

MYOSITE À INCLUSIONS, UN TRAITEMENT À L'ESSAI EN FRANCE

© AFM-Téléthon / Christophe Hargoues

En France, un essai clinique vient de débuter dans la myosite à inclusions. L'objectif : évaluer la tolérance et l'effet potentiellement positif sur la dégradation des muscles du ruxolitinib, un médicament déjà administré pour des maladies du sang. Présentation du déroulé de cette étude. ▶ Françoise Dupuy-Maury



François Jérôme
Authier

© AFM-Téléthon / Christophe Hargoues

immunitaire. Mais sa prise en charge pourrait évoluer grâce au **ruxolitinib** (Jakavi®), un médicament utilisé pour des maladies du sang. Un essai clinique vient en effet de débuter en France^[1].

L'identification du traitement évalué

Cette étude intitulée **BIGTIM** (pour Blocage de l'interféron-gamma par le ruxolitinib pour le traitement de la myosite à inclusions) est l'aboutissement des travaux de l'équipe de **François Jérôme Authier**, de Créteil, qui en est l'investigateur principal. Au sein du pôle stratégique Translamuscle, coordonné par **Frédéric Relaix**, l'équipe a observé que la myosite à inclusions s'accompagne de la présence en quantité anormalement élevée d'interféron-

gamma dans les muscles. Puis elle en a élucidé le mécanisme d'action délétère. L'interféron coordonne habituellement la réponse immunitaire, mais quand il est présent en excès, comme dans la myosite à inclusions, il suractive une voie appelée JAK-STAT, **ce qui a pour conséquence de déréguler des gènes indispensables au bon fonctionnement des muscles.**

Résultats : les muscles sont lésés, ils se régénèrent mal et ils vieillissent prématurément. Suite à cette découverte, les chercheurs ont évalué, sur des cellules musculaires de malades et dans un modèle murin de myosite à inclusions, le ruxolitinib, un médicament connu pour inhiber la voie JAK-STAT. Au vu des résultats positifs, l'équipe a élaboré **un essai clinique de phase 2b** afin d'évaluer chez les malades l'effet du traitement par rapport à un placebo.

La myosite à inclusions est une maladie inflammatoire auto-immune encore dépourvue de traitement car elle résiste aux anti-inflammatoires et aux immunosuppresseurs qui contrôlent pourtant le système

Pour quels malades ?

L'essai s'adresse aux malades âgés de 45 ans et plus, dont le diagnostic de myosite à inclusions a été établi par l'examen clinique et la biopsie musculaire. Ils doivent en outre être capables de marcher pendant au moins six minutes avec ou sans béquilles, canne, déambulateur, mais sans l'aide d'une tierce personne. Enfin, les femmes enceintes ne peuvent pas y participer.

Au total, **60 malades seront inclus** – dont 16 le sont déjà – dans 16 centres de référence ou de compétence en France^[2]. Pour en savoir plus, n'hésitez pas à vous renseigner auprès de votre service régional.

Le déroulé de l'étude

Une fois inclus dans l'essai, chaque malade sera affecté au hasard dans le groupe qui sera traité avec le ruxolitinib ou dans celui recevant le placebo. Dans les deux cas, **pendant un an, le malade prendra un comprimé deux fois par jour, à heure fixe, le matin et le soir**, et il bénéficiera des mêmes examens. Durant toute cette période, ni le médecin ni le malade ne sauront si ce dernier reçoit le traitement ou le placebo. Ce n'est qu'à la fin de l'étude que l'information sera dévoilée, afin de procéder à l'analyse des résultats.

● Avant le traitement

Avant le début de la prise du traitement ou du placebo, le malade sera vu par un dermatologue, un cardiologue en cas d'antécédent de maladie cardiovasculaire, et un oncologue pour les « gros » fumeurs anciens ou actuels. Les femmes en âge d'avoir des enfants feront un test de grossesse. Un bilan sanguin et/ou une évaluation de la capacité pulmonaire par spirométrie seront faits si ces examens sont trop anciens. La réalisation d'une IRM est recommandée mais pas obligatoire. Enfin, il sera vérifié l'absence d'infection virale.

● Pendant le traitement

Puis, dès que le malade débutera la prise du ruxolitinib ou du placebo, il sera suivi très régulièrement, aussi bien en distanciel qu'en présentiel, c'est-à-dire à l'hôpital. Ainsi, le lendemain de la première prise, puis pendant trois semaines, des téléconsultations ou des entretiens téléphoniques hebdomadaires seront organisés. Au bout d'un mois, le malade sera revu à l'hôpital. **Par la suite, le suivi à distance deviendra mensuel, tandis que les visites à l'hôpital auront lieu tous les trimestres jusqu'à la fin du traitement.** Une dernière téléconsultation ou un entretien téléphonique trois mois plus tard marquera la fin de l'étude pour le malade.

Au cours de ce suivi, douze prises de sang devront être faites

en laboratoire de ville ou à l'hôpital, quasi au même rythme que les entretiens et les visites hospitalières. Par ailleurs, le test des six minutes de marche qui est le critère principal de l'étude, et l'évaluation de la force musculaire et de l'état global des muscles seront régulièrement mesurés lors des visites en présentiel.

Par sécurité, les femmes non ménopausées bénéficieront d'un test de grossesse dès le premier mois, puis à trois, six, neuf et douze mois. Dans le même esprit, **chaque malade sera vu par un dermatologue à mi-parcours et lors de la dernière visite de suivi.** En effet, comme le soulignent les investigateurs, même si une récente étude auprès de 340 malades traités avec le ruxolitinib n'a pas établi de lien entre le médicament et la survenue d'un cancer de la peau, le risque n'est pas nul ; d'où cette précaution supplémentaire.

Enfin, lors de l'ultime visite hospitalière, les médecins évalueront en plus la respiration, la déglutition, l'atteinte musculaire grâce au testing, ainsi que la qualité de vie au travers de deux questionnaires. L'un est centré sur la gêne éventuellement ressentie pour les activités du quotidien, le deuxième s'attache à évaluer la santé et la qualité de vie de manière plus globale.

Certes, le rythme soutenu de ce suivi demandera à chaque malade un investissement important, mais c'est un passage obligé afin d'ajuster le traitement si nécessaire, et surtout pour évaluer de manière robuste les effets potentiellement positifs du ruxolitinib sur la myosite à inclusions.



© AFM-Téléthon / Christophe Hargoues

[1] Essai NCT06536166, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06536166>

[2] Bordeaux, Bron, Caen, Créteil, Garches, Lille, Limoges, Marseille, Nancy, Nantes, Nice, Paris, Reims, Saint-Étienne, Strasbourg, Toulouse