



**ROYAUME DU MAROC  
ACADÉMIE HASSAN II DES SCIENCES ET TECHNIQUES**

**Comprendre et traiter les maladies  
auto-immunes et inflammatoires  
chroniques : de l'innovation  
fondamentale au médicament**

**Sylviane MULLER**

Co-responsable de l'équipe de recherche  
«Neuroimmunologie et thérapie peptidique»  
Ecole Supérieure de Biotechnologie de Strasbourg, France

**Rabat, le 17 septembre 2018**

Conférence organisée par l'Académie Hassan II  
des Sciences et Techniques avec le concours du Service  
de Coopération et d'Action Culturelle près  
l'Ambassade de France au Maroc.

Dépôt légal : 2019MO1367

ISBN : 978-9954-520-22-2

Réalisation : **AGRI-BYS S.A.R.L.**

Achévé d'imprimer : février 2019

Imprimerie Lawne : 11, rue Dakar, Océan, 10040-Rabat, Maroc



**Sa Majesté Le Roi Mohammed VI - que Dieu Le garde -  
Protecteur de l'Académie Hassan II  
des Sciences et Techniques**



Merci beaucoup pour ces magnifiques mots d'introduction! Je peux vous dire que je suis vraiment enchantée d'être ici parmi vous. Je ne connais pas bien le Maroc, je l'avoue, mais ce que j'ai pu découvrir aujourd'hui et l'accueil très chaleureux que vous me réservez me sont vraiment très chers. Je pense que je reviendrai, c'est sûr!

Il m'a été rapporté que le titre de mon intervention vous a fait un petit peu peur. Je vais donc essayer de simplifier mon propos autant que faire se peut parce que je sais que vous tous qui êtes ici avez un vécu différent, dans différentes disciplines scientifiques, et que l'immunologie est une science parfois perçue comme ardue dans ses concepts. Je serai évidemment ravie de répondre à toutes vos questions et vous éclairer si je le puis.

En effet, ainsi qu'il a été précisé dans l'introduction que vous m'avez faite, cher Monsieur, jusqu'à décembre 2017, je dirigeais l'Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire du CNRS à Strasbourg où nous avons la chance d'avoir près de nous Jules A. Hoffmann, Prix Nobel. Dans cet Institut, je dirigeais aussi une Unité de recherche intitulée Immunopathologie et Chimie thérapeutique et au sein de celle-ci, l'équipe d'Immunobiologie et thérapie du lupus. Depuis janvier 2018, j'exerce mon activité dans un autre institut qui s'appelle l'ESBS (Ecole Supérieure de Biotechnologie de Strasbourg), où je codirige, maintenant à plein temps, une équipe de recherche intitulée Neuroimmunologie et thérapie peptidique. En fait, avec mon équipe, je suis hébergée à l'ISIS, un Institut de recherche prestigieux de l'Université de Strasbourg, qui abrite trois Prix Nobel de chimie, au centre-ville de Strasbourg. C'est vraiment un cadre de travail et de vie exceptionnel dont je bénéficie, avec des facilités qui sont très importantes pour le succès de nos travaux.

Depuis le début de ma carrière, j'ai toujours travaillé en étroite conjonction entre la science fondamentale et l'innovation. J'ai eu la chance de débiter ma vie de jeune chercheur dans un laboratoire qui possédait cette culture de l'innovation, culture du brevet, culture de la technologie liée au service des progrès scientifiques. Ceci a été tout à fait décisif dans mon cursus parce que lorsque j'ai commencé dans les années 80-90, ce n'était vraiment pas ce qui se faisait couramment. Et pourtant, les prix Nobel ont très souvent été attribués à d'éminents découvreurs qui avaient introduit des technologies innovantes et c'est encore toujours grâce à des innovations de rupture que l'on réalise des sauts intellectuels importants en sciences. Le fait d'appartenir aujourd'hui à un Institut de biotechnologie me fait très plaisir à cet égard.

Je dirige aussi depuis 2011 le Centre de recherche du médicament Medalis, où nous sommes près de 200 biologistes et chimistes de niveau très pointu, chacun dans nos disciplines. Il est très important d'entretenir cette interface de multiculture de compétences pour développer la science du médicament. Notre Centre regroupe 10 équipes labellisées qui constitue un Laboratoire d'excellence – que l'on nomme LabEx – formant une

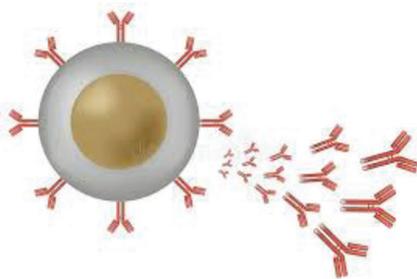
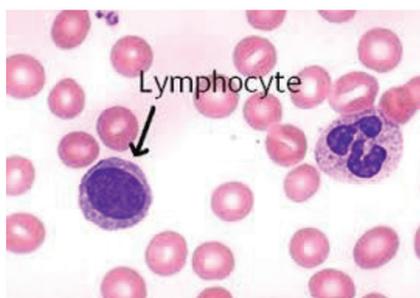
structure sans mur, c'est à dire que chaque équipe reste localisée dans son laboratoire d'origine. La fusion de ces équipes a aujourd'hui à sa disposition 13 millions d'euros de fonds publics sur 10 ans destinés à la recherche, l'éducation et l'innovation. La source de ces finances publiques est l'opération «Investissement d'avenir» mise en place par le gouvernement français. Nous avons déjà, dans ce cadre, créé 5 startups en 5 ans. Pour ma part, en amont de ce projet d'envergure, j'étais à l'initiative de deux sociétés. La première, créée en 1986, donc bien antérieure aux LabEx, qui est une société qui produit des peptides de synthèse qui sont des outils de diagnostic et thérapeutiques qui peuvent être administrés à des patients. C'est une société qui aujourd'hui accueille environ 100 personnes et qui fait 15 millions d'euros de chiffre d'affaires par an en produisant des molécules pour des Big Pharmas du monde entier. La deuxième société s'appelle ImmuPharma; elle est aujourd'hui cotée en bourse à Londres et est plus axée sur des développements thérapeutiques avec des produits phares, toujours basés sur l'interface entre la médecine, la biologie et la chimie des peptides (un peptide pour le traitement du lupus et d'autres peptides pour le traitement du diabète et du cancer, etc...).

Pour faire de la bonne innovation, il est important de faire de la bonne recherche fondamentale, et il n'est pas de nos habitudes de faire l'opposition entre ces deux aspects de la recherche. Par définition, les plus grandes innovations n'étaient pas prédictibles. C'est souvent au hasard de recherches fondamentales qu'émergent des observations et des données qui attirent l'expérimentateur vers des applications plus finalisées. Il s'en suit alors une autre phase de la recherche qui valorise et transfère. Mais, lors du développement d'une molécule-médicament, par exemple, il nous faut constamment revenir à des notions fondamentales pour expliquer comment telle ou telle molécule agit, par exemple, sur quel récepteur, sur quelle cellule, dans quel organe. Ce n'est pas une activité unidirectionnelle comme on le croit souvent, il faut en effet sans cesse concevoir des allers-retours entre l'aval et l'amont, entre les aspects de recherche fondamentale, plus mécanistique, et les aspects dits appliqués qui se focalisent sur l'efficacité, l'innocuité, la spécificité d'action. Il faut vraiment bannir de nos propos cette mise en opposition de la recherche fondamentale et la recherche que l'on nomme translationnelle et valorisée que l'on dénigre parfois alors que non seulement, elle est «utile», mais en plus elle apporte beaucoup; ces recherches appellent aux mêmes mécanismes de pensée, elles forment un tout.

Notre créneau ce sont les maladies inflammatoires chroniques et donc évidemment il nous faut mieux les connaître pour développer des outils encore plus performants et c'est ce que nous faisons quand je dis «comprendre et traiter les maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques : de l'innovation fondamentale au médicament».

## Qu'est-ce que l'immunité?

Nous possédons un système immunitaire puissant et vital destiné à combattre les agents infectieux (bactéries, virus, champignons, parasites, etc...) qui nous agressent en permanence. Le système immunitaire est finement organisé et comprend un premier niveau de protection, l'immunité innée, porté essentiellement par la peau et les muqueuses qui entrent en jeu très rapidement en tant que barrière physique aux pathogènes. Puis se met en place un deuxième niveau de réponse aux agresseurs, c'est ce qu'on appelle le système immunitaire adaptatif, qui intervient plus tardivement (1 ou 2 jours plus tard) mais qui est plus spécifique de l'agresseur en question. Il fait appel à des cellules spécialisées, notamment des lymphocytes, et à des protéines, les anticorps, dirigés contre les pathogènes. Cette série d'éléments est finement régulé par des mécanismes complexes qui se mettent en place avec des bases génétiques et l'intervention de nombreux sous-types cellulaires et de molécules qui vont en cascade, activer ou inhiber des récepteurs cellulaires, et donc toute une série d'effecteurs de la réponse immunitaire. Donc, le système immunitaire réagit constamment et tous les jours contre les agents pathogènes qui nous envahissent, il est vital pour notre survie.



## Qu'est-ce que l'auto-immunité?

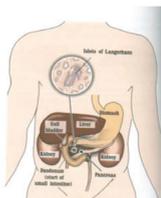
C'est quand le système immunitaire, au lieu d'agir contre des agents infectieux, et donc de nous protéger, agit contre nos propres tissus qu'il va considérer à tort comme des éléments «étrangers», comme des agresseurs. Il va se mettre alors en place dans l'organisme les mêmes mécanismes que ce que l'on a vu vis-à-vis des agents infectieux. Mais pourquoi se «trompe» t'il? C'est parce qu'au cours de l'évolution, notre système immunitaire, pour que nous puissions survivre, a muri de telle manière qu'il soit capable de combattre tous nouveaux corps étrangers qui pourraient émerger en permanence – des nouveaux pathogènes, ces nouvelles souches de bactéries ou de virus qui soudains apparaissent, des nouvelles substances, par exemple issues de la pollution ambiante –. Le système immunitaire s'adapte alors pour être efficace. Mais le revers de la médaille à cette adaptation vitale, c'est qu'alors, il est un peu moins «regardant» sur la spécificité de reconnaissance. A un certain degré, et vu la similitude entre certains motifs qu'exposent

les pathogènes et nos propres constituants, les effecteurs immunitaires vont réagir avec le «soi» et le «non-soi». Ainsi nous sécrétons tous des anticorps qui réagissent contre nos propres constituants et possédons des cellules immunitaires dites «anti-soi». Chez tout un chacun, cela se passe à bas bruit, à des niveaux très faibles et n'a aucune conséquence. Chez certains individus, par contre, un seuil est dépassé, il peut se développer des maladies auto-immunes avec une réaction immunitaire plus forte, plus ciblée et pathogène.

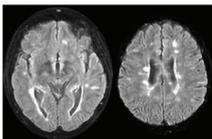
On estime que dans le monde il y a à peu près 5%, et peut-être plus, de la population qui souffre d'au moins une maladie auto-immune, parfois plusieurs chez le même patient. Parmi ces maladies, certaines sont dites «spécifiques d'organes» comme le diabète auto-immun avec destruction des cellules  $\beta$  du pancréas (100.000 patients en France) ou la sclérose en plaques. D'autres sont dites «non spécifiques d'organes» ou «systémiques», comme la polyarthrite rhumatoïde (600.000 patients en France, 2 millions en Europe) et surtout le lupus érythémateux disséminé (50.000 patients en France et au moins 5 millions dans le monde).

### Maladies spécifiques d'organes

- Diabète autoimmun de type I: destruction des cellules  $\beta$  du pancréas (insuline) 200 000 patients en France



- Sclérose en plaques: destruction de la myéline du SNC, 50 000 patients en France



### Maladies autoimmunes systémiques

- Polyarthrite rhumatoïde 600 000 pers. en F., 2M en Europe



- Lupus érythémateux disséminé 50 000 patients en France, 5M (monde)



### Qu'est-ce que le lupus :

C'est une maladie systémique qui peut attaquer toute une série d'organes. Cela peut être le cœur, les reins, les poumons, la peau, le cerveau. Les patients atteints de lupus ont un faciès particulier avec un masque dit en ailes de papillon ; ils ont des problèmes articulaires, rénaux, neuropsychiatriques et puis parfois de graves problèmes de coagulation.

Certains patients produisent des anticorps dirigés contre des phospholipides qui sont, notamment, des constituants des cellules qui forment les parois des vaisseaux sanguins. Les anticorps anti-phospholipides peuvent réagir avec ces membranes des parois des veines et des artères ; ceci peut provoquer l'apparition de caillots de sang et donc de phlébites veineuses à répétition et des thromboses artérielles. Chez une patiente lupique enceinte, ces anticorps peuvent boucher les vaisseaux du placenta et malheureusement provoquer une fausse-couche. La question des grossesses est importante dans le lupus puisque 90% des patients lupiques sont des femmes en âge de procréer. Outre son polymorphisme qui complique le diagnostic, l'origine du lupus est aussi multiple, ce qui accroît également sa complexité et notre compréhension de la maladie : le lupus résulte de l'influence d'une mosaïque de gènes, pas strictement les mêmes selon les groupes de patients dans le monde, en plus de causes hormonales et environnementales. Il peut s'agir de l'alimentation, des polluants, des UV qui sont très nocifs pour les patients, de facteurs de stress et autres. Il y a également une forme néonatale de lupus : le fœtus peut mourir avant terme et s'il est viable, le nouveau-né peut présenter des problèmes cardiaques de type bloc auriculo-ventriculaire et nécessiter la pose d'un pacemaker. On perd néanmoins 10% de ces bébés atteints d'un lupus néonatal.

- Le lupus touche plus de 5 millions de patients dans le monde
- Affecte tous les organes (polymorphisme), avec des formes neurologiques, rénales, cardiaques, pulmonaires, cutanées, articulaires...  
Douleurs, grande fatigue, fièvre....
- 90% sont des jeunes femmes
- Origine: multiple (multigénique, hormonale, environnementale)



*Jeltsch-David & Muller, Nature Rev Neurol 2014*

Le lupus est vraiment une maladie très pernicieuse qui fluctue dans le temps et pour laquelle aujourd'hui nous n'avons aucun médicament spécifique. On administre aux patients des traitements palliatifs symptomatiques et des antalgiques ainsi que des corticoïdes et des immunosuppresseurs. Il faut savoir qu'il y a des effets secondaires dramatiques à ces traitements immunosuppresseurs quand on est obligé de prescrire des

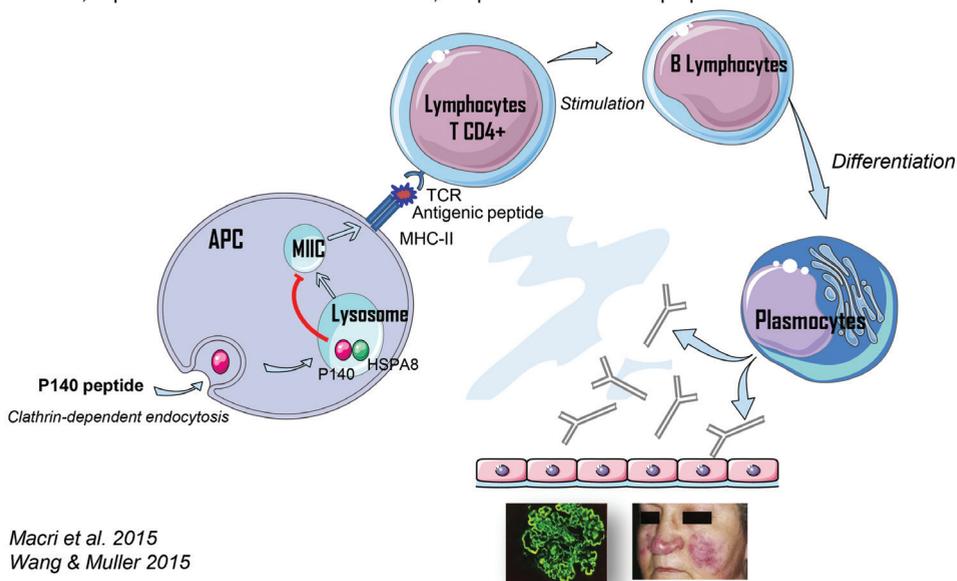
doses importantes de ces médicaments chez les patients, car en effet ce ne sont pas des doses données pour quelques jours – le lupus est une maladie inflammatoire chronique – les traitements sont donc souvent donnés plus ou moins à vie. A termes, il y a donc des effets secondaires très graves qui peuvent apparaître, y compris des cancers et des pathologies très sévères.

Les chercheurs essaient depuis des années de mettre en place des traitements davantage spécifiques pour réduire ces risques. La plupart des médicaments qu'on développe aujourd'hui sont des anticorps thérapeutiques. Ce sont des anticorps que l'on humanise ou que l'on produit à partir de cellules humaines pour aller s'associer notamment à des récepteurs qui sont présents à la surface de certains lymphocytes et en l'occurrence le lymphocyte B. Le lymphocyte B est en effet une cellule cible importante de la cascade d'évènements qui se déroulent dans la réaction immunitaire car c'est lui qui va se transformer en cellule sécrétrice d'anticorps et en l'occurrence d'autoanticorps qui peuvent se déposer dans les tissus et engendrer des dommages dans certains organes comme on l'a vu tout à l'heure. La plupart des médicaments développés à l'heure actuelle soit font preuve de peu d'efficacité, soit présente des effets secondaires non souhaités. D'autre part, un anticorps thérapeutique est une molécule de masse importante contre laquelle, à terme, le système immunitaire va produire des anticorps après l'injection aux patients de nombreuses prises. Au bout d'un certain temps, de fait, l'anticorps thérapeutique n'est plus efficace, ce qui évidemment pose problème aux cliniciens qui se retrouvent devant des patients en échec thérapeutique.

Dans ce contexte, notre stratégie dans l'équipe n'a pas été d'utiliser un anticorps thérapeutique mais un peptide, c'est à dire un petit morceau de protéine qui peut être produit par chimie dans un petit réacteur de manière extrêmement calibrée et reproductible, de façon à avoir un produit très pur. Nous avons identifié un tel peptide dans une molécule nucléaire – c'est à dire présente dans le noyau des cellules – et on s'est rendu compte après avoir modifié quelque peu ce peptide en lui introduisant un acide aminé phosphorylé en position 140, qu'il était doué de propriétés protectrices tout à fait remarquables. On s'est aperçu en effet que quand on administrait ce peptide appelé P140 à des souris qui développent naturellement un lupus, alors que les souris non traitées mouraient rapidement de leur maladie, les souris traitées par le P140 voyaient leur durée de vie très allongée, ne présentaient plus de dermatites, que les défauts au niveau des reins disparaissaient comme n'étaient plus détectés dans le sérum des souris les anticorps anti-ADN natif qui sont des marqueurs du lupus. En quelques 15 années de recherche, nous avons pu démontrer qu'en fait, ce peptide n'est pas un immunosuppresseur et qu'il agit comme un immunorégulateur capable de modifier le cours de la maladie. Comme il est très court, il n'est pas immunogène et donc n'induit pas de réponse d'anticorps contre lui-même. Il n'est pas toxique et il est très stable. On était là en présence d'une découverte au vrai sens du terme et le CNRS a déposé un brevet en 2001 sur nos résultats.

ImmuPharma a été créé en 2002 pour valoriser ce brevet dont la licence lui a été accordée en 2005. Puis après, ça a été très vite. ImmuPharma a procédé aux essais cliniques successifs qui sont très longs et évidemment très coûteux.

- Le P140 entre dans les cellules présentatrices d'antigènes (**lymphocyte B**) par la voie dite des clathrines et se localise dans les **lysosomes** (cytoplasme).
- Il interfère avec les mécanismes complexes de présentation de l'antigène dans le contexte des molécules du **CMH II** qui passe par le lysosome et le compartiment MIIC.
- Sans signal, les **lymphocytes T** ne vont plus hyperproliférer....
- En effet cascade (aval), les lymphocytes B ne vont plus hyper proliférer et évoluer en **plasmocytes**....
- De fait, la production d'autoAc délétères chute, ce qui améliore l'état du propositus

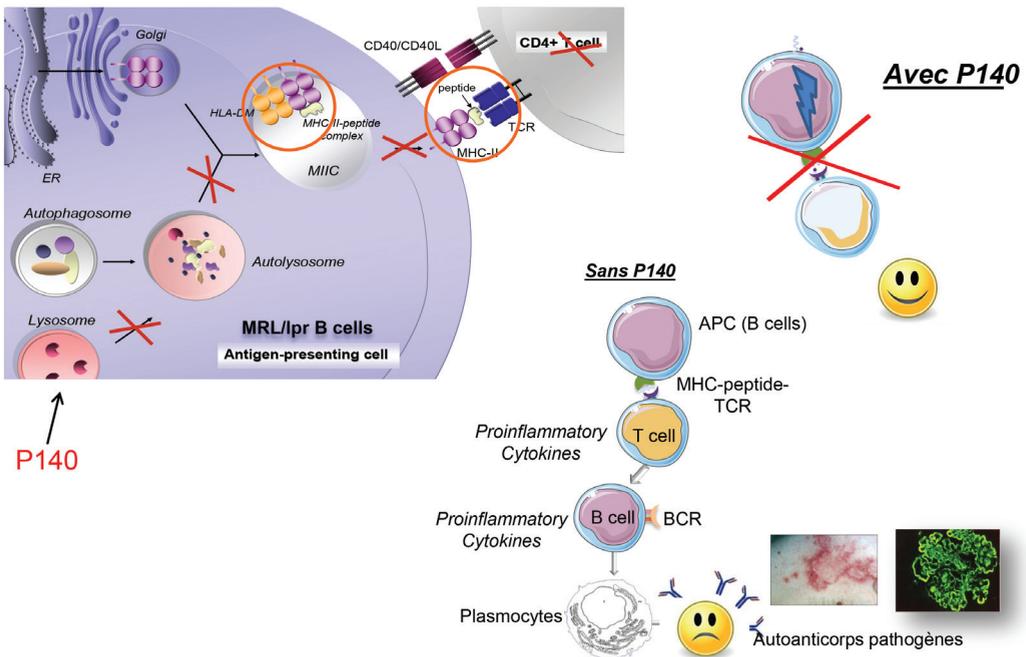


Macri et al. 2015  
Wang & Muller 2015

La phase IIb réalisée par ImmuPharma a été décisive pour montrer que notre peptide, injecté une fois par mois chez des patients atteints de lupus, ne génère aucun effet secondaire, ce qui évidemment est un confort de premier ordre pour les patients qui souffrent. Dans le groupe traité qui conservait toujours son traitement de fond, 62% des patients se sont montrés répondeurs à comparer à seulement 37% de répondeurs dans le groupe de patients ayant reçu un placebo en plus également de leur traitement de fond. La phase III d'essai clinique a débuté en 2018 et vient juste de se terminer. Elle a été conduite aux USA, en Europe et à l'Ile Maurice sur quelques 200 patients. La FDA (Food and Drug Administration américaine) nous a accordé un traitement spécial pour accomplir cet essai vu l'absence actuelle de médicament spécifique efficace pour traiter la maladie. Nous avons pu montrer que dans la population Europe+Ile Maurice, soit 130 patients qui, je le rappelle là aussi, ont continué de recevoir leur traitement de fond selon les normes imposées, il y a eu 71,1% de répondeurs contre 49% dans le groupe «placebo», ce qui est extrêmement prometteur. Les résultats globaux disponibles ne permettent cependant pas encore d'obtenir l'agrément de notre peptide qui devra encore être évalué dans d'autres essais cliniques à venir. Le temps d'avoir les AMM dans chaque pays peut atteindre deux ans, ce qui est long pour les patients. Aujourd'hui, pour

comblent ces attentes et accroître les informations sur ce produit et le rendre accréditable, ImmuPharma commence ce que l'on appelle un programme d'accès compassionnel (MAP) en tablant sur environ 500 patients qui seront traités pendant environ 2 ans.

Ce n'est qu'en 2015, donc longtemps après le début des essais cliniques chez les patients, que nous avons publié un article clé sur le mécanisme d'action du peptide P140 (cette année 2018, nous avons confirmé qu'il s'agit du même mécanisme chez l'homme). Mon équipe au CNRS a montré que le peptide entrait dans les lymphocytes B pour aller se loger dans les lysosomes qui sont localisés dans le cytoplasme des cellules, lysosomes qui par ailleurs présentent des défauts importants dans le lupus. C'est dans ces lysosomes, éléments clés d'un mécanisme vital pour la cellule qui est l'autophagie, que vraisemblablement, en se liant à un acteur clé de la présentation antigénique, que le P140 va intervenir en bloquant la présentation exagérée des antigènes du soi qui se fait au travers des molécules du système HLA (CMH chez la souris). Les molécules HLA (ou CMH) se retrouvent déstabilisées, ce qui entraîne une diminution sensible de la présentation des antigènes du soi aux lymphocytes T anti-soi. Comme vous le voyez sur cette animation, toute la chaîne d'activation des lymphocytes en aval s'en verra inhibée. C'est de l'immunorégulation au vrai sens du terme que l'on provoque très tôt en amont de cette cascade d'évènements qui sans traitement aboutit à la production d'anticorps pathogène et là, se voit bloquée, ce qui évidemment amoindrit considérablement la pathologie.



Aujourd'hui, nous développons notre recherche sur des pathologies chroniques inflammatoires en émettant l'hypothèse que si la même cascade d'évènements est altérée, nous pouvons très probablement corriger ce défaut, de la même manière que dans le lupus. Nos travaux – bien-sûr contrôlés par les instances éthiques- ont débuté sur des animaux modèles dans plusieurs conditions pathologiques et certains résultats sont très prometteurs. En cette année 2018, nous avons publié des données très positives dans une maladie auto-immune paralysante du système nerveux périphérique, précisément du nerf sciatique, et dans le syndrome de Sjögren, une maladie auto-immune systémique qui affecte notamment les glandes salivaires et lacrymales mais aussi d'autres organes des individus atteints.

Nous travaillons actuellement sur la maladie de Crohn. C'est une maladie auto-immune inflammatoire intestinale dramatique. Chez les souris atteintes de la maladie qui ont reçu le peptide P140, on observe une rétrocession de l'inflammation avec une amélioration des indices d'activité clinique. Le côlon enflammé et raccourci, reprend sa forme et sa taille, c'est un signe de moindre inflammation.

### **Pour conclure :**

Nous avons en main un peptide aux vertus thérapeutiques indéniables qui bloque très efficacement la cascade d'évènements qui génère *in fine* des auto-anticorps qui peuvent être pathogènes. Ce peptide exerce des effets très spécifiques. Il n'affecte pas tout le système immunitaire mais seulement cette fraction de l'activité immunitaire qui est anormalement surexprimée dans un contexte auto-immun inflammatoire. Il n'a pas besoin d'être administré à hautes doses et de manière journalière ou hebdomadaire mais seulement à très faibles doses et à une fréquence mensuelle. Ceci certainement explique que le P140 n'est pas toxique et n'est pas immunogène, ce qui sont des atouts pharmacologiques et cliniques critiques. Nous portons beaucoup d'espoirs dans ce nouveau traitement.



**Académie Hassan II des Sciences et Techniques  
Km 4, Avenue Mohammed VI - Rabat.**

**Tél : 0537 63 53 77 • Fax : 0537 75 81 71**

**E-mail : [acascitech@academiesciences.ma](mailto:acascitech@academiesciences.ma)**

**Site internet : <http://www.academiesciences.ma>**



**Sylviane Muller** a dirigé l'UPR CNRS Immunopathologie & Chimie Thérapeutique à l'Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire de Strasbourg (2001-2017) dont elle a été le Directeur adjoint (2013-2016) puis le Directeur (2016-2017). Elle est aujourd'hui co-responsable de l'équipe Neuroimmunologie & thérapie peptidique de l'UMR CNRS Biotechnologie et signalisation cellulaire (ESBS), hébergée à l'Institut de science et d'ingénierie supramoléculaire (ISIS) à Strasbourg. Docteur en biochimie et biologie moléculaire (1978) et Dr-ès-Sciences (1984) de l'Université de Strasbourg, elle a réalisé un post-doctorat de 2 ans

au Max-Planck Institute d'Immunobiologie de Freiburg (Allemagne). Elle est Professeur à l'Institut d'Etudes Avancées de l'Université de Strasbourg, titulaire de la Chaire d'Immunologie thérapeutique. Depuis 2011, elle dirige le LabEx Centre de recherche du médicament Medalis, lié à l>IDEX de l'Unistra, centré sur le cancer et l'inflammation (~200 personnes). Elle est codétenteur d'une trentaine de brevets pour la plupart licenciés et est co-fondateur de deux sociétés issues du laboratoire (Neosystem 1986, aujourd'hui Polypeptides, et ImmuPharma-France 2002). Elle a dirigé près de 25 thèses de doctorat et encadré plusieurs post-doctorants. Elle a été invitée à une soixantaine de congrès internationaux en tant que conférencière et a été co-organisatrice de 11 congrès internationaux majeurs dans le domaine de l'autoimmunité. Elle a été experte scientifique dans divers comités scientifiques (académiques et de sociétés de biotechnologie et pharmaceutiques) nationaux et internationaux; elle est membre de plusieurs comités éditoriaux de journaux scientifiques. Elle a participé à plusieurs contrats européens (2 en cours). Elle est Vice-leader du comité «Translation» du COST européen Transautophagy (2016-2020). Elle est membre du Comité consultatif de l'EUCOR (Campus européen) depuis 2018.

La recherche qu'elle anime avec son équipe est centrée sur la réponse autoimmune, notamment dans le lupus systémique. L'objectif de cette recherche menée chez l'homme et à l'aide de plusieurs modèles murins autoimmuns, est de comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires complexes mis en jeu en amont de la perte de tolérance immunitaire et de définir des voies thérapeutiques innovantes basées sur le développement de peptides et peptidomimétiques synthétiques capables d'intervenir de manière ciblée dans la restauration de la tolérance au soi. Des essais cliniques avancés de phase III exploitant l'un des peptides générés et développés dans son équipe (brevet CNRS) sont actuellement en cours au niveau international chez des patients autoimmuns.

L'activité scientifique de Sylviane Muller a donné lieu à 261 articles dans des journaux internationaux à comité de lecture, 107 revues et chapitres de livre ainsi qu'à la publication d'un livre sur l'immunochimie des peptides. Sylviane Muller a reçu la médaille d'argent du CNRS (2009), le prix Paul Ehrlich (2015), la médaille de l'Innovation du CNRS (2015) et le Grand prix Léon Velluz de l'Académie des Sciences (2016). Elle a été nominée à l'European Inventor Award 2017 (catégorie recherche) et a reçu le Prix de l'innovation de la Fondation Arthritis (2017). Elle est chevalier de l'Ordre de la Légion d'Honneur (2010) et Officier de l'Ordre du Mérite (2016).