

# Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

## Les maladies du spectre de la neuromyéélite optique

Texte du PNDS

**Février 2025**

**Centre de Référence Maladies Inflammatoires Rares du  
Cerveau Et de la Moelle**



Membre de la  
Filière de Santé Maladies Rares du système nerveux central BRAIN-TEAM



## Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Synthèse à destination du médecin traitant .....	6
Texte du PNDS .....	8
1 Introduction.....	8
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins .....	8
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	9
3.1 Objectifs.....	9
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) .....	9
3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic.....	10
3.4 Confirmation du diagnostic.....	13
3.4.1 Les anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) .....	13
3.4.2 L'imagerie .....	14
3.4.3 L'étude du liquide céphalo-rachidien .....	16
3.4.4 Autres biomarqueurs en cours d'exploration .....	16
3.5 Les diagnostics différentiels .....	17
3.6 Recherche de comorbidités (10, 82-87) .....	17
3.7 Recherche de contre-indications au traitement .....	18
3.8 Annonce du diagnostic et information du patient.....	18
4 Prise en charge thérapeutique .....	19
4.1 Objectifs.....	19
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) .....	19
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre).....	20
4.3.1 Gestion de la poussée chez un patient dont le diagnostic de NMOSD est déjà posé.....	20
4.3.2 Cas particulier de la prise en charge thérapeutique de la première poussée de neuromyéélite optique.....	22
4.3.3 Traitement de fond de la maladie .....	22
4.3.3.1 Les anti-lymphocytes B (anti-CD20 et anti-CD19) .....	22
4.3.3.2 Les thérapies anti-récepteur de l'IL6 .....	25
4.3.3.3 Les traitements anti-complément .....	26
4.3.3.4 Les autres traitements.....	28
5 Suivi .....	29
5.1 Objectifs.....	29
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) .....	29
5.3 Rythme et contenu des consultations.....	30
5.4 Examens complémentaires.....	31
5.5 Grossesse (143 - 156) .....	33
5.5.1 Suivi avant la conception.....	34
5.5.2 Suivi au cours de la grossesse.....	34
5.5.3 Accouchement, analgésie/anesthésie .....	35
5.5.4 Allaitement .....	35
5.5.5 Procréation médicalement assistée (PMA).....	35

5.6	Cancer .....	35
5.7	Transition .....	36
6	Accompagnement médico-social .....	36
6.1	Accès aux soins et aux droits.....	36
6.2	Les aides et l'accompagnement spécifiques des enfants .....	37
6.3	Les aides et l'accompagnement spécifiques des étudiants .....	38
6.4	Les aides et l'accompagnement spécifiques des adultes .....	39
6.5	Recommandations particulières à destination des structures sociales, médico- sociales et scolaires .....	40
6.6	Recommandations pour le remplissage des dossiers destinés à l'évaluation du handicap ou de la perte d'autonomie de la personne atteinte de NMO .....	40
6.7	Contacts et autres informations utiles .....	41
Annexe 1.	Liste des participants.....	43
Annexe 2.	Coordonnées des centres de référence et de compétence MIRCEM .....	45
Annexe 3.	Coordonnées des autres centres adultes (Groupe Expert NOMADMUS) .....	48
Annexe 4.	Coordonnées des Centres de Ressources et de Compétence adultes (CRC)- SEP .....	49
Annexe 5.	Principales différences entre SEP et NMOSD .....	52
Annexe 6.	Critères de NMOSD d'après Wingerchuk et al. 2015.....	54
Annexe 7.	Particularités des formes pédiatriques de NMOSD.....	56
Annexe 8.	Coordonnées des laboratoires de références .....	57
Annexe 9.	Arbre décisionnel de la NO.....	58
Annexe 10.	Arbre décisionnel de la myélite.....	58
Annexe 11.	Arbre décisionnel thérapeutique pour un patient naïf de traitement .....	60
Annexe 12.	Arbre décisionnel thérapeutique pour un patient déjà sous traitement de fond . .....	61
Annexe 13.	Arbre décisionnel thérapeutique pour un enfant .....	62
	Références bibliographiques .....	63

## Liste des abréviations

AAH	Allocation aux Adultes Handicapés
Ac	Anticorps
AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
AESH	Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap
AJPA	Allocation Journalière du Proche Aidant
AJPP	Allocation Journalière de Présence Parentale
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APA	Allocation Personnalisée à d'Autonomie
AQP4	aquaporine-4
BAFF	B-cell Activating Factor
BRB-N	Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests
CAF	Caisse d'Allocation Familiale
CBA	Cell-Based Assay
CCAS	Centre Communal d'Actions Sociales
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CMI	Carte Mobilité Inclusion
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CPK	créatine phosphokinase
CPO	Centre de Pré-Orientation
CRC-SEP	Centre de Ressources et de Compétences - Sclérose en plaques
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
CROUS	Centre Régional des Œuvres Universitaires et Scolaires
EMAD	Encéphalomyélite Aiguë Disséminée
EP	Échanges plasmatiques
FCGR3A	Fc Fragment of IgG Receptor IIIa
GCIPL	Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer (couche des cellules ganglionnaires et plexiforme interne)
HAS	Haute Autorité de Santé
IES	Institut d'Education Sensorielle
IgIV	Immunoglobulines IntraVeineuses
IL6	Interleukine 6
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IV	Intraveineux
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
MATLE	Myélite Aiguë Longitudinale Transverse Etendue
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MIRCEM	Maladies Inflammatoires Rares du Cerveau Et de la Moelle
MMF	Mycophénolate Mofétile

MOG	Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
NMO	NeuroMyélite Optique
NMOSD	Maladies du spectre de la neuromyéélite optique
NO	Névrite Optique
OCT	Optical Coherence Tomography (Tomographie en Cohérence Optique)
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
pRNFL	peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer (couche des fibres nerveuses rétiniennes péripapillaires)
RIL	Récepteur de l'Interleukine
RQTH	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SAMETH	Service d'Appui au Maintien dans l'Emploi des Travailleurs Handicapés
SEP	Sclérose En Plaques
SESSAD	Services d'Education Spéciale et de Soins à Domicile
SNC	Système Nerveux Central
TAP	Taux Annualisé de Poussées
UERS	Unités d'Evaluation de Réentraînement et d'Orientation Sociale et professionnelle
ULIS	Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire

## Synthèse à destination du médecin traitant

Les maladies du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD), anciennement appelées maladie de Devic, sont un spectre de pathologies auto-immunes rares qui se manifestent dans plus de 90 % des cas (1) par des poussées itératives pouvant être espacées de quelques semaines à plusieurs dizaines d'années. La poussée correspond à des symptômes neurologiques qui s'installent de façon rapide, en quelques heures à quelques jours, avec un maximum des symptômes souvent très sévère, menaçant parfois même le pronostic vital, et avec une récupération souvent médiocre sans traitement. Le potentiel de handicap résiduel est majeur dès la 1<sup>ère</sup> poussée. Cette gravité souligne l'importance cruciale d'un diagnostic précoce.

Le diagnostic repose d'abord sur l'identification de situations cliniques évocatrices, avec un tropisme essentiellement optico-médullaire, tel que décrit par Eugène Devic. Classiquement, la NMOSD va se présenter sous la forme d'une atteinte de la moelle épinière et/ou du nerf optique, rapide et sévère. Cependant, une meilleure connaissance de la maladie, ces dernières années, a permis de mettre en lumière d'autres types de symptômes, certains assez typiques (notamment le syndrome de l'area postrema, se traduisant par des vomissements et/ou hoquets itératifs) et d'autres plus rares, définissant un spectre clinique de la maladie bien au-delà de l'atteinte optique et médullaire (2). S'il n'est pas décrit d'atteinte systémique de cette maladie, elle est en revanche fréquemment associée à d'autres maladies auto-immunes.

Une fois ces situations cliniques identifiées, le diagnostic nécessite la réalisation d'une IRM, confirmant l'atteinte du système nerveux central (SNC) et le diagnostic sera confirmé par l'identification des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) dans le sérum. Parfois, l'anticorps peut ne pas être présent et le diagnostic repose alors sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques répondant à des critères internationaux élaborés en 2015 (2).

Parmi les patients séronégatifs pour l'anticorps anti-aquaporine 4, environ 30 % d'entre eux présentent un autre anticorps, dirigé contre une protéine oligodendrocytaire : la MOG (myélin oligodendrocyte glycoprotéine). Ces anticorps sont fréquents chez l'enfant (chez 30 à 50 % des enfants présentant un premier événement démyélinisant selon l'âge). Bien que présentant certaines similarités avec la NMOSD, il s'agit d'une maladie différente d'un point de vue des mécanismes, des traitements et de l'évolution clinique. **La maladie liée aux anticorps anti-MOG fait l'objet d'un PNDS intitulé « Le spectre des maladies à anticorps anti-MOG ».**

Les poussées de la maladie peuvent être extrêmement sévères, avec une récupération souvent médiocre et un potentiel de handicap dès la première poussée. La prise en charge de la poussée est une urgence, afin de limiter au mieux l'impact fonctionnel au long cours. Une reconnaissance rapide de la poussée, permettant une prise en charge adaptée, améliore nettement ce pronostic. Les formes progressives de la maladie sont exceptionnelles. Il n'est pas décrit d'aggravation clinique entre les poussées, et leur contrôle reflète bien le contrôle de la maladie. De ce fait, dès que le diagnostic est suspecté ou établi, la prise en charge initiale doit se faire auprès d'un centre de référence ou expert afin de mettre en place une thérapeutique adéquate précoce.

Une consultation annuelle de suivi dans un centre de référence est très fortement recommandée. Dans l'intervalle, un suivi clinique par le neurologue/neuropédiatre référent et par le médecin traitant est réalisé au moins une fois tous les 6 mois. À chaque consultation, il

est important de rechercher la survenue d'une nouvelle poussée, d'évaluer l'impact des séquelles des poussées antérieures sur la vie du patient et d'évaluer la tolérance aux traitements (de fond ou symptomatique).

Au-delà du traitement immuno-actif préventif de la récurrence, la prise en charge globale, multidisciplinaire des symptômes séquellaires est cruciale pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de NMOSD. Celle-ci implique différents professionnels de santé : neurologues, ophtalmologistes, médecins rééducateurs, urologues, kinésithérapeutes, orthophonistes, psychologues, assistante sociale....

L'amélioration de la qualité de vie des patients passe également par l'éducation thérapeutique du patient, lui permettant de mieux comprendre sa maladie et ses implications. Cette éducation thérapeutique du patient peut prendre plusieurs formes. Elle est généralement constituée d'ateliers de groupes ou individuels visant l'acquisition de compétences d'auto-soins et psychosociales. Elle peut également passer par une coopération avec les associations de patients.

- Liste des centres MIRCEM : **Annexe 2**
- Site web MIRCEM : [www.mircem.fr](http://www.mircem.fr)
- Site web MIRCEM Lyon : [www.chu-lyon.fr/fr/centre-de-referance-des-maladies-inflammatoires-rares-du-cerveau-et-de-la-moelle](http://www.chu-lyon.fr/fr/centre-de-referance-des-maladies-inflammatoires-rares-du-cerveau-et-de-la-moelle)
- Liste des centres du groupe expert NOMADMUS : **Annexe 3**
- Liste des Centres de Ressources et de Compétence adultes (CRC)-SEP : **Annexe 4**
- Orphanet : [www.orpha.net](http://www.orpha.net)
- Association de patients France Sclérose en Plaques : [www.arsep.org](http://www.arsep.org)
- Association Neuro Immunité – NMO France : site web : <https://www.nmo-france.org/> ; contact : [contact@nmo-france.org](mailto:contact@nmo-france.org)
- APF France handicap : [www.apf-francehandicap.org](http://www.apf-francehandicap.org)
- UNADEV : [www.unadev.com](http://www.unadev.com)
- Association Valentin Haüy (AVH) : [www.avh.asso.fr](http://www.avh.asso.fr)
- A.R.A.M.A.V : <https://aveuglesdefrance.org/annuaire/a-r-a-m-a-v/>
- FIDEV : <http://www.fidev.asso.fr/>

## Texte du PNDS

### 1 Introduction

Les maladies du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD), anciennement appelées maladie de Devic, sont un spectre de pathologies auto-immunes rares avec une prévalence d'environ **1 - 4/100 000 adultes (code Orpha : 71211)**. Elles affectent beaucoup plus fréquemment la femme que l'homme (7 pour 1 chez l'adulte ; 3 pour 1 chez l'enfant). L'âge moyen de début se situe vers 40 ans, mais il existe des **formes pédiatriques** et des formes à début très tardif (après 80 ans). Longtemps considérée comme une forme de sclérose en plaques (SEP), le concept de cette affection a changé avec des découvertes récentes qui indiquent que ce sont des maladies distinctes (**Annexe 5**). Les symptômes de la NMOSD peuvent varier d'une personne à une autre et peuvent ressembler à ceux de la SEP. Ils apparaissent la plupart du temps de manière rapide, sous forme de « **poussées** ». La répétition des poussées est corrélée à la sévérité de la maladie. En effet, sans traitement, les poussées vont aboutir à un **handicap définitif**. C'est pourquoi, une poussée de NMOSD doit être considérée comme une **urgence absolue** et prise en charge très rapidement. Cependant, entre les poussées, la maladie n'évolue pas. Ainsi, le contrôle des poussées aboutit à un contrôle de la maladie. Jusqu'à très récemment, le diagnostic reposait sur les symptômes cliniques et les données d'imagerie. La découverte d'un « **biomarqueur** » **dans le sang, l'anticorps dirigé contre l'aquaporine-4**, protéine du système nerveux central, a rendu le diagnostic plus facile. Cependant, un petit nombre de patients (20 – 30 %) n'ont pas d'anticorps. Pour ces patients, les critères diagnostiques sont plus stricts et complexes (**Annexe 6**).

Certains patients remplissant les critères des NMOSD présentent d'autres auto-anticorps dirigés contre une protéine de la myéline, appelée Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG). Bien que présentant certaines similarités avec la NMOSD, il s'agit d'une maladie différente d'un point de vue des mécanismes, des traitements et de l'évolution clinique. La maladie liée aux anticorps anti-MOG fait l'objet d'un PNDS intitulé « Le spectre des maladies à anticorps anti-MOG ».

La rareté de la NMOSD, sa relative méconnaissance, la complexité des critères diagnostiques dans les formes séronégatives, les spécificités des formes pédiatriques (**Annexe 7**) contribuent à une errance diagnostique et donc à un risque de handicap extrêmement sévère, du fait d'une prise en charge retardée et/ou inadaptée.

Il existe déjà des recommandations d'experts sur la prise en charge d'une poussée et sur les traitements de fond préventifs à proposer afin de limiter le risque de handicap.

### 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de la NMOSD. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge conjointement avec le centre de référence et/ou centre expert et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les

spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de l'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ou se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit la prise en charge de référence d'un patient atteint de NMOSD. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence des maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle ([www.mircem.fr](http://www.mircem.fr)) et sur le site internet de la filière de santé maladies rares BRAIN-TEAM ([www.brain-team.fr](http://www.brain-team.fr)).

## 3 Diagnostic et évaluation initiale

### 3.1 Objectifs

Les objectifs sont principalement :

- D'améliorer la capacité diagnostique et sa précocité, par une meilleure reconnaissance des symptômes et des outils paracliniques (sérologie, imagerie).
- De mieux accompagner le patient et son entourage au cours de l'annonce diagnostique et du suivi de la maladie.

### 3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge des patients atteints de neuromyéélite optique doit être multidisciplinaire. Celle-ci doit être coordonnée par le neurologue/neuropédiatre spécialiste de la pathologie dans un centre de référence lors de consultations ou d'hospitalisations selon la situation, et en collaboration avec le médecin traitant du patient.

Différents professionnels de santé peuvent intervenir :

- Neurologues spécialistes de la pathologie au sein du centre de référence
- Neurologues
- Neuropédiatres spécialistes de la pathologie au sein du centre de référence

- Neuropédiatres
- Médecins généralistes
- Pédiatres
- Neuroradiologues
- Ophtalmologues/Neuro-ophtalmologues
- Infirmières
- Psychologues

Comme mentionné précédemment, les poussées de la maladie peuvent être extrêmement sévères, avec une récupération souvent médiocre et un potentiel de handicap dès la première poussée. La prise en charge de la poussée est une urgence, afin de limiter au mieux l'impact fonctionnel au long cours. Une reconnaissance rapide de la poussée permettant une prise en charge adaptée améliore nettement ce pronostic. Les formes progressives de la maladie sont exceptionnelles.

### **3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic**

#### **3.3.1 L'atteinte visuelle : névrite optique**

La névrite optique (NO) est une inflammation du nerf optique révélée par une baisse d'acuité visuelle ou une altération du champ visuel d'installation rapide sur 24 – 72 h. C'est le symptôme le plus fréquent de la NMOSD avant 40 ans. La gêne visuelle est généralement associée et/ou précédée par une douleur péri-orbitaire majorée par les mouvements du globe oculaire. La NO peut aussi entraîner une diminution de la sensibilité aux contrastes, une dyschromatopsie (d'axe rouge/vert) (3). La sclérose en plaques est la cause la plus fréquente de NO mais cette dernière peut s'observer dans toutes les pathologies inflammatoires et démyélinisantes du système nerveux central.

La poussée de NO de la NMOSD se distingue cliniquement des autres causes par sa sévérité : la baisse d'acuité visuelle est profonde, les séquelles visuelles fréquentes et les rechutes nombreuses (4). Une atteinte d'emblée bilatérale ou séquentielle des deux yeux est très évocatrice (2). Comme pour toute neuropathie optique unilatérale, l'examen clinique retrouve un déficit pupillaire afférent relatif du côté atteint ; cependant ce signe peut être absent en cas de NO bilatérale et symétrique.

Au stade aigu, l'examen du fond d'œil est le plus souvent normal, l'inflammation du nerf optique étant préférentiellement localisée dans la partie postérieure du nerf optique ou au niveau du chiasma optique (2) ; l'œdème papillaire peut cependant être présent si l'inflammation est étendue à la tête du nerf optique. Une atteinte chiasmatique n'est pas rare et sera associée à une altération du champ visuel des deux yeux, avec un scotome non central et un déficit altitudinal (perte de tout ou partie de la moitié supérieure ou inférieure du champ visuel) (5). Au stade chronique, l'examen du fond d'œil révèle une atrophie optique. Le pronostic peut être sévère avec environ 50 % de risque d'avoir une acuité visuelle  $\leq 1/10^{\text{ème}}$  à long terme (6 – 8) : une prise en charge en rééducation basse vision peut alors être un support même s'il n'existe pas de donnée concernant les patients atteints de NMOSD spécifiquement (9).

Chez l'enfant, le diagnostic de neuropathie optique est parfois difficile car l'examen clinique peut être délicat, en particulier chez les plus jeunes, et nécessite un examen par un

ophtalmologue entraîné. Dans une étude rétrospective portant sur 67 enfants ayant une NMOSD avec des anticorps anti-AQP4 (10), les séquelles visuelles sont présentes chez 50 % des enfants inclus dont 30 % avec une cécité, suggérant l'importance du suivi ophtalmologique chez les enfants. Chez les enfants de moins de 12 ans, les rechutes de névrite sont plus précoces, justifiant une surveillance rapprochée (11).

### 3.3.2 L'atteinte médullaire : myélite

L'atteinte médullaire est fréquente dans la maladie, et se manifeste préférentiellement par un tableau de myélite aiguë transverse, c'est-à-dire par des symptômes médullaires d'installation aiguë avec un maximum des symptômes entre 4 heures et 3 semaines, et responsable d'une atteinte motrice, sensitive et vésico-sphinctérienne, souvent sévère (12).

Le plus souvent, il s'agit d'une myélite transverse étendue longitudinalement (LETM), impliquant plus de trois segments vertébraux contigus (5).

L'atteinte motrice concerne les membres inférieurs ou les quatre membres, pouvant aller jusqu'à la tétraplégie. Elle peut être associée à des spasmes musculaires douloureux de façon significativement plus fréquente que dans les autres causes d'atteintes médullaires. On estime qu'environ un quart des patients présentant une myélite vont expérimenter de tels symptômes. Il s'agit de spasmes musculaires douloureux qui durent généralement quelques secondes mais pouvant se répéter de façon très fréquente. Ils peuvent être provoqués par le maintien d'une posture ou la stimulation sensitive, et surviennent généralement à distance de la phase aiguë de la myélite, plutôt dans la période de récupération. L'impact, en terme de qualité de vie est souvent majeur en raison du caractère douloureux (13).

L'atteinte sensitive concerne les segments de corps situés sous la lésion, elle est volontiers multimodale, avec à la fois une perte de sensibilité mais également une atteinte de la sensibilité profonde responsable de troubles de la coordination. Les douleurs neuropathiques sont fréquentes, intenses, et invalidantes en raison de leur caractère rebelle aux thérapeutiques existantes (14). On retrouve également un symptôme assez caractéristique de la maladie, en lien avec l'atteinte médullaire (ou parfois des atteintes du tronc cérébral) : le *prurit sine materia*. Celui-ci suit généralement la topographie d'un dermatome, il est plus fréquent au niveau cervical. Il s'installe de façon rapide, voire brutale, est intense, évoluant par paroxysmes (crises durant de quelques secondes à quelques minutes), peut être déclenché par les mouvements ou la stimulation sensitive, et être associé à des douleurs neuropathiques dans le même territoire (15). Il est isolé et précède souvent d'autres symptômes, potentiellement plus graves, rendant sa reconnaissance cruciale.

Une atteinte neuro-périnéale peut être responsable d'une rétention aiguë d'urines, d'un arrêt du transit et d'une dysfonction sexuelle. Les séquelles vésico-sphinctériennes sont fréquentes, souvent mal explorées, avec un impact majeur sur la qualité de vie.

L'examen clinique, en particulier l'atteinte sensitive, est souvent difficile chez les enfants plus jeunes, souvent gênés par les phénomènes douloureux. Il faut également veiller à rechercher les séquelles neuro-périnéales. L'évolution peut être défavorable chez l'enfant : dans une cohorte rétrospective de 49 enfants, 21 % d'entre eux ne pouvaient pas marcher plus de 500 mètres sans aide après un délai médian de suivi de 79 mois (échelle Expanded Disability Status Score ou EDSS 4) (16).

### 3.3.3 Syndrome de l'area postrema

C'est la troisième présentation la plus fréquente, bien qu'elle reste largement méconnue. Une large étude menée sur 100 patients, publiée en 2018 (17), a estimé qu'environ 30 % des patients vont présenter une atteinte de l'area postrema, aussi bien de façon inaugurale, qu'au cours de leur maladie. L'atteinte de cette région est à l'origine de symptômes d'allure digestive faisant souvent errer le diagnostic. Les patients vont présenter de façon variable :

- des nausées, qui durent le plus souvent plusieurs heures (généralement plus de 6 h),
- des vomissements dits incoercibles (c'est-à-dire durant plus de 48 h), qui vont être épisodiques mais s'étaler sur plusieurs jours avec de nombreux épisodes par jour,
- un hoquet également dit incoercible, durant plus de 48 h.

Ces symptômes débutent de manière aiguë, sont constants ou intermittents, avec une durée dépassant généralement les 72 h (médiane de 14 jours) (5), et ne répondent pas aux traitements symptomatiques habituels. Ils sont sévères, conduisant fréquemment à une hospitalisation (près de 80 % des patients vont consulter aux urgences), et avec un retentissement sur l'état général (perte de poids).

La résolution des symptômes est le plus souvent totale. Il est cependant crucial d'identifier ce syndrome afin de prévenir le risque de poussée future, à risque de retentissement fonctionnel beaucoup plus important. On rappelle par ailleurs que le tronc cérébral, et notamment l'area postrema, se situe en continuité avec la région bulbaire et la moelle cervicale, avec donc un risque d'extension vers ces zones et de symptômes hautement invalidants, voire mettant en jeu le pronostic vital (18).

Chez l'enfant, l'atteinte de l'area postrema inaugurale représente 16 % des patients (10). Avant l'âge de 13 ans, et en particulier si les symptômes durent depuis plus de 2 mois, il est important de rechercher une origine tumorale, qui est l'étiologie la plus probable en cas de ce syndrome (19).

### 3.3.4 Autres signes cliniques

#### ***Atteintes fréquentes ou classiques de la NMOSD***

- Atteintes aiguës du tronc cérébral

L'atteinte la plus spécifique correspond au syndrome de l'area postrema, détaillé ci-dessus. On peut par ailleurs observer d'autres types de symptômes selon la localisation de l'atteinte : troubles oculomoteurs avec diplopie (20), paralysie faciale, atteinte vestibulaire, névralgie du trijumeau, autres atteintes des nerfs crâniens (21), prurit (5).

- Les atteintes d'encéphaliques

Les atteintes du d'encéphale (notamment thalamus et hypothalamus) sont exceptionnelles mais évocatrices. Les présentations cliniques incluent en particulier :

- des troubles du sommeil (narcolepsie ou hypersomnie), des troubles du comportement alimentaire (hyperphagie) ou des troubles de la thermorégulation (22 - 24).
- des tableaux d'hyponatrémie en rapport avec un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) (25).

Dans une série de 25 cas de NMOSD pédiatriques, des troubles endocriniens étaient retrouvés dans 60 % des cas, à type d'obésité, hyperinsulinémie, hyperandrogénisme, aménorrhée, hyponatrémie (26).

- Les encéphalites

Particulièrement chez l'enfant, l'encéphalomyélite aiguë disséminée ou les atteintes encéphalitiques sont fréquentes : 10 à 60 % des cas selon les séries (27 - 29). Elles se manifestent par un trouble de la conscience et/ou une altération de l'état général, des crises convulsives et des déficits focaux (5).

### **Atteintes rares de la NMOSD**

Diverses atteintes ont été décrites de façon plus marginale, parmi lesquelles : des cas de baisse d'audition isolée (30), d'opsoclonus/myoclonus (31), de myéloradiculite (32), d'encéphalomyélite aiguë disséminée (33), de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (34), ou encore d'hydrocéphalie (35, 36). Enfin, il a été décrit plusieurs cas d'augmentation des CPK parfois asymptomatiques, mais le plus souvent associée à des myalgies (37), et même des cas de myosites (38).

### **Troubles cognitifs**

Des troubles cognitifs ont été décrits à la suite d'une poussée. Les études sur le sujet sont relativement récentes et les connaissances seront probablement amenées à évoluer dans les années à venir. On peut néanmoins retenir que les symptômes les plus souvent décrits sont des troubles attentionnels, des difficultés mnésiques, et une altération de la vitesse de traitement des informations, parfois intriqués avec une symptomatologie dépressive (39 - 41).

Il n'existe pas à ce jour de test d'évaluation cognitive spécifique à la NMOSD. L'un des tests les plus utilisés est la BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests for Multiple Sclerosis) (41), dont la batterie française BCcogSEP est inspirée (42). En cas de plainte cognitive, un bilan neuropsychologique peut s'avérer utile pour orienter la prise en charge et notamment évaluer l'intérêt d'une rééducation orthophonique.

Chez l'enfant, des atteintes cognitives et des difficultés scolaires ont été observées à la suite des poussées (26 %) et une évaluation neuropsychologique adaptée à l'âge est recommandée, ainsi qu'un suivi rapproché de la scolarisation.

## **3.4 Confirmation du diagnostic**

### **3.4.1 Les anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4)**

La découverte en 2005 d'une IgG anti-aquaporine 4 (anti-AQP4) a permis de mieux différencier la NMOSD des autres maladies inflammatoires du SNC (43).

La positivité des anticorps anti-AQP4 fait désormais partie des critères diagnostiques de NMOSD depuis 2006 (1).

Ces anticorps sont retrouvés dans environ 70 % des cas de NMOSD. Ils doivent obligatoirement être recherchés en cas de suspicion de NMOSD car ils ont un rôle crucial dans le diagnostic. En effet, les critères diagnostiques de Wingerchuk de 2015 leur donnent un rôle clef, puisque leur simple présence, associée à une des 6 manifestations cliniques habituelles (névrite optique, myélite, syndrome de l'area postrema, autre atteinte du tronc cérébral,

atteinte diencephalique, atteinte hémisphérique cérébrale), suffit au diagnostic de NMOSD (2).

La technique de référence pour leur recherche est le Cell-Based Assay (CBA) à partir du sérum du patient (**Annexe 8**), avec actuellement une sensibilité estimée à plus de 80 % et une spécificité supérieure à 99 % (44 - 46).

En cas de situation clinique évocatrice avec recherche d'anticorps négative, il y a un intérêt à renouveler le test dans un intervalle de 3 à 6 mois, en particulier en cas de symptômes évocateurs d'une nouvelle poussée (47).

La recherche d'anticorps dans le LCR est moins sensible que dans le sérum et il n'y a pas de gain significatif de sensibilité en cas d'étude combinée du sérum et du LCR par rapport à l'étude du sérum en CBA (47).

La recherche d'anticorps dans le LCR n'est pas recommandée sauf chez certains patients séronégatifs avec forte suspicion clinique (2).

Les tests immuno-enzymatiques type immunodot présentent classiquement de moins bonnes performances diagnostiques (44). La place de ce type de tests pourrait évoluer puisque les progrès techniques récents permettent d'améliorer leur sensibilité (48) et qu'ils présentent l'avantage d'être plus simple d'accès, moins chers et plus rapide que les tests type CBA.

À l'heure actuelle, ces anticorps anti-AQP4 ont un intérêt uniquement dans le diagnostic positif de NMOSD ; leur valeur au cours du suivi reste à déterminer.

Chez l'enfant, les anticorps anti-AQP4 sont détectés dans le sérum de 60 à 78 % des patients présentant un tableau clinique de NMOSD. Plusieurs patients ont été décrits ayant une recherche négative des anticorps lors du bilan initial et se positivant lors des contrôles réguliers. Il est donc important de surveiller la détection des anticorps anti-AQP4 chez les patients initialement séronégatifs surtout en cas d'évolution du tableau clinique et/ou radiologique.

### 3.4.2 L'imagerie

Les examens d'imagerie permettent d'explorer un épisode neurologique (poussée) de la NMOSD. Ils identifient une atteinte inflammatoire confirmant la poussée suspectée à partir des données cliniques. Ils apportent des éléments qualitatifs permettant d'orienter le diagnostic étiologique vers une NMOSD plutôt que vers une autre maladie inflammatoire du système nerveux central, sans qu'il n'y ait pour autant de signe pathognomonique de la maladie (1, 2, 49, 50).

Lors du bilan diagnostique, il est indiqué de réaliser une IRM cérébrale avec étude des nerfs optiques et une IRM médullaire, afin de visualiser l'ensemble des territoires d'atteinte habituelle de la maladie. Les séquences sont détaillées dans les propositions du groupe expert NOMADMUS (51).

- En cas de névrite optique, la lésion apparaît en hypersignal T2 et peut être rehaussée par le produit de contraste sur la séquence T1 avec injection de gadolinium. Les arguments en faveur d'une NMOSD sont alors une lésion étendue du nerf optique, sur au moins 50 % de sa longueur, une atteinte à prédominance postérieure sur le trajet des voies visuelles afférentes, notamment une atteinte allant jusqu'au chiasma optique et une atteinte bilatérale,

simultanées ou séquentielles (49, 50, 52 - 57). L'IRM encéphalique, si elle est réalisée, peut être normale ou sans anomalie évocatrice de SEP.

- En cas de myélite, la lésion apparaît en hypersignal T2 avec une prise de contraste en T1-gadolinium quasi-systématique lors de la poussée (58). De façon caractéristique, l'hypersignal T2 médullaire est très hyperintense chez plus de 40 % des patients (aspect de « Bright Spotty lesions ») (58, 59). Chez 75 - 85 % des patients, y compris chez l'enfant, la myélite est longitudinalement étendue (sur plus de 3 corps vertébraux contigus) et transverse (affectant plus qu'une héli-moelle sur une coupe axiale) (58, 60, 61). Environ 15 % des myélites initiales peuvent être associées à des lésions radiologiques plus courtes (62).

La myélite est souvent centrale, affectant préférentiellement la substance grise péri-épendymaire et irradiant vers la périphérie (63). Les lésions sont fréquemment localisées dans la région cervicale ou thoracique haute (64). Les myélites étendues remontant dans la partie basse du tronc cérébral sont assez évocatrices de NMOSD plutôt que de sclérose en plaques (65 - 67). Les atteintes pan-médullaires et du cône terminal sont moins fréquentes que dans la MOGAD (50, 68). La mise en évidence d'une zone d'atrophie médullaire étendue (> 3 segments vertébraux) est plus évocatrice d'une poussée antérieure de NMOSD que de MOGAD ou de SEP (67, 69).

Certaines caractéristiques radiologiques ont une valeur pronostique péjorative et sont associées à une moins bonne récupération clinique notamment lorsque la lésion est étendue, que l'œdème médullaire est marqué, que la prise de contraste au gadolinium persiste à distance de la phase aiguë de la poussée et que l'imagerie met en évidence un hyposignal T1 (49).

- En cas de syndrome encéphalique (atteinte du tronc cérébral dont le syndrome de l'area postrema, atteinte diencephalique dont le syndrome de narcolepsie par atteinte hypothalamique, atteinte hémisphérique cérébrale), une IRM cérébrale est nécessaire. Elle documente alors une lésion dans la zone corrélée aux troubles cliniques. La lésion apparaît en hypersignal sur la séquence T2 et peut être rehaussée par le produit de contraste sur la séquence T1 avec injection de gadolinium (1).

Certaines localisations sont en faveur du diagnostic de NMOSD : lésions de l'area postrema (souvent transitoires et de petite taille), du plancher du quatrième ventricule, de la substance grise périaqueducule, de l'hypothalamus, des parois du troisième ventricule, lésions linéaires péri-ventriculaires péri-épendymaires. En cas d'atteinte diencephalique, celles-ci sont plutôt bithalamique avec atteinte hypothalamique associée (61). Les lésions cérébelleuses sont, elles, plus rares.

Il est à noter que 20 à 40 % des patients n'ont pas de lésion à l'étage cérébral lors de l'IRM diagnostique initiale.

Contrairement à la SEP, les patients atteints de NMOSD ont moins de lésions silencieuses, moins de lésions cérébrales avec signe de la veine centrale et moins de lésions corticales. Les lésions peuvent évoluer vers l'atrophie (49, 70).

Lorsqu'une poussée survient dans un territoire, une exploration par IRM des autres territoires d'atteinte habituelle de la pathologie est utile : il est donc important lors du bilan diagnostique de réaliser une IRM cérébrale (incluant une étude des nerfs optiques) et médullaire.

Chez l'enfant comme chez l'adulte, l'IRM cérébro-médullaire sans et avec injection de gadolinium est un examen indispensable pour rechercher des lésions inflammatoires du SNC. Il n'y a pas de spécificités majeures concernant les anomalies radiologiques chez l'enfant atteint de NMOSD (71).

### 3.4.3 L'étude du liquide céphalo-rachidien

La ponction lombaire fait partie du bilan initial en cas de suspicion de NMOSD. Elle apporte des arguments indirects pour le diagnostic et permet d'exclure certains diagnostics différentiels.

La cellularité est augmentée dans 14 à 79 % des cas et peut être largement supérieure à  $50/\text{mm}^3$ , chez environ 1/3 des patients atteints de NMOSD. Elle est souvent faite de lymphocytes et de monocytes, mais parfois la formule est panachée avec des polynucléaires neutrophiles voire des polynucléaires éosinophiles. La cellularité est plus marquée lors des poussées et son intensité est corrélée à l'activité de la maladie et à l'étendue des lésions. La présence de neutrophiles et/ou d'éosinophiles  $> 5/\mu\text{L}$  est également en faveur du diagnostic de NMOSD (respectivement 44 % et 10 % des patients) plutôt que de celui de SEP (6, 72).

La protéinorachie est augmentée dans 46 à 75 % des cas et peut être largement supérieure à 1 g/L. Son intensité est corrélée à l'activité de la maladie et à l'étendue des lésions.

L'absence de bandes oligoclonales est un argument en faveur de la NMOSD, bien qu'elles soient retrouvées chez 10 - 20 % des patients adultes (6, 10, 73). Lorsqu'elles sont présentes, elles sont classiquement peu nombreuses et transitoires.

Il n'y a pas de différence notable dans l'étude du LCR entre adulte et enfant (61). Chez l'enfant, l'étude du LCR est anormale dans 50 à 65 % des cas. Une réaction cellulaire est rapportée dans 50 à 70 % des patients testés ; selon les séries, la pléïocytose moyenne varie de 30 à  $100 \text{ leucocytes}/\text{mm}^3$ . Les bandes oligoclonales sur l'électrophorèse des protéines du LCR sont retrouvées chez 10 - 15 % des patients pédiatriques.

### 3.4.4 Autres biomarqueurs en cours d'exploration

Différents marqueurs biologiques sont à l'étude pour préciser le diagnostic, le niveau d'activité de la maladie et la réponse au traitement dans la NMOSD. Leur place dans la prise en charge clinique des patients reste encore à définir.

Le taux de neurofilament sérique (sNfl) est un biomarqueur sensible d'atteinte neuro-axonale, quelle que soit la cause de celle-ci. Dans la NMOSD, le taux de sNfl est corrélé à la sévérité et au risque de progression du handicap (74). Il pourrait orienter la prise en charge thérapeutique en cas de nouvelle poussée.

La GFAP (glial fibrillary acidic protein) est une protéine du cytosquelette s'exprimant majoritairement dans les astrocytes. La GFAP sérique (sGFAP) est un biomarqueur plus spécifique de l'atteinte astrocytaire. Dans la NMOSD, la sGFAP augmente durant les poussées et est corrélée à la sévérité de la poussée. Elle est plus élevée que chez les patients atteints de SEP. En dehors des poussées, le taux de sGFAP est corrélé au risque de récurrence (75, 76). Elle est un meilleur marqueur du risque de récurrence que le sNfl (74). La

sGFAP pourrait orienter la prise en charge thérapeutique concernant le traitement de fond immunosuppresseur.

Les études de profil cytokinique sérique et du LCR rapportent une élévation marquée de certaines cytokines pro-inflammatoires lors des poussées de la maladie, en particulier l'interleukine-6 (72, 77, 78).

### 3.5 Les diagnostics différentiels

Plusieurs pathologies peuvent mimer les symptômes de la NMOSD.

Lors d'une première poussée à type de NO, les principaux diagnostics différentiels sont (**Annexe 9 : arbre décisionnel de la NO**) :

- La sclérose en plaques (unilatérale, et moins sévère).
- La NO associée aux anticorps anti-MOG, caractérisée par des rechutes très fréquentes (79), et par un œdème papillaire au fond de l'œil, reflet de l'inflammation de la tête du nerf optique (80).
- La NO ischémique est caractérisée par l'installation brutale et indolore d'une amputation altitudinale du champ visuel irréversible (81).
- Les NO associées aux maladies systémiques telles que la maladie de Behçet, le lupus, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la sarcoïdose.
- Les NO associées à une pathologie métabolique telle que :
  - o Les mitochondriopathies (la neuropathie optique héréditaire de Leber et apparentées)

Lors d'une première poussée médullaire, les principaux diagnostics différentiels sont (**Annexe 10 : arbre décisionnel de la myélite**) :

- La sclérose en plaques (partielle, non étendue et moins sévère).
- La myélite associée aux anticorps anti-MOG, caractérisée par une atteinte souvent lombaire, des rechutes possibles, une sévérité similaire à la présentation mais d'évolution beaucoup plus favorable.
- Les myélopathies vasculaires (ischémie, hémorragie, fistule), d'installation brutale.
- Les myélites transverses associées à d'autres maladies systémiques telles que la maladie de Behçet, le lupus, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la sarcoïdose.

Devant un tableau de NMOSD, chez l'enfant, en plus des diverses pathologies évoquées chez l'adulte, il est indispensable d'exclure :

- Le déficit en biotinidase
- Les lymphomes (syndrome de Russel) ou autres syndromes paranéoplasiques

### 3.6 Recherche de comorbidités (10, 82-87)

La NMOSD est fréquemment associée à d'autres maladies auto-immunes systémiques ou spécifiques d'organes. La prévalence exacte de cette association reste à déterminer plus précisément mais est estimée à environ 30 % des cas, ce qui est nettement plus fréquent que dans la sclérose en plaques.

Les pathologies auto-immunes les plus fréquemment retrouvées sont : le syndrome de Gougerot-Sjögren, le lupus érythémateux systémique, la myasthénie auto-immune et les dysthyroïdies auto-immunes. L'association à une comorbidité auto-immune (thyroïdite, lupus, Gougerot-Sjögren) est rapportée chez un patient sur trois chez l'adulte comme chez l'enfant (83, 85, 86).

Il sera donc crucial de rechercher des atteintes d'autres organes, du système nerveux périphérique et de la jonction neuromusculaire, afin de ne pas méconnaître ces comorbidités auto-immunes. L'auto-immunité associée est parfois seulement biologique sans traduction clinique.

La moitié des patients avec une NMOSD associée à des anticorps anti-aquaporine-4 ont d'autres auto-anticorps sériques (anti-thyroperoxydase, anti-nucléaires, anti-Ro, anti-SSA) (85). Chez l'enfant, d'autres auto-anticorps sont retrouvés chez près de  $\frac{3}{4}$  des patients (86) et l'association à des anticorps anti-thyroïde semble être associée à un pronostic neurologique plus sévère (87).

L'association à d'autres pathologies auto-immunes soulève une problématique thérapeutique importante qui nécessite une réflexion multidisciplinaire afin de limiter l'utilisation cumulée de plusieurs immunosuppresseurs. L'objectif sera d'identifier, pour chaque patient, une thérapeutique active sur l'ensemble des pathologies associées, afin de limiter le cumul des traitements immunosuppresseurs et la survenue d'effets indésirables, notamment infectieux.

La positivité simultanée des anticorps anti-aquaporine-4 et des anticorps anti-MOG est quant à elle exceptionnelle (85), y compris chez l'enfant (10).

### **3.7 Recherche de contre-indications au traitement**

Les traitements de fond utilisés dans la NMOSD étant des traitements immunosuppresseurs, il va être crucial d'être attentif aux risques infectieux.

Il faudra avant introduction du traitement éliminer toute infection patente ou latente et il est recommandé une vaccination pneumococcique, la mise à jour des vaccinations obligatoires, et une vaccination antigrippale annuelle.

Le bilan pré-thérapeutique à réaliser avant introduction d'un traitement va dépendre ensuite de la molécule choisie (cf résumé des caractéristiques du produit de chaque traitement).

### **3.8 Annonce du diagnostic et information du patient**

Elle doit être organisée par un centre spécialisé ou des structures/professionnels de santé en lien avec les centres spécialisés existants.

L'annonce diagnostique doit faire l'objet d'une consultation dédiée nécessitant un temps suffisant, dans un lieu approprié. Plus qu'un temps de consultation, l'annonce diagnostique sonne l'entrée du patient dans la maladie et constitue à la fois un temps d'information médicale, de réponse aux interrogations du patient et de construction du parcours de soin.

Elle comprend l'explication du diagnostic, de la prise en charge qui en découle, de la planification du suivi et des perspectives thérapeutiques actuelles et à venir.

La maladie étant responsable de symptômes graves et brutaux, l'annonce diagnostique se fait parfois dans un contexte d'urgence, un temps de reprise d'annonce diagnostique au cours d'une consultation dédiée est alors indispensable.

Il sera également important d'insister sur les énormes progrès réalisés dans la connaissance de la maladie ces dernières années ayant permis de développer une stratégie de prise en charge thérapeutique de plus en plus efficace avec un arsenal thérapeutique qui s'enrichit et qui permet un contrôle de la maladie au long cours chez la majorité des patients.

L'annonce diagnostique de la NMOSD constitue une annonce de maladie grave ayant par conséquent un impact psychologique majeur. Le caractère chronique de la pathologie, imprévisible des poussées et l'incertitude concernant son évolution font de cette annonce un moment de bascule dans la vie du patient. Les conséquences de cette annonce touchent les différentes sphères de la vie du patient, tant identitaire, familiale et sociale, que professionnelle. L'annonce médicale réclame donc une écoute active et un accompagnement tenant compte des caractéristiques personnelles, socio-professionnelles et environnementales du patient et des aidants.

Il en découle des réactions psychologiques de sidération ou émotionnelles intenses pouvant justifier d'un dispositif de suivi d'annonce diagnostique, avec par exemple des consultations auprès d'une infirmière et/ou d'une psychologue en fonction de l'organisation locale.

La NMOSD étant une maladie rare, il sera pertinent d'intégrer le patient dans un programme d'éducation thérapeutique et de lui offrir également la possibilité de s'entourer d'associations de patients et ainsi limiter le sentiment d'isolement.

## 4 Prise en charge thérapeutique

### 4.1 Objectifs

La prise en charge d'une poussée de neuromyéélite optique (NMO) représente une **urgence thérapeutique** que cela soit un enfant ou un adulte, du fait du risque de séquelles invalidantes et, outre la mise en jeu du pronostic fonctionnel, la mise en jeu possible du pronostic vital.

En parallèle, une prise en charge au long cours est indispensable afin de réduire le risque de poussées, dont la répétition peut entraîner des séquelles fonctionnelles et graves.

### 4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Différents professionnels de santé peuvent intervenir : neurologues du CRMR ou des centres d'expertise, neuropédiatres du CRMR, médecins réanimateurs.

### 4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant ou de l'adulte sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que :

- la prescription de la spécialité est possible<sup>1</sup>, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'un accès compassionnel, ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient.
- Dans ce cas :
  - le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative thérapeutique, des risques encourus ainsi que des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
  - la mention « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché »;
  - la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;
- l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut établir, au titre de l'accès compassionnel pour une durée de 3 ans renouvelable, un cadre de prescription relatif à un médicament faisant l'objet, pour d'autres indications, d'une AMM, afin de sécuriser une prescription non conforme à cette autorisation<sup>2</sup>.

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'un accès compassionnel et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation<sup>3</sup> ».

Les actes, produits ou prestations non remboursés doivent également être signalés dans le PNDS. Les produits ou prestations non remboursés peuvent également faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'Assurance maladie, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis ou recommandation de la HAS et consultation de l'ANSM, s'il n'existe pas d'alternative appropriée et à condition que leur utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation<sup>4</sup>.

#### 4.3.1 Gestion de la poussée chez un patient dont le diagnostic de NMOSD est déjà posé

##### Chez l'adulte

---

<sup>1</sup> Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

<sup>2</sup> Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

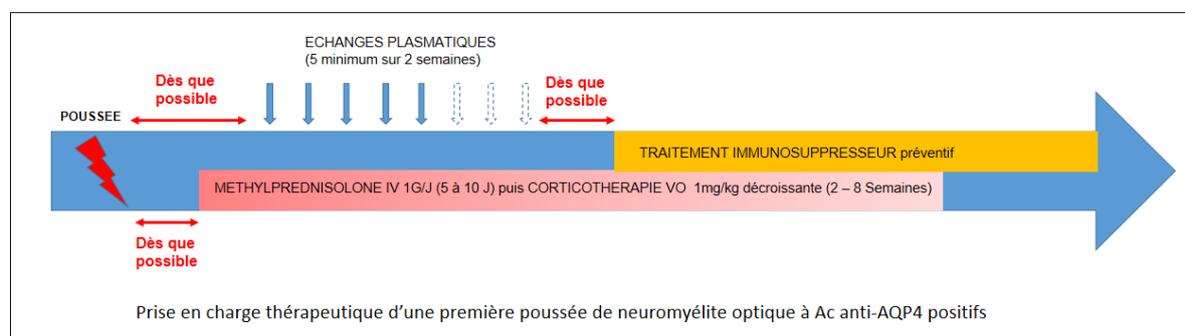
<sup>3</sup> Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS)

<sup>4</sup> Article L. 162-17-2-1 du Code de la sécurité sociale (CSS)

La survenue d'une poussée chez un patient ayant une NMOSD nécessite sa prise en charge en urgence en milieu hospitalier pour débiter dès que possible une corticothérapie qui pourra être éventuellement associée à des échanges plasmatiques. La corticothérapie à forte dose (1 gramme/j) se fait par bolus intraveineux de méthylprednisolone. L'association à des échanges plasmatiques doit être initiée dès que possible. En aucun cas la confirmation de la positivité des anticorps anti-AQP4 est nécessaire pour initier cette prise en charge. **En effet, des données récentes suggèrent fortement que la réalisation rapide d'échanges plasmatiques améliore le pronostic fonctionnel de la poussée comparé à l'administration d'une corticothérapie seule** (88 - 92). Un retard de seulement quelques jours à l'initiation des échanges plasmatiques a été associé à une augmentation significative du risque de séquelles irréversibles (92). Ainsi, il est recommandé de contacter en urgence le centre expert (**Annexes 2, 3 et 4**) de proximité afin de discuter de la prise en charge thérapeutique et d'un éventuel transfert du patient vers un centre disposant d'un accès aux échanges plasmatiques.

Le nombre de bolus de 1 g de méthylprednisolone recommandé est de 5 à 10. Il est recommandé d'y associer au moins 5 échanges plasmatiques à raison de 2 à 3 par semaine. Les bolus de méthylprednisolone peuvent être intercalés entre les échanges. En relais de la corticothérapie intraveineuse, une corticothérapie par voie orale à raison de 1 mg/kg peut être proposée.

La survenue d'une poussée malgré un traitement immunosuppresseur préventif bien conduit doit conduire à discuter d'un éventuel changement de traitement de fond. Cette discussion doit se faire avec le centre expert de proximité.



### **Chez l'enfant**

Les poussées sont traitées en première intention par bolus de méthylprednisolone à la dose de 30 mg/kg/jour sans dépasser 1 gramme, pendant 5 jours et parfois jusqu'à 10 jours si l'amélioration est insuffisante ou que l'atteinte est sévère. Un relais par corticoïdes per os n'est plus systématique en cas de traitement de fond déjà en place (93). Si nécessaire, un relais à la dose de 1 mg/kg/j (maximum 60 mg/j) à débiter dès l'arrêt de la corticothérapie intraveineuse et à diviser par 2 tous les 5 jours pour un traitement per os d'un mois peut être proposé.

En cas de réponse clinique insuffisante après les bolus de méthylprednisolone ou d'un tableau clinique initial très sévère, il est recommandé de débiter au plus vite une aphaérèse, pour limiter le risque de séquelles (92).

Bien que les échanges plasmatiques (EP) soient plus souvent utilisés dans cette pathologie que l'immunoabsorption (IA), il n'a pas démontré de différence d'efficacité entre les deux (94). Les échanges plasmatiques avec un volume d'échange plasmatique de 1 à 1,25 utilisant de l'albumine à 5 %, sont fait quotidiennement ou toutes les 48 heures, sur 5 cycles, que l'on peut poursuivre jusqu'à 10 si nécessaire.

À la fin des aphéreses, seront ajoutées des perfusions d'immunoglobulines (IgIV) à la dose de 2 g/kg sur 2 à 5 jours (93).

#### **4.3.2 Cas particulier de la prise en charge thérapeutique de la première poussée de neuromyéélite optique**

La prise en charge thérapeutique active de la première poussée est souvent retardée car le diagnostic de NMOSD n'est pas encore connu et que ce diagnostic est parfois évoqué tardivement. Cela explique probablement que les séquelles de cette première poussée contribuent largement au handicap irréversible des patients à moyen terme. Il est donc impératif devant tout patient présentant un tableau de neuropathie optique sévère, de myélite transverse étendue ou un autre tableau neurologique aigu évocateur de NMO (se référer à la partie diagnostic clinique 3.3 circonstances de découverte/suspicion du diagnostic) de contacter en urgence le centre expert de proximité. En cas de tableau évocateur de NMO, la prise en charge décrite dans la partie 4.3.1 doit être initiée en urgence. En aucun cas la confirmation de la positivité des anticorps anti-AQP4 n'est nécessaire pour initier cette prise en charge. Cela aboutirait à un retard de prise en charge et donc à un risque accru de séquelles irréversibles.

Une fois le diagnostic confirmé, l'initiation d'un traitement immunosuppresseur préventif des poussées est nécessaire dans les plus brefs délais. Le choix de ce traitement doit être discuté avec le centre expert de proximité. Une corticothérapie par voie orale à dose décroissante doit être maintenue durant les premières semaines après l'instauration d'un traitement immunosuppresseur préventif afin de prévenir autant que possible la survenue de nouvelles poussées en tout début de traitement.

#### **4.3.3 Traitement de fond de la maladie**

L'agressivité de la maladie et sa conséquence fonctionnelle en relation directe avec la poussée inflammatoire impose de prendre l'avis d'un centre expert pour discuter de la mise en œuvre du traitement de fond immunosuppresseur dès le diagnostic de la pathologie.

La décision du traitement doit être suivie, en concertation avec le centre de référence, d'une instauration rapide voire urgente du traitement afin de contrôler le plus rapidement possible le risque de survenue d'une nouvelle poussée de la maladie.

##### **4.3.3.1 Les anti-lymphocytes B (anti-CD20 et anti-CD19)**

###### **Anti-CD20 : rituximab (Mabthera et biosimilaires)**

Le rituximab est un anticorps monoclonal qui entraîne une déplétion cellulaire B profonde et soutenue en visant le CD20 qui est porté sur les lymphocytes dès le stade pré-B dans la moelle

osseuse, puis tout au long de la maturation du lymphocyte B (immatures, transitionnelles, puis matures) jusqu'au lymphocyte B mémoire, dans la circulation et dans les organes lymphoïdes secondaires. Le CD20 est ensuite perdu au moment de la différenciation du lymphocyte B vers le plasmablaste.

Les recommandations de son utilisation par la HAS sont résumées ici : [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2983658/fr/mabthera-rituximab](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983658/fr/mabthera-rituximab).

- **Chez l'adulte**

Le traitement est administré par voie IV tous les 6 mois avec une dose de charge de 1 g répété 15 jours après, puis de 1 g tous les 6 mois pour le schéma le plus classique, en raison d'une repopulation du compartiment B cellulaire sanguin entre 6 et 9 mois.

La seule étude japonaise contrôlée, randomisée et en double-aveugle de phase III est RIN-1 comparant le rituximab au placebo dans une population restreinte de NMOSD à anticorps anti-AQP4 (n = 19 dans chaque groupe) évaluée entre 2014 et 2017. Les patients étaient tous sous corticoïde oral à faible dose à l'inclusion et sans historique d'autre immunosuppresseur. Le rituximab permettait de réduire significativement de 89 % le risque de survenue de poussée à 72 semaines (p = 0,0058) (95). Cette étude confirme les nombreuses données observationnelles précédentes et méta-analyses (96 - 99) qui suggéraient un contrôle anti-inflammatoire supérieur du rituximab aux immunosuppresseurs historiques et notamment au mycophénolate mofétil et à l'azathioprine.

Les données de tolérance du rituximab sont nombreuses du fait de son utilisation dans plusieurs indications depuis plus de 25 ans. Le risque principal démontré est une augmentation des événements infectieux, en raison de l'hypogammaglobulinémie potentielle induite au long cours. Les données de tolérance sont plus limitées dans l'indication NMO du fait de la rareté de cette pathologie. Trois études observationnelles récentes portant sur des patients atteints de NMO traités par rituximab depuis en moyenne 4 ans ont montré une fréquence d'événements infectieux sévères de 13 % à 19 % et d'hypo-IgG < 7 G de 31 % et < 6 G/L de 17 à 24 % (100 - 102). Par ailleurs, une association entre le taux des IgG sériques et le risque d'infection a également été retrouvée (100 - 101).

Une stratégie de limitation des risques du rituximab chez les patients atteints de NMO reposant sur l'adaptation du rythme des perfusions a été proposée (103 - 105). Cette stratégie est basée sur l'adaptation du rythme des perfusions de rituximab au niveau de la repopulation des lymphocytes B mémoires et conduit à une diminution significative de la fréquence des perfusions nécessaires notamment après plusieurs années (104). Ce schéma d'administration permettrait de limiter le risque infectieux à long terme sans perte d'efficacité. Dans une population de patients atteints de NMO traités en moyenne 8 ans par rituximab avec cette stratégie, la proportion de patients avec un événement infectieux sévère était de 14 % (105). Les patients doivent être à jour de leurs vaccinations dans la mesure du possible.

- **Chez l'enfant**

Il n'existe pas d'essai randomisé, mais dans des études rétrospectives, le rituximab a démontré son efficacité clinique dans les NMOSD (adultes et pédiatriques), avec une réduction des taux d'attaque de plus de 80 %.

Une étude rétrospective a montré que le rituximab réduisait aussi le taux annualisé de poussée (TAP) (2,50 vs 0,14), et 14 patients sous rituximab dès la première poussée n'ont plus présenté de nouvelles poussées avec un suivi moyen minimum de 2 ans. Douze des treize patients, qui étaient initialement sous azathioprine ou mycophénolate mofétil, et qui ont bénéficié d'une escalade thérapeutique par rituximab, n'ont pas récidivé jusqu'à ce jour, le treizième gardant toujours un taux annualisé de poussée identique (10, 106).

Le traitement est administré tous les 6 mois en IV avec une dose de charge de 375 mg/m<sup>2</sup> (maximum 1 gramme) à répéter 15 jours plus tard.

Tout comme chez l'adulte, l'effet indésirable principal reste les infections liées à l'hypogammaglobulinémie, qu'il faut compléter. Il faut aussi veiller à la mise à jour des vaccins.

Des cas cliniques ont montré l'efficacité de nouveaux anti-CD20 (Ofatumumab) qui peuvent être utilisés chez les enfants devant des formes sévères résistantes et/ou avec effets indésirables graves liés au rituximab (107). L'ofatumumab est déjà utilisé chez l'enfant dans d'autres pathologies néphrologiques (108) ou auto-immunes (purpura thrombopénique idiopathique, lupus) (109). Il consiste en des injections sous cutanées tous les mois, à la dose de 20 mg/injection et leur utilisation doivent être proposés après discussion auprès des CRMR.

### **Anti-CD19 (inébilizumab)**

Il s'agit d'une cible thérapeutique anti-B plus large que l'anti-CD20 puisque le CD19 est déjà présent sur les cellules pro-B qui sont plus précoces que les cellules pré-B dans la phylogénie cellulaire B dans la moelle osseuse (donc avant l'apparition du CD20). Le CD19 est exprimé ensuite comme le CD20 sur les cellules B. La maturation des lymphocytes B vers le plasmablaste, sécréteur d'anticorps entre autres, va entraîner la perte du CD20 et la poursuite de l'expression du CD19 à sa surface (110).

Il est administré par voie IV avec une dose de charge de 300 mg répété 15 jours après puis une perfusion de maintien de 300 mg tous les 6 mois.

Les recommandations de son utilisation par la HAS sont résumées ici : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-05/uplizna\\_decision\\_et\\_avis\\_ctap197.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-05/uplizna_decision_et_avis_ctap197.pdf).

- **Chez l'adulte**

L'étude N-MOmentum est un essai de phase II/III multicentrique multinationale randomisée en double-aveugle comparant l'inébilizumab au placebo chez des adultes atteints de NMOSD. Elle a montré une efficacité à diminuer significativement le risque de poussée motivant l'interruption de l'étude au bout de 6 mois pour passer en ouvert et permettre aux patients sous placebo de démarrer le traitement à l'essai (111).

Compte tenu du mode d'action de l'inébilizumab, une amélioration du risque infectieux n'est pas attendue avec cette molécule. Au contraire, le risque d'hypogammaglobulinémie pourrait être majoré du fait de l'action plus large de l'inébilizumab sur la lignée lymphocytaire B (anti-CD19) et en particulier sur les plasmablastes qui sont impliqués dans la production des anticorps. Les données de la période d'extension de l'essai N-MOmentum de l'inébilizumab démontrent une baisse régulière des immunoglobulines sériques au cours du suivi (112).

L'analyse de l'évolution du taux des IgG sériques chez les patients NMO traités par inébilizumab depuis au moins 4 ans dans l'essai N-MOmentum a montré que le taux d'IgG passait en moyenne de 10 G/L avant l'initiation à 8 G/L après 2 ans et 6 G/L après 5 ans (112) conduisant à une fréquence d'hypo-IgG < 7 G/L de 53 % et < 5 G/L de 24 %. Cette baisse paraît plus marquée que celle rapportée dans les études d'extension de l'ocrélizumab (anti-CD20 humanisé) dans la SEP. Dans ces études, les taux moyens des IgG sériques avant initiation étaient de 10,5 G/L et passaient à 10 G/L à 2 ans et 9 G/L à 5 ans (113).

Compte tenu de la disponibilité récente de l'inébilizumab dans l'indication NMO et de son absence d'utilisation antérieure dans d'autres indications, nous ne disposons actuellement que de peu de données permettant d'apprécier le risque infectieux associé à l'inébilizumab. La fréquence des événements infectieux sévères chez les patients NMO traités par inébilizumab depuis au moins 4 ans dans l'essai N-MOmentum était de 16 % (112). Nous ne disposons pas encore de données sur le risque infectieux de l'inébilizumab en vie réelle dans des populations potentiellement plus fragiles ayant déjà reçu plusieurs lignes de traitements immunosuppresseurs et dont l'âge et le niveau de handicap pourraient être supérieurs aux patients inclus dans l'étude princeps.

- **Chez l'enfant**

Déjà démontré efficace chez l'adulte, en déplaçant les lymphocytes B et les plasmocytes (114), un essai est actuellement en cours chez l'enfant pour évaluer la tolérance de l'anti-CD19, inébilizumab dans la NMOSD à anticorps anti-AQP4 (NCT05549258 : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05549258?tab=history&a=8>).

#### 4.3.3.2 Les thérapies anti-récepteur de l'IL6

L'IL6 contribue largement à la survie des lymphocytes B et à la production des anticorps anti-AQP4 (via notamment le récepteur à l'IL6 présent sur les plasmablastes) et des taux élevés d'IL6 sont observés dans le sérum et le plasma des patients atteints de NMOSD.

#### **Tocilizumab**

- **Chez l'adulte**

Des séries de cas ont observé que le tocilizumab (anti-IL6 ou anti-récepteur de l'interleukine 6) contrôle la fréquence des poussées chez les patients ayant une NMOSD réfractaire soit au traitement immunosuppresseur classique soit au rituximab (115 - 120).

Son efficacité a été prouvée dans un essai clinique randomisé (TANGO) contre l'azathioprine (121). Les perfusions intraveineuses de 8 mg/kg sont effectuées toutes les 4 semaines sans titration. La voie sous-cutanée n'a pas été évaluée dans la NMOSD. Des corticostéroïdes peuvent être prescrits de façon concomitante pour atténuer les réactions liées à la perfusion. Le profil de sécurité du tocilizumab est globalement bon. Des cas de lymphopénies, de neutropénies, de cytolysse hépatique, d'infections (77) ainsi qu'une hypercholestérolémie ont été décrites (78). Par conséquent, les enzymes hépatiques, la numération formule sanguine et le bilan lipidique doivent être surveillés.

- **Chez l'enfant**

Le tocilizumab est utilisé, comme chez l'adulte, en cas de forme de NMOSD réfractaire (120), à la dose de 8 à 10 mg/kg/jour selon le poids, en injection intraveineuse mensuelle.

### **Satralizumab**

Deux essais de phase III publiés en 2019 affirment l'intérêt du satralizumab (ENSPRYNG, anti-RIL6 administré par voie sous-cutanée tous les 2 puis 4 semaines) dans le contrôle de la NMOSD chez des patients adultes ou enfants, seul ou en association avec un traitement immunosuppresseur oral (122, 123). En effet, plus de 70 % des patients ne récidive pas de poussée sur les 4,4 années de suivi.

L'efficacité a également été démontré en monothérapie, chez l'enfant de 12 ans.

Les recommandations de son utilisation par la HAS sont résumées ici : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19456\\_ENSPRYNG\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT19456\\_EPI745.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19456_ENSPRYNG_PIC_INS_AvisDef_CT19456_EPI745.pdf).

Les effets indésirables infectieux rencontrés dans la polyarthrite rhumatoïde avec le tocilizumab ne sont pas observés dans les études pivots du satralizumab. Néanmoins, tout comme le tocilizumab, un suivi des enzymes hépatiques, de la numération formule sanguine et du taux de cholestérol est recommandé.

Un essai est actuellement en cours pour évaluer l'efficacité et la tolérance dans les NMOSD à anticorps anti-AQP4+ chez l'enfant de moins de 12 ans (NCT05199688 : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05199688?cond=NMOSD&intr=satralizumab&rank=1>)

#### **4.3.3.3 Les traitements anti-complément**

- **Chez l'adulte**

- **Éculizumab**

L'éculizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui se lie de manière spécifique à la protéine C5, inhibant l'activation de la voie terminale du complément. Le traitement est administré par voie intraveineuse et comporte une phase initiale de 4 semaines à 900mg/semaine suivie d'une phase d'entretien à 1200 mg/14 jours.

Les recommandations de son utilisation par la HAS sont résumées ici : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18643\\_SOLIRIS\\_NMOSD\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT18643\\_EPI678.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18643_SOLIRIS_NMOSD_PIC_EI_AvisDef_CT18643_EPI678.pdf).

Les données d'efficacité de l'éculizumab dans la NMOSD-AQP4+ repose essentiellement sur l'étude PREVENT qui a inclus 143 patients (124). Les critères d'inclusion sélectionnaient des patients très actifs et la majorité d'entre eux avait reçu un traitement immunoactif. Le critère de jugement principal était le délai avant la poussée, confirmé par un comité indépendant. L'étude montre une diminution de 94 % du risque de poussée dans le groupe éculizumab par rapport au groupe placebo. L'étude d'extension en ouvert de PREVENT (125) confirme cette diminution du risque de poussée.

Le profil de tolérance de l'éculizumab est déjà connu dans d'autres indications (néphrologie, hématologie). Dans l'étude PREVENT, le taux d'événement indésirable (EI) et d'événement

indésirable grave (EIG) n'était pas différent entre le groupe éculizumab et le groupe placebo (124). Un patient du groupe éculizumab est décédé au cours de l'étude des suites d'un épanchement pleural infectieux jugé probablement lié à l'éculizumab. Le risque majeur est représenté par les infections, notamment à méningocoques, raison pour laquelle tous les patients de l'étude étaient vaccinés avant de débuter le traitement. En effet, le blocage des dernières étapes du complément entraînant une sensibilité accrue à l'infection par les germes encapsulés, en particulier le méningocoque, une vaccination contre *Neisseria meningitidis* doit être faite au moins 2 semaines avant l'instauration du traitement et une antibioprophylaxie est recommandée en France pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 60 jours après l'arrêt. Une étude en vie réelle incluant 55 patients confirme l'efficacité de l'éculizumab dans la prévention des poussées en monothérapie ou en add-on (126). Cette étude rapporte un risque d'évènements infectieux sévère plus important que dans l'étude PREVENT, mais possiblement favorisé par les profils des patients (âge élevé au traitement, handicap élevé). L'autre résultat important de cette étude est le lien temporel montré entre la vaccination anti-méningococcique et le sur-risque de poussée de NMOSD. Ce résultat suggère d'optimiser la stratégie de vaccination à l'avenir.

➤ **Ravulizumab**

Le ravulizumab est également un anticorps monoclonal humanisé anti-protéine C5 du complément, modifié pour avoir une durée d'action prolongée, permettant une perfusion intraveineuse espacée à toutes les 8 semaines.

Les recommandations de son utilisation par la HAS sont résumées ici : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3460121/fr/ultomiris-ravulizumab-neuromyelite-optique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460121/fr/ultomiris-ravulizumab-neuromyelite-optique)

Son efficacité a été démontré dans l'étude CHAMPION, avec un design original puisque le groupe actif en ouvert était comparé aux données du groupe placebo de PREVENT (127). Sur les 58 patients inclus, aucun n'a présenté de poussée sur le suivi moyen de 73 semaines. Le profil de tolérance était similaire à celui de l'éculizumab. Cependant, lors de l'étude, deux patients ont développé une infection à méningocoque, malgré une vaccination complète préalable. L'évolution a été favorable sans séquelle dans les deux cas mais un des patients a arrêté définitivement le traitement.

• **Chez l'enfant**

➤ **Éculizumab**

Au vu des résultats chez les adultes, l'éculizumab peut être suggéré comme traitement de fond chez l'enfant ayant une forme réfractaire. Il s'agit d'injections intraveineuse avec une dose de charge suivi de dose d'entretien, variable selon le poids, tous les 15 jours. Un suivi biologique de l'activité du complément (CH50) permet de s'assurer de l'efficacité biologique.

➤ **Ravulizumab**

Le ravulizumab, qui est lui aussi un anticorps anti-protéine C5 du complément mais de demi vie 4 fois plus longue, est administré toutes les 8 semaines en intra-veineux. Un essai clinique chez l'enfant de plus de 12 ans est actuellement en cours, pour valider les résultats d'efficacité

et de tolérance obtenues chez l'adulte (NCT05346354 : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05346354>).

Chez l'adulte et l'enfant, au vu du risque d'infections sévères à germes encapsulés liées à ces deux traitements (écilizumab et ravulizumab), nous recommandons en plus de la vaccination complète contre les méningocoques (A, C, W, Y et B) et les pneumocoques, idéalement 2 semaines avant le début du traitement, une antibioprophylaxie au long cours par oracilline.

#### 4.3.3.4 Les autres traitements

##### **Azathioprine**

Une efficacité de l'azathioprine sur la réduction du risque de poussée de NMO a été montrée par plusieurs études rétrospectives (128 - 131). Ces études ont rapporté une diminution du taux annualisé de poussée après l'instauration de ce traitement comparé à une période sans traitement. L'efficacité paraît meilleure pour une dose au moins égale à 2 mg/kg/j. Le maintien d'une corticothérapie associée par voie orale durant les six premiers mois de traitement a été recommandé pour optimiser l'efficacité de ce traitement. Ce traitement doit être évité chez les patients présentant un déficit de la thiopurine méthyltransférase pour éviter les risques d'effets indésirables hématologiques et digestifs. La proportion de patients libres de poussées était comprise entre 37 et 61 % sur des périodes médianes de suivi allant de 18 à 24 mois.

Compte tenu des données récentes sur l'efficacité de nouvelles thérapeutiques et notamment celles dirigées contre les lymphocytes B, il n'est actuellement plus recommandé de débiter ce traitement en première intention. Chez un patient actuellement traité par azathioprine, la poursuite de ce traitement sera régulièrement évaluée par le centre expert, en prenant en compte l'efficacité et le risque. L'azathioprine représente une option thérapeutique lors d'une grossesse.

Chez l'enfant, dans une étude rétrospective récente multinationale comprenant 67 enfants ayant une NMOSD à anticorps anti-AQP4, il a été montré que le taux annualisé de poussées (TAP) est réduit sous traitement par azathioprine (1,69 (avant traitement) vs 0,59 (après traitement ;  $p = 1,10$ ,  $n = 39$ )) avec un taux moyen de réduction de 1,10. Plusieurs autres études ont confirmé ces résultats (10, 106).

##### **Mycophénolate mofétil**

Plusieurs études rétrospectives ont montré une efficacité du mycophénolate mofétil (MMF) sur la prévention des poussées de NMO (132 - 134). Une réduction significative du taux annualisé de poussées a été rapportée dans plusieurs études. La proportion de patients libres de poussées était comprise entre 47 et 60 % sur des périodes médianes de suivi allant de 20 à 24 mois (133, 134). La posologie usuelle utilisée dans cette pathologie est de 2000 mg par jour. Des équipes ont utilisé des doses plus faibles de mycophénolate mofétil, avec moins d'efficacité dans la prévention des rechutes (dose inférieure à 1750 mg/jour (135), sans franche diminution des effets secondaires (dose de 1000 mg/jour (136))).

Le maintien d'une corticothérapie associée par voie orale durant les six premiers mois de traitement a été recommandé pour optimiser l'efficacité de ce traitement. Il n'est actuellement plus recommandé de débiter ce traitement en première intention dans la NMO à anticorps anti-AQP4 compte tenu des données récentes d'efficacité d'autres thérapies. Chez un patient

actuellement traité par MMF, la poursuite de ce traitement sera régulièrement évaluée par le centre expert, en prenant en compte l'efficacité et le risque.

Chez l'enfant, dans une étude internationale, le MMF a été associé à une réduction du TAP (1,04 vs 0,72) (106).

### **Mitoxantrone**

L'efficacité de la mitoxantrone sur la réduction du taux annualisé de poussées a été montrée dans deux études rétrospectives (137, 138). Le protocole d'administration consistait le plus souvent en 3 cures à 12 mg/m<sup>2</sup> pendant 3 mois suivies par des cures trimestrielles entre 6 et 12 mg/m<sup>2</sup>. La dose totale cumulée ne dépassait pas 100 à 120 mg/m<sup>2</sup>. Dans ces deux études, la proportion de patients libres de poussée parmi ceux dont les anticorps anti-AQP4 étaient positifs était de 50 %.

Une étude plus récente aux Antilles (139) a montré que 61 % des patients atteints de NMO à anticorps anti-AQP4 traités par mitoxantrone étaient libres de poussée à 2 ans de suivi. Pour maintenir un effet immunosuppresseur au long cours après ce traitement qui ne peut être administré au-delà d'une certaine dose cumulée, les patients traités après 2015 ont reçu un traitement immunosuppresseur en relais. Trois patients ont présenté des effets secondaires graves suite à l'administration de ce traitement (un cas de leucémie sévère, 2 cas de baisse de globules blancs). Ainsi, cette thérapeutique peut être utilisée parfois dans certaines formes graves, en particulier chez les patients afro-caribéens, avec par la suite un traitement de relais immunosuppresseur.

## **5 Suivi**

### **5.1 Objectifs**

- Mieux évaluer les séquelles de la maladie et leur retentissement sur la vie personnelle et professionnelle des patients, afin de guider la prise en charge symptomatique et d'améliorer la qualité de vie des patients.
- Assurer la continuité des soins et favoriser une prise en charge pluridisciplinaire de la maladie.
- Mieux accompagner le patient et son entourage au cours de l'annonce diagnostique et du suivi de la maladie.

### **5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)**

- Neurologues spécialistes de la pathologie au sein du centre de référence
- Neurologues
- Neuropédiatres spécialistes de la pathologie au sein du centre de référence
- Neuropédiatres
- Médecins généralistes
- Pédiatres
- Neuroradiologues
- Ophtalmologues/Neuro-ophtalmologues
- Médecin physique réadaptateur

- Infirmières
- Kinésithérapeutes
- Ergothérapeutes
- Orthophonistes
- Psychologues

### 5.3 Rythme et contenu des consultations

Une consultation annuelle de suivi dans un centre de référence maladies rares est très fortement recommandée.

Dans l'intervalle, un suivi clinique par le neurologue/neuropédiatre référent et par le médecin traitant est réalisé au moins une fois tous les 6 mois.

À chaque consultation, il est important de rechercher la survenue d'une nouvelle poussée, d'évaluer l'impact des séquelles des poussées antérieures sur la vie du patient et d'évaluer la tolérance aux traitements (de fond ou symptomatiques).

Comme mentionné précédemment, les poussées de la maladie peuvent être extrêmement sévères, avec une récupération souvent médiocre et un risque de handicap dès la première poussée.

La prise en charge de la poussée est une urgence, afin de limiter au mieux l'impact fonctionnel au long cours. En effet, dans l'histoire naturelle de la maladie, 50 % des patients seront dépendants d'un fauteuil roulant et présenteront un handicap visuel sévère dans les 5 ans, et un tiers des patients décèderont de leur maladie (1).

Une reconnaissance rapide de la poussée permettant une prise en charge adaptée améliore nettement ce pronostic.

Les formes progressives de la maladie sont exceptionnelles, il n'est pas décrit d'aggravation clinique entre les poussées, et leur contrôle est donc le reflet du contrôle de la maladie.

Au-delà du traitement immunoactif préventif de la récurrence, la prise en charge globale, multidisciplinaire des symptômes séquellaires est cruciale pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de neuromyéélite optique. Celle-ci implique différents professionnels de santé : neurologues, ophtalmologues, médecins rééducateurs, urologues, kinésithérapeutes, orthophonistes, psychologues.

L'amélioration de la qualité de vie des patients passe également par l'éducation thérapeutique du patient, lui permettant de mieux comprendre sa maladie et ses implications. Cette éducation thérapeutique du patient peut prendre plusieurs formes. Elle est généralement constituée d'ateliers de groupes ou individuels visant l'acquisition de compétences d'auto-soins et psycho-sociales. Elle peut également passer par une coopération avec les associations de patients.

Les associations de patients jouent un rôle d'accompagnement des patients et de leurs proches pour sortir de leur isolement face à cette maladie rare. Elles contribuent à une

meilleure prise en charge de la maladie en favorisant la coopération entre les professionnels de santé et les patients.

Les associations apportent un soutien important et participent à l'amélioration de la qualité de vie des patients. Elles permettent un accompagnement lors de l'annonce de la maladie, d'identifier les services médicaux spécialisés, de rencontrer d'autres malades, de partager les expériences et les questionnements de chacun, de savoir où en est la recherche, tous les sujets peuvent être abordés librement.

## 5.4 Examens complémentaires

- **Chez l'adulte**

### **Suivi biologique**

Plusieurs travaux ont montré que le taux des anticorps anti-AQP4 n'est pas prédictif du risque de rechute, même s'il peut diminuer sous certains traitements immuno-actifs efficaces (140). Il n'est donc pas nécessaire de surveiller le taux des anticorps anti-AQP4 au cours du suivi : à l'heure actuelle, ce biomarqueur a essentiellement un rôle diagnostique.

### **Suivi IRM**

Habituellement, il n'y a pas d'activité inflammatoire cliniquement silencieuse dans la NMOSD, contrairement à la sclérose en plaques, les IRM au cours du suivi ont peu de chances d'identifier une ou des nouvelles lésions qui n'auraient pas été symptomatiques (141). Il n'est donc pas nécessaire d'effectuer une surveillance annuelle de l'IRM cérébrale ni de l'IRM médullaire.

Le groupe expert NOMADMUS a établi des propositions (51) concernant le rythme de surveillance de l'IRM dans la NMOSD.

Il est proposé de disposer au moment de la première poussée de la NMOSD d'une exploration IRM complète, associant d'une part une IRM cérébrale et orbitaire, d'autre part une IRM médullaire, avec une injection de produit de contraste pour ces examens. Les IRM doivent être effectuées avec les séquences recommandées pour les explorations des maladies inflammatoires du système nerveux central (protocole OFSEP) (142) ; ces séquences sont précisées dans les propositions du groupe expert NOMADMUS (51).

Il est proposé d'effectuer ensuite un contrôle d'IRM à 6 mois de la poussée. Ce contrôle peut se limiter à une exploration de la zone affectée (IRM médullaire s'il s'agissait d'une myélite, IRM orbitaire et cérébrale s'il s'agissait d'une névrite optique, IRM cérébrale s'il s'agissait d'une poussée du tronc cérébral ou d'une autre poussée encéphalique) ou bien explorer l'ensemble des structures (cerveau, nerfs optiques et moelle épinière) comme au moment de la poussée. Dans l'idéal, cette IRM de contrôle à 6 mois doit être réalisée avec une injection de produit de contraste.

Par la suite, en l'absence de nouvelle poussée de la NMOSD, le groupe NOMADMUS a proposé d'effectuer une IRM cérébrale (+/- orbitaire) et médullaire tous les 3 ans, sans injection

de produit de contraste. Un objectif de cet examen est de disposer d'une imagerie de référence « pas trop ancienne » à quoi comparer une future IRM en cas de poussée.

En cas de nouvelle poussée de la pathologie, il est proposé d'effectuer de nouveau une IRM complète (cérébrale, orbitaire et médullaire) avec injection de produit de contraste, puis un contrôle d'IRM à 6 mois avec injection de produit de contraste, puis un contrôle d'IRM tous les 3 ans (en l'absence d'autre poussée dans l'intervalle) sans injection de produit de contraste.

### Suivi ophtalmologique

En cas de névrite optique, il est indispensable d'évaluer au cours du suivi l'atteinte de la fonction visuelle (acuité visuelle, champ visuel, vision des couleurs et des contrastes) et l'atteinte anatomique des voies visuelles en termes d'atrophie (pRNFL (peripapillary retinal nerve fiber layer) mesuré par tomographie en cohérence optique (ou Optical Coherence Tomography (OCT)) papillaire, +/- GCIPL (Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer) mesuré par l'OCT maculaire).

À la phase aiguë d'une névrite optique, l'atteinte fonctionnelle est évaluée à l'examen ophtalmologique par les tests d'acuité visuelle, le champ visuel et éventuellement les tests de vision des couleurs et des contrastes. Les mêmes tests doivent être contrôlés au cours du suivi pour apprécier la récupération et les séquelles fonctionnelles visuelles.

L'atteinte anatomique ne peut pas être évaluée à la phase aiguë, puisqu'elle est liée à une atrophie de certaines fibres optiques qui s'installe de façon différée par rapport à la névrite optique (cette atrophie existe même en cas de bonne récupération visuelle). Le degré d'atrophie est associé à la sévérité initiale et à la récupération clinique. L'essentiel de l'atrophie optique consécutive à une névrite optique s'installe dans les 3 mois suivant l'épisode, mais la perte en fibres optiques peut se poursuivre un peu au-delà de ce délai : il est donc préférable d'attendre 6 mois pour bien l'évaluer.

Il est néanmoins important d'effectuer un OCT papillaire (+/- maculaire) à la **phase aiguë** d'une névrite optique, pour disposer d'une valeur de pRNFL (+/- de GCIPL) de référence à laquelle sera comparée la valeur obtenue au cours du suivi. Cependant, il peut y avoir à la phase aiguë de la névrite optique un œdème papillaire (en cas d'atteinte de la partie la plus antérieure du nerf optique, ce qui n'est pas fréquent dans la NMOSD), générant une augmentation de la valeur du pRNFL (par rapport à une valeur « de base » alors non connue, mais pouvant être extrapolée par la valeur du pRNFL de l'œil controlatéral s'il n'est pas atteint).

Il est important d'effectuer ensuite un OCT papillaire (+/- maculaire) à **6 mois** de l'épisode de névrite optique, dans un double objectif : déterminer le degré d'atrophie optique consécutive à l'épisode de névrite optique (comparaison du pRNFL à 6 mois par rapport au pRNFL initial) et disposer d'une valeur de « rebaseline » du pRNFL qui servira de valeur de référence pour comparaison si un nouvel épisode de névrite optique survient au cours du suivi.

Au-delà de 6 mois après un épisode de névrite optique, ou chez les patients n'ayant jamais eu une névrite optique, les modalités de surveillance ophtalmologique peuvent être déterminées au cas par cas : il n'y a pas à l'heure actuelle la recommandation d'une surveillance ophtalmologique systématique annuelle, mais il faudra effectuer un bilan ophtalmologique en cas d'apparition ou de récurrence de troubles visuels. Tout comme pour l'IRM, il semble légitime de proposer un bilan ophtalmologique ponctuel pour disposer de données « pas trop anciennes ».

## Autres suivis

Il n'est pas nécessaire de faire de façon systématique des évaluations neuropsychologiques ni des bilans urodynamiques. Ces examens complémentaires pourront être proposés selon les atteintes cliniques survenues et leurs séquelles, ainsi que selon les plaintes cliniques nouvelles des patients.

- **Chez l'enfant**

Au vu de la rareté de la maladie, il est nécessaire de réaliser une surveillance clinique, biologique et radiologique régulière adaptée à la symptomatologie clinique avec :

- Une IRM cérébro-médullaire avec des séquences des nerfs optiques tous les 6 mois pendant la première année puis en fonction de l'évolution clinique. L'imagerie est à refaire si une poussée clinique survient. Les séquences recommandées par le groupe expert NOMADMUS seront utilisées et adaptées en fonction de l'âge de l'enfant (51).
- Un examen ophtalmologique tous les 3 mois pendant 6 mois puis tous les 6 mois pendant 1 an puis tous les ans.
- Un bilan cognitif à 6 mois de la poussée puis à 2 ans et ensuite en fonction de l'évolution en particulier chez les enfants, afin de ne pas méconnaître les séquelles cognitives ou les troubles de l'humeur.
- En cas de symptômes, un bilan urodynamique à 6 mois puis en fonction de l'évolution.

## 5.5 Grossesse (143 - 156)

La grossesse chez une patiente porteuse d'une NMOSD doit être considérée comme une grossesse à haut risque. Elle engendre un certain nombre de sur-risques, dont il faut informer les femmes en âge de procréer et envisageant une grossesse.

- Le risque de poussées semble peu ou pas augmenté pendant la grossesse, en comparaison à l'année précédant la grossesse ; il est en revanche augmenté dans le post-partum.
- Le risque de poussées est fortement corrélé à l'arrêt du traitement immunosuppresseur et à la présence d'anticorps anti-AQP4.
- Les poussées de NMOSD étant potentiellement sévères, une évaluation pré-conceptionnelle des risques d'arrêter le traitement pour la mère et des risques de poursuivre le traitement pour le déroulement de la grossesse et le développement du fœtus/de l'enfant doit être systématiquement proposée.
- L'aquaporine 4 est exprimée dans le placenta. Les femmes atteintes de NMOSD séropositives pour l'anticorps anti-AQP4 ont un risque plus élevé de fausses couches spontanées, de retard de croissance intra-utérin, et de pré-éclampsie ou éclampsie.
- La NMOSD est fréquemment associée à d'autres maladies auto-immunes (20 – 30 %), les plus fréquentes sont le syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL), le lupus, la myasthénie et des dysthyroïdies auto-immunes. Ces pathologies doivent aussi être prises en compte dans le suivi de la grossesse.

Des neurologues experts ont proposé en 2022 des recommandations pour la prise en charge des grossesses des patientes suivies pour une NMOSD, dans le cadre de la Société Francophone de la Sclérose En Plaques (SFSEP) (156).

### 5.5.1 Suivi avant la conception

Il est recommandé de réaliser une consultation pré-conceptionnelle, si possible dans un centre de référence pour les maladies inflammatoires du système nerveux central (MIRCEM, Centre de Ressources et de Compétences ou CRC-SEP).

Cette consultation doit aborder les risques en lien avec la grossesse chez une femme ayant une NMOSD, notamment une discussion des bénéfices et des risques à arrêter ou poursuivre le traitement immunosuppresseur, y compris les corticoïdes, ou de changer de traitement de fond avant la conception. Il est également important de discuter de la poursuite, de la réduction ou de l'arrêt des traitements symptomatiques (spasticité, douleurs, troubles vésico-sphinctériens...).

Une discussion pluridisciplinaire précoce neurologue/obstétricien/médecin physique réadaptateur est fortement recommandée.

### 5.5.2 Suivi au cours de la grossesse

#### **Suivi neurologique :**

Dans tous les cas, il est recommandé de réaliser une consultation de suivi neurologique spécialisé en début de grossesse, et avant l'accouchement (7 - 8<sup>ème</sup> mois). La première consultation doit donner lieu à une information des professionnels de santé en charge du suivi de la grossesse sur la NMOSD et à la mise en place d'un suivi obstétrical adapté. La dernière consultation permettra d'anticiper la prise en charge lors de l'accouchement et de l'analgésie locorégionale, de l'allaitement, ainsi que la reprise des traitements de fond et symptomatiques.

#### **Suivi obstétrical :**

Un suivi par un obstétricien ayant l'expérience de ce type de pathologies est recommandé du fait des sur-risques obstétricaux (retard de croissance, pré-éclampsie et éclampsie). Les comorbidités fréquentes et ayant des conséquences potentielles sur le déroulement de la grossesse (myasthénie, maladie de Gougerot-Sjögren, syndrome des anticorps anti-phospholipides) doivent être recherchées en début de grossesse et la surveillance adaptée. Une surveillance mensuelle de la croissance fœtale par échographie est recommandée.

#### **Prise en charge de la poussée :**

Les traitements habituels de la poussée de NMOSD peuvent être réalisés pendant la grossesse (méthylprednisolone par voie intra-veineuse 1000 mg/jour pendant 3 à 5 jours, échanges plasmatiques, immunoadsorption).

Si une corticothérapie prolongée par voie orale est indiquée à l'issue de la poussée, il faut utiliser la prednisone, la prednisolone ou la méthylprednisolone (qui ne passent pas la barrière foeto-placentaire) (<http://www.lecrat.fr/5009/>), rassurer la patiente sur le risque tératogène faible et en informer de principe l'équipe obstétricale la prenant en charge. Le dépistage systématique et régulier du diabète gestationnel est recommandé.

#### **Suivi IRM :**

Aucun suivi IRM n'est nécessaire pendant la grossesse. Une IRM peut en revanche être indiquée en cas de poussée. Elle peut être réalisée quel que soit le terme de la grossesse et l'organe exploré (<http://www.lecrat.fr/9776/>). Si le recours au gadolinium est nécessaire, son

utilisation est envisageable quel que soit le terme de la grossesse, en évitant les sels de gadolinium linéaires.

### **5.5.3 Accouchement, analgésie/anesthésie**

L'indication de la voie d'accouchement est obstétricale, quel que soit le handicap séquellaire de la patiente. En cas de handicap important, une concertation entre neurologue et obstétricien est recommandée en fin de grossesse.

Il y a peu de données dans la littérature sur l'analgésie locorégionale (péridurale, rachianesthésie...) au cours de la NMOSD. Les séries de cas rapportées ne montrent pas d'augmentation du risque de poussées. En cas d'atteinte médullaire récente (au cours de la grossesse), en particulier thoracique ou lombaire, une discussion entre un neurologue expert et l'anesthésiste est indispensable avant l'accouchement. Une toxicité directe des agents anesthésiques sur la moelle inflammatoire ne peut pas à ce jour être exclue, en particulier pour la rachianesthésie.

### **5.5.4 Allaitement**

L'effet de l'allaitement sur l'évolution de la NMOSD n'a pas été étudié. Il n'y a pas de contre-indication à l'allaitement du fait de la NMOSD. En cas de reprise des traitements, la poursuite de l'allaitement doit être discutée au cas par cas avec le neurologue et le pédiatre en fonction des molécules.

### **5.5.5 Procréation médicalement assistée (PMA)**

L'effet de la NMOSD sur la fertilité est incertain. Le taux de fécondité est plus faible que dans la population générale, mais cela peut refléter des choix liés aux inquiétudes sur l'avenir, aux décisions thérapeutiques, des problèmes de libido, plus qu'à une baisse de la fertilité.

L'effet de la stimulation ovarienne sur le risque de poussées n'a pas été étudié, mais l'augmentation du risque décrite dans une maladie proche, la sclérose en plaques, incite à la prudence. Une concertation entre le médecin du centre de PMA et le neurologue expert est indispensable.

## **5.6 Cancer**

La survenue d'un cancer chez les patients atteints de NMOSD n'est pas rare. Les modalités de prévention reposent sur les recommandations nationales élaborées pour la SEP et ne s'écartent pas de celles recommandées pour la population générale (157).

En cas de traitement impliquant l'éculizumab, le satralizumab ou l'inébilizumab, aucun bilan spécifique de dépistage de cancer n'est à réaliser. En revanche l'utilisation du mycophénolate mofétil nécessitent une vigilance dermatologique, à laquelle se rajoute une surveillance gynécologique pour l'azathioprine.

En cas de survenue d'un cancer, une consultation neurologique dédiée aux interactions entre NMOSD et cancer pourra être effectuée en réunion de concertation MIRCEM nationale, au cours de laquelle sera discutée la stratégie thérapeutique. La NMOSD ayant une évolution

souvent sévère et imprévisible, cette prise en charge devra se faire sans retarder le traitement d'une éventuelle poussée de la NMOSD. Si la poussée est confirmée, le cancer et ses traitements ne sont pas une contre-indication à la réalisation de bolus de corticoïdes ou d'échanges plasmatiques.

## 5.7 Transition

La transition entre la prise en charge neuro-pédiatrique et en neurologie adulte est cruciale pour la pérennisation du suivi dans la NMO. En effet, cette transition est une étape particulièrement complexe car elle correspond à un double bouleversement auquel les jeunes adultes doivent faire face. Tout d'abord, ils quittent l'univers de la pédiatrie qu'ils connaissent parfaitement, pour être pris en charge par de nouveaux professionnels dans des services de neurologie adulte dont ils ignorent le fonctionnement. De plus, cette transition intervient souvent à l'adolescence, période de transformation physique et psychique, dont le retentissement peut être particulièrement important dans un contexte de handicap physique et/ou cognitif associé.

Afin de formaliser cette transition, des actions de coordination sont essentielles pour l'optimisation du parcours de soins (par exemple, programme JUMP de l'hôpital Pitié-Salpêtrière, l'espace Pass'âge aux Hospices Civils de Lyon). Ces programmes s'articulent autour du patient jeune adulte, avec une collaboration étroite entre le neuropédiatre, le neurologue adulte, avec l'assistance d'une infirmière de coordination. D'autres personnels peuvent intervenir en fonction des besoins, comme une travailleuse sociale, une sexologue (information à la sexualité, planning familial), un médecin rééducateur, un ophtalmologue.

Ces actions de coordination permettront de mieux orienter l'entrée en service adulte, de personnaliser la prise en charge au sein de la nouvelle équipe, de favoriser l'alliance thérapeutique et ainsi de pérenniser le suivi et l'adhésion aux traitements de fond.

## 6 Accompagnement médico-social

Dans les suites de l'annonce diagnostique, des démarches médico-sociales sont à effectuer et peuvent être accompagnées par une assistante de service social.

### 6.1 Accès aux soins et aux droits

#### **Une Affection Longue Durée (ALD - hors liste)**

Les personnes atteintes de NMO ou de maladies apparentées doivent être déclarées en « ALD 31 » (affections hors liste).

#### **Le congé de proche aidant**

Il est ouvert à tout salarié qui cesse temporairement son activité ou travaille à temps partiel pour s'occuper d'un proche handicapé ou en perte d'autonomie (conditions à justifier). Sa

durée est fixée à 3 mois sur l'ensemble de la carrière. La personne perçoit une Allocation Journalière de Proche Aidant (AJPA) par la Caisse d'Allocation Familiale (CAF).

### **Les soins de rééducation**

En fonction des séquelles neurologiques, les prises en charge rééducatives (kinésithérapeute, ergothérapeute, psychomotricien, orthophoniste, orthoptiste, psychologue...) peuvent se faire en libéral, dans un centre de rééducation ou dans une structure de soins à domicile.

### **La Prestation de Compensation du Handicap (PCH)**

La PCH est attribuée lorsque le patient rencontre des difficultés pour la réalisation de certaines activités. Elle est destinée à couvrir les surcoûts de toute nature liés au handicap qu'il s'agisse d'aides humaines, d'aides techniques, de charges exceptionnelles ou encore d'aménagement du logement. Elle est versée par le Conseil Départemental après décision de la Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées (CDAPH).

### **La Carte Mobilité Inclusion (CMI)**

La CMI, attribuée par la CDAPH, a pour but de faciliter la vie quotidienne des personnes en situation de handicap et en perte d'autonomie. Il existe 3 CMI : CMI stationnement, CMI priorité et CMI invalidité.

## **6.2 Les aides et l'accompagnement spécifiques des enfants**

### **Le congé pour enfant malade**

Si l'enfant a moins de 16 ans, le parent a droit à un congé non rémunéré pour maladie : 3 jours par an ou 5 jours s'il assume la charge de 3 enfants ou plus âgés de moins de 16 ans.

### **Le congé de présence parentale**

Il est ouvert à tout salarié, dont l'enfant à charge de moins de 20 ans, nécessite une présence soutenue et des soins contraignants. Ce congé de 310 jours, s'étalant sur une période maximum de 3 ans, est à renouveler tous les 6 mois auprès de la Caisse d'Allocation Familiale (CAF) et de l'employeur. Une Allocation Journalière de Présence Parentale (AJPP) se substitue alors au salaire.

### **L'Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé (AEEH)**

L'AEEH est une allocation versée par la CAF, après décision de la CDAPH. Un complément peut être attribué en fonction des dépenses liées au handicap de l'enfant, de la cessation ou de la réduction d'activité professionnelle de l'un des parents et/ou de l'embauche d'une tierce personne.

### **Les soins de rééducation pédiatriques**

L'intervention de certains professionnels en libérale sont remboursés à 100 % par la CPAM, d'autres peuvent être pris en compte dans l'attribution de l'AEEH (ergothérapeute, psychomotricien, psychologue...).

Les Services d'Education Spéciale et de Soins à Domicile (SESSAD) sont des services ambulatoires qui proposent une prise en charge globalisée de patients de 0 à 20 ans. Les professionnels interviennent principalement dans les différents lieux de vie et d'activité de l'enfant (domicile, école, crèche...). Les demandes doivent être transmises à la MDPH.

### **Les centres de rééducation pédiatrique et les Instituts d'Education Sensorielle (IES)**

Le recours à un centre de rééducation et de réadaptation est parfois nécessaire. Ces établissements sont pris en charge à 100 % par la sécurité sociale. Dans certains cas, une orientation en IES peut être nécessaire. Les demandes doivent être transmises à la MDPH.

### **La scolarité adaptée**

Le Projet d'Accueil Individualisé (PAI) est un document écrit, élaboré à la demande de la famille ou du chef d'établissement à partir des données transmises par le médecin référent du patient. Il permet d'établir les protocoles de traitements, le régime alimentaire et les aménagements du temps scolaire et périscolaire des enfants malades ou atteints d'une pathologie chronique.

Le Plan d'Accompagnement Personnalisé (PAP) est un document élaboré à la suite d'une évaluation par une équipe pédagogique, à la demande des enseignants ou de la famille, pour les patients nécessitant uniquement des aménagements et des adaptations pédagogiques.

Le Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS) organise le parcours et le suivi scolaire de l'élève en situation de handicap : recours à un Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap (AESH), mise en place de matériel pédagogique (ordinateur...) et d'aménagements scolaires. Il est soumis à la décision de la CDAPH.

Les Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire (ULIS) accueillent un effectif réduit d'élèves et dispensent un enseignement aménagé avec une pédagogie adaptée. Une scolarisation à temps plein ou à temps partiel peut y être organisée après décision de la CDAPH.

Les élèves présentant un handicap peuvent solliciter des aménagements aux examens et concours auprès d'un médecin désigné par la CDAPH (souvent le médecin scolaire).

Pour les élèves en situation de handicap, présentant un taux d'incapacité  $\geq 50$  %, et ne pouvant pas utiliser les transports en commun, un transport individuel peut être mis en place après décision de la CDAPH.

## **6.3 Les aides et l'accompagnement spécifiques des étudiants**

### **Dispositifs dans les études supérieures**

Pour les brevets techniciens supérieurs (BTS) : les conditions sont identiques (AESH, PAI, PPS, transport).

Pour les Universités ou les Instituts Universitaires de technologie (IUT) : les aménagements précédents n'existent plus. Le référent handicap de l'université peut être contacté pour établir le projet pédagogique.

### **Le Centre Régional des Œuvres Universitaires et Scolaires (CROUS)**

Le CROUS est l'interlocuteur de référence pour l'organisation de la vie quotidienne des étudiants en situation de handicap, reconnu par la CDAPH, sans limite d'âge (logement, restauration, aides ...)

## **6.4 Les aides et l'accompagnement spécifiques des adultes**

### **L'Allocation d'Adulte Handicapé (AAH)**

À partir de 20 ans, une AAH, après décision de la CDAPH, peut être versée mensuellement par la CAF sur le compte en banque de l'adulte en situation de handicap (taux d'incapacité ≥ 80 %).

### **La Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH)**

La RQTH permet de favoriser l'insertion professionnelle et le maintien dans l'emploi des personnes en situation de handicap (Accompagnement Cap Emploi, aménagement du poste de travail, du temps de travail...). La demande peut être réalisée à partir de 16 ans auprès de la MDPH.

### **Orientation professionnelle adaptée**

Les Unités d'Evaluation de Réentraînement et d'Orientation Sociale et professionnelle (UEROS) accueillent et accompagnent les personnes handicapées dans l'élaboration de leur projet de vie personnelle, scolaire et professionnelle.

Le Centre de Pré-Orientation (CPO) propose des stages afin de contribuer à l'orientation professionnelle des personnes en situation de handicap qui rencontrent des difficultés d'insertion.

### **L'accompagnement pour le maintien dans l'emploi**

Le Service d'Appui au Maintien dans l'Emploi des Travailleurs Handicapés (SAMETH) accompagne les employeurs publics et les agents en situation de handicap (aménagement du poste de travail...)

### **La Pension d'invalidité**

C'est un revenu de remplacement accordé par le Médecin Conseil de la Caisse de Sécurité Sociale. Ce revenu compense la perte de salaire qui résulte de la réduction d'au moins 2/3 de la capacité de travail de la personne.

Généralement, le passage en invalidité fait suite à la fin du versement des indemnités journalières de la Sécurité Sociale au terme des 3 ans d'arrêt de travail possibles. Il peut également être proposé dans le cadre d'une réduction d'activité professionnelle en relais du temps partiel thérapeutique dont la durée est limitée.

### **L'Allocation Personnalisée d'Autonomie à domicile ou en établissement (APA)**

L'APA est une allocation attribuée par le Conseil départemental, destinée aux personnes âgées de 60 ans et plus, en perte d'autonomie : l'APA à domicile aide à payer les dépenses nécessaires pour rester vivre à domicile malgré la perte d'autonomie ; l'APA en établissement aide à payer une partie du tarif dépendance en EHPAD (établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes). Le dossier est disponible au Centre Communal d'Actions Sociales (CCAS) de la mairie du domicile du patient.

## **6.5 Recommandations particulières à destination des structures sociales, médico-sociales et scolaires**

Pour toutes informations, les structures sociales, médico-sociales et scolaires peuvent joindre les services sociaux hospitaliers ou des centres de référence prenant en charge les NMO.

L'impact de la NMO et du handicap potentiel associé aux poussées, ne se limite pas aux symptômes physiques mais va également avoir des conséquences psychologiques et sociales. Un soutien psychologique peut s'avérer nécessaire, et peut être mis en place par tous les professionnels. Un partenariat avec l'infirmière, la psychologue et/ou le médecin scolaire... est conseillé.

## **6.6 Recommandations pour le remplissage des dossiers destinés à l'évaluation du handicap ou de la perte d'autonomie de la personne atteinte de NMO**

La Maison départementale des personnes handicapées (MDPH), guichet unique d'accueil et d'accompagnement, est présente dans chaque département pour les démarches relatives aux aides et à l'orientation.

### **Recommandations pour le certificat médical du dossier MDPH**

Il faut impérativement remplir le certificat médical : Cerfa n°15695\*01 auquel peut être joint, si besoin, le formulaire annexe : Compte rendu type pour un bilan ophtalmologique (volet 2).

Le certificat médical MDPH doit être précis et complet. Il doit décrire l'état clinique du patient avec le maximum d'informations ainsi que les répercussions du handicap sur la vie quotidienne.

Il est important de détailler les préconisations (besoins et attentes exprimés page 1) ; les prises en charges mises en place et recommandées (page 4) ; les retentissements sur la vie sociale et familiale ainsi que sur la scolarité ou l'activité professionnelle (page 7).

Il est conseillé de joindre les derniers bilans neurologiques, ophtalmologiques, ... et si possible les derniers bilans des rééducateurs et du médecin MPR (Médecine Physique et de Réadaptation).

Il est préférable lors d'une première demande, que le certificat médical soit rempli par un médecin du centre de référence ou de compétence ou par un médecin hospitalier.

### **Recommandations pour le formulaire administratif de demande à la MDPH/MDA (Maison départementale de l'Autonomie)**

Le formulaire administratif doit être rempli par les parents ou l'adulte concerné avec soin et précision afin d'optimiser la compréhension et l'évaluation par les équipes de la MDPH/MDA.

Une attention particulière doit être portée sur « le projet de vie quotidienne » (page 8) qui doit contenir les difficultés, les besoins et les répercussions sur l'organisation de la vie familiale, scolaire ou professionnelle, pour permettre l'obtention de la compensation la plus adaptée.

Pour aider à formaliser ces retentissements, un formulaire complémentaire de « transmission d'informations à la MDPH », facultatif, peut être rempli (en totalité ou en partie) et joint au dossier : l'ensemble des informations de ce formulaire complètent celles données dans le formulaire de demande à la MDPH et dans le certificat médical qui sont, elles, obligatoires. Il est téléchargeable sur le site Il est accessible sur le site de la Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA) et sur le site mon parcours handicap : [https://www.monparcourshandicap.gouv.fr/sites/default/files/2023-11/CNSA\\_Formulaire\\_Information\\_compl%C3%A9mentaires\\_pour\\_la\\_MDPH\\_ou\\_la\\_MDA.pdf](https://www.monparcourshandicap.gouv.fr/sites/default/files/2023-11/CNSA_Formulaire_Information_compl%C3%A9mentaires_pour_la_MDPH_ou_la_MDA.pdf).

## **6.7 Contacts et autres informations utiles**

### **Accès au dossier administratif et certificat médical MDPH**

<https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/R19993>

### **Information pratique sur les droits, la MDPH et les aides**

<https://www.cnsa.fr/>

<https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/N19811>

### **Autres types d'informations**

<http://brain-team.fr/>

### **Associations pouvant accompagner l'élève ou l'étudiant en situation de handicap**

<http://www.cidj.com/scolarité-et-handicap/amenagements-et-aides-pour-les-etudiants-et-stagiaires-handicapés>

<http://www.droitsavoir.asso.fr/>

### **Annuaire des centres de réadaptation, formations et aides à la reconversion des personnes handicapées**

<https://www.fagerh.fr/centres-formations-prestations-accompagnement>

**N'hésitez pas à contacter les services sociaux des centres de référence et de compétence.**

## Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Kumaran Deiva, coordonnateur du Centre de référence des Maladies Inflammatoires Rares du Cerveau Et de la Moelle (MIRCEM) et le Pr Romain Marignier, responsable du site constitutif MIRCEM de Lyon.

### ➤ Ont participé à l'élaboration du PNDS en 2021 :

#### Groupe multidisciplinaire rédactionnel

- P<sup>r</sup> Kumaran Deiva, neuropédiatre, CHU Kremlin Bicêtre
- P<sup>r</sup> Romain Marignier, neurologue, Hospices Civils de Lyon
- D<sup>r</sup> Caroline Papeix, neurologue, Fondation Ophtalmologique Rothschild
- D<sup>r</sup> Hélène Maurey, neuropédiatre, CHU Kremlin Bicêtre
- D<sup>r</sup> Jonathan Ciron, neurologue, CHU Toulouse
- D<sup>r</sup> Nicolas Collongues, neurologue, CHRU Strasbourg
- D<sup>r</sup> Emmanuel Cheuret, neuropédiatre, CHU Toulouse
- P<sup>r</sup> Bertrand Audoin, neurologue, Hôpital de la Timone
- P<sup>r</sup> Hélène Zephir, neurologue, CHU Lille
- D<sup>r</sup> Elisabeth Maillart, neurologue, CHU Pitié-Salpêtrière
- D<sup>r</sup> Pierre Meyer, neuropédiatre, CHU de Montpellier
- P<sup>r</sup> Sandra Vukusic, neurologue, Hospices Civils de Lyon
- P<sup>r</sup> Muriel Doret-Dion, gynécologue, obstétricien, Hospices Civils de Lyon
- D<sup>r</sup> Julie Pique, neurologue, Hospices Civils de Lyon
- M<sup>me</sup> Evelyne Yver, assistante sociale, CHU Kremlin Bicêtre
- M<sup>me</sup> Carole Lattaud, assistante sociale, CHU Pitié-Salpêtrière
- M. Ala-Eddine Allouche, chef de projet MIRCEM, CHU Kremlin Bicêtre

#### Groupe de relecture

- P<sup>r</sup> Sylvie Nguyen The Tich, neuropédiatre, CHU Lille
- D<sup>r</sup> Nafissa Mamoudjy, neuropédiatre de ville, Saint-Maurice
- D<sup>r</sup> Marie Thérèse Abi Warde, neuropédiatre, CHU Strasbourg
- D<sup>r</sup> Bertrand Bourre, neurologue, CHU Rouen
- D<sup>r</sup> Marie-Caroline Pouget, médecin physique réadaptateur, Hospices Civils de Lyon
- P<sup>r</sup> Caroline Froment Tilikete, neurologue, neuro-ophtalmologue, Hospices Civils de Lyon
- P<sup>r</sup> Jérôme De Sèze, neurologue, CHU Strasbourg
- M<sup>me</sup> Anne-Colombe Debroise, psychologue, CHU Kremlin Bicêtre
- M<sup>me</sup> Marine Gelé, infirmière, Hospices Civils de Lyon
- M<sup>me</sup> Christelle Berthier-Maillard, patiente et membre de l'association NMO France
- M<sup>me</sup> Souad Mazari, responsable de l'association NMO France

### ➤ Ont participé à l'élaboration du PNDS en 2024 :

#### Groupe de travail multidisciplinaire

- P<sup>r</sup> Kumaran Deiva, neuropédiatre, CHU Kremlin Bicêtre
- P<sup>r</sup> Romain Marignier, neurologue, Hospices Civils de Lyon
- D<sup>r</sup> Elisabeth Maillart, neurologue, CHU Pitié-Salpêtrière
- D<sup>r</sup> Jonathan Ciron, neurologue, CHU Toulouse
- D<sup>r</sup> Nicolas Collongues, neurologue, CHRU Strasbourg
- P<sup>r</sup> Bertrand Audoin, neurologue, Hôpital de la Timone

- Pr Hélène Zephir, neurologue, CHU Lille
- Dr Pierre Meyer, neuropédiatre, CHU de Montpellier
- Dr Pierre Cleuziou, neuropédiatre, CHU Lille
- Dr Laetitia Giorgi, neuropédiatre, CHU Kremlin Bicêtre

**Déclarations d'intérêt**

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence des maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle ([www.mircem.fr](http://www.mircem.fr)).

## Annexe 2. Coordonnées des centres de référence et de compétence MIRCEM

Le centre de référence des maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle (MIRCEM) est composé de 3 centres de référence et 19 centres de compétence.

### Centres de référence

#### Site coordonnateur

**Le Kremlin-Bicêtre** - Pr Kumaran Deiva ; Tél : 01 45 21 31 12 ; Email :

[kumaran.deiva@aphp.fr](mailto:kumaran.deiva@aphp.fr)

Service de neurologie pédiatrique, AP-HP. Université Paris Saclay, hôpital Bicêtre  
78 rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre

#### Sites constitutifs

**Lyon** - Pr Romain Marignier ; Tél : 04 72 68 13 44 ; Email : [mircem.lyon@chu-lyon.fr](mailto:mircem.lyon@chu-lyon.fr)

Service de neurologie - Sclérose en plaques, pathologies de la myéline et neuro-inflammation,  
Hospices Civils de Lyon, Hôpital Pierre Wertheimer, groupement hospitalier Est

- Dr Anne-Lise Poulat ; Tél : 04 27 85 53 76 ; Email: [cendriline.caillonneau@chu-lyon.fr](mailto:cendriline.caillonneau@chu-lyon.fr)

Service de neurologie pédiatrique, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme Mère Enfant,  
groupement hospitalier Est

59 boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex

**Paris 13<sup>ème</sup>** - Dr Elisabeth Maillart ; Tél : 01 42 16 18 34 ; Email : [elisabeth.maillart@aphp.fr](mailto:elisabeth.maillart@aphp.fr)

Département de neurologie, Sclérose en plaques et pathologies inflammatoires, AP-HP.

Sorbonne Université - Hôpital Pitié-Salpêtrière

47-83 boulevard de l'Hôpital, 75651 PARIS Cedex 13

### Centres de compétence

#### Centres pédiatriques

**Amiens** - Pr Patrick Berquin ; Tél : 03 22 08 76 70 ; Email : [neuropediatrie.secretariat@chu-amiens.fr](mailto:neuropediatrie.secretariat@chu-amiens.fr)

Service de neurologie pédiatrique, CHU Amiens-Picardie, site Sud

1 Rond-Point du Pr Christian Cabrol 80054 Amiens cedex 80054 Amiens

**Angers** - Pr Patrick Van Bogaert ; Tél 02 41 35 48 46 ; Email : [Patrick.VanBogaert@chu-angers.fr](mailto:Patrick.VanBogaert@chu-angers.fr)

Service de neuropédiatrie et neurochirurgie de l'enfant, CHU Angers

4 rue Larrey, 49 933 Angers Cedex 9

**Besançon** - Dr Daniel Amsallem ; Tél : 03 81 21 91 20 ; Email : [ccmr-neuropediatrie@chu-besancon.fr](mailto:ccmr-neuropediatrie@chu-besancon.fr)

Service de pédiatrie, CHRU Besançon

3 boulevard Alexandre Fleming, 25030 Besançon

**Brest** - Dr Elise Sacaze ; Tél : 02 98 22 33 89 ; Email : [consultations.pediatrie@chu-brest.fr](mailto:consultations.pediatrie@chu-brest.fr)

Service de pédiatrie, CHU Brest, site Morvan

2 avenue Foch, 29609 Brest Cedex

**Nancy** - Dr Hélène Vincent ; Tél : 03 83 15 50 85 ; Email : [h.vincent@chru-nancy.fr](mailto:h.vincent@chru-nancy.fr)

Service de médecine infantile, CHRU Nancy, Hôpitaux de Brabois  
rue du Morvan, 54511 Vandœuvre-Lès-Nancy Cedex

**Paris 12<sup>ème</sup>** - Dr Florence Renaldo ; Tél : 01 44 73 64 41 ; Email : [florence.renaldo@aphp.fr](mailto:florence.renaldo@aphp.fr)

Service de neurologie pédiatrique, AP-HP. Sorbonne Université, Hôpital Armand-Trousseau  
26 avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 Paris

**Paris 15<sup>ème</sup>** - Pr Isabelle Desguerre ; Tél : 01 42 19 26 93 ; Email :

[isabelle.desguerre@aphp.fr](mailto:isabelle.desguerre@aphp.fr)

Service de neurologie pédiatrique, AP-HP. Centre – Université Paris Cité, Hôpital Necker-  
Enfants Malades

149 rue de Sèvres, 75015 Paris

**Paris 19<sup>ème</sup>** - Pr Stéphane Auvin ; Tél : 01 87 89 16 15 ; Email : [stephane.auvin@aphp.fr](mailto:stephane.auvin@aphp.fr)

Service de neurologie pédiatrique, AP-HP. Nord – Université Paris Cité, Hôpital Robert  
Debré

48 boulevard Sérurier, 75019 Paris

**Tours** - Pr Pierre Castelnau ; Tél : 02 47 47 47 57 ; Email : [neuropediatrie@chu-tours.fr](mailto:neuropediatrie@chu-tours.fr)

Service de neuropédiatrie et handicaps, CHRU Tours, Hôpital Clocheville

49 boulevard Béranger, 37044 Tours

**La Réunion** - Dr Stéphanie Robin ; Tél : 02 62 90 57 21 ; Email : [stephanie.robin@chu-reunion.fr](mailto:stephanie.robin@chu-reunion.fr)

Service de pédiatrie, CHU Réunion, Hôpital Félix Guyon

allée des Topazes CS 11 021, 97400 Saint-Denis, La Réunion

### **Centres adultes**

**Nice** - Dr Mikael Cohen ; Tél : 04 92 03 87 54 ; Email : [crcsep@chu-nice.fr](mailto:crcsep@chu-nice.fr)

Service de neurologie, CHU Nice, Hôpital Pasteur 2

30 voie Romaine, 06000 Nice

**Paris 19<sup>ème</sup>** - Pr Caroline Papeix ; Tél : 01 48 03 65 97

Service de neurologie, Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild

25 - 29 rue Manin, 75019 Paris

**Rouen** - Dr Bertrand Bourre ; Tél : 02 32 88 67 76 ; Email : [neurologie.secretariat@chu-rouen.fr](mailto:neurologie.secretariat@chu-rouen.fr)

Service de neurologie, CHU Rouen, Hôpital Charles-Nicolle

37 boulevard Gambetta, 76031 Rouen

### **Centres mixtes**

**Bordeaux** - Dr Frédéric Villega ; Tél : 05 56 79 56 41 ; Email : [sec.neuroped@chu-bordeaux.fr](mailto:sec.neuroped@chu-bordeaux.fr)

Service de neurologie pédiatrique, CHU Bordeaux, Hôpital Pellegrin

- Pr Aurélie Ruet ; Tél : 05 56 79 55 21 ; Email : [secretariat.cliniqueseq@chu-bordeaux.fr](mailto:secretariat.cliniqueseq@chu-bordeaux.fr)

Service de Neurologie et maladies inflammatoires du système nerveux central, CHU  
Bordeaux, Hôpital Pellegrin  
place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux Cedex

**Lille** - Dr Pierre Cleuziou ; Tél : 03 20 44 40 57 ; Email : [neuropediatrie.secretariat@chu-lille.fr](mailto:neuropediatrie.secretariat@chu-lille.fr)

Service de neuropédiatrie, CHU Lille, Hôpital Salengro  
avenue du Professeur Emile Laine, 59037 Lille

- Pr Hélène Zephir ; Tél : 03 20 44 57 65 ; Email : [secretariat.neuro-inflammatoire@chu-lille.fr](mailto:secretariat.neuro-inflammatoire@chu-lille.fr)

Service de neurologie A (Parkinson et pathologies du mouvement, inflammatoires, musculaires et neuro-oncologie), CHU Lille, Hôpital Salengro  
rue Emile Laine, 59037 Lille

**Marseille** - Dr Anne Lepine ; Tél : 04 91 38 68 16 ; Email : [rdv-neuropediatrie.timoneenfants@ap-hm.fr](mailto:rdv-neuropediatrie.timoneenfants@ap-hm.fr)

Service de neurologie pédiatrique, AP-HM, Hôpital de la Timone

- Pr Bertrand Audoin ; Tél : 04 91 38 59 39 ; Email : [CRCSEP.marseille@ap-hm.fr](mailto:CRCSEP.marseille@ap-hm.fr)

Service de neurologie, AP-HM, Hôpital de la Timone  
264 rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 05

**Montpellier** - Dr Pierre Meyer ; Tél : 04 67 33 74 22 ; Email : [p-meyer@chu-montpellier.fr](mailto:p-meyer@chu-montpellier.fr)

Service de neurologie pédiatrique, CHU Montpellier, Hôpital Gui de Chauliac

- Pr Xavier Ayrignac, Tél : 04 67 33 74 13 ; Email : [x-ayrignac@chu-montpellier.fr](mailto:x-ayrignac@chu-montpellier.fr)

Service de neurologie, CHU Montpellier, Hôpital Gui de Chauliac  
80 avenue Augustin Fliche, 34090 Montpellier

**Strasbourg** - Dr Anne de St Martin ; Tél : 03 88 12 83 98 ; Email :

[secretariat.neuropediatrie@chru-strasbourg.fr](mailto:secretariat.neuropediatrie@chru-strasbourg.fr)

Service de neurologie pédiatrique, CHU Strasbourg, Hôpital de Hautepierre – Hôpital mère-enfant

- Pr Jérôme De Seze ; Tél : 03 88 12 85 91

Service de neurologie, CHU Strasbourg, Hôpital de Hautepierre  
1 avenue Molière, 67200 Strasbourg

**Toulouse** - Dr Emmanuel Cheuret ; Tél : 05 34 55 74 08 ; Email : [cheuret.e@chu-toulouse.fr](mailto:cheuret.e@chu-toulouse.fr)

Service de neurologie pédiatrique, CHU Toulouse, Hôpital des enfants

330 avenue de Grande Bretagne, 31059 Toulouse Cedex 9

- Dr Damien Biotti

Service de neurologie inflammatoire et neuro-oncologie, CHU Toulouse, Hôpital Pierre-Paul Riquet

place du Docteur Baylac, TSA 40031, 31059 Toulouse CEDEX 9

## **Annexe 3. Coordonnées des autres centres adultes (Groupe Expert NOMADMUS)**

**Nantes** - P<sup>r</sup> David Laplaud

Service de Neurologie, Hôpital Nord Laennec

boulevard Jacques-Monod - Saint-Herblain 44093 Nantes Cedex 1

Tél : 02 40 16 52 12 ; Email : [david.laplaud@chu-nantes.fr](mailto:david.laplaud@chu-nantes.fr)

**Paris – Fondation Rothschild** - D<sup>r</sup> Romain Deschamps / Pr Caroline Papeix

Service de Neurologie, Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild

25 rue Manin, 75019 Paris

Tél : 01 48 03 68 52 ; Fax : 01 48 03 68 59 ; Email : [rdeschamps@for.paris](mailto:rdeschamps@for.paris)

**Strasbourg** - P<sup>r</sup> Nicolas Collongues

Service de Neurologie, CHU Strasbourg, Hôpital de Hautepierre

1 avenue Molière, 67098 Strasbourg Cedex

Tél : 03 88 12 85 44 ; Email : [nicolas.collongues@chru-strasbourg.fr](mailto:nicolas.collongues@chru-strasbourg.fr)

**Toulouse** - D<sup>r</sup> Jonathan Ciron

Service de Neurologie, CHU Toulouse, Hôpital Pierre-Paul Riquet

place du Docteur Baylac, TSA 40031, 31059 Toulouse CEDEX 9

Tél: 05 61 77 91 06 ; Fax: 05 61 77 57 07 ; Email : [CRC-SEP@chu-toulouse.fr](mailto:CRC-SEP@chu-toulouse.fr)

## Annexe 4. Coordonnées des Centres de Ressources et de Compétence adultes (CRC)-SEP

**Amiens** : Service de Neurologie, CHU Amiens-Picardie, Site Sud  
1 Rond-Point du Professeur Christian Cabrol, 80054 Amiens Cedex 1  
Email : [levasseur.lucie@chu-amiens.fr](mailto:levasseur.lucie@chu-amiens.fr)

**Besançon** : Service de Neurologie, CHRU Besançon  
3 boulevard Alexandre Fleming, 25030 Besançon  
Tél : 03 81 66 80 98 ; Email : [crcsepf@chu-besancon.fr](mailto:crcsepf@chu-besancon.fr)

**Bordeaux** - Service de Neurologie et Maladies inflammatoires du Système nerveux Central, CHU Bordeaux, place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux Cedex  
Tél Secrétariat : 05 56 79 55 21 ; Email : [secretariat.cliniquesep@chu-bordeaux.fr](mailto:secretariat.cliniquesep@chu-bordeaux.fr)  
Tél IDE coordinateur : 05 57 82 12 14 ; Email : [emmanuel.bernard@chu-bordeaux.fr](mailto:emmanuel.bernard@chu-bordeaux.fr)  
Site web : [https://www.chu-bordeaux.fr/Les-unit%C3%A9s-m%C3%A9dicales/Centre-de-ressources-et-de-comp%C3%A9tences-SEP-\(CRCSEP\)/](https://www.chu-bordeaux.fr/Les-unit%C3%A9s-m%C3%A9dicales/Centre-de-ressources-et-de-comp%C3%A9tences-SEP-(CRCSEP)/)

**Caen** : Service de Neurologie, CHU Caen Normandie, Tour Côte de Nacre  
rue Professeur Joseph Rousselot, 14000 Caen  
Tél : 02 31 06 46 17 ; Email : [sec-neuro@chu-caen.fr](mailto:sec-neuro@chu-caen.fr)  
Site web : <https://www.chu-caen.fr/centres/crcsep/>

**Clermont-Ferrand** : Service de Neurologie, CHU Clermont-Ferrand, Hôpital Gabriel-Montpied  
58, rue Montalembert, 63003 Clermont Ferrand Cedex 1  
Tél : 04 73 75 49 40

**Dijon** : Service de Neurologie, CHU Dijon, Hôpital F. Mitterrand  
14 rue Paul Gaffarel - BP 77908, 21079 Dijon Cedex  
Tél : 03 80 29 53 97 ; Email [crc.sep.bfc@chu-dijon.fr](mailto:crc.sep.bfc@chu-dijon.fr)  
Site web : <https://www.chu-dijon.fr/service/service-hospitalo-universitaire-de-neurologie/centre-sla-sclerose-laterale-amyotrophique#parcours>

**Grenoble** : Service de Neurologie, CHU Grenoble Alpes  
Boulevard de la Chantourne, 38700 La Tronche  
Tél : 04 76 76 61 74 ; Email : [InfCoordinationHDJNeuro@chu-grenoble.fr](mailto:InfCoordinationHDJNeuro@chu-grenoble.fr)

**Lille** : Service de Neurologie, CHU Lille, Hôpital Salengro  
rue Emile Laine, 59037 Lille  
Tél IDE : 03 20 44 68 93 ; Email : [ide-consult-neurologie@chru-lille.fr](mailto:ide-consult-neurologie@chru-lille.fr)

**Limoges** : Service de Neurologie, CHU Limoges, Hôpital Dupuytren 1  
2 avenue Martin Luther King, 87000 Limoges  
Tél : 05 55 05 65 60 ; Email : [centre.sep@chu-limoges.fr](mailto:centre.sep@chu-limoges.fr)

**Lyon** : Service de neurologie - Sclérose en plaques, pathologies de la myéline et neuro-inflammation, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Pierre Wertheimer  
59, boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex

Tél : 04 72 35 75 22 ; Email : [crc.sep-lyon@chu-lyon.fr](mailto:crc.sep-lyon@chu-lyon.fr)

Site web : <https://www.chu-lyon.fr/centre-recherche-ressources-competences-sclerose-en-plaques-c2rc-sep>

**Marseille** : Service de Neurologie, hôpital de La Timone

264 rue Saint Pierre, 13385 Marseille, Cedex 05

Tél : 04 91 38 59 23 ; site web : <https://www.crc-sepmarseille.com/fr/>

**Montpellier** : Service de Neurologie, CHU de Montpellier

80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5

Tél : 04 67 33 94 69 ; Email : [sep@chu-montpellier.fr](mailto:sep@chu-montpellier.fr)

**Nancy** : Service de Neurologie, CHU Nancy, hôpital central

Avenue de Lattre de Tassigny 54035 Nancy CEDEX

Tél : 03 83 85 17 84

**Nantes** : Service de Neurologie, CHU Nantes, Hôpital Nord Laennec

boulevard Jacques-Monod - Saint-Herblain

44093 Nantes Cedex 1

Tél IDE : 02 40 16 59 63 ; Email : [bp-ide-mnd@chu-nantes.fr](mailto:bp-ide-mnd@chu-nantes.fr)

**Nice** : Service de Neurologie, CHU de Nice, Hôpital Pasteur 2

30 voie romaine 06001 Nice

Tél : 04 92 03 77 77 ; Email : [crcsep@chu-nice.fr](mailto:crcsep@chu-nice.fr)

Site web : <https://www.crc-sep-nice.com/fr/>

**Nîmes** : Service de Neurologie, CHU Carémeau-Nîmes

Rue du Professeur Robert Debré, 30029 Nîmes CEDEX 9

Tél : 04 66 68 32 61 ; Email : [clinisep@chu-nimes.fr](mailto:clinisep@chu-nimes.fr)

**Paris – Pitié-Salpêtrière** : Département de Neurologie, Sclérose en plaques et pathologies inflammatoires, AP-HP. Sorbonne Université - Hôpital Pitié-Salpêtrière

47 - 83 boulevard de l'Hôpital, 75651 PARIS Cedex 13

Tél : 01 42 16 18 34 ; Email : [crc-sep.dep-neurologie-psl@aphp.fr](mailto:crc-sep.dep-neurologie-psl@aphp.fr) ; site web : <https://crcsep-parispsl.fr/>

**Paris - Fondation Rothschild** : Service de Neurologie - Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild

29 rue Manin, 75019 Paris

Tél : 01 48 03 68 52 ; Email : [neurologie@for.paris](mailto:neurologie@for.paris)

**Ile-de-France Est – Créteil** : Service de Neurologie, AP-HP. Hôpitaux Universitaires Henri Mondor - Hôpital Henri-Mondor

1 rue Gustave Eiffel, 94010 Créteil

Tél Secrétariat : 01 49 81 21 11 ; Email : [crc-sep.creteil@aphp.fr](mailto:crc-sep.creteil@aphp.fr)

Tél IDE coordinatrice : 06 23 44 49 55 ; Email : [sophie.redaelli@aphp.fr](mailto:sophie.redaelli@aphp.fr)

site web : <https://www.crcsep-creteil.fr/>

**Ile-de-France Ouest - Garches** : Service de Neurologie, AP-HP. Université Paris Saclay - Hôpital Raymond-Poincaré  
104 boulevard Raymond Poincaré, 92380 Garches  
Tél : 01 47 10 77 52 / 06 28 43 41 70 ; Email : [contact@crcsepidfo.fr](mailto:contact@crcsepidfo.fr) ; site web : <https://crcsepidfo.fr/>

**Ile-de-France Ouest - Poissy / Saint-Germain-En-Laye** : Service de Neurologie, Centre hospitalier intercommunal de Poissy / Saint-Germain-en-Laye, Site de Poissy  
10 rue du Champ Gaillard - CS 73082, 78303 Poissy Cedex  
Tél : 01 39 27 41 92 ; Email : [contact@crcsepidfo.fr](mailto:contact@crcsepidfo.fr) ; site web : <https://crcsepidfo.fr/>

**Poitiers** : Service de Neurologie, CHU de Poitiers  
2 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers  
Tél : 05 49 44 44 46 ; Email : [crc-sep@chu-poitiers.fr](mailto:crc-sep@chu-poitiers.fr), [contact@centresep-poitiers.fr](mailto:contact@centresep-poitiers.fr)  
Tél (IDE) : 05 49 44 37 97 ; Email : [infirmiere-sep@chu-poitiers.fr](mailto:infirmiere-sep@chu-poitiers.fr)  
Site web : <https://www.centresep-poitiers.fr/>

**Reims** : Service de Neurologie, CHU de Reims, Hôpital Maison Blanche,  
45 rue Cognacq-Jay, 51092 Reims  
Tél : 03 26 78 71 35 / 03 26 78 20 46 ; Email : [crc.sep@chu-reims.fr](mailto:crc.sep@chu-reims.fr)

**Rennes** : Service de Neurologie, CHU Rennes, Hôpital Pontchaillou  
2 rue Henri le Guilloux, 35033 Rennes Cedex 9  
Tél : 02 99 28 37 09

**Rouen** : Service de Neurologie, CHU de Rouen, 37 boulevard Gambetta, 76038 Rouen  
Tél : 02 32 88 67 76

**Strasbourg** : Service de Neurologie, CHU Strasbourg, Hôpital de Hautepierre  
1 avenue Molière, 67200 Strasbourg  
Tél : 03 88 12 85 84  
Site web : <https://www.chru-strasbourg.fr/service/le-centre-de-ressources-et-de-competences-sclerose-en-plaques-crc-sep/>

**Toulouse** : Service de Neurologie, CHU Toulouse, Hôpital Pierre-Paul Riquet  
place du Docteur Baylac - TSA 40031 - 31059 Toulouse cedex 9  
Tél : 05 61 77 20 67 / 05 61 77 91 06 ; Email : [CRC-SEP@chu-toulouse.fr](mailto:CRC-SEP@chu-toulouse.fr)

**Tours** : Service de Neurologie, CHRU Tours, Hôpital Bretonneau  
2 boulevard Tonnellé, 37044 Tours CEDEX 09  
Tél : 02 47 47 80 23

**Martinique - Fort de France** : Service de Neurologie, CHU de Fort de France, route de Châteauboeuf 97200 Fort de France  
Tél : 0596 55 22 63 Email : [Philippe.cabre@chu-martinique.fr](mailto:Philippe.cabre@chu-martinique.fr)

## Annexe 5. Principales différences entre SEP et NMOSD

	SEP	NMOSD
<b>Physiopathologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dysfonctionnement immunitaire complexe</li> <li>- Absence d'auto-anticorps</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Astrocytopathie</li> <li>- Médiation humorale avec présence le plus souvent d'anticorps anti-aquaporine 4</li> </ul>
<b>Épidémiologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fréquent : 1/1 000</li> <li>- Sex ratio (♀/♂) : 3/1</li> <li>- Âge moyen : 30 ans</li> <li>- Prévalence diminue nettement après 50 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rare : 1 à 4/100 000</li> <li>- Nette prédominance féminine (3 à 9/1) (♀/♂)</li> <li>- Âge moyen : 40 ans mais possible même aux âges extrêmes de la vie</li> </ul>
<b>Clinique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variabilité des symptômes cliniques</li> <li>- Névrites optiques unilatérales rarement sévères</li> <li>- Myélites partielles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tropisme optico-médullaire</li> <li>- Névrites optiques bilatérales, sévères (potentiellement cécitantes), postérieures (atteinte chiasmatique)</li> <li>- Myélites transverses</li> <li>- Syndrome de l'area postrema</li> <li>- Prurit sine materia</li> </ul>
<b>Évolution</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poussées itératives</li> <li>- Bonne récupération en début de maladie</li> <li>- Possible évolution progressive</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poussées itératives graves avec un potentiel de handicap lié à la poussée et précoce</li> <li>- Pas d'évolution en dehors des poussées</li> </ul>
<b>Association aux maladies auto-immunes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Possible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fréquente</li> </ul>
<b>Imagerie</b> - Moelle épinière	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lésion focale et souvent multiple, asymétrique, postérieure</li> <li>- Atteinte périphérique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lésion longitudinale étendue (&gt; 3 segments vertébraux)</li> <li>- Atteinte centrale/substance grise</li> <li>- « Bright Spotty Lesion »</li> </ul>

- Nerf optique	- Lésions focales	- Lésions étendues, postérieures : chiasma, voies optiques rétrochiasmatiques
- Encéphale	- Lésions fréquentes - Lésions péri-ventriculaires lésions juxta-corticales	- Lésions rares - Lésions péri-épendymaires
<b>Biologie</b>		
- LCR	- Bandes oligoclonales (BOC) : 85 – 90 % - BOC « cicatricielles »	- Bandes oligoclonales (BOC) : 20 % - Disparition fréquente des BOC
- Anticorps anti-AQP4	- Absence	- Présence dans 70 – 80 %

## Annexe 6. Critères de NMOSD d'après Wingerchuk et al. 2015

Anti-AQP4 positifs	Anti-AQP4 négatifs
Au moins 1 signe clinique caractéristique.	Au moins 2 signes cliniques caractéristiques dont : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Au moins un épisode de NO, MATLE ou syndrome de l'area postrema</li> <li>- Dissémination dans l'espace (au moins 2 signes caractéristiques)</li> <li>- Caractéristiques IRM remplies.</li> </ul>
Test positif pour les anticorps anti-AQP4 par la meilleure méthode de détection (cell-based assay fortement recommandée).	Test négatif pour les anticorps anti-AQP4 par la meilleure méthode de détection ou test non accessible.
Exclusion des diagnostics différentiels.	Exclusion des diagnostics différentiels.

Signes cliniques caractéristiques
<p>Fréquents :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Névrite optique</li> <li>2. Myélite aiguë</li> <li>3. Syndrome de l'area postrema : hoquet ou nausée/vomissement incoercible inexplicables</li> </ol> <p>Plus rares :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Syndrome aigu du tronc cérébral</li> <li>5. Narcolepsie symptomatique ou syndrome diencephalique clinique avec lésions diencephaliques à l'IRM typiques de NMOSD</li> <li>6. Syndrome encéphalitique symptomatique avec lésions cérébrales à l'IRM typiques de NMOSD</li> </ol>

Signes IRM requis pour le diagnostic de NMOSD en l'absence de test positif pour les anticorps anti-AQP4
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Névrite optique :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IRM cérébrale normale OU anomalies non spécifiques de la substance blanche.</li> <li>Ou</li> <li>○ Hypersignal T2 du nerf optique ou lésion se réhaussant après injection de gadolinium sur plus de la moitié de la longueur du nerf optique ou atteignant le chiasma optique.</li> </ul> </li> </ol>

2. Myélite aiguë :

- Lésion médullaire à l'IRM s'étendant sur plus de 3 segments vertébraux contigus.

Ou

- Atrophie spinale focale sur plus de 3 segments vertébraux contigus avec une histoire compatible avec une myélite aiguë.

3. Syndrome de l'area postrema : lésions bulbaire postérieure/lésions de l'area postrema.

4. Syndrome du tronc cérébral aigu : lésions péri-épendymaires du tronc cérébral.

## Annexe 7. Particularités des formes pédiatriques de NMOSD

<b>Épidémiologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Âge moyen de début 11,9 ans, mais possible à tout âge.</li> <li>✓ Sex-ratio : 3 filles pour 1 garçon</li> </ul>
<b>Clinique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Prodrome viral fréquent</li> <li>✓ Prédominance de la névrite optique (66 % névrite optique, 28 % myélite transverse, 6 % atteinte d'association)</li> <li>✓ Atteinte sévère optique et/ou médullaire</li> <li>✓ Forme encéphalitique plus fréquente que chez l'adulte ; chevauchement avec l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)</li> <li>✓ Critères diagnostiques de l'adulte applicables.</li> </ul>
<b>Biologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Fréquence similaire des anticorps anti-AQP4+</li> <li>✓ Penser à doser les anticorps anti-MOG dans les formes anti-AQP4 négatives</li> <li>✓ Anomalies du LCR évocatrices de NMO sont compatibles avec une SEP pédiatrique</li> <li>✓ Auto-immunité associée plus fréquente</li> </ul>
<b>Imagerie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ MATLE moins spécifique de NMOSD</li> <li>✓ Lésions cérébrales plus fréquentes</li> </ul>
<b>Traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pas d'essai clinique</li> <li>✓ Traitements similaires à l'adulte</li> <li>✓ Intérêt du rituximab en première ligne</li> </ul>
<b>Pronostic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Évolution monophasique plus fréquente (mais durée de suivi limitée)</li> <li>✓ Handicap visuel prédominant chez les enfants ayant des anticorps anti-AQP4</li> <li>✓ Handicap moteur prédominant chez les enfants séronégatifs pour les anticorps anti-AQP4</li> </ul>

## **Annexe 8. Coordonnées des laboratoires de références**

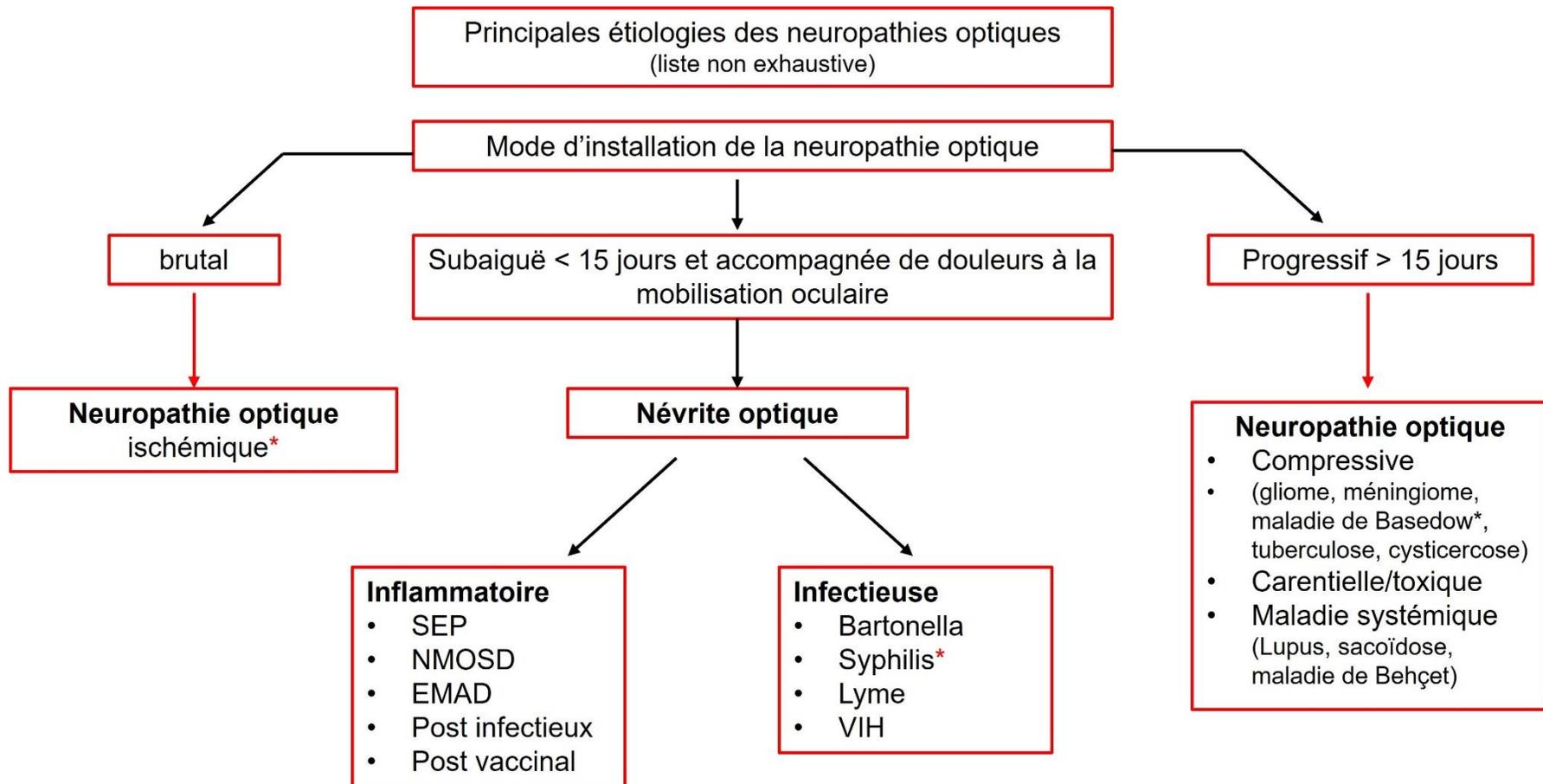
### **- Laboratoire d'immunologie biologique**

Hôpital Bicêtre  
78 rue du Général Leclerc  
94270 Le Kremlin-Bicêtre  
Tél : 01 45 21 36 09

### **- Laboratoire d'auto-immunité**

Centre Hospitalier Lyon-Sud  
69495 Pierre-Bénite Cedex  
Tél : 04 78 86 66 85

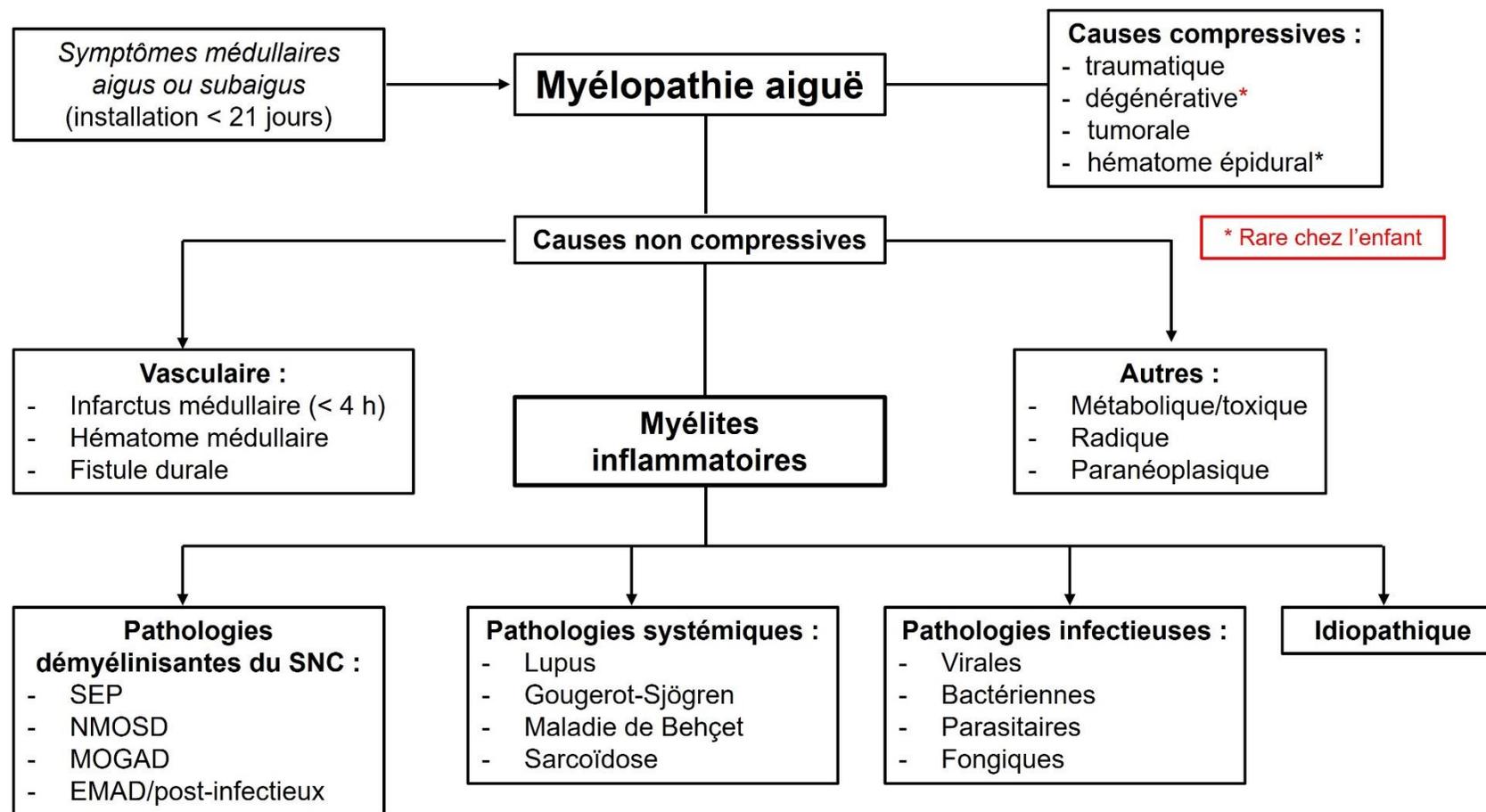
## Annexe 9. Arbre décisionnel de la NO



Neuropathie optique : baisse d'acuité visuelle uni ou bilatérale, déficit du réflexe pupillaire direct ;  
 NMOSD : maladies du spectre de la neuromyéélite optique ;  
 EMAD : encéphalomyélite aiguë disséminée.

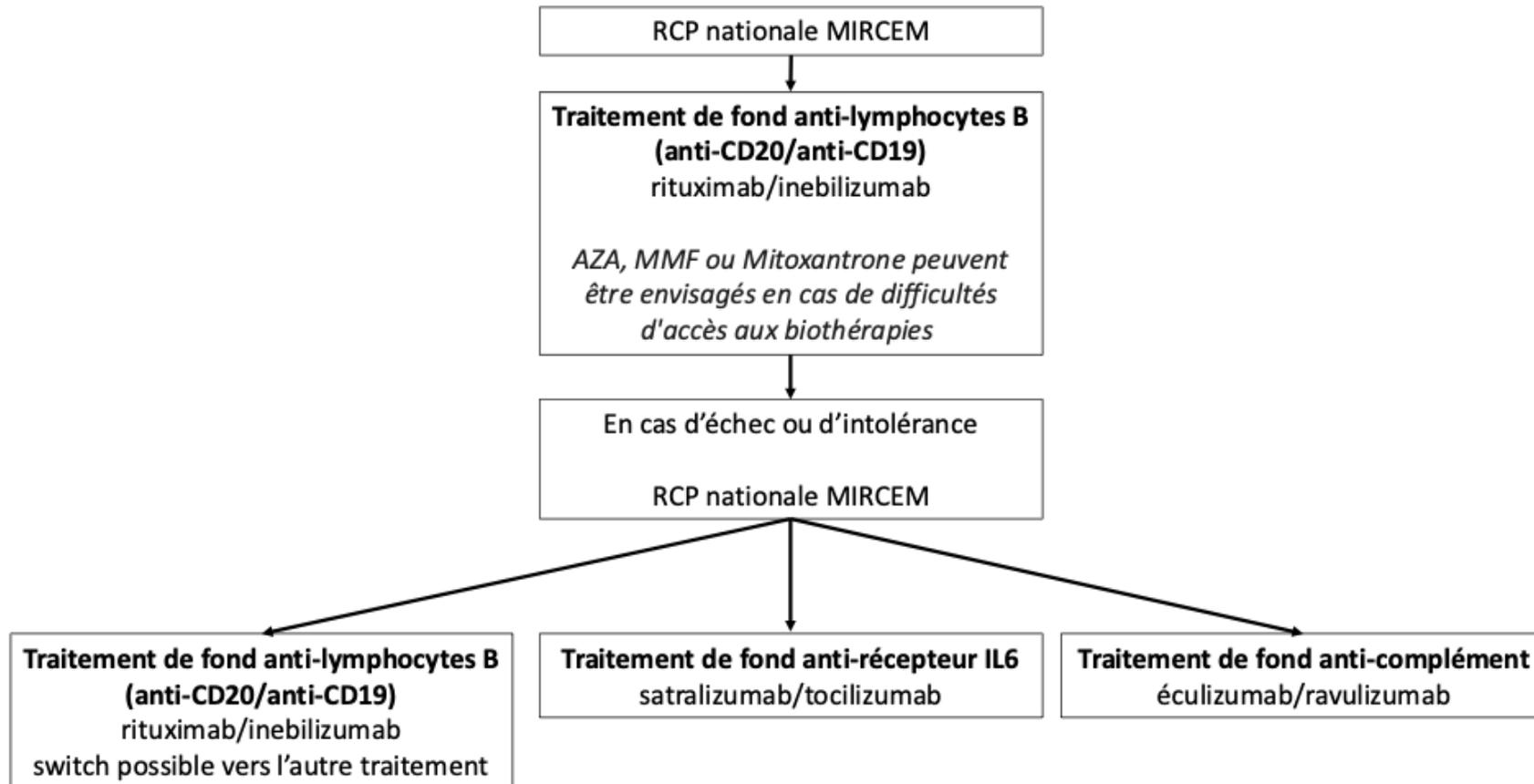
\* Pathologies peu fréquentes chez l'enfant

## Annexe 10. Arbre décisionnel de la myélite



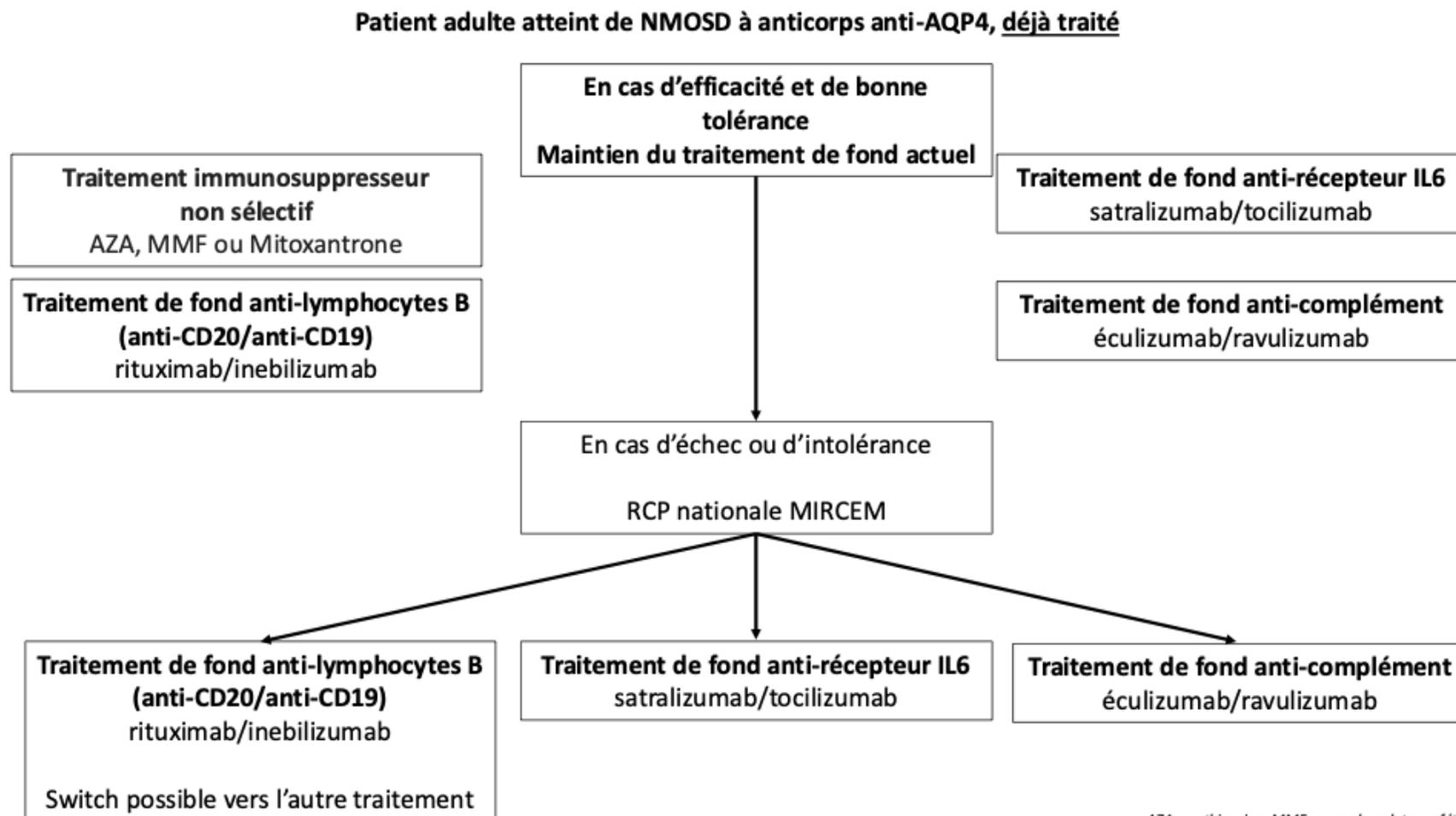
## Annexe 11. Arbre décisionnel thérapeutique pour un patient naïf de traitement

Mise en place en **URGENCE** d'un traitement de fond pour un patient adulte atteint de NMOSD à anticorps anti-AQP4, de **diagnostic récent, naïf de traitement**



*AZA: azathioprine; MMF: mycophenolate mofétil*

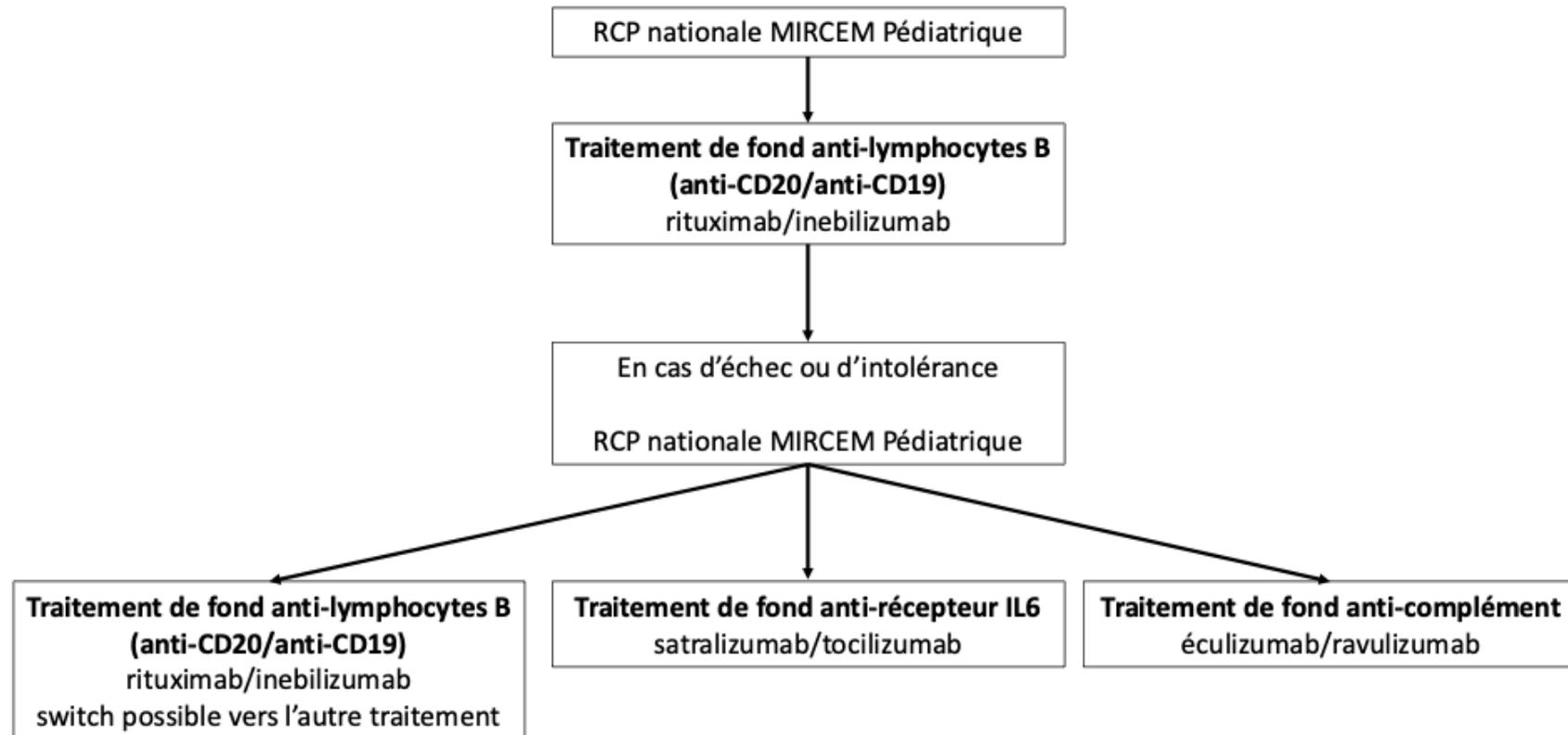
## Annexe 12. Arbre décisionnel thérapeutique pour un patient déjà sous traitement de fond



*AZA: azathioprine; MMF: mycophenolate mofétil*

## Annexe 13. Arbre décisionnel thérapeutique pour un enfant

Mise en place en **URGENCE** d'un traitement de fond pour un patient enfant atteint de NMOSD à anticorps anti-AQP4, de diagnostic récent, naïf de traitement



## Références bibliographiques

1. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007 Sep;6(9):805-15.
2. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015 Jul 14;85(2):177-89.
3. Toanen V, Vignal-Clermont C. Neuropathies optiques inflammatoires. //www.em-premium.com/data/traites/op/21-71372/ [Internet]. 2016 Nov 23 [cited 2020 Jul 19]; Available from: https://www.em-premium-com.sirius.parisdescartes.fr/article/1095381.
4. Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology.* 2008 Jun 3;70(23):2197-200.
5. Paolillo RB, Paz JAD, Apóstolos-Pereira SL, Rimkus CM, Callegaro D, Sato DK. Neuromyelitis optica spectrum disorders: a review with a focus on children and adolescents. *Arq Neuropsiquiatr.* 2023 Feb;81(2):201-211.
6. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology.* 1999 Sep 22;53(5):1107-14.
7. Zhou H, Zhao S, Yin D, Chen X, Xu Q, Chen T, et al. Optic neuritis: a 5-year follow-up study of Chinese patients based on aquaporin-4 antibody status and ages. *J Neurol.* 2016 Jul 1;263(7):1382-9.
8. Kang H, Chen T, Li H, Xu Q, Cao S, Wei S. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive Chinese patients with acute optic neuritis. *J Neurol.* 2017 Oct;264(10):2130-40.
9. Van Nispen RM, Virgili G, Hoeben M, Langelaan M, Klevering J, Keunen JE, et al. Low vision rehabilitation for better quality of life in visually impaired adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 27;1.
10. Paolillo RB, Hacohen Y, Yazbeck E, Armangue T, Buijstens A, Lechner C, Apostolos-Pereira SL, Martynenko Y, Breu M, de Medeiros Rimkus C, Wassmer E, Baumann M, Papetti L, Capobianco M, Kornek B, Rostásy K, da Paz JA, Ciccirelli O, Lim M, Saiz A, Neuteboom R, Marignier R, Hemingway C, Sato DK, Deiva K. Treatment and outcome of aquaporin-4 antibody-positive NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Jul 30;7(5):e837.
11. Camera V, Messina S, Elhadd KT, Sanpera-Iglesias J, Mariano R, Hacohen Y, et al. Early predictors of disability of paediatric-onset AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2022;93(1):101-11.
12. Collongues N, Papeix C, Zéphir H, Audoin B, Cotton F, Durand-Dubief F, et al. Nosology and etiologies of acute longitudinally extensive transverse myelitis. *Rev Neurol (Paris).* janv 2014;170(1):6-12.
13. Kim S-M, Go MJ, Sung J-J, Park KS, Lee K-W. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica: incidence, diagnostic utility, and clinical characteristics. *Arch Neurol.* août 2012;69(8):1026-31.
14. Bradl M, Kanamori Y, Nakashima I, Misu T, Fujihara K, Lassmann H, et al. Pain in neuromyelitis optica--prevalence, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol.* sept 2014;10(9):529-36.
15. Xiao L, Qiu W, Lu Z, Li R, Hu X. Intractable pruritus in neuromyelitis optica. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* juin 2016;37(6):949-54.
16. Milea D, Najjar RP, Zhubo J, Ting D, Vasseneix C, Xu X, et al. Artificial Intelligence to Detect Papilledema from Ocular Fundus Photographs. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1687-95.
17. Shosha E, Dubey D, Palace J, Nakashima I, Jacob A, Fujihara K, et al. Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD. *Neurology.* 23 2018;91(17):e1642-51.
18. Dubey D, Pittock SJ, Krecke KN, Flanagan EP. Association of Extension of Cervical Cord Lesion and Area Postrema Syndrome With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol.* 01 2017;74(3):359-61.
19. Tomari Y, Igata Y, Chong PF, Kajiwara K, Hatai E, Sonoda Y, et al. The Etiology and Outcome of Area Postrema Syndrome in Childhood: Two Cases and a Literature Review. *Pediatr Neurol.* 2024;152:11-5.
20. Shinoda K, Matsushita T, Furuta K, Isobe N, Yonekawa T, Ohyagi Y, et al. Wall-eyed bilateral internuclear ophthalmoplegia (WEBINO) syndrome in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder and anti-aquaporin-4 antibody. *Mult Scler.* 2011 Jul;17(7):885-7.
21. Kremer L, Mealy M, Jacob A, Nakashima I, Cabre P, Bigi S, et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. *Mult Scler.* 2014;20(7):843-7.
22. Beigneux Y, Arnulf I, Guillaume-Jugnot P, Leu-Semenescu S, Maillart E, Lubetzki C, Benveniste O, Papeix C. Secondary Hypersomnia as an Initial Manifestation of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Multiple sclerosis and related disorders.* 2020 Feb;38 :101869.
23. Baba T, Nakashima I, Kanbayashi T, Konno M, Takahashi T, Fujihara K, et al. Narcolepsy as an initial manifestation of neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody. *J Neurol.* 2009 Feb;256(2):287-8.
24. Poppe AY, Lapierre Y, Melançon D, Lowden D, Wardell L, Fullerton LM, et al. Neuromyelitis optica

- with hypothalamic involvement. *Mult Scler*. 2005 Oct;11(5):617–21.
25. Pu S, Long Y, Yang N, He Y, Shan F, Fan Y, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in patients with aquaporin-4 antibody. *J Neurol*. 2015 Jan;262(1):101–7.
  26. Hacoheh Y, Messina S, Gan H-W, Wright S, Chandratte S, Leite MI, et al. Endocrinopathies in paediatric-onset neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin 4 (AQP4) antibody. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018;24(5):679-84.
  27. Absoud M, Lim MJ, Appleton R, Jacob A, Kitley J, Leite MI, et al. Paediatric neuromyelitis optica: clinical, MRI of the brain and prognostic features. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2015;86(4):470-2.
  28. Zhang Z, Zhou H, Liu X, Liu L, Shu S, Fang F. Identification of the clinical and neuroimaging characteristics in children with neuromyelitis optica spectrum disorders: a case series. *Transl Pediatr*. 2021;10(10):2459-66.
  29. Li Z, Sun H, Fan X, Yuan P, Jiang Y, Wu P, et al. Clinical and Prognostic Analysis of Autoantibody-Associated CNS Demyelinating Disorders in Children in Southwest China. *Front Neurol*. 2021;12:642664.
  30. Jarius S, Lauda F, Wildemann B, Tumani H. Steroid-responsive hearing impairment in NMO-IgG/aquaporin-4-antibody-positive neuromyelitis optica. *J Neurol*. 2013 Feb;260(2):663–4.
  31. Hage R, Merle H, Jeannin S, Cabre P. Ocular oscillations in the neuromyelitis optica spectrum. *J Neuroophthalmol*. 2011 Sep;31(3):255–9.
  32. Takai Y, Misu T, Nakashima I, Takahashi T, Itoyama Y, Fujihara K, et al. Two cases of lumbosacral myeloradiculitis with anti-aquaporin-4 antibody. *Neurology*. 2012 Oct 23;79(17):1826–8.
  33. Eichel R, Meiner Z, Abramsky O, Gotkine M. Acute disseminating encephalomyelitis in neuromyelitis optica: closing the floodgates. *Arch Neurol*. 2008 Feb;65(2):267–71.
  34. Magaña SM, Matiello M, Pittock SJ, McKeon A, Lennon VA, Rabinstein AA, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2009 Feb 24;72(8):712–7.
  35. Clardy SL, Lucchinetti CF, Krecke KN, Lennon VA, O'Toole O, Weinschenker BG, et al. Hydrocephalus in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2014 May 20;82(20):1841–3.
  36. Close LN, Zanaty M, Kirby P, Dlouhy BJ. Acute Hydrocephalus Resulting from Neuromyelitis Optica: A Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2019 Sep;129:367–71.
  37. Suzuki N, Takahashi T, Aoki M, Misu T, Konohana S, Okumura T, et al. Neuromyelitis optica preceded by hyperCKemia episode. *Neurology*. 2010 May 11;74(19):1543–5.
  38. Sun H, Ma X, Sun X, Wu L, Huang D. Is transient hyperCKemia a new feature of neuromyelitis optica spectrum disorders? A retrospective study in 439 patients. *J Neuroimmunol*. 2020 Jun 15;343:577228.
  39. Oertel FC, Schließeit J, Brandt AU, Paul F. Cognitive Impairment in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Review of Clinical and Neuroradiological Features. *Front Neurol*. 2019;10:608.
  40. Blanc F, Noblet V, Jung B, Rousseau F, Renard F, Bourre B, et al. White matter atrophy and cognitive dysfunctions in neuromyelitis optica. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e33878.
  41. Eizaguirre MB, Alonso R, Vanotti S, Garcea O. Cognitive impairment in neuromyelitis optica spectrum disorders: What do we know? *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Nov;18:225–9.
  42. Dujardin K, Sockeel P, Cabaret M, De Sèze J, Vermersch P. [BCcogSEP: a French test battery evaluating cognitive functions in multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*. 2004 Jan;160(1):51–62.
  43. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005 Aug 15;202(4):473-7.
  44. Jarius S, Wildemann B. Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature. *Brain Pathol*. 2013 Nov;23(6):661-83.
  45. Waters P, Reindl M, Saiz A, Schanda K, Tuller F, Kral V, Nytrova P, Sobek O, Nielsen HH, Barington T, Lillevang ST, Illes Z, Rentzsch K, Berthele A, Berki T, Granieri L, Bertolotto A, Giometto B, Zuliani L, Hamann D, van Pelt ED, Hintzen R, Höftberger R, Costa C, Comabella M, Montalban X, Tintoré M, Siva A, Altintas A, Deniz G, Woodhall M, Palace J, Paul F, Hartung HP, Aktas O, Jarius S, Wildemann B, Vedeler C, Ruiz A, Leite MI, Trillenber P, Probst M, Saschenbrecker S, Vincent A, Marignier R. Multicenter comparison of a diagnostic assay: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Sep;87(9):1005-15.
  46. Redenbaugh V, Montalvo M, Sechi E, Buciuic M, Fryer JP, McKeon A, Lennon VA, Mills JR, Weinschenker BG, Wingerchuk DM, Chen JJ, Tariq Bhatti M, Lopez Chiriboga AS, Pittock SJ, Flanagan EP. Diagnostic value of aquaporin-4-IgG live cell based assay in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2021 Nov 26;7(4):20552173211052656.
  47. Waters PJ, Pittock SJ, Bennett JL, Jarius S, Weinschenker BG, Wingerchuk DM. Evaluation of aquaporin-4 antibody assays. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2014 Oct;5(3):290-303.
  48. Fu Y, Bi J, Yan Y, Sun X, Li K, Kim SY, Han SM, Zhou L, Li R, Huang Q, Wang N, Lin A, Kim HJ, Qiu W. Rapid Immunodot AQP4 Assay for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol*. 2023 Oct 1;80(10):1105-1112.
  49. Clarke L, Arnett S, Lilley K, Liao J, Bhuta S, Broadley SA. Magnetic resonance imaging in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Clin Exp Immunol*. 2021 Dec;206(3):251-265.
  50. Shahriari M, Sotirchos ES, Newsome SD, Yousem DM. MOGAD: How It Differs From and Resembles Other Neuroinflammatory Disorders. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 Apr;216(4):1031-1039.
  51. Durand-Dubief F, Shor N, Audoin B, et al. MRI management for NMOSD and MOGAD: Proposals from the French expert group NOMADMUS. In press.
  52. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinschenker BG. Brain

- abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol.* 2006 Mar;63(3):390-6.
53. Carnero Contentti E, Rojas JI, Cristiano E, Marques VD, Flores-Rivera J, Lana-Peixoto M, Navas C, Papais-Alvarenga R, Sato DK, Soto de Castillo I, Correale J. Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Oct;45:102428.
  54. Mealy MA, Whetstone A, Orman G, Izbudak I, Calabresi PA, Levy M. Longitudinally extensive optic neuritis as an MRI biomarker distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2015 Aug 15;355(1-2):59-63.
  55. Pula JH, Kattah JC, Keung B, Wang H, Daily J. Longitudinally extensive optic neuritis in neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Sci.* 2014 Oct 15;345(1-2):209-12.
  56. Khanna S, Sharma A, Huecker J, Gordon M, Naismith RT, Van Stavern GP. Magnetic resonance imaging of optic neuritis in patients with neuromyelitis optica versus multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol.* 2012 Sep;32(3):216-20.
  57. Lim YM, Pyun SY, Lim HT, Jeong IH, Kim KK. First-ever optic neuritis: distinguishing subsequent neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Neuro Sci.* 2014 May;35(5):781-3.
  58. Ciccarelli O, Cohen JA, Reingold SC, Weinshenker BG; International Conference on Spinal Cord Involvement and Imaging in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. Spinal cord involvement in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Lancet Neurol.* 2019 Feb;18(2):185-197.
  59. Hyun JW, Kim SH, Huh SY, Kim W, Yun J, Joung A, Sato DK, Fujihara K, Kim HJ. Idiopathic aquaporin-4 antibody negative longitudinally extensive transverse myelitis. *Mult Scler.* 2015 May;21(6):710-7.
  60. Gerales R, Ciccarelli O, Barkhof F, De Stefano N, Enzinger C, Filippi M, Hofer M, Paul F, Preziosa P, Rovira A, DeLuca GC, Kappos L, Yousry T, Fazekas F, Frederiksen J, Gasperini C, Sastre-Garriga J, Evangelou N, Palace J; MAGNIMS study group. The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. *Nat Rev Neurol.* 2018 Apr;14(4):199-213.
  61. Tarhan B, Rempe T, Rahman S, Rodriguez E, Sladky J, Tuna IS, Rees J. A Comparison of Pediatric- and Adult-Onset Aquaporin-4 Immunoglobulin G-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Review of Clinical and Radiographic Characteristics. *J Child Neurol.* 2022 Aug;37(8-9):727-737.
  62. Flanagan EP, Weinshenker BG, Krecke KN, Lennon VA, Lucchinetti CF, McKeon A, Wingerchuk DM, Shuster EA, Jiao Y, Horta ES, Pittock SJ. Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *JAMA Neurol.* 2015 Jan;72(1):81-7.
  63. Pekcevik Y, Mitchell CH, Mealy MA, Orman G, Lee IH, Newsome SD, Thompson CB, Pardo CA, Calabresi PA, Levy M, Izbudak I. Differentiating neuromyelitis optica from other causes of longitudinally extensive transverse myelitis on spinal magnetic resonance imaging. *Mult Scler.* 2016 Mar;22(3):302-11.
  64. Bigaut K, Lambert C, Kremer L, Lebrun C, Cohen M, Ciron J, Bourre B, Créange A, Kerschen P, Montcuquet A, Carra-Dalliere C, Ayrignac X, Labauge P, de Seze J, Collongues N. Atypical myelitis in patients with multiple sclerosis: Characterization and comparison with typical multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler.* 2021 Feb;27(2):232-238.
  65. Lu Z, Qiu W, Zou Y, Lv K, Long Y, You W, Zheng X, Hu X. Characteristic linear lesions and longitudinally extensive spinal cord lesions in Chinese patients with neuromyelitis optica. *J Neurol Sci.* 2010 Jun 15;293(1-2):92-6.
  66. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol.* 2006 Jul;63(7):964-8.
  67. Asgari N, Skejoe HP, Lillevang ST, Steenstrup T, Stenager E, Kyvik KO. Modifications of longitudinally extensive transverse myelitis and brainstem lesions in the course of neuromyelitis optica (NMO): a population-based, descriptive study. *BMC Neurol.* 2013 Apr 8;13:33.
  68. Rempe T, Tarhan B, Rodriguez E, Viswanathan VT, Gyang TV, Carlson A, Tuna IS, Rees J. Anti-MOG associated disorder-Clinical and radiological characteristics compared to AQP4-IgG+ NMOSD-A single-center experience. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Feb;48:102718.
  69. Dumrikarnlert C, Siritho S, Chulapimphan P, Ngamsombat C, Satukijchai C, Prayoonwivat N. The characteristics of spinal imaging in different types of demyelinating diseases. *J Neurol Sci.* 2017 Jan 15;372:138-143.
  70. Cortese R, Prados Carrasco F, Tur C, Bianchi A, Brownlee W, De Angelis F, De La Paz I, Grussu F, Haider L, Jacob A, Kanber B, Magnollay L, Nicholas RS, Trip A, Yiannakas M, Toosy AT, Hacoen Y, Barkhof F, Ciccarelli O. Differentiating Multiple Sclerosis From AQP4-Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and MOG-Antibody Disease With Imaging. *Neurology.* 2023 Jan 17;100(3):e308-e323.
  71. Tenembaum S, Yeh EA; Guthy-Jackson Foundation International Clinical Consortium (GJCF-ICC). Corrigendum: Pediatric NMOSD: A Review and Position Statement on Approach to Work-Up and Diagnosis. *Front Pediatr.* 2021 Feb 15;8:642203.
  72. Kaneko K, Sato DK, Nakashima I, Ogawa R, Akaishi T, Takai Y, Nishiyama S, Takahashi T, Misu T, Kuroda H, Tanaka S, Nomura K, Hashimoto Y, Callegaro D, Steinman L, Fujihara K, Aoki M. CSF cytokine profile in MOG-IgG+ neurological disease is similar to AQP4-IgG+ NMOSD but distinct from MS: a cross-sectional study and potential therapeutic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018 Sep;89(9):927-936.
  73. Banwell B, Tenembaum S, Lennon VA, Ursell E, Kennedy J, Bar-Or A, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Pittock SJ. Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. *Neurology.* 2008 Jan 29;70(5):344-52.

74. Aktas O, Hartung HP, Smith MA, Rees WA, Fujihara K, Paul F, Marignier R, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Cutter G, She D, Günsior M, Cimbara D, Katz E, Cree BA; N-MOMentum study investigators. Serum neurofilament light chain levels at attack predict post-attack disability worsening and are mitigated by inebilizumab: analysis of four potential biomarkers in neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023 Sep;94(9):757-768.
75. Aktas O, Smith MA, Rees WA, Bennett JL, She D, Katz E, Cree BAC; N-MOMentum scientific group and the N-MOMentum study investigators. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein: A Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Biomarker. *Ann Neurol*. 2021 May;89(5):895-910.
76. Kim S, Lee JJ, Park JS, Kang M, Seok HY. Neurofilament light chain as a biomarker in neuromyelitis optica spectrum disorder: a comprehensive review and integrated analysis with glial fibrillary acidic protein. *Neurol Sci*. 2024 Mar;45(3):1255-1261.
77. Wei Y, Chang H, Li X, Wang H, Du L, Zhou H, Xu W, Ma Y, Yin L, Zhang X. Cytokines and Tissue Damage Biomarkers in First-Onset Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Significance of Interleukin-6. *Neuroimmunomodulation*. 2018;25(4):215-224.
78. Fujihara K, Bennett JL, de Seze J, Haramura M, Kleiter I, Weinshenker BG, Kang D, Mughal T, Yamamura T. Interleukin-6 in neuromyelitis optica spectrum disorder pathophysiology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Aug 20;7(5):e841.
79. Pache F, Zimmermann H, Mikolajczak J, Schumacher S, Lacheta A, Oertel FC, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 4: Afferent visual system damage after optic neuritis in MOG-IgG-seropositive versus AQP4-IgG-seropositive patients. *J Neuroinflammation*. 2016 01;13(1):282.
80. Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH, Tantsis EM, Reddel SW, Henderson APD, et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Apr;22(4):470-82.
81. Tournaire-Marques E. Neuropathies optiques ischémiques. //www.em-premium.com/data/traites/op/21-88803/ [Internet]. 2019 Apr 19 [cited 2020 Jul 19]; Available from: <https://www.em-premium-com.sirius.parisdescartes.fr/article/1288254>.
82. Pittock SJ, Lennon VA, De Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Zéphir H, Moder K, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol*. 2008 Jan;65(1):78-83.
83. Shahmohammadi S, Doosti R, Shahmohammadi A, Mohammadianinejad SE, Sahraian MA, et al. Autoimmune diseases associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A literature review. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Jan;27:350-363.
84. Iyer A, Elson L, Appleton R, Jacob A. A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica. *Autoimmunity*. 2014 May;47(3):154-61.
85. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2022 Aug 18;387(7):631-639.
86. McKeon A, Lennon VA, Lotze T, Tenenbaum S, Ness JM, Rensel M, Kuntz NL, Fryer JP, Homburger H, Hunter J, Weinshenker BG, Krecke K, Lucchinetti CF, Pittock SJ. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology*. 2008 Jul 8;71(2):93-100.
87. Huo L, Wang H, Yuan Y, Gao J, Liu X. Positive antithyroid antibody predicts severity of neuromyelitis optica spectrum disorder in children. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jan;57:103425.
88. Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, Nakashima I, Shiga Y, Fujihara K, Itoyama Y. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler*. 2007 Sep;13(8):968-74.
89. Bonnan M, Valentino R, Olindo S, Mehdaoui H, Smadja D, Cabre P. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2009 Apr;15(4):487-92.
90. Merle H, Olindo S, Jeannin S, Valentino R, Mehdaoui H, Cabot F, Donnio A, Hage R, Richer R, Smadja D, Cabre P. Treatment of optic neuritis by plasma exchange (add-on) in neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol*. 2012 Jul;130(7):858-62.
91. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*. 2016 Feb;79(2):206-16.
92. Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, Merle H, Fergé JL, Mehdaoui H, Cabre P. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Apr;89(4):346-351.
93. Kümpfel T, Gighuber K, Aktas O, Azyenberg I, Bellmann-Strobl J, Häußler V, Havla J, Hellwig K, Hümmert MW, Jarius S, Kleiter I, Klotz L, Krumbholz M, Paul F, Ringelstein M, Ruprecht K, Senel M, Stellmann JP, Bergh FT, Trebst C, Tumani H, Warnke C, Wildemann B, Berthele A; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) - revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *J Neurol*. 2024 Jan;271(1):141-176.
94. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Apheresis therapies for NMOSD attacks: A retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018;5(6):e504.
95. Tahara M, Oeda T, Okada K, Kiriyama T, Ochi K, Maruyama H, Fukaura H, Nomura K, Shimizu Y, Mori M, Nakashima I, Misu T, Umemura A, Yamamoto K, Sawada H. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020 Apr;19(4):298-306.

96. Wang Y, Chang H, Zhang X, Yin L. Efficacy of rituximab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: An update systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 May;50:102843.
97. Giovannelli J, Ciron J, Cohen M, Kim HJ, Kim SH, Stellmann JP, Kleiter I, McCreary M, Greenberg BM, Deschamps R, Audoin B, Maillart E, Papeix C, Collongues N, Bourre B, Laplaud D, Aygnac X, Durand-Dubief F, Ruet A, Vukusic S, Marignier R, Dauchet L, Zephir H; NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group in Germany), NOMADMUS (Neuromyelitis Optica study Group in France), OFSEP (Observatoire Français de la Sclérose en Plaques) investigators. A meta-analysis comparing first-line immunosuppressants in neuromyelitis optica. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 Oct;8(10):2025-2037.
98. Wang H, Zhou J, Li Y, Wei L, Xu X, Zhang J, Yang K, Wei S, Zhang W. Adverse events of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021 Dec 17;14:17562864211056710. doi: 10.1177/17562864211056710. Erratum in: *Ther Adv Neurol Disord*. 2022 Jun 26;15:17562864221100917.
99. Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2016 Nov 1;73(11):1342-1348.
100. Avouac A, Maarouf A, Stellmann JP, Rico A, Boutiere C, Demortiere S, Marignier R, Pelletier J, Audoin B. Rituximab-Induced Hypogammaglobulinemia and Infections in AQP4 and MOG Antibody-Associated Diseases. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Mar 15;8(3):e977.
101. Vollmer BL, Wallach AI, Corboy JR, Dubovskaya K, Alvarez E, Kister I. Serious safety events in rituximab-treated multiple sclerosis and related disorders. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Sep;7(9):1477-1487.
102. Barreras P, Vasileiou ES, Filippatou AG, Fitzgerald KC, Levy M, Pardo CA, Newsome SD, Mowry EM, Calabresi PA, Sotirchos ES. Long-term Effectiveness and Safety of Rituximab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and MOG Antibody Disease. *Neurology*. 2022 Nov 29;99(22):e2504-e2516.
103. Kim SH, Jeong IH, Hyun JW, Joung A, Jo HJ, Hwang SH, Yun S, Joo J, Kim HJ. Treatment Outcomes With Rituximab in 100 Patients With Neuromyelitis Optica: Influence of FCGR3A Polymorphisms on the Therapeutic Response to Rituximab. *JAMA Neurol*. 2015 Sep;72(9):989-95.
104. Kim SH, Kim Y, Kim G, Park NY, Jang HM, Shin HJ, Hyun JW, Kim HJ. Less frequent rituximab retreatment maintains remission of neuromyelitis optica spectrum disorder, following long-term rituximab treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Apr;90(4):486-487.
105. Kim SH, Park NY, Kim KH, Hyun JW, Kim HJ. Rituximab-Induced Hypogammaglobulinemia and Risk of Infection in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A 14-Year Real-Life Experience. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022 Jul 19;9(5):e1179.
106. Zhou Y, Zhong X, Shu Y, et al. Clinical course, treatment responses and outcomes in Chinese paediatric neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Feb;28:213-220.
107. Maillart E, Renaldo F, Papeix C, Deiva K, Bonheur J, Kwon T, Boespflug-Tanguy O, Germanaud D, Marignier R. Dramatic efficacy of ofatumumab in refractory pediatric-onset AQP4-IgG neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Feb 25;7(3):e683.
108. Colucci M, Labbadia R, Vivarelli M, Camassei FD, Emma F, Strologo LD. Ofatumumab rescue treatment in post-transplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis. 2020 Feb;35(2):341-345.
109. Lei L, Muhammad S Al-Obaidi M, Sebire N, Cheng IL, Eleftheriou D, Brogan P. Successful use of ofatumumab in two cases of early-onset juvenile SLE with thrombocytopenia caused by a mutation in protein kinase C  $\delta$ . *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018; 16: 61.
110. Traub J, Hussein L, Weber MS. B Cells and Antibodies as Targets of Therapeutic Intervention in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Jan 6;14(1):37.
111. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Fujihara K, Paul F, Cutter GR, Marignier R, Green AJ, Aktas O, Hartung HP, Lublin FD, Drappa J, Barron G, Madani S, Ratchford JN, She D, Cimbora D, Katz E; N-MOMentum study investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1352-1363.
112. Rensel M, Zabeti A, Mealy MA, Cimbora D, She D, Drappa J, Katz E. Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: Analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for  $\geq 4$  years in the N-MOMentum trial. *Mult Scler*. 2022 May;28(6):925-932.
113. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Craveiro L, Chognot C, Hughes R, Koendgen H, Pasquarelli N, Pradhan A, Prajapati K, Wolinsky JS. Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2021 Oct 19;97(16):e1546-e1559.
114. Bennett JL, Aktas O, Rees WA, Smith MA, Günsior M, Yan L, She D, Cimbora D, Pittock SJ, Weinshenker BG, Paul F, Marignier R, Wingerchuk D, Cutter G, Green A, Hartung HP, Kim HJ, Fujihara K, Levy M, Katz E, Cree BAC; N-MOMentum study investigators. Association between B-cell depletion and attack risk in neuromyelitis optica spectrum disorder: An exploratory analysis from N-MOMentum, a double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre phase 2/3 trial. *EBioMedicine*. 2022 Dec;86:104321.
115. Araki M, Aranami T, Matsuoka T, Nakamura M, Miyake S, Yamamura T. Clinical improvement in a patient with neuromyelitis optica following therapy with the anti-IL-6 receptor monoclonal antibody

- tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2013 Jul;23(4):827-31.
116. Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, Kusunoki S, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Aranami T, Yamamura T. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study. *Neurology*. 2014 Apr 15;82(15):1302-6.
  117. Ayzenberg I, Kleiter I, Schröder A, Hellwig K, Chan A, Yamamura T, Gold R. Interleukin 6 receptor blockade in patients with neuromyelitis optica nonresponsive to anti-CD20 therapy. *JAMA Neurol*. 2013 Mar 1;70(3):394-7.
  118. Kieseier BC, Stüve O, Dehmel T, Goebels N, Leussink VI, Mausberg AK, Ringelstein M, Turowski B, Aktas O, Antoch G, Hartung HP. Disease amelioration with tocilizumab in a treatment-resistant patient with neuromyelitis optica: implication for cellular immune responses. *JAMA Neurol*. 2013 Mar 1;70(3):390-3.
  119. Komai T, Shoda H, Yamaguchi K, Sakurai K, Shibuya M, Kubo K, Takahashi T, Fujio K, Yamamoto K. Neuromyelitis optica spectrum disorder complicated with Sjogren syndrome successfully treated with tocilizumab: A case report. *Mod Rheumatol*. 2016;26(2):294-6.
  120. Ringelstein M, Ayzenberg I, Lindenblatt G, Fischer K, Gahlen A, Novi G, Hayward-Könnecke H, Schippling S, Rommer PS, Kornek B, Zrzavy T, Biotti D, Ciron J, Audoin B, Berthele A, Gighuber K, Zephir H, Kümpfel T, Berger R, Röther J, Häußler V, Stellmann JP, Whittam D, Jacob A, Kraemer M, Gueguen A, Deschamps R, Bayas A, Hümmert MW, Trebst C, Haarmann A, Jarius S, Wildemann B, Grothe M, Siebert N, Ruprecht K, Paul F, Collongues N, Marignier R, Levy M, Karenfort M, Deppe M, Albrecht P, Hellwig K, Gold R, Hartung HP, Meuth SG, Kleiter I, Aktas O; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Interleukin-6 Receptor Blockade in Treatment-Refractory MOG-IgG-Associated Disease and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Nov 16;9(1):e1100.
  121. Zhang C, Zhang M, Qiu W, Ma H, Zhang X, Zhu Z, Yang CS, Jia D, Zhang TX, Yuan M, Feng Y, Yang L, Lu W, Yu C, Bennett JL, Shi FD; TANGO Study Investigators. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):391-401.
  122. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, Patti F, Tsai CP, Saiz A, Yamazaki H, Kawata Y, Wright P, De Seze J. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2114-2124.
  123. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, Yamamura T, Terada Y, Kawata Y, Wright P, Gianella-Borradori A, Garren H, Weinschenker BG. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):402-412.
  124. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, Nakashima I, Terzi M, Totolyan N, Viswanathan S, Wang KC, Pace A, Fujita KP, Armstrong R, Wingerchuk DM. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):614-625.
  125. Pittock SJ, Fujihara K, Palace J, Berthele A, Kim HJ, Oreja-Guevara C, Nakashima I, Levy M, Shang S, Yountz M, Miller L, Armstrong R, Wingerchuk DM; PREVENT Study Group. Eculizumab monotherapy for NMOSD: Data from PREVENT and its open-label extension. *Mult Scler*. 2022 Mar;28(3):480-486.
  126. Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, Berthele A, Levy M, Kim HJ, Nakashima I, Oreja-Guevara C, Wang KC, Miller L, Shang S, Sabatella G, Yountz M, Pittock SJ; PREVENT Study Group. Long-Term Safety and Efficacy of Eculizumab in Aquaporin-4 IgG-Positive NMOSD. *Ann Neurol*. 2021 Jun;89(6):1088-1098.
  127. Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, Berthele A, de Sèze J, Levy M, Nakashima I, Oreja-Guevara C, Palace J, Paul F, Pozzilli C, Yountz M, Allen K, Mashhoon Y, Kim HJ. Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Ann Neurol*. 2023 Jun;93(6):1053-1068.
  128. Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, Greenberg BM, Levy M. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol*. 2014 Mar;71(3):324-30.
  129. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, Asgari N, Ashtari F. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol*. 2017;264:2003-2009.
  130. Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF, Weinschenker BG, Pittock SJ, Mandrekar J, Thapa P, McKeon A. Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2011 Aug 16;77(7):659-66.
  131. Elson L, Kitley J, Luppe S, Lythgoe D, Mutch K, et al. Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicentre retrospective observational study from the UK. *Mult Scler*. 2014 Oct;20(11):1533-40.
  132. Jacob A, Matiello M, Weinschenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol*. 2009 Sep;66(9):1128-33.
  133. Huh S-Y, Kim S-H, Hyun J-W, Joung A-R, Park MS, Kim B-J, Kim HJ. Mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol*. 2014 Nov;71(11):1372-8.
  134. Montcuquet A, Collongues N, Papeix C, Zephir H, Audoin B, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil as first-line therapy in AQP4-IgG, MOG-IgG, and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*. 2017 Sep;23(10):1377-1384.
  135. Jiao Y, Cui L, Zhang W, Zhang C, Zhang Y, Zhang X, Jiao J. Dose effects of mycophenolate mofetil in Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders: a case series study. *BMC Neurol*. 2018 Apr 23;18(1):47.

136. Huang Q, Wang J, Zhou Y, Yang H, Wang Z, Yan Z, Long Y, Yin J, Feng H, Li C, Lu Z, Hu X, Qiu W. Low-Dose Mycophenolate Mofetil for Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Prospective Multicenter Study in South China. *Front Immunol.* 2018 Sep 11;9:2066.
137. Kim SH, Kim W, Park MS, Sohn EH, Li XF, Kim HJ. Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Arch Neurol.* 2011 Apr;68(4):473-9.
138. Cabre P, Olindo S, Marignier R, Jeannin S, Merle H, et al. Efficacy of mitoxantrone in neuromyelitis optica spectrum: clinical and neuroradiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 May;84(5):511-6.
139. Chaumont H, Bérard N, Karam JP, Lobjois Q, Tressieres B, Signate A, Lannuzel A, Cabre P. Mitoxantrone in NMO Spectrum Disorder in a Large Multicenter Cohort in French Caribbean. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2023 Nov 10;11(1):e200175.
140. Jitrapaikulsan J, Fryer JP, Majed M, Smith CY, Jenkins SM, Cabre P, Hinson SR, Weinshenker BG, Mandrekar J, Chen JJ, Lucchinetti CF, Jiao Y, Segan J, Schmeling JE, Mills J, Flanagan EP, McKeon A, Pittock SJ. Clinical utility of AQP4-IgG titers and measures of complement-mediated cell killing in NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 May 28;7(4):e727.
141. Camera V, Holm-Mercer L, Ali AAH, Messina S, Horvat T, Kuker W, Leite MI, Palace J. Frequency of New Silent MRI Lesions in Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Disease and Aquaporin-4 Antibody Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Netw Open.* 2021 Dec 1;4(12):e2137833.
142. Brisset JC, Kremer S, Hannoun S, Bonneville F, Durand-Dubief F, Tourdias T, Barillot C, Guttmann C, Vukusic S, Dousset V, Cotton F; Collaborators. New OFSEP recommendations for MRI assessment of multiple sclerosis patients: Special consideration for gadolinium deposition and frequent acquisitions. *J Neuroradiol.* 2020 Jun;47(4):250-258.
143. Mao-Draayer Y, Thiel S, Mills EA, Chitnis T, Fabian M, Katz Sand I, Leite MI, Jarius S, Hellwig K. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: therapeutic considerations. *Nat Rev Neurol.* 2020 Mar;16(3):154-170.
144. Borisow N, Hellwig K, Paul F. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: relapse-preventive measures and personalized treatment strategies. *EPMA J.* 2018 Aug 10;9(3):249-256.
145. Tong Y, Liu J, Yang T, Kang Y, Wang J, Zhao T, Cheng C, Fan Y. Influences of pregnancy on neuromyelitis optica spectrum disorders and multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2018 Oct;25:61-65.
146. Hoffmann F, Kraft A, Heigl F, Mauch E, Koehler J, Harms L, Kümpfel T, Köhler W, Ehrlich S, Bayas A, Weinmann-Menke J, Beuker C, Henn KH, Ayzenberg I, Ellrichmann G, Hellwig K, Klingler R, Fassbender CM, Fritz H, Slowinski T, Weihprecht H, Brand M, Stiegler T, Galle J, Schimrigk S. Tryptophan immunoadsorption during pregnancy and breastfeeding in patients with acute relapse of multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018 May 28;11:1756286418774973.
147. Chang Y, Shu Y, Sun X, Lu T, Chen C, Fang L, He D, Xu C, Lu Z, Hu X, Peng L, Kermodé AG, Qiu W. Study of the placenta of patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Sci.* 2018 Apr 15;387:119-123.
148. Shosha E, Pittock SJ, Flanagan E, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: Interactions and management. *Mult Scler.* 2017 Dec;23(14):1808-1817.
149. Klawiter EC, Bove R, Elson L, Alvarez E, Borisow N, Cortez M, Mateen F, Mealy MA, Sorum J, Mutch K, Tobyne SM, Ruprecht K, Buckle G, Levy M, Wingerchuk D, Paul F, Cross AH, Jacobs A, Chitnis T, Weinshenker B. High risk of postpartum relapses in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology.* 2017 Nov 28;89(22):2238-2244.
150. Bove R, Elson L, Alvarez E, Borisow N, Cortez MM, Mateen FJ, Mealy MA, Mutch K, Tobyne S, Ruprecht K, Buckle G, Levy M, Wingerchuk DM, Paul F, Cross AH, Weinshenker B, Jacob A, Klawiter EC, Chitnis T. Female hormonal exposures and neuromyelitis optica symptom onset in a multicenter study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017 Mar 24;4(3):e339.
151. Davoudi V, Keyhanian K, Bove RM, Chitnis T. Immunology of neuromyelitis optica during pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016 Oct 7;3(6):e288.
152. Nour MM, Nakashima I, Coutinho E, Woodhall M, Sousa F, Revis J, Takai Y, George J, Kitley J, Santos ME, Nour JM, Cheng F, Kuroda H, Misu T, Martins-da-Silva A, DeLuca GC, Vincent A, Palace J, Waters P, Fujihara K, Leite MI. Pregnancy outcomes in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology.* 2016 Jan 5;86(1):79-87.
153. Shimizu Y, Fujihara K, Ohashi T, Nakashima I, Yokoyama K, Ikeguchi R, Takahashi T, Misu T, Shimizu S, Aoki M, Kitagawa K. Pregnancy-related relapse risk factors in women with anti-AQP4 antibody positivity and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler.* 2016 Oct;22(11):1413-1420.
154. Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the « treatment era ». *Nat Rev Neurol.* 2015 May;11(5):280-9.
155. Saadoun S, Waters P, Leite MI, Bennett JL, Vincent A, Papadopoulos MC. Neuromyelitis optica IgG causes placental inflammation and fetal death. *J Immunol.* 2013 Sep 15;191(6):2999-3005.
156. Vukusic S, Marignier R, Ciron J, Bourre B, Cohen M, Deschamps R, Guillaume M, Kremer L, Pique J, Carra-Dalliere C, Michel L, Leray E, Guennoc AM, Laplaud D, Androdias G, Bensa C, Bigaut K, Biotti D, Branger P, Casez O, Daval E, Donze C, Dubessy AL, Dulau C, Durand-Dubief F, Hebant B, Kwiatkowski A, Lannoy J, Maarouf A, Manchon E, Mathey G, Moisset X, Montcuquet A, Roux T, Maillart E, Lebrun-Frenay C. Pregnancy and neuromyelitis optica spectrum disorders: 2022 recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Mult Scler.* 2023 Jan;29(1):37-51.

157. Collongues N, Durand-Dubief F, Lebrun-Frenay C, Audoin B, Ayrignac X, Bensa C, Bigaut K, Bourre B, Carra-Dallière C, Ciron J, Defer G, Kwiatkowski A, Leray E, Maillart E, Marignier R, Mathey G, Morel N, Thouvenot E, Zéphir H, Boucher J, Boutière C, Branger P, Da Silva A, Demortière S, Guillaume M, Hebant B, Januel E, Kerbrat A, Manchon E, Moisset X, Montcuquet A, Pierret C, Pique J, Poupart J, Prunis C, Roux T, Schmitt P, Androdias G, Cohen M. Cancer and multiple sclerosis: 2023 recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Mult Scler.* 2024 Jun;30(7):899-924.