

Myopathies inflammatoires

Brève AFM

Myosites : les résultats de l'essai RESILIENT sont parus !

Initié en 2013, l'essai clinique destiné à évaluer le bimagrumab dans la myosite à inclusions a livré ses résultats définitifs et ils sont décevants.

Le bimagrumab (ou BYM338) est un anticorps dirigé contre le récepteur de la myostatine, une protéine sécrétée par le muscle et qui inhibe sa croissance. Le bimagrumab s'oppose à cet effet inhibiteur. Ses effets [prometteurs](#) dans la [myosite à inclusions](#) avaient permis le lancement, à l'automne 2013, d'un essai de phase II/III de grande ampleur nommé [RESILIENT](#).

Mené dans 10 pays dont la France, il a inclus 251 participants atteints de myosite à inclusions. Ils ont été répartis en quatre groupes : trois ont reçu une fois par mois du bimagrumab en intraveineux à différentes doses (10, 3 ou 1 mg/kg) et le quatrième groupe, un [placebo](#).

Des muscles plus gros mais pas plus forts

Parus en septembre 2019, les résultats de l'essai RESILIENT font état d'une bonne tolérance du bimagrumab au terme d'une année de traitement. L'autoévaluation (par les participants) de la progression de leur maladie et de leurs fonctions physiques a donné de meilleurs résultats pour le groupe traité par 10 mg/kg de bimagrumab que pour les autres groupes. Aux doses de 3 et de 10 mg/kg, le candidat médicament a également entraîné une augmentation significative de la masse musculaire totale, alors même qu'elle a diminué chez les autres participants.

Néanmoins, ces effets positifs n'ont pas été associés à une amélioration de la fonction musculaire. La force du quadriceps, un muscle de la cuisse, s'est détériorée tout au long de l'étude pour tous les participants. De même, la force des muscles de la main, la fréquence des chutes ou encore la déglutition ont évolué de façon similaire dans les quatre groupes. La distance parcourue au test de 6 minutes de marche, critère principal d'efficacité du bimagrumab choisi par les investigateurs, s'est avérée également décevante. Néanmoins, la question de la pertinence de ce test pour évaluer un médicament dans la myosite à inclusions est posée dans un éditorial paru dans la même revue que les résultats de l'essai RESILIENT.

Comprendre, pour mieux réussir

L'auteur de cet éditorial rappelle que les performances de marche sont influencées par de nombreux paramètres autres que la force musculaire des jambes : la respiration, le fonctionnement du cœur, la forme physique le jour du test... Ce même éditorial évoque également d'autres hypothèses pour expliquer l'échec du bimagrumab. L'altération de la croissance et de la régénération musculaires ne serait pas le seul mécanisme en cause dans la myosite à inclusions. D'autres facteurs interviendraient, notamment le stress cellulaire. Une piste de traitement pourrait dès lors consister à associer un médicament à action anti-myostatine (comme le bimagrumab) pour favoriser la croissance musculaire, à d'autres molécules actives sur le stress cellulaire.

Sources

[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

Brève AIM

Bimagrumab dans la myosite à inclusions : l'essai RESILIENT livre ses résultats définitifs.

Dans la famille des myopathies inflammatoires, la myosite à inclusions fait exception en ne disposant pas encore de médicament efficace. C'est pourtant la plus fréquente des myosites après l'âge de 50 ans. Le bimagrumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de la myostatine, avait tout d'un candidat prometteur.

Fin 2013 a débuté un essai clinique international de phase II/III nommé RESILIENT ([NCT01925209](#)), d'une ampleur inhabituelle dans les myopathies inflammatoires avec 38 centres investigateurs et 251 participants dont 10 recrutés par l'équipe du [Pr Olivier Benveniste](#) en France. L'objectif était d'évaluer, contre placebo, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité de trois dosages de bimagrumab (10, 3 ou 1 mg/kg) administrés par voie intraveineuse toutes les 4 semaines pendant au moins 11 mois.

Un effet structurel mais pas fonctionnel

Des résultats préliminaires décevants, communiqués en 2016 lors du congrès annuel de l'*American College of Rheumatology*, avaient déjà annoncé la couleur. Les résultats définitifs sont parus en septembre 2019 et font état, au terme d'un an de traitement:

- d'une bonne tolérance du bimagrumab à toutes les doses versus placebo;
- d'une stabilité ou d'une amélioration au fil des mois du score d'autoévaluation (*Sporadic Inclusion Body Myositis Physical Functioning Assessment* ou sIFA) pour les participants traités par 10 mg/kg de bimagrumab, *versus* sa détérioration lentement progressive dans les autres groupes;
- d'une augmentation significative de la masse maigre totale pour les doses de 3 mg/kg et 10 mg/kg de bimagrumab.

Cependant, ces effets positifs ne s'accompagnent pas d'une amélioration de la fonction musculaire, comme l'objectivent l'absence de différence significative entre les groupes bimagrumab et placebo sur plusieurs critères secondaires (force du quadriceps, score *Short Physical Performance Battery* ou SPPB, taux de chutes, efficacité de la déglutition, *grip et pinch test*) et surtout sur le critère principal de l'essai : la distance parcourue au test de 6 minutes de marche.

Autopsie d'un échec

Pour l'expliquer, les auteurs de l'article évoquent notamment une interrogation récurrente sur la pertinence du test de 6 minutes de marche comme critère primaire des essais cliniques dans la myosite à inclusions. Dans cette pathologie, bon nombre de patients ne peuvent en effet marcher sans aide (44% à 63% des participants de l'essai RESILIENT, selon les groupes).

Au-delà, les performances à ce test dépendent de nombreux facteurs autres que la force musculaire des membres inférieurs (état respiratoire et cardiaque, forme physique le jour de l'évaluation), comme le souligne également l'éditorial de la même revue. Son auteur ajoute une hypothèse pour expliquer que le bimagrumab a échoué à démontrer son efficacité sur la force musculaire : si la régénération et la croissance du muscle sont largement altérées dans la myosite à inclusions, le stress cellulaire pourrait contribuer de façon directe à la faiblesse musculaire. Une piste thérapeutique pourrait donc consister à associer plusieurs molécules afin à la fois de favoriser la croissance musculaire (bimagrumab) et de réduire le stress cellulaire.

Sources

[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

[RESILIENT: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of bimagrumab in patients with sporadic inclusion body myositis](#)

Amato AA, Badrising U, Benveniste O et al.
Neurology 2017 Apr ; 88 (16 Supplement) P1.111

[Endpoint choice for inclusion body myositis: a step too far?](#)

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