

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Les maladies du spectre de la neuromyéélite optique

Texte du PNDS

Mars 2021

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
3.5 Les diagnostics différentiels	15
3.6 Recherche de comorbidités (41–43)	15
3.7 Recherche de contre-indications au traitement	16
3.8 Annonce du diagnostic et information du patient	16
4 Prise en charge thérapeutique	17
4.1 Objectifs	17
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	17
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	17
4.3.1 Gestion de la poussée chez un patient dont le diagnostic d'une NMOSD est déjà posé	18
4.3.2 Cas particulier de la prise en charge thérapeutique de la première poussée de neuromyéélite optique	19
4.3.3 Traitement de fond de la maladie	20
4.3.3.1 Les anti-lymphocytes B (anti-CD20 et anti-CD19)	20
4.3.3.2 Les thérapies anti-IL6	21
4.3.3.3 Les traitements anti-complément	22
4.3.3.4 Les autres traitements	22
5 Suivi	23
5.1 Objectifs	23
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	23
5.3 Rythme et contenu des consultations	24
5.4 L'éducation thérapeutique du patient	24
5.5 Les associations de patients	25
5.6 Examens complémentaires	25
5.7 Grossesse (94–106)	25
5.8 Transition	27
6 Accompagnement médico-social	28
6.1 Accès aux soins et aux droits	28
6.2 Les aides et l'accompagnement spécifiques des enfants	29
6.3 Les aides et l'accompagnement spécifiques des étudiants	30
6.4 Les aides et l'accompagnement spécifiques des adultes	31
6.5 Recommandations particulières à destination des structures sociales, médico-sociales et scolaires	32
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	32

6.7	Contacts et autres informations utiles	33
Annexe 1.	Liste des participants	34
Annexe 2.	Coordonnées des centres de référence, de compétence	35
Annexe 3.	Coordonnées des centres adultes (Groupe-Expert NOMADMUS)	37
Annexe 4.	Coordonnées des Centres de Ressources et de Compétence adultes (CRC)-SEP	38
Annexe 5.	Principales différences entre SEP et NMO	41
Annexe 6.	Critères de NMOSD d’après Wingerchuk et al. 2015	43
Annexe 7.	Particularités des formes pédiatriques de NMOSD	45
Annexe 8.	Coordonnées des laboratoires de références	46
Annexe 9.	Arbre décisionnel de la NO	47
Annexe 10.	Arbre décisionnel de la myélite	47
Annexe 11.	Arbre décisionnel thérapeutique	49
	Références bibliographiques	50

Liste des abréviations

AAH	Allocation d'Adulte Handicapé
AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
AESH	Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap
AJPA	Allocation Journalière de 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 l'Autonomie
AQP4	Anticorps anti-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
CPO	Centre de Pré Orientation
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
CROUS	Centre Régional des Œuvres Universitaires et Scolaires
EP	Échanges plasmatiques
FCGR3A	Fc Fragment Of IgG Receptor IIIa
HAS	Haute Autorité de Santé
IES	Instituts d'Education Sensorielle
IgIV	Immunoglobulines IntraVeineuses
IL6	Interleukine 6
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IV	Intraveineux
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MIRCEM	Maladies Inflammatoires Rares du Cerveau Et de la Moelle
MMF	Mycophénolate Mofétil
MOG	Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
NMO	NeuroMyélite Optique
NMOSD	Maladies du spectre de la neuromyéélite optique
NO	Névrite Optique
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PCH	Prestation de Compensation du Handicap

PNDS – Les maladies du spectre de la neuromyéélite optique

PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
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
UEROS	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 qui peuvent 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 sévères, menaçant parfois même le pronostic vital, et avec une récupération souvent médiocre sans traitement. Le potentiel de handicap résiduel est majeur dès la 1^{ère} 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 sur les 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, on retrouve environ 30% de patients présentant un autre anticorps, dirigé contre une protéine oligodendrocytaire : la MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein). 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 fera l'objet d'un prochain PNDS.**

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. A 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 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 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 psycho-sociales. Elle peut également passer par une coopération avec les associations de patients.

- Liste des centres MIRCEM : **Annexe 2**
- Site web MIRCEM : 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
- Liste des centres NOMADMUS : **Annexe 3**
- Liste des Centres de Ressources et de Compétence adultes (CRC)-SEP : **Annexe 4**
- Orphanet : www.orpha.net
- Association de patients : www.arsep.org
- Association Neuro Immunité – NMO France : asso.ni.nmo@gmail.com
- APF France handicap : www.apf-francehandicap.org
- UNADEV : www.unadev.com
- Association Valentin Haüy AVH : www.avh.asso.fr
- A.R.A.M.A.V
- FIDEV

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 considérées 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 l'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 diagnostics sont plus stricts et complexes (**Annexe 6**).

Certains patients remplissant les critères de NMOSD présentent d'autres autoanticorps 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. **Les maladies du spectre des anti-MOG feront donc prochainement l'objet d'un PNDS spécifique.**

La rareté de la NMOSD, sa relative méconnaissance, la complexité des critères diagnostics dans les formes séronégatives, les spécificités des formes pédiatriques (**Annexe 7**) contribuent à une errance diagnostic et donc 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. Par ailleurs, depuis 2020, de nouveaux traitements de fond ont été validés dans la prise en charge de la NMOSD.

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 la Caisse d'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).

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) et sur le site internet de la filière de santé maladies rares BRAIN-TEAM (www.brain-team.fr).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

Les objectifs sont principalement :

- D'améliorer la capacité diagnostic 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 diagnostic 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

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 24-72h. 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 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. 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 (5–7) : une prise en charge en rééducation basse vision peut alors être un support même s'il n'existe pas de donnée concernant les patients NMOSD spécifiquement (8).

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 anticorps AQP4 (9) les séquelles visuelles sont présentes chez 50% des enfants inclus dont 30% avec une cécité, suggérant l'importance du suivi ophtalmologique chez les enfants.

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 (10).

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 termes de qualité de vie est souvent majeur en raison du caractère douloureux (11).

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 (12). 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, il 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 (13). 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 gêné par les phénomènes douloureux. Il faut également veiller à rechercher les séquelles neuro-périnéales.

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 (14), 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 6h)
- des vomissements dits incoercibles (c'est-à-dire durant plus de 48h), qui vont être épisodiques mais s'étaler sur plusieurs jours avec de nombreux épisodes par jour
- un hoquet également dit incoercible, durant plus de 48h

Ces symptômes débutent de manière aiguë, sont constants ou intermittents, avec une durée dépassant généralement les 48h, 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 (15).

Chez l'enfant, l'atteinte de l'*area postrema* inaugurale représente 16% des patients (9).

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 (16), paralysie faciale, atteinte vestibulaire, névralgie du trijumeau, et autres atteintes des nerfs crâniens (17).

- Les atteintes diencephaliques

Les atteintes du diencephale (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 (18–20).
- Des tableaux d'hyponatrémie en rapport avec un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) (21).

Atteintes rares de NMOSD

Diverses atteintes ont été décrites de façon plus marginale, parmi lesquelles : des cas de baisse d'audition isolée (22), d'opsoclonus/myoclonus (23), de myéloradiculite (24), d'encéphalomyélite aiguë disséminée (25), de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (26), ou encore d'hydrocéphalie (27,28). Enfin, il a été décrit plusieurs cas d'augmentation des CPK parfois asymptomatiques, mais le plus souvent associée à des myalgies (29), et même des cas de myosites (30).

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 (31–33).

Il n'existe pas à ce jour de test d'évaluation cognitive spécifique au NMOSD. L'un des tests les plus utilisés est la BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests for

Multiple Sclerosis) (33), dont la batterie française BCcogSEP est inspirée (34). 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

Les anticorps anti-aquaporin 4 (AQP4) (2,35,36)

La recherche des anticorps anti-AQP4 fait désormais partie des critères diagnostics de NMOSD.

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 diagnostics de Wingerchuk 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. La technique de référence pour leur recherche est le Cell-based assay (CBA) (**Annexe 8**). A l'heure actuelle, ces anticorps 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.

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 et 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.

En cas de névrite optique, une IRM des nerfs optiques est nécessaire. Elle est le plus souvent associée à une IRM explorant le parenchyme cérébral. Les arguments en faveur d'une NMOSD sont alors une lésion étendue du nerf optique, sur au moins 50% de sa longueur, et une atteinte à prédominance postérieure sur le trajet des voies visuelles afférentes, notamment une atteinte allant jusqu'au chiasma optique. 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. L'IRM encéphalique, si elle est réalisée, peut être normale ou sans anomalie évocatrice de SEP.

En cas de syndrome médullaire, une IRM médullaire est nécessaire. Elle documente une lésion médullaire qui est le plus souvent étendue sur plus de 3 étages (longitudinalement étendue) et transverse (touchant plus d'une hémi-moelle sur une coupe axiale), mais parfois plus courte. Cette lésion apparaît en hypersignal sur la séquence T2, avec parfois une portion de la lésion apparaissant en hypersignal T2 aussi intense que le LCR (aspect de « bright spotty lesion »), ce qui est caractéristique d'une NMOSD. La lésion peut avoir en son sein un rehaussement par le produit de contraste sur la séquence T1 avec injection de gadolinium.

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 (area postrema, autres régions du tronc cérébral notamment région péri-épendymaire du 4^{ème} ventricule, hypothalamus et région péri-épendymaire du 3^{ème} ventricule, régions sus-tentorielles dont le corps calleux et les capsules internes). 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).

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.

Tout comme chez les adultes, chez les enfants, l'IRM cérébro-médullaire sans et avec injection de gadolinium est un examen indispensable pour rechercher des lésions inflammatoires du SNC. Bien que les lésions cérébrales et médullaires permettent d'orienter le diagnostic de NMOSD, certains enfants (5 à 20%) ont une imagerie répondant aux critères de SEP.

L'étude du liquide céphalo-rachidien (1,37)

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/mm³. Elle est souvent faite de lymphocytes et de monocytes, mais parfois la formule est panachée avec des polynucléaires neutrophiles voire des polynucléaires éosinophiles.

La protéinorachie est augmentée dans 46 à 75% des cas et peut être largement supérieure à 1 g/l.

Un profil oligoclonal (≥ 2 bandes surnuméraires) n'est retrouvé que dans 15 à 30% des cas, alors qu'il est retrouvé dans environ 85% des cas de sclérose en plaques.

Dans un contexte d'atteinte inflammatoire du système nerveux central, l'absence d'un profil oligoclonal sera un argument non négligeable pour évoquer une NMOSD plutôt qu'une sclérose en plaques, même si bien-sûr les autres paramètres (cliniques et IRM) doivent avant tout être considérés. De même, la présence de certaines anomalies (importante réaction cellulaire, importante hyperprotéinorachie) permet d'écarter le diagnostic différentiel de sclérose en plaques.

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 leucocytes/mm³. Les bandes oligoclonales sur l'électrophorèse des protéines du LCR sont retrouvées chez 10 à 30% des patients testés.

La recherche des anticorps anti-AQP4 dans le LCR n'apporte pas de valeur diagnostique supplémentaire, et n'est donc pas recommandée.

3.5 Les diagnostics différentiels

Plusieurs pathologies peuvent mimer les symptômes de NMOSD.

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

- La sclérose en plaques (unilatérale, et moins sévère).
- La NO associée aux anticorps anti-MOG, caractérisée par des rechutes très fréquentes (38), et par un œdème papillaire au fond de l'œil, reflet de l'inflammation de la tête du nerf optique (39).
- La NO ischémique est caractérisée par l'installation brutale et indolore d'une amputation altitudinale du champ visuel irréversible (40).
- 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 (arbre décisionnel (**Annexe 10**)) :

- 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 (41–43)

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 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.

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

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.

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 anti-pneumococcique, la mise à jour des vaccinations obligatoires, et une vaccination anti-grippale 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 diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée nécessitant un temps suffisant, dans un lieu approprié. Plus qu'un temps de consultation, l'annonce diagnostic 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 diagnostic se fait parfois dans un contexte d'urgence, un temps de reprise d'annonce diagnostic 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 sur les dernières années et ayant permis de développer une stratégie de prise en charge thérapeutique de plus en plus efficace avec un arsenal thérapeutique qui s'enrichit et permet un contrôle de la maladie au long cours chez la majorité des patients.

L'annonce diagnostic 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 diagnostic, 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 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)

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 possible¹, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) 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 médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament » ;
- la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;

¹ Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

- 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 s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée².

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'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation³.

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 dégradation⁴. Parmi les molécules citées ci-dessous, aucune n'a l'AMM chez l'enfant et l'adolescent. Chez les patients de plus de 18 ans, aucune molécule n'a aussi l'AMM en dehors de l'eculizumab.

4.3.1 Gestion de la poussée chez un patient dont le diagnostic d'une NMOSD est déjà posé

Chez l'adulte

La survenue d'une poussée chez un patient 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 g/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** (44–48). Un retard de seulement quelques jours à l'initiation des échanges plasmatiques a été associé à une augmentation significative du risque de séquelles irréversibles (48). 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 1g de méthylprednisolone recommandé est de 5 à 10. Il est recommandé d'y associer au moins 5 échanges 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 1mg/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.

² Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

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

⁴ Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS)

Chez l'enfant

Les poussées sont traitées en première intention par bolus de méthylprednisolone à la dose de 30mg/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 est recommandé 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.

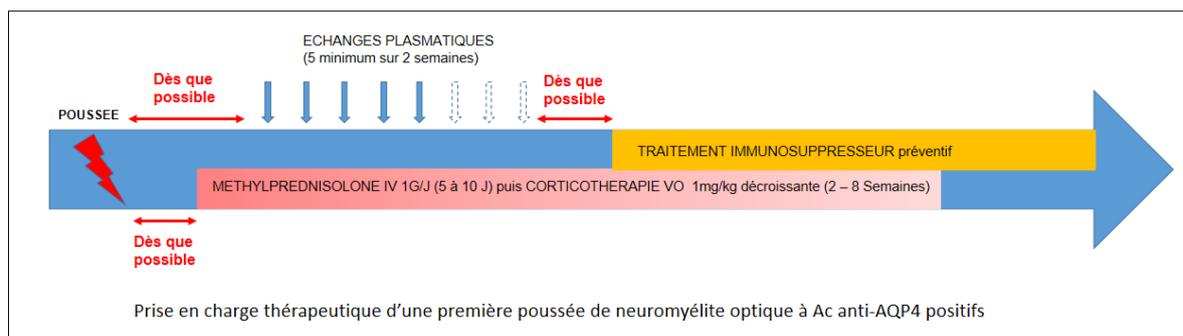
Des études rétrospectives et des séries de cas incluant des enfants atteints de NMOSD ont rapporté une nette amélioration de la fonction visuelle et motrice après des séries d'EP (5 à 7 cycles) avec un volume d'échange plasmatique de 1 à 1,25 utilisant de l'albumine à 5%, avec une efficacité qui semble être inférieure chez l'enfant que chez l'adulte lorsqu'elle est utilisée en première intention (Classe II de la classification de l'American Society for Apheresis) (49). Par ailleurs, les immunoabsorptions semblent d'efficacité similaire aux échanges plasmatiques (50).

Si les symptômes sont très sévères ou s'améliorent trop peu rapidement, on peut proposer des perfusions d'immunoglobulines (IgIV) à la dose de 2g/kg sur 2 jours (1g/kg/j 2 fois) en association aux bolus de méthylprednisolone. Une petite étude a rapporté une diminution des rechutes chez la moitié des patients atteints de NMOSD utilisant des IgIV après une réponse insuffisante aux stéroïdes (51).

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) de contacter en urgence le centre expert de proximité. En cas de tableau évocateur de NMO, la prise en charge décrite en 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.

Aujourd'hui le traitement de la NMOSD est une pratique hors-AMM. Les essais de phase III récemment publiés (testant l'éculizumab, le satralizumab, le rituximab et l'inebilizumab) vont redéfinir les stratégies de traitement qui prendront en compte outre la validité médicale et scientifique, la sécurité et la gestion des risques de traitements instaurés pour le long cours.

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

Le rituximab (anti-CD20) dont l'utilisation était autorisée et validée dans les maladies hématologiques et rhumatismales a été utilisé en ouvert dans des situations de NMOSD réfractaires aux immunosuppresseurs plus classiques (azathioprine, mycophénolate mofetil, cyclophosphamide, mitoxantrone). Progressivement son utilisation s'est faite de plus en plus précocement (52,53) avec des études observationnelles montrant un contrôle des poussées possiblement supérieur au mycophénolate mofetil et à l'azathioprine (54–60). Enfin, une étude de phase III en 2020 publiée sur un faible nombre de patients l'effet bénéfique du rituximab sur la prévention des poussées (61).

Chez l'enfant, une récente 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, 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 (9,62).

Aujourd'hui, en France et selon la base de données NOMADMUS, 45% des patients ayant une NMOSD associée à des anti-AQP4 sont traités par rituximab. Ce chiffre monte à 80% lors de l'analyse sur les 2 dernières années. Cette utilisation du rituximab ou actuellement de ses biosimilaires reste hors-AMM, mais constitue actuellement une option de première ligne (63). Le traitement est administré par voie IV tous les 6 mois avec une dose de charge

initialement de 1g répété 15 jours après, puis de 1g tous les 6 mois en raison d'une repopulation du compartiment B cellulaire comprise en général entre 6 et 9 mois.

Les problématiques non parfaitement résolues sous rituximab sont :

1. L'effet paradoxal à l'initiation du traitement (aggravation du patient) en raison de l'élévation de la cytokine BAFF (B-cell activating factor) réactionnelle à la déplétion, ayant pour conséquence la production accrue d'anticorps (64). Il est ainsi préconisé de laisser une corticothérapie orale courte au début du traitement par rituximab.
2. La possibilité rare pour un patient d'avoir de façon idiosyncrasique ou bien de façon génétique (polymorphisme du gène *FCGR3A*) une repopulation précoce du compartiment B cellulaire (65). Compte tenu de cette variabilité interindividuelle, il est probable qu'une administration fixe semestrielle conduise à une protection inégale entre les patients. Le monitoring des lymphocytes B mémoire (CD19+ CD27+) pourrait être pertinent pour déterminer le moment de la réadministration du rituximab puisque ces cellules sont particulièrement impliquées dans la physiopathologie de la NMO (52,65–69). Plusieurs études ont exploré l'intérêt du monitoring ; après la dose d'induction, les patients recevaient une dose d'entretien dès que les lymphocytes B mémoire remontaient à plus de 0.05% des cellules mononuclées durant les 2 premières années et 0.1% après. La fréquence du monitoring variait entre 4 à 6 semaines la première année et entre 4 à 8 semaines à partir de la deuxième année selon les études. Ces travaux ont montré une très bonne corrélation entre l'activité clinique résiduelle sous rituximab et la réémergence des lymphocytes B mémoires. L'existence de poussées en dessous du seuil était exceptionnelle témoignant à la fois de la pertinence du monitoring des lymphocytes B mémoire et du niveau du seuil choisi. Cette surveillance cytométrique qui se réfléchit de façon mensuelle dans le cas de patients potentiellement repopulateurs précoces est complexe en routine.
3. L'appréhension des effets indésirables à long terme notamment infectieux en raison de l'hypogammaglobulinémie potentielle induite au long cours. Les patients doivent être à jour de leurs vaccinations dans la mesure du possible.

Concernant les autres anti-CD19/CD20, un essai de phase III évaluant l'effet de l'inebilizumab (anti-CD19) dans la NMOSD associée à des anticorps anti-AQP4 a mis en évidence l'efficacité du produit pour éviter les nouvelles poussées de la maladie (70).

Chez l'enfant, 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 (71). L'ofatumumab est déjà utilisé chez l'enfant dans d'autres pathologies néphrologiques (72) ou auto-immunes (purpura thrombopénique idiopathique, lupus) (73) sans effets indésirables graves.

4.3.3.2 Les thérapies anti-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 NMOSD. Des séries de cas ont observé que le tocilizumab (anti-IL6) contrôle la fréquence des poussées chez les patients ayant une NMOSD réfractaire soit au traitement immunosuppresseur classique soit au rituximab (74–78). Le tocilizumab est ainsi utilisé actuellement hors-AMM en cas de NMOSD réfractaire.

Deux essais de phase III publiés en 2019 affirment l'intérêt du satralizumab (anti-RIL6 administré par voie sous-cutanée toutes les 2 puis 4 semaines) dans le contrôle de la NMO chez des patients adultes ou enfants, seul ou en association avec un traitement immunosuppresseur oral (79,80).

Les effets indésirables infectieux rencontrés dans la polyarthrite rhumatoïde avec le tocilizumab ne sont pas observés dans les études pivots du satralizumab. Il faudra être attentif à la signification des neutropénies et leur impact, aux infections potentiellement larvées par l'effet anti-cytokinique du produit (81) ainsi qu'à l'hypercholestérolémie potentielle (82).

4.3.3.3 Les traitements anti-complément

La présence de dépôts de complément dans les lésions de NMO dans cette pathologie inflammatoire à médiation humorale (83) a fait aussi émerger l'intérêt de l'inhibition du complément comme une thérapeutique potentielle. Une étude de phase III publiée en 2019 démontre l'effet majeur d'un anti-C5 sur le contrôle des poussées (84).

Cette thérapeutique déjà utilisée en hématologie et néphrologie fait face :

1. A la nécessité d'une perfusion intraveineuse tous les 15 jours ;
2. Au risque infectieux qui sera à évaluer au long cours notamment le risque de méningite à méningocoque et de sa prophylaxie.

Au vu de leur bonne tolérance chez l'adulte et dans d'autres pathologies pédiatriques (syndrome hémolytique et urémique atypique (85), greffe de moelle (86)), l'utilisation de ces nouvelles molécules, dans des formes sévères de NMOSD avec anticorps anti-AQP4 résistantes aux traitements classiques, peut être suggérée chez l'enfant.

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 (54,57,87,88). 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 2mg/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 reprenant 67 enfants ayant une NMOSD avec anticorps anti-AQP4, il a été montré que le taux annualisé de

poussée 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 (9,62).

Mycophenolate mofétil

Plusieurs études rétrospectives ont montré une efficacité du mycophénolate mofétil (MMF) sur la prévention des poussées de NMO (89–91). 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 (90,91). La posologie usuelle utilisée dans cette pathologie est de 2000 mg par jour. 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 positifs 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 multinationale, le MMF a été associé à une réduction du TAP (1.04 vs. 0.72) (62).

Mitoxantrone

L'efficacité de la mitoxantrone sur la réduction du taux annualisé de poussées a été montrée dans deux études rétrospectives (92,93). Le protocole d'administration consistait le plus souvent en 3 cures à 12 mg/m² pendant 3 mois suivies par des cures trimestrielles entre 6 et 120 mg/m². La dose totale cumulée ne dépassait en général pas 100 à 120 mg/m². Dans les deux études, la proportion de patients libres de poussée parmi ceux dont les anticorps anti-AQP4 étaient positifs était de 50 %. Cette thérapeutique peut être utilisée parfois dans certaines formes graves, en particulier chez les patients afro-caribéens.

5 Suivi

5.1 Objectifs

- Mieux évaluer les séquelles de la maladie et leurs retentissements 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 diagnostic 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.

A 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 décéderont 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.

5.4 L'éducation thérapeutique du patient

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.

5.5 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.

5.6 Examens complémentaires

Chez les patients adultes, en l'absence de consensus, un suivi régulier de l'imagerie et de dosage des anticorps anti-AQP4 peut être réalisé en rapport avec le centre expert.

En fonction des séquelles cliniques, il pourrait être proposé un suivi adapté aux symptômes séquellaires, par exemple sur le plan ophtalmologique ou neuropérinéal.

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 tous les 6 mois pendant la première année puis tous les ans en fonction de l'évolution clinique. L'imagerie est à refaire si une poussée clinique survenait.
- Un dosage systématique des anticorps anti-AQP4 tous les 6 mois pendant la première année puis tous les ans pendant les 5 premières années.
- 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.
- Un examen ophtalmologique tous les 3 mois pendant 6 mois puis tous les 6 mois pendant 1 an puis tous les ans.
- Bilan urodynamique à 6 mois puis en fonction de l'évolution.

5.7 Grossesse (94–106)

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 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.

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, 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.

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^{ème} 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://lecrat.fr/medicament.php>), 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 (https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=744). 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.

Accouchement, analgésie/anesthésie

L'indication de la voie d'accouchement est obstétricale, ce 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 retrouvent 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.

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.

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'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.

5.8 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 adultes 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 au sein du GH Pitié-Salpêtrière, filière Pass'âge aux Hospices Civils de Lyon). Ces programmes s'articulent autour du patient jeune adulte, avec une collaboration étroite entre le neurologue pédiatre, 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 diagnostic, 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 de 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'Education 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 à 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 BTS : les conditions sont identiques (AESH, PAI, PPS, transport).

Pour les Universités ou les 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)

A 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 ≥ à 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 de 2/3 de la capacité de travail de la personne.

Généralement le passage en invalidité fait suite à la fin de 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, il peut être mise 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 nouveau certificat médical : Cerfa n°15692*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 MPR.

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

Le formulaire administratif doit être rempli par les parents ou l'adulte concerné avec soins et précisions 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.

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.droitausavoir.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 :

Groupe multidisciplinaire rédactionnel

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

Groupe de relecture

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

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) et sur le site internet de la filière de santé maladies rares BRAIN-TEAM (www.brain-team.fr).

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence

Le centre de référence des maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle (MIRCEM) est composé de 3 centres de référence et 15 centres de compétences.

Centres de référence

Site coordonnateur

Le Kremlin Bicêtre

Pr Kumaran DEIVA ; Tél : 01 45 21 31 58 ; Email : kumaran.deiva@aphp.fr
Service de neuropédiatrie, Hôpital Bicêtre – Paris-Saclay
78 av. du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin Bicêtre

Sites constitutifs

Lyon - Pr Romain MARIGNIER ; Tél : 04 72 35 75 22 ; Email : 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
59 Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex

Paris 13^{ème} - D^r Anne-Caroline PAPEIX ; Tél : 01 42 16 18 13
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 compétences pédiatriques

Amiens - D^r Anne-Gaëlle LE MOING ; Tél : 03 22 08 76 70
Service de Neurologie Pédiatrique, CHU Amiens-Picardie, Hôpital Nord
Place Victor Pauchet, 80054 Amiens Cedex 1

Besançon - D^r Caroline PARIS ; Tél : 03 81 21 84 29
Service de médecine pédiatrique, CHRU Besançon, Hôpital Jean Minjoz
3 Boulevard Alexandre Fleming, 25030 Besançon

Bordeaux - D^r Jean Michel PEDESPAN ; Tél : 0 5 57 82 28 28
Service de Pédiatrie médicale, CHU Bordeaux
Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux Cedex

Brest - D^r Sylviane PEUDENIER ; Tél : 02 98 22 33 89
Service de Pédiatrie, CHU Brest, Hôpital Morvan
2 Avenue Foch, 29609 Brest Cedex

Lille - D^r Jean-Christophe CUVELIER ; Tél : 03 20 44 40 57
Service de neurologie pédiatrique, CHU Lille
2 Avenue Oscar Lambret, 59037 Lille Cedex

Marseille - D^r Anne LEPINE ; Tél : 04 91 38 68 08
Service de Neurologie Pédiatrique, CHU Timone
264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille, cedex 05

Montpellier - D^r Pierre MEYER ; Tél : 04 67 33 77 37
Service de Pédiatrie spécialisée, CHU Montpellier, Hôpital Gui de Chauliac
80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5

Nancy - D^r Hélène VINCENT ; Tél : 03 83 15 47 47
Service de Pédiatrie, Enfants & adolescents, CHU Nancy
Rue du Morvan, 54511 Vandœuvre-Lès-Nancy Cedex

Paris 12^{ème} - D^r Florence RENALDO ; Tél : 01 44 73 65 75
Service de Neuropédiatrie, AP-HP. Sorbonne Université, Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau
26 Avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris

Paris 15^{ème} - Pr Isabelle DESGUERRE ; Tél : 01 44 49 41 42
Service de Neurologie pédiatrique, AP-HP. Centre - Université de Paris, Hôpital Necker-Enfants Malades
149 Rue de Sèvres, 75015 Paris

Paris 19^{ème} - Pr Stéphane AUVIN ; Tél : 01 40 03 57 07
Service de neurologie pédiatrique et maladies métaboliques, AP-HP. Nord - Université de Paris, Hôpital Robert Debré
48 Bd Sérurier, 75019 Paris

Strasbourg - D^r Anne DE SAINT-MARTIN ; Tél : 03 88 12 73 17
Service de Neuropédiatrie, CHU Strasbourg, Hôpital de Hautepierre
1 Avenue Molière, 67098 Strasbourg Cedex

Toulouse - D^r Emmanuel CHEURET ; Tél : 05 34 55 74 08
Service de Pédiatrie, Neurologie et infectiologie, Hôpital des enfants
330 Avenue de Grande Bretagne, 31059 Toulouse Cedex 9

Tours - Pr Pierre CASTELNAU ; Tél : 02 47 47 47 57
Service de Neuropédiatrie et Handicaps, CHRU Tours, Hôpital Clocheville
49 Boulevard Béranger, 37044 Tours

La Réunion - D^r Stéphanie ROBIN ; Tél : 02 62 90 57 21
Service de pédiatrie, CHU Réunion, site Félix-Guyon
Allée des Topazes, 97400, Réunion

Annexe 3. Coordonnées des centres adultes (Groupe-Expert NOMADMUS)

Marseille - D^r Bertrand AUDOIN
Service de Neurologie, CHU Timone
264 Rue Saint Pierre, 13385 Marseille, cedex 05
Tél : 04 91 38 59 39 ; Fax : 04 91 38 62 56 ; Email : CRCSEP.marseille@ap-hm.fr

Montpellier - D^r Xavier AYRIGNAC
Service de Neurologie, CHU Montpellier
80 Avenue Augustin Fliche, 34 295 Montpellier Cedex 5
Tél: 04 67 33 94 69 ; Fax: 04 67 33 79 80

Rouen - D^r Bertrand BOURRE
Service de Neurologie, CHU Rouen
37 Boulevard Gambetta, 76000 Rouen
Tél : 02 32 88 67 49 ; Fax: 02 32 88 09 68 ; Email : bertrand.bourre@chu-rouen.fr

Toulouse - D^r Jonathan CIRON
Service de Neurologie, CHU Toulouse
330 Avenue de Grande Bretagne, 31059 Toulouse Cedex 9
Tél: 05 61 77 91 06 ; Fax: 05 61 77 57 07 ; Email : CRC-SEP@chu-toulouse.fr

Nice - D^r Mickael COHEN
Service de Neurologie, Hôpital Pasteur 2
30 voie romaine - CS 51069, 06001 Nice Cedex 1
Tél : 04 92 03 98 93 ; Fax : 04 92 03 82 57 ; Email : cohen.m@chu-nice.fr

Strasbourg - D^r Nicolas COLLONGUES
Service de Neurologie, CHU Strasbourg, Hôpital Hautepierre
1 avenue Molière, 67098 Strasbourg Cedex
Tél : 03 88 12 85 44 ; Email : nicolas.collongues@chru-strasbourg.fr

Paris – Fondation Rothschild - D^r Romain DESCHAMPS
Service de Neurologie, Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild
25 rue Manin, 75019 Paris
Tél : 01 48 03 68 52 ; Fax : 01 48 03 68 59 ; Email : rdeschamps@for.paris

Nantes - P^r David LAPLAUD
Service de Neurologie, Hôpital g. Et r. Laennec bd du Professeur Jacques Monod
44800 Saint Herblain
Tél : 02 40 16 52 12 ; Email : david.laplaud@chu-nantes.fr

Bordeaux - D^r Aurélie RUET
Service de Neurologie, CHU Bordeaux - GH Pellegrin
Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux Cedex
Tél : 05 56 79 55 21 ; Fax : 05 56 79 87 02 ; Email : aurelie.ruet@chu-bordeaux.fr

Lille - P^r Helene ZEPHIR
Service de Neurologie, CHU Lille, Hôpital Roger Salengro
2 rue Emile Laine, 59000 Lille
Tél : 03 20 44 68 46 ; Fax: 03.20 44 44 84 ; Email : Thi-helene.ZEPHIR@CHRU-LILLE.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
Tél ARC coordinatrice : 03 22 66 84 96 ; Email : daveiga.amandine@chu-amiens.fr

Besançon : Service de Neurologie, CHRU Besançon
3 Boulevard Alexandre Fleming, 25030 Besançon
Tél : 03 81 66 80 98 ; Email : crcsepfc@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.cliniqueseq@chu-bordeaux.fr
Tél IDE coordinateur : 05 57 82 12 14 ; Email : emmanuel.bernard@chu-bordeaux.fr

Caen : Service de Neurologie, CHU Caen, Hôpital Côte de Nacre
Avenue de la Côte de Nacre, 14000 Caen
Tél : 02 31 06 54 90 ; Email : neuro-sec1@ch-caen.fr

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

Dijon : Service de Neurologie maladies inflammatoires du système nerveux et neurologie générale, CHU Dijon
14 rue Paul Gaffarel - BP 77908, 21079 Dijon Cedex
Tél : 03 80 29 53 97 ; Email : crc.sep.bfc@chu-dijon.fr

Fort de France : Service de Neurologie, CHU Martinique
CS 90632, 97261 Fort de France Cedex
Tél : 05 96 55 22 67 ; Email : Philippe.cabre@chu-martinique.fr -

Grenoble : Service de Neurologie, CHU Grenoble Alpes
Avenue Maquis du Grésivaudan, 38700 La Tronche
Tél : 04 76 76 61 74 ; Email : InfCoordinationHDJNeuro@chu-grenoble.fr

Lille : Service de Neurologie, CHU Lille, Hôpital Roger Salengro
2 rue Emile Laine, 59000 Lille
Tél IDE : 03 20 44 68 93 ; Email : 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

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

Marseille : Service de Neurologie, CHU Timone
264 Rue Saint Pierre, 13385 Marseille, Cedex 05
Tél : 04 91 38 59 23 ; Email : CRCSEP.marseille@ap-hm.fr ; <https://www.crc-sepmarseille.com/fr/>

Montpellier : Service de Neurologie, CHU Montpellier
80 Avenue Augustin FLiche, 34 295 Montpellier Cedex 5
Tél: 04 67 33 94 69 / 04 67 33 54 33 / 06 08 24 66 51 ; Email : sep@chu-montpellier.fr

Nancy : Service de Neurologie, CHU Nancy
Rue du Morvan, 54511 Vandœuvre-Lès-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

Nice : Service de Neurologie, Hôpital Pasteur 2
30 voie romaine - CS 51069, 06001 Nice Cedex 1
Tél : 04 92 03 81 73 ; Email : Crcsep@chu-Nice.fr

Nîmes : Service de Neurologie, CHU Nîmes
Rue du Professeur Robert Debré, 30900 Nîmes
TÉL IDE : 06 43 21 00 57 ; Email : 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 ; <https://crcsep-parispsl.fr/>

Paris - Saint-Antoine : Service de Neurologie, AP-HP. Sorbonne Université - Hôpital Saint-Antoine
184 Rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris
Tél : 01 71 97 06 59 ; Email : crc.sep.sat@aphp.fr

Paris - Fondation Rothschild : Service de Neurologie, AP-HP. Sorbonne Université - Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild
29 Rue Manin, 75019 Paris
Tél : 01 48 03 65 65 ; Email : neurologie@for.paris

Ile De France Est – Créteil : Service de Neurologie, AP-HP. Hôpitaux Universitaires Henri Mondor - Hôpital Henri-Mondor
51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil
Tél Secrétariat : 01 49 81 21 11 ; Email : crc-sep.creteil@aphp.fr
IDE coordinatrice : 06 23 44 49 55 ; Email : sophie.redaelli@aphp.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

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 81 ; Email : crc-sep.rpc-poissy@aphp.fr

Poitiers : Service de Neurologie, CHU Poitiers
2 rue de la Milétrie, CS 90577, 86000 Poitiers
Tél : 05 49 44 37 97 ; Email : infirmiere-sep@chu-poitiers.fr

Reims : Service de Neurologie, CHU 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

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

Rouen : Service de Neurologie, CHU de Rouen
37 Boulevard Gambetta, 76038 Rouen
Tél : 02 32 88 67 76 ; Email : bertrand.bourre@chu-rouen.fr

Strasbourg : Service de Neurologie, CHU Strasbourg, Hôpital Hautepierre
1 avenue Molière, 67098 Strasbourg Cedex
Tél : 03 88 12 85 84 ; Email : laurentdaniel.kremer@chru-strasbourg.fr

Toulouse : Service de Neurologie, CHU Toulouse
330 Avenue de Grande Bretagne, 31059 Toulouse Cedex 9
Tél : 05 61 77 20 67 / 05 61 77 91 06. Email : CRC-SEP@chu-toulouse.fr

Tours : Service de Neurologie, CHRU Tours
49 Boulevard Béranger, 37044 Tours
Tél : 02 47 47 80 23

Annexe 5. Principales différences entre SEP et NMO

	SEP	NMOSD	MOGAD
Physiopathologie	<ul style="list-style-type: none"> - Dysfonctionnement immunitaire complexe - Absence d'auto-anticorps 	<ul style="list-style-type: none"> - Astrocytopathie - Médiation humorale avec présence le plus souvent d'anticorps anti-aquaporine 4 	<ul style="list-style-type: none"> - Oligodendrocytopathie - Mécanisme encore mal compris
Epidémiologie	<ul style="list-style-type: none"> - Fréquent : 1/1000 - Sex ratio 3/1 - Age moyen : 30 ans - Prévalence diminue nettement après 50 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - Rare : 1 à 4/100.000 - Nette prédominance féminine (3 à 9/1) - Age moyen : 40 ans mais possible même aux âges extrêmes de la vie 	<ul style="list-style-type: none"> - Sex ratio 1/1 - Plus fréquent chez l'enfant
Clinique	<ul style="list-style-type: none"> - Variabilité des symptômes cliniques - Névrites optiques unilatérales rarement sévères - Myélites partielles 	<ul style="list-style-type: none"> - Tropicité optico-médullaire - Névrites optiques bilatérales, sévères (potentiellement cécitantes), postérieures (atteinte chiasmatique) - Myélites transverses - Syndrome de l'<i>area postrema</i> - <i>Prurit sine materia</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Tropicité optico-médullaire - ADEM - Atteintes du tronc cérébral - Encéphalopathie avec atteinte corticale
Evolution	<ul style="list-style-type: none"> - Poussées itératives - Bonne récupération en début de maladie - Possible évolution progressive 	<ul style="list-style-type: none"> - Poussées itératives graves avec un potentiel de handicap lié à la poussée et précoce - Pas d'évolution en dehors des poussées 	<ul style="list-style-type: none"> - Poussées itératives souvent très sévères mais très cortico-sensibles avec une bonne récupération - Pas d'évolution en dehors des poussées décrites à ce jour - Pronostic semble favorable à long terme

PNDS – Les maladies du spectre de la neuromyéélite optique

Association aux maladies auto-immunes	- Possible	- Fréquente	- Possible
Imagerie	Moelle épinière	Lésion longitudinale étendue (> 3 segments vertébraux)	Lésion focale et souvent multiple
		Atteinte centrale/substance grise	Atteinte périphérique, asymétrique, postérieure
		« Bright Spotty Lesion »	Absence
	Nerf optique	Lésions étendues, postérieures : chiasma, voies optiques retrochiasmatiques	Lésions focales
	Encéphale	Lésions rares Lésions périépendymaires	Lésions fréquentes Lésions péri-ventriculaires lésions juxta-corticales
Biologie	LCR	Bandes oligoclonales (BOC) : 20% Disparition fréquente des BOC	BOC : 85-90% BOC « cicatricielles »
	Anticorps anti-AQP4	Présence dans 70-80%	Absence

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"> - Au moins un épisode de NO, MATLE ou syndrome de l'<i>area postrema</i> - Dissémination dans l'espace (au moins 2 signes caractéristiques) - Caractéristiques IRM remplies.
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"> 1. Névrite optique 2. Myélite aiguë 3. Syndrome de l'<i>area postrema</i> : hoquet ou nausée/vomissement incoercible inexplicables <p>Plus rares :</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Syndrome aigu du tronc cérébral 5. Narcolepsie symptomatique ou syndrome d'encéphalopathie clinique avec lésions d'encéphalopathie à l'IRM typiques de NMOSD 6. Syndrome encéphalitique symptomatique avec lésions cérébrales à l'IRM typiques de NMOSD

Signes IRM requis pour le diagnostic de NMOSD en l'absence de test positif pour les anticorps anti-AQP4

1. Névrite optique :
 - IRM cérébral normale OU anomalies non spécifiques de la substance blanche.
Ou
 - 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.
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 périépendymaires du tronc cérébral.

Annexe 7. Particularités des formes pédiatriques de NMOSD

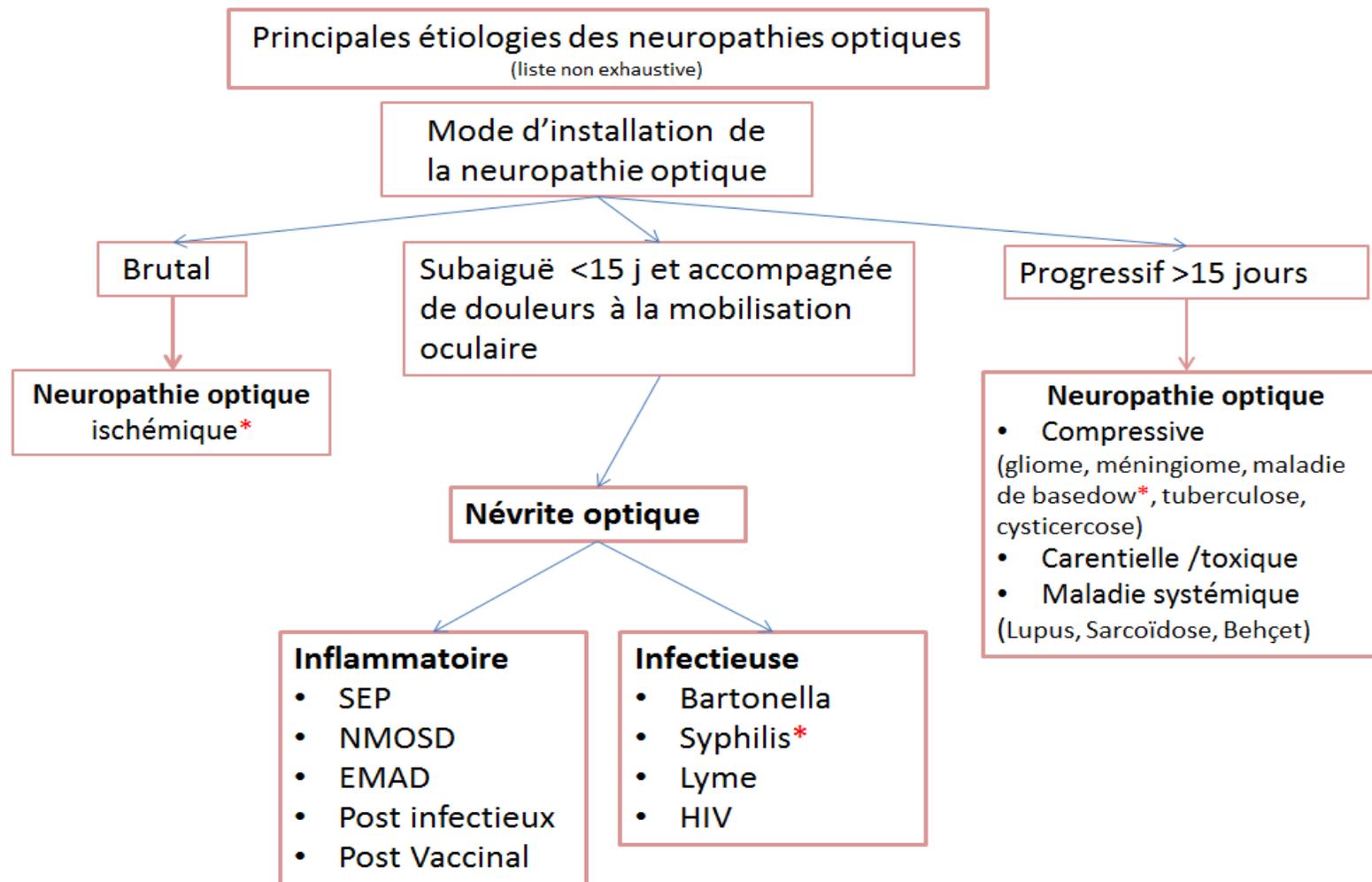
Epidémiologie	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Age moyen de début 11,9 ans, mais possible à tout âge. ✓ Sex ratio : 3 filles pour 1 garçon
Clinique	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Prodrome viral fréquent ✓ Prédominance de la névrite optique (66% névrite optique, 28% myélite transverse, 6% atteinte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

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-Benite Cedex
Tél : 04 78 86 66 85

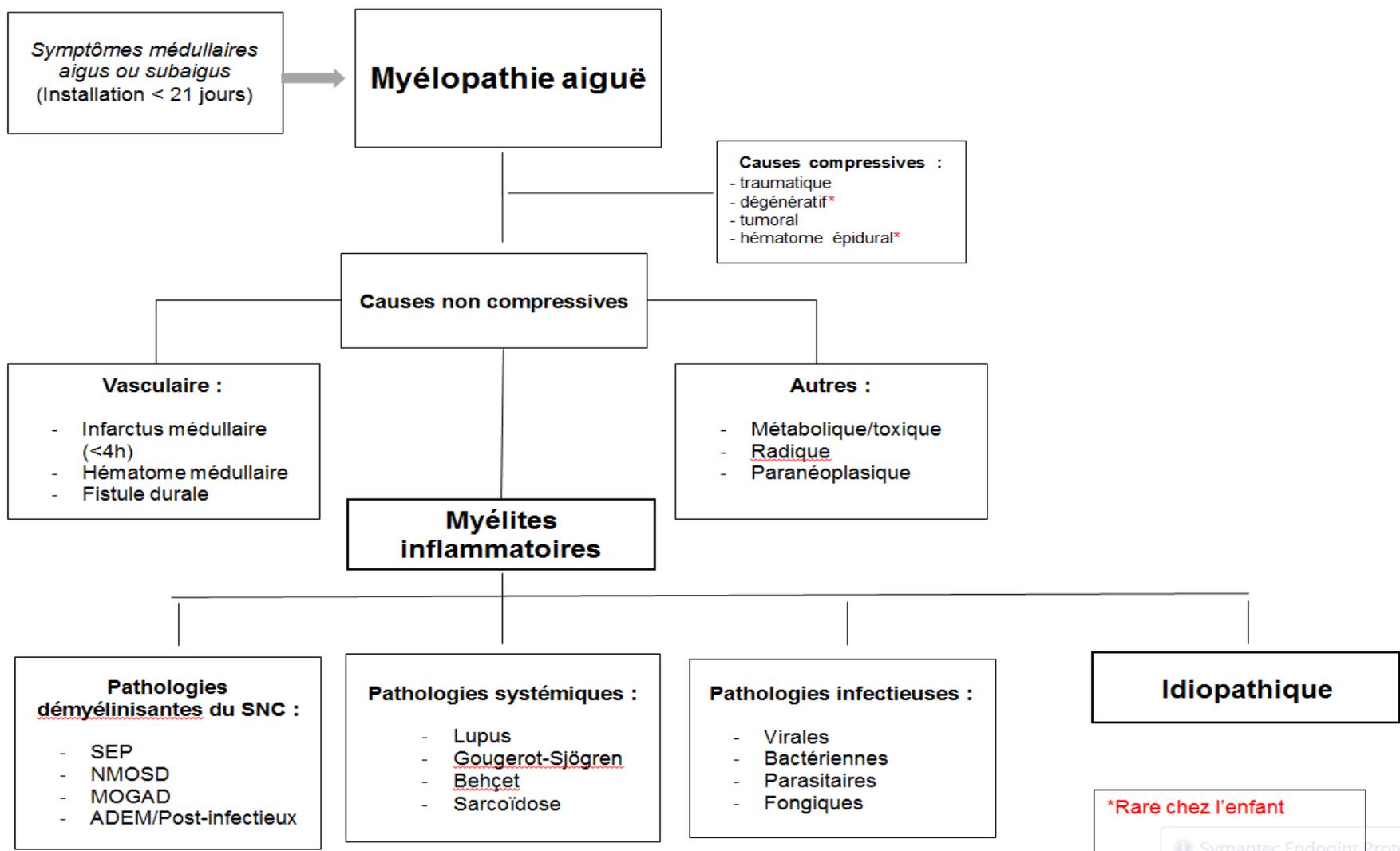
Annexe 9. Arbre décisionnel de la NO



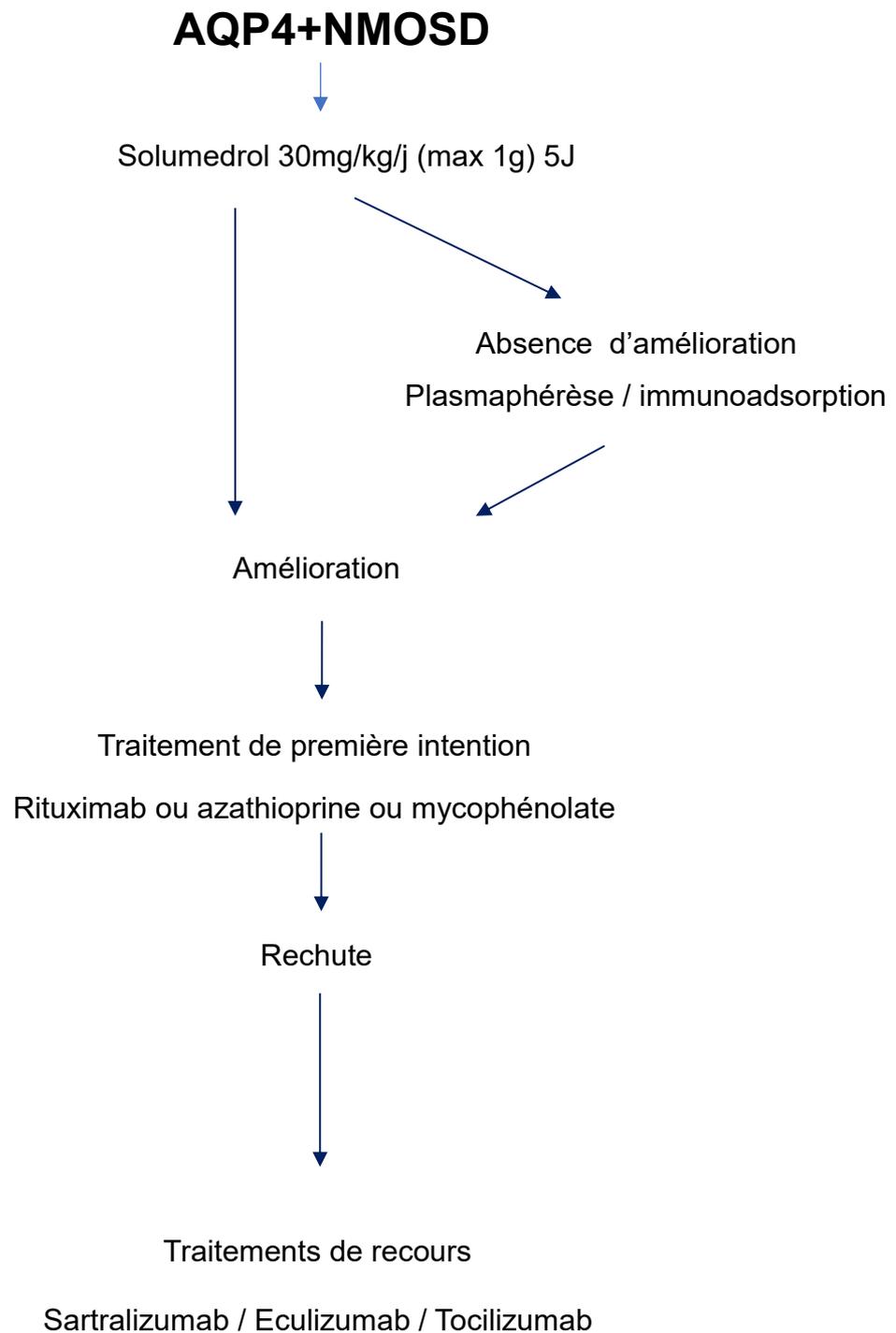
Neuropathie optique : Baisse d'acuité visuelle uni ou bilatérale, déficit du reflexe pupillaire direct;
 NMOSD : neuro-myéélite optique ;
 EMAD : Encephalomyéélite aigue disséminée

* Pathologies peu fréquentes chez l'enfant

Annexe 10. Arbre décisionnel de la myélite



Annexe 11. Arbre décisionnel thérapeutique



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. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Paolillo RB, Hacoheh Y, Yazbeck E, Armangue T, Bruijstens 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, Ciccarelli 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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*. 2018;91(17):e1642-51.
15. 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.
 16. Shinoda K, Matsushita T, Furuta K, Isebe 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Hage R, Merle H, Jeannin S, Cabre P. Ocular oscillations in the neuromyelitis optica spectrum. *J Neuroophthalmol*. 2011 Sep;31(3):255-9.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
29. 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.
 30. 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.
 31. Oertel FC, Schließel J, Brandt AU, Paul F. Cognitive Impairment in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Review of Clinical and Neuroradiological Features. Front Neurol. 2019;10:608.
 32. 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.
 33. 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.
 34. Dujardin K, Sockeel P, Cabaret M, De Seze J, Vermersch P. [BCcogSEP: a French test battery evaluating cognitive functions in multiple sclerosis]. Rev Neurol (Paris). 2004 Jan;160(1):51–62.
 35. 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.
 36. 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.
 37. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, Du Pasquier RA, C H Polman CH. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. Eur J Neurol. 2010 Aug;17(8):1019–32.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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](https://www.em-premium-com.sirius.parisdescartes.fr/article/1288254).
 41. Pittock SJ, Lennon VA, De Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Zéphir H, Moder K, Weinschenker BG. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. Arch Neurol. 2008 Jan;65(1):78–83.
 42. 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.
- optica spectrum disorder: A multicenter retrospective study by the ASFA neurologic diseases subcommittee. *J Clin Apher.* 2020;35(1):25-32.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Ipe TS, Raval JS, Fernando LP, et al. Therapeutic plasma exchange for neuromyelitis optica spectrum disorder: A multicenter retrospective study by the ASFA neurologic diseases subcommittee. *J Clin Apher.* 2020;35(1):25-32.
50. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Apheresis therapies for NMOSD attacks: A retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;5(6):e504.
51. Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the neuromyelitis optica study group (NEMOS). *J Neurol.* 2014;261:1–16.
52. Kim SH, Huh SY, Lee SJ, Joung A, Kim HJ. A 5-year follow-up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol.* 2013 Sep 1;70(9):1110-7.
53. Zéphir H, Bernard-Valnet R, Lebrun C, Outteryck O, Audoin B, et al. Rituximab as first-line therapy in neuromyelitis optica: efficiency and tolerability. *J Neurol.* 2015 Oct;262(10):2329-35.
54. 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.
55. Torres J, Pruitt A, Balcer L, et al. Analysis of the treatment of neuromyelitis optica. *J Neurol Sci.* 2015;351:31-35.
56. Jeong IH, Kim SH, Hyun JW, Joung A, Cho HJ, Kim HJ. Tumefactive demyelinating lesions as a first clinical event: Clinical, imaging, and follow-up observations. *J Neurol Sci.*

- 2015 Nov 15;358(1-2):118-24.
57. 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.
58. Zhang M, Zhang C, Bai P, Xue H, Wang G. Effectiveness of Low Dose of Rituximab Compared With Azathioprine in Chinese Patients With Neuromyelitis Optica: An Over 2-year Follow-Up Study. *Acta Neurol Belg*. 2017 Sep;117(3):695-702.
59. Chen H, Qiu W, Zhang Q, Wang J, et al. Comparisons of the Efficacy and Tolerability of Mycophenolate Mofetil and Azathioprine as Treatments for Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Eur J Neurol*. 2017 Jan;24(1):219-226.
60. Poupard J, Giovannelli J, Deschamps R, Audoin B, Ciron J, Maillart E, Papeix C, Collongues N, Bourre B, Cohen M, Wiertelowski S, Outteryck O, Laplaud D, Vukusic S, Marignier R, Zephir H; NOMADMUS study group. Evaluation of efficacy and tolerability of first-line therapies in NMOSD. *Neurology*. 2020 Apr 14;94(15):e1645-e1656.
61. Tahara M, Oeda T, Okada K, Kiriya 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.
62. 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.
63. Ciron J, Audoin B, Bourre B, Brassat D, Durand-Dubief F, Laplaud D, Maillart E, Papeix C, Vukusic S, Zephir H, Marignier R, Collongues N, NOMADMUS group, under the aegis of OFSEP, SFSEP. Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Rev Neurol (Paris)*. 2018 Apr;174(4):255-264.
64. Nakashima I, Takahashi T, Cree BA, Kim HJ, Suzuki C, Genain CP, Vincent T, Fujihara K, Itoyama Y, Bar-Or A. Transient increases in anti-aquaporin-4 antibody titers following rituximab treatment in neuromyelitis optica, in association with elevated serum BAFF levels. *J Clin Neurosci*. 2011 Jul;18(7):997-8.
65. 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.
66. Kim SH, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. *Arch Neurol*. 2011 Nov;68(11):1412-20.
67. Cho EB, Cho HJ, Seok JM, Min JH, Kang ES, Kim BJ. The IL-10-producing regulatory B cells (B10 cells) and regulatory T cell subsets in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Sci*. 2018 Mar;39(3):543-549.

68. Cohen M, Romero G, Bas J, Ticchioni M, Rosenthal M, Lacroix R, Brunet C, Rico A, Pelletier J, Audoin B, Lebrun C. Monitoring CD27+ memory B-cells in neuromyelitis optica spectrum disorders patients treated with rituximab: Results from a bicentric study. *J Neurol Sci.* 2017 Feb 15;373:335-338.
69. Durozard P, Rico A, Boutiere C, Maarouf A, Lacroix R, Cointe S, Fritz S, Brunet C, Pelletier J, Marignier R, Audoin B. Comparison of the Response to Rituximab between Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibody Diseases. *Ann Neurol.* 2020 Feb;87(2):256-266.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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 δ . *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018; 16: 61.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
 80. Traboulssee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, Yamamura T, Terada Y, Kawata Y, Wright P, Gianella-Borradori A, Garren H, Weinshenker 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.
 81. Pawar A, Desai RJ, Solomon DH, Santiago Ortiz AJ, Gale S, Bao M, Sarsour K, Schneeweiss S, Kim SC. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2019 Apr;78(4):456-464.
 82. Souto A, Salgado E, Maneiro JR, Mera A, Carmona L, Gómez-Reino JJ. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Jan;67(1):117-27.
 83. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, Trebst C, Weinshenker B, Wingerchuk D, Parisi JE, Lassmann H. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain.* 2002 Jul;125(Pt 7):1450-61.
 84. 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.
 85. Saida K, Fukuda T, Mizuno K, Ogura M, Kamei K, Ito S. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Estimation of Eculizumab in a 2-Year-Old Girl With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Case Report With 4-Year Follow-Up. *Front Pediatr.* 2019;7:519.
 86. Jodele S, Dandoy CE, Lane A, Laskin BL, Teusink-Cross A, et al. Complement blockade for TA-TMA: lessons learned from a large pediatric cohort treated with eculizumab. *Blood.* 2020 Mar 26;135(13):1049-1057.
 87. Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF, Weinshenker 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.
 88. 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.
 89. Jacob A, Matiello M, Weinshenker 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.

90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. Hoffmann F, Kraft A, Heigl F, Mauch E, Koehler J, Harms L, Kümpfel T, Köhler W, Ehrlich S, Bayas A, Weinmann-Menke J, Beucker C, Henn KH, Ayzenberg I, Ellrichmann G, Hellwig K, Klingel 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.
98. 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.
99. Shosha E, Pittock SJ, Flanagan E, Weinschenker BG. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: Interactions and management. *Mult Scler.* 2017 Dec;23(14):1808-1817.
100. Klawiter EC, Bove R, Elson L, Alvarez E, Borisow N, Cortez M, Mateen F, Mealy MA, Sorum J, Mutch K, Tobyn SM, Ruprecht K, Buckle G, Levy M, Wingerchuk D, Paul F, Cross AH, Jacobs A, Chitnis T, Weinschenker B. High risk of postpartum relapses in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology.* 2017 Nov 28;89(22):2238-2244.
101. Bove R, Elson L, Alvarez E, Borisow N, Cortez MM, Mateen FJ, Mealy MA, Mutch K, Tobyn S, Ruprecht K, Buckle G, Levy M, Wingerchuk DM, Paul F, Cross AH, Weinschenker 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.
102. Davoudi V, Keyhanian K, Bove RM, Chitnis T. Immunology of neuromyelitis optica during pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016 Oct 7;3(6):e288.
103. 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.
104. Shimizu Y, Fujihara K, Ohashi T, Nakashima I, Yokoyama K, Ikeguch 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.
105. Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the « treatment era ». *Nat Rev Neurol.* 2015 May;11(5):280-9.
106. 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.