



Conférence globale sur les **MYOSITES 2022:** entre essais et recherches

La 4^e Conférence globale sur les myosites (GCOM 2022) s'est tenue à Prague, en République tchèque, du 6 au 9 juin. La multiplication des essais cliniques se confirme, tandis que la montée en puissance des études « omics » ouvre de nouveaux horizons. Olivier Benveniste, médecin et chercheur, nous fait part de ces nouvelles tendances.

Françoise Dupuy-Maury



Olivier Benveniste, médecin au sein du département de Médecine interne et immunologie clinique (DMIIC) à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, coordinateur du réseau national Myosites et responsable de l'équipe de recherche « Myopathies inflammatoires & thérapies innovantes ciblées » à l'Institut de Myologie

© APH-Téléthon/Jean-Yves Seguy

Quel est, selon vous, le fait marquant de la Conférence ?

OLIVIER BENVENISTE: La principale avancée concerne un traitement des dermatomyosites. La société Octapharma USA a présenté les résultats, positifs, de l'essai clinique ProDERM¹, qui a évalué Octagam[®] 10 %, un traitement à base d'immunoglobulines humaines polyvalentes. Cela confirme l'intérêt thérapeutique de ces immunoglobulines, de manière robuste – près de 100 malades ont été inclus et Octagam[®] a été comparé à un placebo. Ainsi, Octapharma USA a obtenu une autorisation de mise sur le marché [AMM] pour les dermatomyosites, et j'espère en Europe sous peu. Ce sera alors beaucoup plus confortable pour traiter les patients.

Plus largement, est-ce que les options thérapeutiques vont se multiplier ?

O. B.: Une chose est sûre, les essais cliniques sont de plus en plus nombreux. Rien que pour les dermatomyosites, il y en a quatre ou cinq en cours ! Néanmoins, si parmi la dizaine de molécules testées, une peut-être se révèle plus efficace que les corticoïdes, ce sera une belle avancée, mais on n'aura pas tout résolu. Certains traitements, prometteurs au début, présentent leurs limites quand on traite davantage de patients. En outre, les recherches récentes montrent

que les myosites pourraient être plus complexes qu'il n'y paraît.

C'est-à-dire ?

O. B.: Par exemple, l'épigénétique [c'est-à-dire les variations d'activité des gènes en fonction de leur environnement] semble jouer un rôle important. Quand on remplace le muscle du tibia d'une souris, dépourvue de système immunitaire, par un morceau de muscle d'un patient atteint d'une myosite à inclusions, le muscle humain meurt. Puis, grâce à ses quelques cellules souches, il « repousse », mais il présente à nouveau des vacuoles [de petites vésicules] et des cellules immunitaires dirigées exclusivement contre lui. Or, l'équipe de Thomas E. Lloyd, de l'institut Johns Hopkins Medicine, aux États-Unis, a observé que lorsqu'elle inhibe ces lymphocytes, les vacuoles persistent. Cela suggère qu'en « baignant » dans le muscle malade, les cellules souches ont acquis le profil épigénétique qui les empêche de dégrader correctement les protéines [un phénomène à l'origine des vacuoles]. Plus largement, les données issues des omics² permettent d'identifier de nouvelles cellules susceptibles d'être impliquées dans ces maladies. Bien sûr, il reste à vérifier leur fonction et si on les retrouve chez les patients. Néanmoins, d'ores et déjà, cela nous pousse à des approches plus larges, notamment à rechercher ce qu'il se passe dans le muscle et pas seulement l'aspect immunitaire de ces maladies. •

1. NCT02728752

2. Omics : études à grande échelle du génome, des protéines, des ARN, des métabolites, etc.



Myosites à inclusions : l'essai français de thérapie cellulaire en pratique

QUEL EST LE TRAITEMENT ?

Il s'agit d'un « cocktail » de cellules, issues du tissu adipeux du malade, que les spécialistes appellent la fraction vasculaire stromale (FSV) et qui a diverses propriétés. La FSV favorise la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Elle est également anti-inflammatoire et régénère le muscle. Enfin, elle module le système immunitaire.

Chaque malade sera traité avec ses propres cellules, qu'il recevra par injections intramusculaires. Au total, trois doses seront évaluées.

OÙ AURA LIEU L'ESSAI ?

L'essai, dont le promoteur est l'AP-HP, débutera cet automne à I-Motion Adultes à l'Institut de Myologie à Paris et au CHU La Timone à Marseille.

À QUI S'ADRESSE L'ESSAI ?

Seront inclus 32 malades atteints d'une myosite à inclusions, âgés de 45 à 80 ans, capables de marcher au moins dix mètres et ni trop maigres ni obèses. Un groupe rassemblera les malades traités au sirolimus (rapamycine) depuis au moins trois mois. Le second sera composé de malades qui n'ont pas encore de traitement. Dans chaque groupe, trois malades recevront la dose la plus faible, un mois après trois autres auront la moyenne et, toujours après un mois, trois seront traités avec la haute. Enfin, si tout se passe bien, trois autres malades recevront cette même dose.

COMMENT SE DÉROULERA L'ÉTUDE EN PRATIQUE ?

Le malade passera tout d'abord trois visites successives : une d'inclusion, une de préinjection et une dite de « base line ». Au cours de cette dernière, différents examens seront effectués afin d'établir le « profil »

du malade avant les injections. Ils comprendront une prise de sang, une IRM et des tests fonctionnels avec le MyoGrip, qui évalue la force de préhension. L'objectif est d'établir le niveau d'inflammation, ainsi que l'état et la force des muscles qui recevront les injections ultérieurement.

Puis de la graisse sera prélevée au niveau du ventre du malade par liposuction. Il en sera extrait la FSV, qui sera injectée au malade dans la même journée. Il s'agira d'une série de cinq injections musculaires, espacées d'un centimètre, dans l'avant-bras, au niveau des muscles profonds fléchisseurs des doigts. Seul le bras non dominant – le droit pour les gauchers et inversement – sera traité. Tout cela sera effectué par un chirurgien plasticien à Marseille, ou à Rouen pour les malades parisiens.

Le malade sera ensuite reçu au centre investigateur, qui le suit une semaine, un mois, trois mois et six mois après l'injection. Lors de la dernière visite, il passera tous les examens qui auront permis d'établir son profil avant le traitement.

QUELS SONT LES OBJECTIFS DE L'ESSAI ?

Le premier est de s'assurer de la tolérance du traitement. Il s'agira aussi d'évaluer à partir de quelle dose les médecins observent des changements positifs dans les muscles traités.

Enfin, l'étude permettra d'établir la faisabilité technique de la procédure.

LES PERSPECTIVES ?

Si les résultats sont positifs, il est envisagé de traiter, avec la dose optimale identifiée, d'autres muscles touchés par la maladie, notamment le quadriceps, qui est plus gros. ●