolimus to initial treatment of interstitial pneumonitis in polymyositis/dermatomyositis: a single-arm clinical trial.

Takada K, Katada Y, Ito S *et al.*


Rheumatology (Oxford). 2019 September


- Au Japon, un large essai de phase II a évalué le tacrolimus dans la dermatomyosite et la polymyosite avec atteinte pulmonaire.

Essai de phase II				
Évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation du tacrolimus par voie orale dans la dermatomyosite et la polymyosite associées à une pneumopathie interstitielle [NCT02159651] (Promoteur : Astellas Pharma)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai terminé ; analyse des données en cours	179 (tous âges)	Japon	3 ans	Avril 2014 – Décembre 2020

Lutter contre les conséquences des corticoïdes sur l'os

Une corticothérapie prolongée peut entraîner une fragilité osseuse (ostéoporose) avec un risque accru de fractures.

 Le **dénosumab** est un anticorps monoclonal qui diminue la résorption osseuse. Il est utilisé dans la prise en charge de l'ostéoporose.

 L'**acide zolédronique** inhibe également la résorption des os. Il appartient à la famille des biphosphonates, des médicaments prescrits dans l'ostéoporose.

Essai de phase III				
Évaluer l'efficacité du dénosumab <i>versus</i> l'acide zolédronique sur la réduction de la densité minérale osseuse dans les myosites [NCT04034199] (Promoteur : Kwong Wah Hospital)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
En préparation	40 (18 ans et plus)	Chine (Hong-Kong)	1 an	Août 2019 – Mars 2021



L'exercice physique et la stimulation musculaire

Plusieurs études ont déjà démontré l'effet positif de l'exercice dans les myosites.

- Un essai clinique sur l'activité physique est en cours en Suède.

Essai d'entraînement physique à haute intensité Évaluer les effets de l'entraînement physique à haute intensité <i>versus</i> un entraînement standard, dans la dermatomyosite et la polymyosite [NCT03324152] (Promoteur : Karolinska University Hospital)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début – Fin
Recrutement en cours	30 (18 à 70 ans)	Suède	3 mois	Oct. 2017 – Déc 2021

- Une équipe brésilienne mène deux essais cliniques, l'un sur l'activité physique et l'autre pour évaluer la stimulation électrique des muscles dans les myosites idiopathiques.

Essai d'entraînement physique Évaluer l'impact d'un programme d'activité physique de 12 semaines dans les myopathies inflammatoires [NCT03092167] (Promoteur : Université de Sao Paulo)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début – Fin
Recrutement en cours	40 (18 ans et plus)	Brésil	3 mois	Janvier 2017 – Janvier 2022

Essai de stimulation électrique périphérique Évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité de sessions de stimulation électrique des muscles des cuisses dans les myopathies inflammatoires [NCT03751644] (Promoteur : Université de Sao Paulo)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	40 (18 à 80 ans)	Brésil	8 semaines	Novembre 2018 – Novembre 2023

- En Suisse, un essai clinique évalue l'association de séances avec un(e) kinésithérapeute et d'un programme d'exercices physiques réalisé à domicile à l'aide d'une tablette interactive.



Exercice à domicile et séances de kinésithérapie Évaluer la faisabilité d'une approche combinée dans les myosites [NCT03713151] (Promoteur : <i>Université de Zurich</i>)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	30 (18 ans et plus)	Suisse	6 mois	Février 2019 - Décembre 2019

Deux nouveaux examens à l'essai

La myographie d'impédance électrique

Non invasive, la myographie d'impédance électrique (MIE) utilise une sonde, comparable à une sonde d'échographie, pour mesurer l'impédance du tissu musculaire c'est-à-dire sa « résistance » au passage d'un courant de très faible intensité délivré par des électrodes de surface. Cette résistance dépend de la composition du muscle (proportion d'eau, de graisse...). La myographie d'impédance électrique est également à l'étude dans une autre maladie neuromusculaire : la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSH).

- Une étude menée aux États-Unis a évalué cet examen chez 14 personnes atteintes de myosite à inclusions, comparées à 12 personnes indemnes de cette maladie. Elle a montré que les résultats de la myographie d'impédance électrique sont significativement différents en cas de myosite à inclusions et qu'ils sont corrélés à ceux d'examen fonctionnels comme le test de 6 minutes de marche.

Electrical impedance myography as a biomarker of inclusion body myositis: A cross-sectional study.

Roy B, Rutkove SB, Nowak RJ.

Clin Neurophysiol. 2020;131(2):368-371.

- Deux essais cliniques en cours outre-Atlantique évaluent l'intérêt de la myographie d'impédance électrique dans les myosites.

L'échographie est une technique d'imagerie médicale, basée sur l'utilisation des ultrasons, qui permet d'étudier les organes (dont le cœur), les vaisseaux (artères et veines) et les ligaments. Au cours d'une grossesse, elle permet de suivre le développement du fœtus et de dépister des anomalies ou de déterminer le sexe de l'enfant.

Myographie d'impédance électrique Etablir des paramètres d'impédance musculaire comme biomarqueurs potentiels de la myosite à inclusions [NCT03633318] (Promoteur : <i>Yale University</i>)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai terminé, analyse des données en cours	31 (46 ans et plus)	États-Unis	2 ans	Juin 2018 – Juin 2019



Myographie d'impédance électrique Établir des paramètres d'impédance musculaire dans les myosites et leur corrélation avec la sévérité de la maladie [NCT03918356] (Promoteur : Yale University)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	60 (18 à 80 ans)	États-Unis	2 ans	Juin 2019 – Juin 2021

L'élastographie

Technique d'imagerie médicale, l'élastographie permet de mesurer l'élasticité d'un tissu biologique lors d'une échographie ou d'une imagerie par résonance magnétique (IRM). Elle est utilisée notamment pour le diagnostic et le suivi de la fibrose du foie.

- Une étude en cours évalue l'intérêt de cet examen non invasif et indolore pour le suivi des personnes atteintes de myosites.

Élastographie comme outil de suivi dans les myopathies inflammatoires Évaluer les performances de l'élastographie ultrasonore dans le temps et la corrélation de ses résultats avec les paramètres cliniques et paracliniques [NCT03897803] (Promoteur : Benha University)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	120 (2 ans et plus)	Égypte	6 mois	Avril 2019 – Juin 2020



Des études observationnelles

Une étude observationnelle permet de mieux connaître une maladie, d'identifier de meilleurs outils de diagnostic ou de suivi, de suivre son évolution à plus ou moins long terme...

Étude MYOPROSP				
Réaliser un suivi prospectif clinique, biologique, histologique et d'imagerie de personnes atteintes de myosite idiopathique récente (moins de 2 ans) [NCT02468895] (Promoteur : Université de Manchester)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	300 (tout âge)	Royaume-Uni	5 ans	Octobre 2016 – Janvier 2021

▪ Différents paramètres (génétiques, environnementaux...) pourraient favoriser le dérèglement du système immunitaire qui caractérise les myosites. Des études en cours s'attachent à identifier ces facteurs favorisant.

Étude des facteurs de risques environnementaux				
Rechercher d'éventuels facteurs de risque des myosites liés à l'environnement chez les militaires [NCT01734369] (Promoteur : National Institute of Environmental Health Sciences)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	300 (18 à 90 ans)	États-Unis		Mars 2014 – Mars 2021

Étude IBM RNA-seq				
Comparer le profil moléculaire (expression des gènes) au début et au stade avancé de myosite à inclusions <i>versus</i> des personnes contrôles [NCT03299335] (Promoteur : CHU de Nice)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	15 (18 ans et plus)	France	1 an	Février 2018 - Février 2019

Étude UKMYONET				
Identifier les gènes associés à la survenue et aux caractéristiques cliniques de la dermatomyosite, de la polymyosite et de la myosite à inclusions [NCT01171573] (Promoteur : Salford Royal NHS Foundation Trust)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	1 000 (18 à 70 ans)	Royaume-Uni	20 ans	Janvier 2001 – Janvier 2020



- En France, un essai en préparation visera à mieux comprendre pourquoi, dans la dermatomyosite, la capacité à l'exercice est souvent réduite (sensation de manquer de force, faible endurance à l'effort...)

Capacité d'exercice dans la dermatomyosite Évaluer la consommation d'oxygène des fibres musculaires dans la dermatomyosite [NCT03293615] (Promoteur : CHU de Strasbourg)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début – Fin
En préparation	45 (18 ans et plus)	France		Janvier 2019– Janvier 2025

- Une équipe de recherche brésilienne n'a pas retrouvé de différence entre la capacité aérobie (endurance) d'un groupe de 13 femmes atteintes de dermatomyosite et celle d'un groupe de 17 femmes indemnes de cette maladie.

The aerobic capacity in patients with antisynthetase syndrome and dermatomyositis.

Dos Santos AM, Missé RG, Borges IBP et al.
 Adv Rheumatol. 2019;60(1):3.

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.

Les études de **corrélations anticorps/phénotype** recherchent l'existence de liens entre les auto-anticorps présents dans le sang et les caractéristiques s'exprimant de façon apparente c'est-à-dire le phénotype (taille, couleur et forme des yeux, couleur des cheveux, manifestation d'une maladie...).

On peut ainsi identifier une relation plus ou moins étroite entre la présence d'un certain anticorps et les manifestations d'une maladie auto-immune.

Des bases de données

Le développement d'une base de données de patients permet de recenser les personnes atteintes d'une même maladie, de préciser l'histoire naturelle de celle-ci, d'établir des corrélations auto-anticorps - phénotype et de faciliter le recrutement de patients dans les essais cliniques.

En France

Crée en 2013, une base de données française collecte des données et des prélèvements biologiques (sang et/ou muscle) de personnes atteintes de myosites. Ces données permettent la réalisation de travaux de recherche scientifiques.

Base de données dans les myosites Réaliser le suivi des patients atteints de myosites à des fins de recherche (soutenue par l'AFM-Téléthon)		
Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	France	Octobre 2013
En avril 2020 : 1400 patients sont inclus dans cette base de données.		



À l'international

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

Base de données EuroMyositis Mieux connaître l'évolution et le pronostic des myosites (soutenue par l'AFM-Téléthon)		
Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	France, Europe, Asie, Amérique	2010
En avril 2017 : 3067 patients étaient inclus dans ce registre		

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

Base de données IBMR Mieux connaître les manifestations, l'impact et l'évolution de la myosite à inclusions (Promoteur : Yale University)		
Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	Monde	2012
Près de 1 000 patients seraient inclus dans cette base de données en 2020		

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



Des avancées dans la compréhension des myosites

Des maladies des interférons

Les interférons (IFN) sont des molécules produites par le système immunitaire et qui participent à la défense de l'organisme contre les infections. Il en existe trois types appelés interféron I, II et III.

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.

- Plusieurs études ont retrouvé une augmentation du niveau d'expression des gènes stimulés par les interférons (*IFN stimulated genes* ou *ISG*) dans les myosites. Ce phénomène nommé « signature interféron » est corrélé avec l'activité de la myopathie inflammatoire. Les gènes activés sont différents selon la myosite.

Interferon-signature in idiopathic inflammatory myopathies.

Gallay L, Mouchiroud G, Chazaud B.
Curr Opin Rheumatol. 2019 Aug 28.

Identification of distinctive interferon gene signatures in different types of myositis.

Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Derfoul A et al.
Neurology. 2019 Aug 21

- Les résultats d'une équipe de chercheurs français confortent le rôle important de l'interféron alpha (un sous-type d'IFN I) dans les myosites juvéniles (dermatomyosite juvénile, myosite de chevauchement). L'expression des gènes stimulés par l'IFN alpha et le taux dans le sang d'IFN alpha sont très élevés au moment où la maladie survient. Ils diminuent lorsque la maladie devient moins active grâce au traitement.

L'analyse des taux d'interférons et des gènes qu'ils activent devrait permettre *in fine* de mieux comprendre les mécanismes pathologiques des myopathies inflammatoires, mais aussi d'en améliorer le diagnostic et le suivi sous traitement. Ces avancées ouvrent également la voie à des traitements plus efficaces car ciblés sur l'interféron en cause, par exemple des inhibiteurs des janus kinases (JAK) ou des inhibiteurs de *TANK-binding kinase 1* (TBK-1) qui agissent sur l'interféron de type I et ont déjà été testés dans la dermatomyosite réfractaire.

Anti-MDA5 juvenile idiopathic inflammatory myopathy: a specific subgroup defined by differentially enhanced interferon- α signalling.

Melki I, Devilliers H, Gitiaux C et al.
Rheumatology (Oxford). 2019 Nov 22;kez525.

Inhibition of IFN α secretion in cells from patients with juvenile dermatomyositis under TBK1 inhibitor treatment revealed by single-molecular assay technology.

Gitiaux C, Bondet V, Bekaddour N et al.
Rheumatology (Oxford). 2020 May 1;59(5):1171-1174.

Circulating Interferon- α Measured With a Highly Sensitive Assay as a Biomarker for Juvenile Inflammatory Myositis Activity: Comment on the Article by Mathian et al.

Melki I, Devilliers H, Gitiaux C, et al.
Arthritis Rheumatol. 2020;72 (1):195-197

L'origine auto-immune de la myosite à inclusions confortée

La myosite à inclusions associe une attaque des cellules musculaires par des cellules immunitaires et une dégénérescence (vieillesse prématuré) de ces mêmes cellules musculaires. Pour certains experts, la réaction auto-immune provoquerait la dégénérescence. Pour d'autres, ce serait l'inverse.

- Une équipe de chercheurs américains a mené une étude de grande ampleur sur plus de 400 biopsies musculaires de personnes atteintes de myosite à



inclusions, d'autres myosites, d'autres maladies neuromusculaires ou indemnes de myopathies.

Publiés fin 2019, les résultats de cette étude montrent que la myosite à inclusions se caractérise par une « signature » musculaire spécifique : la présence dans le muscle et dans le sang de cellules T cytotoxiques hautement différenciées, positives à un marqueur de surface (KLRG1 pour *killer-cell lectin like receptor*).

Highly differentiated cytotoxic T cells in inclusion body myositis.

Greenberg SA, Pinkus JL, Kong SW et al.
Brain. 2019;142(9):2590-2604.

▪ Ces résultats plaident en faveur de l'origine auto-immune de la myosite à inclusions, laquelle posséderait un **mécanisme pathogénique unique** pour une myosite. L'**activation**, par un antigène musculaire, **des cellules T cytotoxiques hautement différenciées KLRG1 positives** serait son mécanisme initiateur. Il conduirait à la production d'interféron I et d'enzymes cytotoxiques, provoquant des lésions des cellules musculaires et leur dégénérescence, avec accumulation d'inclusions.

Les cellules hautement différenciées KLRG1 sont résistantes aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs habituels, ce qui expliquerait l'inefficacité des traitements habituels des autres myopathies inflammatoires dans la myosite à inclusions. En revanche, il est envisageable de développer une thérapie ciblée sur ces cellules KLRG1 (par exemple un anticorps monoclonal) pour traiter la myosite à inclusions.

Inclusion body myositis: accumulation of evidence for its autoimmune origin.

Benveniste O, Allenbach Y.
Brain. 2019;142(9):2549-2551.

Des neutrophiles lancent leurs filets dans certaines myosites

Les polynucléaires neutrophiles sont une variété de globules blancs. Différentes études ont montré qu'un sous-groupe de neutrophiles, les granulocytes à base dense (ou LDG pour *low-density granulocytes*) contribue à la genèse de différentes maladies auto-immunes (comme le lupus) via la libération excessive de « filets » de chromatine dans l'espace extracellulaire : les NET pour *neutrophil extracellular traps* (mot à mot : « pièges extracellulaires des neutrophiles »).

▪ Une équipe internationale de chercheurs a étudié les LDG et les NET dans la polymyosite et la dermatomyosite.

Ces myosites s'accompagnent bien d'une augmentation de la capacité des LDG à former des NET, et d'une hausse des taux de NET dans la circulation et dans différents organes (peau, muscle, poumons). Le taux de NET est corrélé à l'activité de la maladie et aux lésions musculaires.

La mise en présence, *in vitro*, des LDG avec des auto-anticorps anti-MDA5 augmente la formation de NET. Enfin, les NET des personnes atteintes de myosites réduisent la viabilité des myotubes. Ces résultats pourraient ouvrir une nouvelle piste de traitement : s'opposer à la formation des filets pour contrecarrer leurs effets délétères sur les muscles et les autres tissus.

Neutrophil dysregulation is pathogenic in idiopathic inflammatory myopathies.

Seto N, Torres-Ruiz JJ, Carmona-Rivera C, et al.
JCI Insight. 2020;5(3):e134189.

NET formation implicated in myositis.

McHugh J.
Nat Rev Rheumatol. 2020;16(4):187.

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

Maladie auto-immune, 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 ».



De plus en plus de myosites induites par des anticancéreux

En cancérologie, l'immunothérapie consiste à stimuler le système immunitaire afin qu'il détruise lui-même les cellules tumorales. Ces cellules, qui se développent à partir de cellules normales du corps, se multiplient de façon anarchique. Lorsqu'elles apparaissent, le système immunitaire les repère mais ne parvient à s'en débarrasser car il est freiné dans son action par des mécanismes d'auto-tolérance qui l'empêchent de s'attaquer aux constituants de son propre organisme.

Des anti-cancéreux qui favorisent l'auto-immunité

- Les mécanismes d'auto-tolérance, freinateurs du système immunitaire, reposent sur différents récepteurs appelés « points de contrôle » ou « checkpoints » immunitaires : PD-1 pour *programmed cell death 1*, CTLA-4 pour *cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4*...
- Des anticorps dirigés contre ces points de contrôle immunitaires ont été développés pour traiter certains cancers (peau, poumon...). Ils libèrent le système immunitaire, lui permettant d'éliminer sans frein les cellules tumorales. Revers de cette médaille, ils favorisent également des manifestations d'auto-immunité et notamment les myosites ou la myasthénie.

- Une équipe française a mené une nouvelle analyse des déclarations de myosites provoquées par les inhibiteurs des *checkpoints* immunitaires (ICI) compilées dans la base de données Vigibase de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Entre janvier 2008 et février 2019, 345 cas ont été déclarés *via* cet outil de pharmacovigilance. Leur nombre a connu une augmentation considérable ces dernières années.

Ce type de myosite s'avère 17 fois plus fréquent avec les ICI qu'avec tout autre médicament et survient plus souvent chez l'homme, après l'âge de 65 ans et 4 à 5 semaines en moyenne après le début du traitement par ICI. Ses manifestations semblent différentes de celles des myosites idiopathiques, avec souvent des symptômes bulbaires et une atteinte des muscles des yeux ou des paupières. La plupart (95,3%) requiert *a minima* une hospitalisation. Une atteinte inflammatoire du muscle cardiaque (myocardite) s'associe à celle du muscle squelettique dans 11,3% des cas et entraîne le décès 1 fois sur 2.

Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors: what about myositis? An analysis of the WHO's adverse drug reactions database.

Nguy re, Maria ATJ, Ladhari C, et al.

Ann Rheum Dis. 2020;annrheumdis-2020-217018.

- La Ligue européenne contre les rhumatismes (EULAR) a publié en avril 2020 des recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des effets indésirables auto-immuns des ICI. Cette société savante avertit sur le risque de myosite sévère, laquelle nécessite une dose élevée de corticoïdes et une surveillance étroite.

EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors

Kostine M, Finckh A, Bingham CO 3rd et al.

Ann Rheum Dis. 2020;annrheumdis-2020-217139.

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

Les muscles **bulbaires** sont commandés par une région du système nerveux située dans le bulbe rachidien (entre le cerveau et la moelle épinière) : ce sont les muscles de la gorge, de la langue, des joues et des lèvres.



Des progrès dans le diagnostic et le suivi des myosites

Le débat autour de la classification des myosites se poursuit

Face à des signes évocateurs d'une myosite, il est essentiel de recevoir le bon diagnostic (dermatomyosite, myosite à inclusions, myopathie nécrosante auto-immune...) pour bénéficier du bon traitement.

Pour ce faire, les médecins s'appuient sur un ensemble de critères diagnostiques : âge de début, manifestations, biopsie musculaire, auto-anticorps... À partir de ces éléments, **différentes classifications** les aident à décider s'il s'agit ou pas d'une myosite et quel est son type. La classification la plus ancienne a été publiée en 1975 par Anthony Peter et James Bohan. Elle évolue depuis avec l'avancée des connaissances.

La classification EULAR/ACR

▪ Fin 2017, un groupe international d'experts des myosites avait publié la classification dite « EULAR/ACR » (pour *European League Against Rheumatism* et *American College of Rheumatology*). Elle n'intègre qu'un seul type d'auto-anticorps sur la trentaine identifiée actuellement et ne fait toujours pas consensus.

Certains experts la juge très performante, à l'exemple d'une équipe italo-suédoise qui l'a évaluée chez 439 personnes atteintes de myosites.

[Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies \(IIM\) in a large monocentric IIM cohort.](#)

Barsotti S, Dastmalchi M, Notarnicola A, *et al.*

Semin Arthritis Rheum. 2019;50(4):0172(19)30722-X.

▪ Pour d'autres experts, la classification EULAR/ACR serait meilleure si elle intégrait davantage d'auto-anticorps et des critères radiologiques. C'est la conclusion notamment d'une équipe australienne, après étude d'une cohorte de 87 adultes atteints de myosites.

[External validation and evaluation of adding MRI or extended myositis antibody panel to the 2017 EULAR/ACR myositis classification criteria.](#)

Luu Q, Day J, Hall A *et al.*

ACR Open Rheumatol. 2019;1(7):462-468.

▪ Pour d'autres experts enfin, la classification de 2017 n'apporte rien de nouveau par rapport à celle publiée en 1975. Une équipe coréenne préfère ainsi la seconde, jugée aussi performante et plus commode à utiliser pour la dermatomyosite et la polymyosite.

[Reclassification of Korean patients with polymyositis and dermatomyositis based on the Bohan and Peter criteria by the 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies.](#)

Yoo J, Ahn SS, Jung SM *et al.*

Korean J Intern Med. 2019;30:3904/kjim.2019.149.

Une classification française basée sur les auto-anticorps spécifiques

▪ Fin 2018, une équipe de l'Institut de Myologie avait proposé une **nouvelle classification** qui intègre l'ensemble des **auto-anticorps spécifiques** des myosites connus à ce jour. Elle a été élaborée à partir des données de 260 adultes inclus dans la base de données française des myosites.

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



Leur analyse statistique, par un algorithme, a isolé **quatre formes** seulement de myosites : la myosite à inclusions, la myopathie nécrosante auto-immune, la dermatomyosite et le syndrome des anti-synthétases. Chacune était liée à un ou plusieurs auto-anticorps spécifiques. Fait notable, cette étude n'a pas retrouvé de groupe « polymyosite », qui ne constituerait donc pas une forme de myosite en tant que telle.

[Development of a new classification system for idiopathic inflammatory myopathies based on clinical manifestations and myositis-specific autoantibodies.](#)

Mariampillai K, Granger B, Amelin D et al.
JAMA Neurol. 2018 Dec 1;75(12):1528-1537.

[Autoantibodies at the center of \(sub\) classification-issues of detection-reply](#)

Allenbach Y, Mariampillai K, Benveniste O.
JAMA Neurol. 2019 Jul 1;76(7):868-869.

Encore les auto-anticorps pour la dermatomyosite et la polymyosite

En Amérique du nord, l'utilisation de méthodes d'intelligence artificielle (*machine learning*) pour analyser les données 168 personnes atteintes de dermatomyosite (adultes et enfants) ou de polymyosite a permis de distinguer 5 sous-groupes homogènes de personnes qui partagent les mêmes caractéristiques cliniques et biologiques, et notamment les mêmes auto-anticorps.

[Clinically and Biologically Based Subclassification of the Idiopathic Inflammatory Myopathies Using Machine Learning.](#)

Eng SWM, Olazagasti JM, Goldenberg A, et al.
ACR Open Rheumatol. 2020;2(3):158-166.

Une nouvelle classification européenne pour la dermatomyosite

Soutenu financièrement par l'AFM-Téléthon, l'*European Neuromuscular Centre* (ENMC) a réuni, en décembre 2018, 22 experts afin d'établir un consensus sur les critères permettant de poser le diagnostic de dermatomyosite. À ce jour, ce diagnostic repose sur des critères cliniques (manifestations de la maladie) et histologiques (biopsie musculaire).

Le groupe d'experts s'est accordé sur la nécessité d'ajouter à ces critères les cinq **auto-anticorps** reconnus aujourd'hui comme **spécifiques de la dermatomyosite** : anti-TIF1- γ , anti-NXP2, anti-Mi2, anti-MDA5 et anti-SAE.

- Chacun de ces auto-anticorps est associé à un tableau clinique (symptômes, évolution...) caractéristique. La dermatomyosite pourrait dès lors être divisée en six sous-types : DM anti-TIF1- γ , DM anti-NXP2, DM anti-Mi2, DM anti-MDA5, DM anti-SAE, et enfin DM auto-anticorps négative c'est-à-dire lorsqu'aucun des autres auto-anticorps n'est retrouvé.

- Pour le groupe d'experts européens, la présence d'auto-anticorps de la famille des antisynthétases (anti-Jo-1, anti-PL-12, anti-PL-7...), anti-HMGCR ou anti-SRP, exclut le diagnostic de dermatomyosite et ce même en présence d'une atteinte de la peau évocatrice.

De même, les formes purement musculaires, sans atteinte de la peau (*sine dermatitis*), sont également écartées du champ revisité de la dermatomyosite.

[239th ENMC International Workshop: Classification of dermatomyositis, Amsterdam, the Netherlands, 14-16 December 2018.](#)

Mammen AL, Allenbach Y, Stenzel W et al.
Neuromuscul Disord. 2020 Jan;30(1):70-92.

[Dermatomyosites Nouveaux anticorps, nouvelle classification.](#)

Bolko L, Gitiaux C, Allenbach Y
Med Sci (Paris). 2019 Nov;35 Hors-série n° 2:18-23.



La fiabilité controversée de la détection des auto-anticorps

▪ Une équipe britannique a évalué chez 25 personnes atteintes de myosites et 134 adultes indemnes de ces maladies, deux tests du marché de recherche les auto-anticorps associés ou spécifiques des myosites.

Cette analyse révèle que les tests ont de bons résultats dans l'ensemble, sauf pour certains auto-anticorps (anti-synthétases et anti-TIF-1γ). De plus, le test indique la présence d'un auto-anticorps alors qu'il n'est pas présent (faux positif) chez un peu plus d'une personne sur dix.

The reliability of immunoassays to detect autoantibodies in patients with myositis is dependent on autoantibody specificity.

Tansley SL, Li D, Betteridge ZE, McHugh NJ.
Rheumatology (Oxford). 2020;keaa021.

▪ La conclusion est similaire pour une étude menée au Japon. Elle a évalué, chez un groupe de 300 personnes atteintes de différentes maladies, les performances d'un test commercialisé de détection des auto-anticorps liés aux myosites et à la sclérodermie.

Ses auteurs concluent à la nécessité de rester prudent pour interpréter les résultats d'une recherche d'auto-anticorps en raison d'un taux non négligeable de faux positifs, mais aussi de faux négatifs.

Performance evaluation of a commercial line blot assay system for detection of myositis- and systemic sclerosis-related autoantibodies.

Hamaguchi Y, Kuwana M, Takehara K.
Clin Rheumatol. 2020;10.1007/s10067-020-04973-0.

▪ L'*International Myositis Assessment and Clinical Studies group (IMACS)* rassemble des médecins et des chercheurs du monde entier experts des myosites. Cent-onze d'entre eux ont répondu à une enquête sur les tests de recherche d'auto-anticorps de myosites.

Parus en mai 2020, les résultats de cette étude montrent que 64% des réponders se déclarent confiants dans les résultats fournis par leur laboratoire, mais ils sont autant à admettre que leur degré confiance varie selon l'auto-anticorps. Plus de 8 réponders 10 se disent conscients que le test utilisé par leur laboratoire peut donner un résultat faux positif ou faux négatif. L'*IMACS* en appelle à améliorer de façon urgente les connaissances sur la fiabilité des tests actuels, car leurs résultats guident une bonne partie des décisions cliniques (diagnostic, traitement...).

The promise, perceptions, and pitfalls of immunoassays for autoantibody testing in myositis.

Tansley SL, Snowball J, Pauling JD, et al.
Arthritis Res Ther. 2020;22(1):117.

Un nouvel auto-anticorps associé aux myosites ?

Une équipe de recherche chinoise a identifié un auto-anticorps contre le facteur de choc thermique 1 (HSF1 pour *heat shock factor 1*) chez 11% d'un groupe de 511 personnes atteintes de myosites. L'anti-HSF1 n'est pas spécifique de myosites, les chercheurs l'ayant retrouvé également dans d'autres maladies auto-immunes (polyarthrite, rhumatoïde, lupus...). L'anti-HSF1 est plus souvent présent (17,5% des cas) lorsque la myosite s'associe à un cancer. Son taux serait corrélé à l'activité de la myosite en l'absence de cancer.

Identification of a novel autoantibody against heat shock factor 1 in idiopathic inflammatory myopathy.

Zhang YM, Liang L, Yang HB, et al.
Clin Exp Rheumatol. 2020 March



L'IRM ou imagerie par résonance magnétique est une technique d'imagerie médicale qui permet d'obtenir des images en coupe ou en volume d'un organe ou d'une région du corps humain. Pendant l'examen, la personne est allongée, immobile, sur un lit mobile qui coulisse dans un appareil cylindrique constitué d'un aimant très puissant. Cet examen n'est pas douloureux. L'impression d'être enfermé, isolé, le bruit de la machine, la durée de l'examen peuvent cependant être un peu impressionnants.

Un intérêt croissant pour l'imagerie

L'IRM utile au diagnostic

Face à des symptômes évocateurs, le diagnostic de myosite et la détermination de son type repose sur la recherche d'auto-anticorps dans le sang et sur l'analyse de la biopsie musculaire. Cette dernière ne retrouve néanmoins pas toujours des anomalies caractéristiques : elle s'avère faussement « négative » dans 10 à 45% des cas.

- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) musculaire, un examen non invasif, pourrait aider à démêler le vrai du faux comme le confirme une étude menée en Australie sur les IRM musculaires de 68 personnes atteintes de différents types de myosites et de 8 personnes indemnes de ces maladies. Publiés en novembre 2019, les résultats de cette étude confirment que des anomalies musculaires sont bien visibles à l'IRM de façon précoce. Ils mettent également en évidence des profils radiologiques différents selon le type de myosite, ce qui pourrait aider à les différencier.

[Radiographic patterns of muscle involvement in the idiopathic inflammatory myopathies.](#)

Day JA, Bajic N, Gentili S *et al.*
Muscle Nerve. 2019;60(5):549-557.

Des ultrasons pour identifier la myosite à inclusions

Aux États-Unis et aux Pays-Bas, deux centres experts ont évalué l'intérêt de l'échographie de 4 muscles pour différencier la myosite à inclusions d'autres maladies musculaires, inflammatoires ou non. La myosite à inclusions se distingue par une échogénicité plus forte et des muscles plus fins, en particulier le fléchisseur profond des doigts.

[Ultrasound can differentiate inclusion body myositis from disease mimics.](#)

Leeuwenberg KE, van Alfen N, Christopher-Stine L *et al.*
Muscle Nerve. 2020;61(6):783-788.

Les anti-TIF-1-γ, un marqueur à suivre dans la dermatomyosite

Les auto-anticorps anti-TIF-1-γ sont spécifiques de la dermatomyosite. Ils ne sont retrouvés que chez des personnes atteintes de cette maladie (7 à 31% des adultes touchés par une dermatomyosite). Leur présence permet donc de confirmer le diagnostic. Elle indique aussi, chez l'adulte, un risque sensiblement augmenté de développer un cancer associé. Les chercheurs s'interrogent encore pour savoir quelle maladie (la dermatomyosite ou le cancer) favorise l'apparition de l'autre, et par quels mécanismes.

- Une revue de la littérature récente fournit des éléments de réponse. Selon ses auteurs, de nombreux arguments plaident en faveur de l'hypothèse selon laquelle le **développement d'une tumeur serait l'évènement initial**. Des anomalies du gène qui code la protéine TIF-1-γ provoqueraient la production par la tumeur d'une « néo-TIF-1-γ », proche de la TIF-1-γ naturelle. En réponse, le système immunitaire produirait des anticorps dirigés contre cette protéine. Ces auto-anticorps s'attaqueraient aux cellules cancéreuses, ce qui conduit parfois (mais pas toujours) à l'élimination de la tumeur. Ils s'attaqueraient également à la protéine TIF-1-γ, naturellement très présente dans les muscles et la peau, ce qui entrainerait les manifestations de la dermatomyosite.

[Anti-TIF1-γ autoantibodies: warning lights of a tumour autoantigen.](#)

De Vooght J, Vulsteke JB, De Haes P *et al.*
Rheumatology (Oxford). 2020;59(3):469-477.



▪ Une étude menée au Japon, chez 23 personnes atteintes de dermatomyosite, indique que le taux d'auto-anticorps anti-TIF-1- γ est corrélé avec l'activité de la maladie et peut donc être utile au suivi.

Anti-transcriptional intermediary factor 1- γ antibody as a biomarker in patients with dermatomyositis.

Shimizu K, Kobayashi T, Kano M, *et al.*
J Dermatol. 2020;47(1):64-68.

Différentes trajectoires d'évolution dans la myosite à inclusions

La faiblesse musculaire augmente habituellement de façon lente dans la myosite à inclusions.

▪ Une étude menée au Royaume-Uni a quantifié sa progression pour différents mouvements (préhension, pincement, extension du genou, du poignet...) et pour deux scores fonctionnels (IBM-FR et NSS) chez 75 malades, suivis pendant 4 ans en moyenne.

▪ Tous les mouvements testés présentent une perte de force au fil du temps, à l'exception de la flexion du coude et de l'extension du poignet, qui sont épargnés. L'affaiblissement annuel moyen le plus important concerne le pincement (-10%) et l'extension du genou (-4%).

▪ La perte fonctionnelle est plus forte pour les hommes. Elle évolue également de façon différente selon l'âge au moment du diagnostic. Ainsi, la force de préhension se dégrade rapidement chez les malades pour lesquels le diagnostic a été posé le plus tôt dans la vie. A l'inverse, un âge tardif de diagnostic s'associe à une détérioration rapide de la force d'extension du genou.

Long-term strength and functional status in inclusion body myositis and identification of trajectory subgroups.

Oldroyd AGS, Lilleker JB, Williams J *et al.*
Muscle Nerve. 2020;10.1002/mus.26859.

Attention à certains maux de ventre dans la dermatomyosite juvénile

La dermatomyosite entraîne une inflammation des vaisseaux de la peau et des muscles.

▪ Cette atteinte peut également s'associer à des manifestations digestives, lesquelles ont fait l'objet d'une étude française sur 110 enfants atteints de dermatomyosite juvénile.

▪ Neuf d'entre eux (8,3%) ont présenté un total de 19 manifestations gastro-intestinales sévères au moment du diagnostic ou au cours du suivi : 4 hépatites, 4 pancréatites aiguës et 11 atteintes du tube digestif (ulcération, perforation...), ces deux dernières situations se manifestant le plus souvent par des douleurs du ventre très intenses.

▪ Après différentes explorations, la plupart de ces événements (17 sur 19) s'est révélée être liée à la dermatomyosite, et non à son traitement ou à une autre cause.

▪ Un enfant atteint d'une dermatomyosite et qui présente des maux de ventre intenses ou persistants devrait donc bénéficier d'un bilan en urgence, à la recherche notamment d'une pancréatite aiguë. Il devrait également être pris en charge par un centre expert de la maladie, afin de renforcer rapidement le traitement de fond de la dermatomyosite.

Severe abdominal manifestations in juvenile dermatomyositis

Besnard C, Gitiaux C, Girard M *et al.*
J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020 Feb;70(2):247-251.



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...).

miR-1, peut-être un nouveau marqueur biologique

- Une équipe de chercheurs japonais a évalué l'intérêt de mesurer la concentration dans le sang du microARN 1 (ou miR-1) pour suivre les personnes atteintes de dermatomyosite ou de polymyosite sous traitement. Leur étude rétrospective a inclus 22 malades, dont 14 avaient une atteinte pulmonaire (pneumopathie interstitielle). Leurs bilans sanguins ont été comparés à ceux d'un groupe de 41 personnes contrôles : 30 en bonne santé et 11 atteintes d'une autre maladie auto-immune (lupus).
- Publiés en septembre 2019, les résultats de cette étude montre que le taux sanguin moyen de miR-1 est plus élevé chez les personnes atteintes de polymyosite ou de dermatomyosite que dans le groupe contrôle, et qu'il diminue lorsqu'elles sont traitées. De plus, parmi les personnes atteintes de myosite avec pneumopathie interstitielle, celles dont le taux sanguin de miR-1 était élevé au début du traitement avaient besoin trois mois et demi plus tard d'une dose quotidienne de corticoïdes supérieure et avaient reçu davantage de corticoïdes (dose cumulée) durant cette période que celles dont le taux de miR-1 était initialement normal.
- Le taux de miR-1 dans le sang pourrait donc aider, en amont, à prédire la réponse au traitement.

miR-1 is a novel biomarker for polymyositis/ dermatomyositis-associated interstitial lung disease.

Sugiyama Y, Yoshimi R, Takeno M *et al.*
Modern Rheumatology, 2019 Sep 18;1-6.

Les auto-anticorps anti-Mi2 mieux cernés

- Aux États-Unis, une équipe de recherche a étudié les caractéristiques associées aux auto-anticorps anti-Mi2, lesquels sont spécifiques de la dermatomyosite. Leur étude a rassemblé plus de 500 participants atteints de dermatomyosite, de syndrome des antisynthétases ou de myopathie nécrosante auto-immune, suivis pendant près de 4 ans en moyenne.
- Parus fin 2019, les résultats de cette étude montrent que, dans la dermatomyosite, la présence d'anti-Mi2 augmente le risque d'atteinte musculaire, mais réduit celui d'atteinte des poumons, de calcinose et de fièvre. Il existe également une corrélation entre la force musculaire et le taux d'anti-Mi2, lesquels pourraient servir de biomarqueur de l'activité de la maladie.

More prominent muscle involvement in patients with dermatomyositis with anti-Mi2 autoantibodies.

Pinal-Fernandez I, Mecoli CA, Casal-Dominguez M *et al.*
Neurology. 2019 Nov 5;93(19):e1768-e1777.

Myoquad, un nouvel outil pour évaluer le quadriceps

La faiblesse d'un muscle de la cuisse (le quadriceps) fait partie des manifestations clés de la myosite à inclusions. Une équipe de l'Institut de Myologie (Paris) a créé et développé un outil portable, fiable, sensible, peu coûteux et utilisable partout pour évaluer la force du quadriceps et suivre son évolution. Appelé MyoQuad, ce dynamomètre ultra-précis vient agrandir la famille des MyoTools.

Les MyoTools, pour une évaluation de haute précision

- Développés par l'Institut de Myologie, les MyoTools sont conçus pour mesurer la force musculaire et évaluer les capacités fonctionnelles. Ils comptent déjà le MyoGrip, le MyoPinch et le MoviPlate.



▪ Contrairement aux outils d'évaluation plus classiques, les MyoTools permettent de mesurer des niveaux de force très faibles et de détecter une perte ou un gain de force minimale, à une dizaine de grammes près, ce qui les rend particulièrement adaptés à l'évaluation et au suivi des enfants et des adultes atteints de maladie neuromusculaire.

- Le prototype pré-industriel du MyoQuad avait été testé chez les participants de l'essai RAPAMI. Une nouvelle étude, menée sur 56 personnes atteintes de myosite à inclusions, a validé le MyoQuad.
- Désormais au stade de l'industrialisation, il pourrait être utilisé pour le suivi médical au long cours comme pour les essais cliniques, tant dans la myosite à inclusions que dans d'autres situations pathologiques (suites de fracture...) ou non (vieillesse...).

Routine monitoring of isometric knee extension strength in patients with muscle impairments using a new portable device: cross-validation against a standard isokinetic dynamometer.

Hogrel JY, Benveniste O, Bachasson D.
Physiol Meas. 2020;41(1):015003.

Aussi souvent maman que les autres

- Des chercheurs suédois ont conduit une analyse de très grande envergure, comparant le profil reproductif de 847 femmes atteintes de myosite à celui de 4 202 femmes indemnes de ces maladies, toutes nées à partir de 1932.
- En termes de maternité, aucune différence significative n'existe entre les deux groupes.
- Cependant, les femmes dont le diagnostic de myosite a été posé entre l'âge de 26 ans et celui de 45 ans ont tendance à avoir moins d'enfants. Celles atteintes de dermatomyosite diagnostiquée à cette même période de leur vie sont également plus nombreuses à ne pas avoir eu d'enfants (26,39% versus 19,50%).
- Les femmes atteintes d'une myosite juvénile et celles diagnostiquées entre 26 et 45 ans ont tendance à avoir leur premier enfant plus tôt que les autres, en moyenne à 23 ans *versus* 25 ans pour la population générale.

Reproductive Pattern in Women with Idiopathic Inflammatory Myopathy - a Population-based Study.

Che WI, Hellgren K, Lundberg IE, Holmqvist M.
J Rheumatol. 2019 Aug 15;jrheum.190474.

Des accouchements avec quelques particularités

- La même équipe suédoise a comparé le déroulement de la grossesse et de l'accouchement de 421 femmes (801 grossesses) atteintes de myosites à celui de 2 099 femmes (4 101 grossesses) indemnes de ces maladies.
- Les femmes enceintes alors que le diagnostic de myosite était déjà connu ont accouché près de deux fois plus souvent par césarienne que celles indemnes de myopathie inflammatoire. Leur enfant est né de façon prématurée trois fois plus souvent que les autres et avait près de six fois plus souvent un petit poids de naissance.
- Si les causes de ces phénomènes restent à élucider, ces résultats confirment d'ores et déjà l'importance, pour toute femme enceinte atteinte de myosite, d'être suivie par une équipe pluridisciplinaire d'experts.

Pregnancy outcomes in women with idiopathic inflammatory myopathy, before and after diagnosis-a population-based study.

Che WI, Hellgren K, Stephansson O *et al.*
Rheumatology (Oxford). 2020 Jan 30;kez666.



Des nouveautés pour le traitement des myosites

Deux nouvelles pistes thérapeutiques

Les anti-IL17

- Les interleukines sont des messagers de l'inflammation qui stimulent la multiplication et la différenciation des cellules immunitaires. Une équipe brésilienne a montré que le taux dans le sang d'une forme d'interleukine 17 (l'IL-17A) est augmenté chez les personnes atteintes de syndrome des antisynthétases par rapport aux personnes en bonne santé.

A prospective cross-sectional study of serum IL-17A in antisynthetase syndrome.

Behrens Pinto GL, Carboni RCS, de Souza FHC, Shinjo SK.
Clin Rheumatol. 2020;10.1007/s10067-020-05013-7.

- Au Royaume-Uni, une étude a comparé le profil des cellules immunitaires circulantes de 44 adultes atteints de dermatomyosite ou de polymyosite, de 15 adolescents atteints de dermatomyosite juvénile et de 40 adolescents et adultes indemnes de ces maladies.
- Publiés en janvier 2020, les résultats de cette analyse montre qu'il existe un profil immunitaire spécifique pour chaque groupe, et notamment une augmentation des cellules Th17, lesquelles secrètent l'interleukine 17, chez les personnes atteintes de dermatomyosite.

Ce constat plaide en faveur d'une nouvelle approche thérapeutique : l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre IL-17.

Using peripheral blood immune signatures to stratify patients with adult and juvenile inflammatory myopathies.

Wilkinson MGL, Radziszewska A, Wincup C, et al.
Rheumatology (Oxford). 2020;59(1):194-204.

Les anti-TNF

- Les médecins et chercheurs britanniques du *Juvenile Dermatomyositis Research Group (JDRG)* ont mené une étude rétrospective chez 60 enfants ayant reçu au moins 3 mois d'infliximab ou d'adalimumab, deux traitements ciblés contre le facteur de nécrose tumoral (ou TNF pour *tumor necrosis factors*).
- Ces anti-TNF ont eu un effet favorable sur l'atteinte des muscles et de la peau, avec notamment une réduction de la taille et/ou du nombre de lésions de calcinose.

Retrospective analysis of infliximab and adalimumab treatment in a large cohort of juvenile dermatomyositis patients.

Campanilho-Marques R, Deakin CT, Simou S, et al.
Arthritis Res Ther. 2020;22(1):79.

Différents traitements fonctionnent dans la myosite due aux statines

- Une étude rétrospective internationale a cherché à identifier les stratégies thérapeutiques qui permettent d'obtenir, et de maintenir dans la durée, une rémission de la myopathie nécrosante auto-immune avec auto-anticorps anti-HMGCR induite par les statines. Elle a concerné 55 personnes suivies pendant près de 20 ans par quatre hôpitaux canadiens.
- Quatorze d'entre elles ont reçu un traitement d'attaque par un immunosuppresseur seul ou associé à des immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV), lequel a entraîné une rémission de la maladie sans nécessité d'utiliser des corticoïdes en traitement d'entretien.



Les autres malades (41) ont bénéficié d'un traitement d'attaque comportant des corticoïdes et un immunosuppresseur, ainsi que des IgIV pour 22 personnes. Il a conduit à une rémission de la maladie et à l'arrêt de la corticothérapie dans 73% des cas.

- Une rémission durable, et sans traitement d'entretien par corticoïdes, est donc possible dans la myopathie à HMGCR induite par les statines. De plus, la rémission est plus rapide lorsque le traitement d'attaque comporte des IgIV, et plus le traitement est entrepris rapidement, meilleures sont ses chances de réussite.

Statin-induced anti-HMGCR myopathy: successful therapeutic strategies for corticosteroid-free remission in 55 patients.

Meyer A, Troyanov Y, Drouin J *et al.*
Arthritis Res Ther. 2020; 22: 5.

L'alemtuzumab : un rapport de cas et une restriction d'indication

- Une équipe de médecins portugais a publié, en décembre 2019, le cas d'une femme de 55 ans atteinte d'une myosite à inclusions et dont un traitement par **alemtuzumab** (Lemtrada®) a entraîné une stabilisation des symptômes en deux ans.

Inclusion body myositis treated with alemtuzumab.

Sá J, Costelha J, Marinho A.
Eur J Case Rep Intern Med. 2019;6(12):001368.

Ce biomédicament est un anticorps monoclonal dirigé contre une protéine (CD52) surtout exprimée à la surface des lymphocytes B et T.

Aujourd'hui utilisé dans la sclérose en plaques, l'alemtuzumab a déjà été évalué dans la myosite à inclusions par un essai clinique de phase II (NCT00079768). Mené aux États-Unis entre 2004 et 2007 chez 13 participants, cet essai avait eu des résultats encourageants : progression ralentie de la maladie, amélioration de la force chez certains participants, réduction de l'inflammation musculaire.

Effect of alemtuzumab (CAMPATH 1-H) in patients with inclusion-body myositis.

Dalakas MC, Rakocevic G, Schmidt J *et al.*
Brain. 2009;132:1536–1544

- À noter cependant que l'alemtuzumab a fait l'objet, en avril 2019, puis en janvier 2020, d'un **avis de restriction d'utilisation** émis par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANMS) en raison d'effets indésirables graves.

LEMTRADA (alemtuzumab): Restrictions d'indication, contre-indications supplémentaires et mesures de réduction du risque - Lettre aux professionnels de santé.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
Site www.ansm.sante.fr 24/01/2020

Les traitements en tête des thèmes souhaités de recherche

- Aux États-Unis, 365 personnes atteintes de myosites juvéniles et leurs aidants, et 76 personnes concernées par d'autres maladies auto-immunes pédiatriques, ont répondu à une enquête sur les domaines de recherche prioritaires à leurs yeux.

- La découverte de nouveaux traitements est la première priorité pour les personnes concernées par les myosites juvéniles. Des études sur les effets indésirables des médicaments font également partie des priorités de



recherche communes à tous les participants de cette étude, quelle que soit la maladie qui les touche.

Identifying research priorities among patients and families of children with rheumatic diseases living in the United State.

Correll CK, Dave M, Paul AF, et al.

J Rheumatol. 2020;jrheum.190934.

Des événements médico-scientifiques

Les colloques dédiés aux myosites

- La **11^e journée interdisciplinaire du muscle inflammatoire** (JIMI) a eu lieu cette année le 19 septembre 2019 à l'Institut de Myologie (Paris). La prochaine devrait avoir lieu, toujours à Paris, le 24 septembre 2020.
- La **Global conference on myositis** (GCOM) est un congrès international organisé tous les deux ans depuis 2015. Sa troisième édition, à Berlin (Allemagne) du 27 au 30 mars 2019, a rassemblé 393 participants. La signature interféron dans les myosites en était le message clé.
- Chaque année, l'**association américaine des myosites** (*The myositis association*) organise une conférence qui réunit plusieurs centaines de personnes atteintes de myopathies inflammatoires et leurs proches. Pandémie de Covid-19 oblige, la prochaine édition de cet événement adoptera le format d'un congrès virtuel, du 11 au 13 septembre 2020.

Les rencontres interdisciplinaires

Les myosites se situent au carrefour de plusieurs spécialités médicales dont les congrès respectifs, nationaux et internationaux, abordent les myosites de façon régulière.

Myologie

- Le Congrès international de la **World Muscle Society** (WMS) est un événement annuel de référence sur les maladies neuromusculaires. Sa 24^e édition a eu lieu à Copenhague au Danemark du 1 au 5 octobre 2019. Sa 25^e édition adoptera, pandémie de Covid-19 oblige, le format d'un congrès virtuel du 30 septembre au 2 octobre 2020.

WEB www.wms2020.com/

- Les **Journées de la Société française de myologie** (SFM) se sont déroulées cette année du 20 au 22 novembre 2019 à Marseille. Elles ont donné lieu à deux communications sur les myopathies inflammatoires (signature interféron et myosites dues aux anticancéreux). La prochaine édition aura lieu à Saint Etienne du 25 au 27 novembre 2020.

Médecine interne

- Le **81^e congrès de la Société nationale française de médecine interne** (SNFMI) a eu lieu du 5 au 7 juin 2019 à Montpellier. Les effets secondaires des immunothérapies anticancéreuses étaient l'un de ses quatre thèmes phares. L'édition suivante (juin 2020 à Bordeaux) a été annulée.

Rhumatologie

- L'**American college of rheumatology** (ACR) a organisé son congrès annuel à Atlanta (États-Unis) du 08 au 13 novembre 2019. Plusieurs communications ont abordé la thématique des myopathies inflammatoires.
- Le **Congrès européen de rhumatologie** (Eular) a adopté cette année le format d'un e-congrès en raison de la pandémie de Covid-19. Il s'est tenu du



3 au 6 juin 2020, avec une vingtaine de posters et de présentations consacrées aux myosites.

Immunologie

Du 19 au 23 octobre 2019, le 17^e Congrès de l'**Union internationale de sociétés d'immunologie** (IUIS) a réuni plus de 6 000 participants à Pékin (Chine). Les myosites figuraient au programme de cet évènement dont la prochaine édition aura lieu du 15 au 20 août 2022 dans la ville du Cap (Afrique du sud).

WEB <https://iuis2019.org>

▪ Le 12^e **Congrès international d'auto-immunité** a été reporté. Prévu en mai 2020, il se tiendra finalement du 28 novembre au 1^{er} décembre 2020, à Athènes (Grèce).



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

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