



Myosite à inclusions

Résultats encourageants de l'essai RAPAMI

La rapamycine (ou sirolimus), un antirejet utilisé de longue date dans la greffe du rein, confirme son intérêt pour stabiliser la myosite à inclusions sporadique. Tour d'horizon des résultats de l'essai clinique RAPAMI, la première étude qui a évalué l'intérêt de ce médicament par rapport à un placebo.

Françoise Dupuy-Maury



© Adbee Stock/Richard Villalon

La myosite à inclusions sporadique est la myosite la plus fréquente chez les plus de 50 ans. Alors qu'il n'existe pas de traitement efficace, l'équipe d'Olivier Benveniste, de l'Institut de Myologie, à Paris, vient de montrer que la rapamycine (ou sirolimus), un médicament antirejet utilisé dans les greffes du rein, améliore l'endurance des malades. Des résultats obtenus grâce à un essai clinique mené à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, avec le soutien de l'AFM-Téléthon. Le choix des médecins s'est porté sur ce

médicament du fait de ses mécanismes d'action. La rapamycine bloque la prolifération des cellules T effectrices, qui servent habituellement à lutter contre les infections mais qui, chez les malades atteints de myosite, s'attaquent à tort aux cellules musculaires. Ce médicament induit aussi l'autophagie, un système de « nettoyage » des cellules qui leur permet d'éliminer tout ce qui peut leur nuire (protéines anormales, organites endommagés, pathogènes, etc.), et qui est altéré dans la myosite. Enfin, dernier avantage, il préserve les cellules T régulatrices, qui, comme leur nom l'indique, régulent le système immunitaire.

44 MALADES DE 45 À 80 ANS

L'essai clinique mené par l'équipe parisienne a inclus 44 malades, hommes et femmes, âgés de 45 à 80 ans. Ils ont été répartis au hasard en deux groupes de même nombre. L'un a pris une dose quotidienne de rapamycine pendant un an, le deuxième un placebo. Lors de l'inclusion, puis à la fin du traitement, les malades ont passé divers examens. Des mesures de la force musculaire ont été effectuées avec les MyoTools, des outils développés par l'équipe de Jean-Yves Hogrel, à l'Institut de Myologie. L'évolution des infiltrations graisseuses a été évaluée grâce à l'imagerie (IRM) par le laboratoire de résonance magnétique nucléaire (RMN) de l'Institut, dirigé par Benjamin Marty et Harmen Reyingoudt. À ces examens se sont



ajoutés le test des six minutes de marche, la mesure de la capacité vitale forcée¹, des évaluations de la qualité de vie, l'analyse des cellules immunitaires présentes dans le sang et, bien sûr, un suivi des effets indésirables. Le critère principal d'évaluation portait sur la force du quadriceps. Or, celle-ci a diminué de la même manière chez les malades traités que chez ceux qui ont reçu le placebo. Il n'y a pas eu non plus de différence marquée entre les deux groupes au niveau de la force de préhension de la main, de la flexion du genou, pas plus que de la flexion et de l'extension du coude. En revanche, l'évolution de la distance parcourue en marchant, de la capacité respiratoire, des infiltrations graisseuses dans la cuisse, et du handicap dans les activités de la vie quotidienne – s'habiller, se laver, couper sa viande, etc. – diffère entre les deux groupes, avec une évolution plus favorable pour les malades qui ont pris la rapamycine. En matière de tolérance au traitement, l'effet secondaire le plus fréquent a été la survenue d'aphtes. Par ailleurs, dix malades sur les vingt-deux traités avec la rapamycine ont eu un effet indésirable «grave», contre

six dans le groupe placebo. Quatre patients ont alors arrêté le traitement après avoir développé des ulcères buccaux, une pneumonie, une insuffisance rénale ou un œdème des jambes. Tous ces symptômes ont disparu dès l'arrêt du traitement.

UN NOUVEL ESSAI EST PRÉVU

Même si les résultats de cette étude ne sont pas spectaculaires, ils restent encourageants. C'est pourquoi un nouvel essai, de plus grande ampleur, va être mené en Australie, aux États-Unis, en Grande-Bretagne et aux Pays-Bas. L'objectif est d'évaluer l'intérêt de la rapamycine par rapport à un placebo, chez 140 malades, âgés de 45 ans et plus, qui seront traités pendant un peu plus d'un an et demi. Le critère principal de l'étude sera centré sur l'évaluation par les participants de leur capacité et de leur indépendance dans les tâches de la vie quotidienne, par exemple écrire à la main, couper des aliments, se lever d'une chaise ou encore marcher et monter les escaliers. Les inclusions devraient débuter en juillet prochain. •

1. Volume de gaz d'une expiration forcée, faite après une inspiration forcée

REPÈRE

LA MYOSITE À INCLUSIONS SPORADIQUE

C'est une maladie auto-immune, c'est-à-dire que le système immunitaire s'attaque à tort aux muscles du malade. Chez la majorité des patients, elle débute vers l'âge de 50 ans et n'est pas héréditaire. Elle touche tout d'abord les quadriceps et les muscles qui servent à fermer et serrer les mains. Les deux tiers des malades souffrent aussi de difficultés à la déglutition (dysphagie), parfois sévères. Lorsqu'elle progresse, les muscles du coude, de la hanche, du genou, du cou et de la cheville sont affectés. L'espérance de vie est normale, mais la gêne est importante dans la vie quotidienne, avec une perte de la marche en moyenne dix ans après les premiers symptômes.



Éclairage

d'Olivier Benveniste, principal investigateur de l'essai RAPAMI

Comment expliquez-vous que les résultats soient meilleurs avec certains critères d'évaluation secondaires qu'avec le critère principal ?

OLIVIER BENVENISTE : Globalement, notre essai a manqué de puissance du fait du petit nombre de malades inclus. Donc même si les mesures myométriques, c'est-à-dire de la force musculaire, sont meilleures

chez les malades traités avec la rapamycine qu'avec le placebo, la différence n'est pas statistiquement significative. D'où l'intérêt de faire un essai de phase III avec plus de malades.

Les effets secondaires sont-ils aussi importants que le laisse supposer la publication ?

O.B. : Dans notre article, nous avons été très exhaustifs dans la description des effets indésirables. Dans la vraie vie, 5 % des malades traités avec la rapamycine ressentent des effets gênants, et environ 1 % arrêtent le traitement.

Pourquoi l'essai de phase III n'aura-t-il pas lieu en France ?

O.B. : Nous avons mené ce premier essai, qui nous a pris pas mal de temps et d'énergie. C'est bien que d'autres centres prennent le relais.

Par ailleurs, en France, beaucoup de malades sont déjà traités avec la rapamycine. Il aurait donc été difficile d'en recruter suffisamment pour une telle étude.

À ce propos, ce médicament peut-il être prescrit même en l'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la myosite à inclusions ?

O.B. : Bien sûr. C'est un médicament ancien, peu cher et dont les effets indésirables sont connus. En outre, aucun des traitements – corticoïdes et immunosuppresseurs – que nous prescrivons dans les myosites n'a d'AMM. Ce n'est pas pour autant qu'on ne traite pas les patients. En revanche, il faut évidemment les suivre régulièrement.

C'est pourquoi je vois les malades sous rapamycine environ tous les six mois. •