

Bonne nouvelle pour les patients atteints de maladies du spectre de la neuromyéélite optique ayant des anticorps anti-aquaporine 4 : des recommandations de traitement établies par un groupe international d'experts reconnus viennent d'être publiées !

Les maladies du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) sont des maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle épinière. Une prise en charge rapide et adaptée est indispensable afin de limiter les conséquences des poussées qui peuvent être très sévères et générer de lourds handicaps.

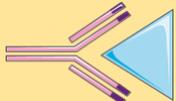
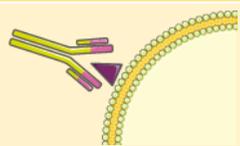
En raison de leur rareté, ces pathologies sont méconnues et aucun traitement spécifique n'était approuvé pour les patients atteints de NMOSD avant 2019. Dans un premier temps, les NMOSD ont été traitées grâce à des spécialités pharmaceutiques (rituximab, tocilizumab, azathioprine, mycophénolate mofétil, méthotrexate) qui ont fait leurs preuves dans la prise en charge d'autres maladies.

Grâce aux progrès récents de la recherche qui ont permis de mieux comprendre les mécanismes de ces maladies rares, **trois nouvelles spécialités pharmaceutiques** sont maintenant approuvées dans plusieurs pays pour le traitement de fond des **NMOSD avec anticorps dirigés contre l'aquaporine 4 (IgG anti-AQP4)** :

- **Eculizumab** chez les adultes
- **Inébilizumab** chez les adultes
- **Satralizumab** chez les adultes et adolescents de 12 ans et plus

Il s'agit d'anticorps monoclonaux (également appelés produits biologiques) qui ont chacun un mécanisme d'action différent (figure ci-dessous). **Ces traitements vous seront présentés par votre neurologue.**

Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux prescrits aux patients atteints de NMOSD

Anticorps		Cibles
Eculizumab		Fraction C5 du complément
Inébilizumab		CD19, exprimé à la surface des lymphocytes B <i>Le rituximab est dirigé contre le CD20, aussi exprimé à la surface des lymphocytes B</i>
Satralizumab		Récepteurs de l'interleukine 6 (IL-6) <i>Le tocilizumab se lie aussi aux récepteurs de l'IL-6</i>

Illustrations de Servier Medical Art (Creative Commons Attribution 3.0 Unported License)

Environ 90% des patients atteints de NMOSD ont des IgG anti-AQP4 dans leur sang. L'approbation de ces spécialités pharmaceutiques pour le traitement des NMOSD avec IgG anti-AQP4 est donc **une très bonne nouvelle** ; elle ouvre de nouvelles perspectives dans la prise en charge de nos maladies !

Pour la première fois, des recommandations standard de traitement des NMOSD avec IgG anti-AQP4 utilisant ces nouvelles spécialités pharmaceutiques ont été établies par 24 experts reconnus venant de 15 pays* !

Ces 25 recommandations ont été établies par consensus en utilisant la méthode Delphi :

- 11 concernent l'initiation d'un traitement par eculizumab, inébilizumab ou satralizumab, et le changement de traitement (switch entre ces produits) ;
- 3 concernent le traitement par monothérapie ou en association ;
- 7 concernent la sécurité et les considérations des patients ;
- 3 concernent les biomarqueurs et les résultats rapportés par les patients (*patient-reported outcomes, PROs*) ;
- 1 concerne les lacunes actuelles en matière de recherche.

Ces recommandations (traduites en français à la fin de ce communiqué) fournissent **aux professionnels de santé** des directives claires sur l'utilisation des nouveaux traitements disponibles (eculizumab, inébilizumab et satralizumab) chez les patients atteints de NMOSD avec IgG anti-AQP4. Elles ont été publiées en anglais [dans le volume de juillet 2023 du journal international *Neurology: Neuroimmunology and Neuroinflammation*](#), et ont également été présentées début juin à Oxford lors de la rencontre des membres du réseau européen Eugène Devic MOGAD (MEDEN).

De nouvelles perspectives

Même si des recherches sont encore nécessaires à différents niveaux pour améliorer la stratégie de traitement des NMOSD, ces recommandations constituent une étape importante dans la **standardisation des soins** et sont une source d'espoir pour les patients. Elles vont également permettre à **NMO France** de co-construire un **programme d'éducation thérapeutique** avec les professionnels de santé pour vous accompagner au mieux.

NMO France remercie les experts pour leur recommandation concernant l'importance de la **prise en compte de l'avis des patients dans le choix du traitement**.





NMO France relaie ici les recommandations générales publiées par des **experts internationaux reconnus** afin de vous informer sur les différentes possibilités de traitement.

Chaque patient est unique et ce communiqué ne se substitue pas à un avis médical. Selon votre cas, les options de prise en charge vous seront expliquées par **votre neurologue** lors de la mise en place du traitement au moment du diagnostic de NMOSD ou pour changer de traitement (switch) lors d'une rechute.

N'hésitez pas à en discuter avec votre neurologue !

En tant que patient, vous pouvez bénéficier d'une consultation dans l'un des centres de référence des NMOSD (site coordonnateur ou sites constitutifs) ou dans un centre expert : <https://www.nmo-france.org/centres-de-reference/>

**Experts internationaux ayant établi ces recommandations : Friedemann Paul et Ingo Kleiter (Allemagne) ; Sudarshini Ramanathan (Australie) ; Marco Lana-Peixoto et Douglas Kazutoshi Sato (Brésil) ; Dalia Rotstein (Canada) ; Chao Quan (Chine) ; Ho Jin Kim (Corée du Sud) ; Nasrin Asgari (Danemark) ; Georgina Arrambide et Albert Saiz (Espagne) ; Jeffrey L. Bennett, Bruce Anthony Campbell Cree et Sean J. Pittock (États-Unis) ; Romain Marignier et Jérôme De Sèze (France) ; Lekha Pandit (Inde) ; Adi Vaknin-Dembinsky (Israël) ; Kazuo Fujihara et Satoshi Kuwabara (Japon) ; Najib Kissani (Maroc) ; Jacqueline Palace, Saif Huda et M. Isabel Leite (Royaume-Uni).*

Recommandations scientifiques – déclarations de consensus

Initiation de l'eculizumab, de l'inébilizumab ou du satralizumab

Recommandation 1 : Chez les adultes atteints de NMOSD avec IgG anti-aquaporine 4 (AQP4), l'eculizumab peut être initié au moment du diagnostic, après la première poussée ou après une rechute due à l'échec des traitements existants.

Recommandation 2 : Chez les adultes atteints de NMOSD avec IgG anti-AQP4, l'inébilizumab peut être initié au moment du diagnostic, après la première poussée ou après une rechute due à l'échec des traitements existants.

Recommandation 3 : Chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus) atteints de NMOSD avec IgG anti-AQP4, le satralizumab peut être initié au moment du diagnostic, après la première poussée ou après une rechute due à l'échec des traitements existants.

Recommandation 4 : Les facteurs les plus importants à considérer pour éclairer le choix du traitement biologique des NMOSD sont l'efficacité et la sécurité.

Recommandation 5 : Outre l'efficacité et la sécurité, les facteurs suivants sont importants dans le choix du traitement biologique des NMOSD : l'activité de la maladie (*« réveil » de la maladie, sévérité des symptômes, nouvelle poussée, nouveau symptôme*), la sévérité des rechutes, l'acceptabilité de la voie d'administration du traitement, et l'effet bénéfique potentiel du traitement pour les comorbidités.

Recommandation 6 : Pour les patients atteints de NMOSD avec IgG anti-AQP4 nouvellement diagnostiqués, le choix entre l'eculizumab, l'inébilizumab et le satralizumab peut être éclairé par les préférences du patient en matière de fréquence d'administration, de voie d'administration, et d'acceptation des risques de sécurité potentiels, y compris pendant la grossesse.

Recommandation 7 : Lors du choix entre l'eculizumab, l'inébilizumab et le satralizumab chez les patients atteints de NMOSD avec IgG anti-AQP4, la réponse du patient au traitement de fond antérieur doit être prise en considération ; les médecins doivent proposer un traitement ayant un mode d'action différent de celui des traitements antérieurs qui ont échoué. (*Voir figure présentant les mécanismes d'action des différents anticorps monoclonaux plus haut*)

Recommandation 8 : Il n'est pas nécessaire d'initier un traitement par eculizumab, inébilizumab ou satralizumab chez les patients atteints de NMOSD avec IgG anti-AQP4 qui ne présentent pas de rechute ou de problèmes de tolérance pendant leur traitement sous immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofétil, stéroïdes oraux) ou traitements biologiques (rituximab et tocilizumab) hors-AMM. (*Cependant, les experts reconnaissent que la disponibilité de données de vie réelle à long terme pourrait modifier cette recommandation à l'avenir*)

Recommandation 9 : Chez les patients atteints de NMOSD qui présentent une « maladie active » pendant qu'ils sont traités par immunosuppresseurs et/ou stéroïdes oraux, l'addition de traitements biologiques (eculizumab, inébilizumab ou satralizumab) est bénéfique. *(Cependant, des preuves supplémentaires, en particulier issues d'essais cliniques randomisés contrôlés, sont nécessaires pour confirmer ce bénéfice et pour mieux caractériser les risques d'événements indésirables supplémentaires liés à une double immunothérapie.)*

Monothérapie versus association de traitements

Recommandation 10 : L'eculizumab, l'inébilizumab ou le satralizumab doivent être administrés en monothérapie aux patients atteints de NMOSD avec IgG anti-AQP4 afin de réduire le risque d'effets secondaires supplémentaires lié à l'utilisation concomitante de traitements immunosuppresseurs. *(Même si la Recommandation 9 reconnaît que l'association d'immunosuppresseurs et d'un produit biologique nouvellement approuvé pourrait être bénéfique, la monothérapie doit être privilégiée si possible pour éviter un possible risque accru d'infection).*

Recommandation 11 : Bien que la monothérapie soit préférable, les données issues d'essais contrôlés randomisés montrent que l'eculizumab ou le satralizumab peuvent être associés à des traitements immunosuppresseurs si le patient reçoit déjà des immunosuppresseurs *(par exemple pour traiter une autre maladie auto-immune)*. La thérapie combinée doit être considérée en tenant compte des profils de sécurité et de tolérabilité des immunosuppresseurs à court et à long terme.

Recommandation 12 : Si l'eculizumab, l'inébilizumab ou le satralizumab sont initialement associés à un traitement immunosuppresseur chez les patients atteints de NMOSD avec IgG anti-AQP4, les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter les effets secondaires, et les immunosuppresseurs doivent être progressivement réduits en fonction du début de l'effet attendu du nouveau traitement biologique.

Changement de traitement (switch)

Recommandation 13 : Après l'initiation de l'eculizumab, de l'inébilizumab ou du satralizumab, et après avoir laissé assez de temps au traitement initié pour agir, les patients atteints de NMOSD avec IgG anti-AQP4 devraient passer à un autre de ces 3 traitements biologiques en cas de rechute sévère pendant le traitement, si des événements indésirables graves liés au traitement se produisent, ou en raison de la préférence du patient. *(Plusieurs experts ont fait remarquer que le médecin devrait attendre suffisamment longtemps pour observer le début de l'effet du traitement initial avant d'envisager de changer de traitement (switch). Plusieurs experts ont également souligné que la préférence du patient devrait toujours être prise en considération.)*

Recommandation 14 : Lors du switch entre l'eculizumab, l'inébilizumab et le satralizumab, le nouveau traitement peut être instauré immédiatement après l'arrêt du traitement précédent, en tenant compte de son mécanisme et de sa durée d'action.

Populations de patients

Recommandation 15 : Chez les patients atteints de NMOSD et de maladies auto-immunes concomitantes, les comorbidités doivent être prises en compte dans le choix du traitement biologique (eculizumab, inébilizumab ou satralizumab).

Recommandation 16 : Les adolescents (âgés de 12 ans et plus) atteints d'une NMOSD avec IgG anti-AQP4 devraient être traités par satralizumab. Le traitement par eculizumab ou inébilizumab peut être envisagé en cas d'activité sévère de la maladie ne répondant pas au satralizumab, mais des preuves issues d'essais cliniques sont nécessaires pour soutenir l'utilisation de ces traitements dans d'autres situations. *(Notons que cette analyse était basée sur les résultats obtenus chez 8 patients seulement ; il faudrait la confirmer chez un plus grand nombre de patients. Les données chez les adolescents ne sont pas disponibles pour l'eculizumab ou l'inébilizumab à ce jour.)*

Sécurité

Recommandation 17 : Les patients atteints de NMOSD avec IgG anti-AQP4 traités par eculizumab, inébilizumab ou satralizumab doivent faire l'objet d'une surveillance à court et à long terme pour détecter les infections.

Recommandation 18 : Certains patients atteints de NMOSD avec IgG anti-AQP4 traités par eculizumab, inébilizumab ou satralizumab doivent faire l'objet d'une surveillance clinique plus fréquente (plus de deux fois par an) : il s'agit notamment des patients présentant des comorbidités qui influent sur le risque d'infection, des adolescents, des personnes âgées, des femmes enceintes, et des patients présentant une immunosuppression importante.

Recommandation 19 : Chez les patientes atteintes de NMOSD, les données concernant l'utilisation de l'eculizumab, de l'inébilizumab ou du satralizumab pendant la grossesse sont actuellement limitées ; d'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre le risque de complications à court et à long terme, et éclairer la prise de décision des patientes concernant la planification familiale et le parcours de soins.

Recommandation 20 : Les patients atteints de NMOSD avec IgG anti-AQP4 doivent être à jour de toutes les vaccinations avant l'initiation des nouveaux traitements biologiques (eculizumab, inébilizumab ou satralizumab), sauf situations exceptionnelles.

Recommandation 21 : Pour les patients atteints de NMOSD avec IgG anti-AQP4 traités par eculizumab, les recommandations concernant la vaccination contre le méningocoque devraient être clarifiées afin que les médecins sachent comment couvrir tous les sérogroupes, et quand planifier les vaccinations de rappel et réévaluer le statut vaccinal.

Utilisation des biomarqueurs et résultats rapportés par les patients (patient-reported outcomes, PROs)

Recommandation 22 : Bien qu'il ait été démontré que les concentrations sériques de la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP) et de la chaîne légère des neurofilaments (NfL) sont des marqueurs d'activité des NMOSD, des preuves supplémentaires sont nécessaires pour soutenir l'utilisation systématique de ces biomarqueurs dans la prise de décision concernant le traitement des patients atteints de NMOSD avec IgG anti-AQP4.

Recommandation 23 : Il est important de mesurer la qualité de vie des patients atteints de NMOSD avec IgG anti-AQP4 ; à ce jour, les preuves issues des essais cliniques ne sont pas suffisantes pour influencer la prise de décision thérapeutique.

Recommandation 24 : Il existe un besoin criant de résultats rapportés par les patients (*patient-reported outcomes, PROs*) correctement validés pour évaluer la qualité de vie des traitements des NMOSD.

Lacunes actuelles en matière de recherche

Recommandation 25 : Les priorités de recherche dans le domaine des NMOSD sont les suivantes : (1) des biomarqueurs pronostiques de la rechute et de la progression de la maladie ; (2) des biomarqueurs prédictifs pour évaluer la réponse au traitement ; (3) le rôle de l'imagerie ; (4) des données provenant de comparaisons directes ; et (5) les résultats associés à l'utilisation à long terme de l'eculizumab, de l'inébilizumab et du satralizumab, recueillis dans le cadre d'essais cliniques et en vie réelle.

Référence de la publication scientifique : Paul et al. *International Delphi Consensus on the Management of AQP4-IgG+ NMOSD: Recommendations for Eculizumab, Inébilizumab, and Satralizumab.* *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2023; 10(4):e200124. doi: 10.1212/NXI.0000000000200124.