

UNIVERSITE DE LILLE

**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année 2022

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Intérêt des potentiels évoqués visuels pour dépister et  
suivre le gliome des voies optiques chez les enfants  
atteints de neurofibromatose de type 1 :  
étude rétrospective sur 117 patients.**

Présentée et soutenue publiquement  
le 28/10/2022 à 16h00 au pôle recherche

**Par Agathe PHILIPPE**

---

**JURY**

**Président :**

Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

**Assesseurs :**

Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Madame le Docteur Sandra RAIMBAULT

**Directrice de thèse :**

Madame le Docteur Isabelle DRUMARE

---

# Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# Sigles

<b>NF1</b>	Neurofibromatose de type 1
<b>GVO</b>	Gliome des voies optiques
<b>PEV</b>	Potentiels évoqués visuels
<b>IRMc</b>	Imagerie par résonance magnétique cérébrale
<b>ISCEV</b>	International Society for Clinical Electrophysiology of Vision
<b>OCT</b>	Optical Coherence Tomography
<b>RNFL</b>	Retinal nerve fiber layer (couche des fibres ganglionnaires)
<b>GCC</b>	Ganglion cell complexe (complexe des cellules ganglionnaires)
<b>CS</b>	Consultation
<b>TMGNP</b>	tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques
<b>GS</b>	Gold Standard
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>BAV</b>	Baisse d'acuité visuelle

# Sommaire

Avertissement.....	2
Sigles.....	3
Sommaire.....	4
<b>Introduction</b> .....	7
1 La neurofibromatose de type 1.....	7
1.1 Généralités.....	7
1.2 Epidémiologie.....	7
1.3 Génétique & physiopathologie.....	8
1.4 Critères diagnostiques.....	9
1.5 Atteintes extra-ophtalmologiques.....	10
1.5.1 Atteintes cutanées.....	10
1.5.2 Atteintes orthopédiques & rhumatologiques.....	11
1.5.3 Atteintes neurologiques.....	12
1.5.4 Atteintes oncologiques.....	13
1.5.5 Atteintes cardiovasculaires.....	15
1.6 Atteintes ophtalmologiques.....	16
1.6.1 Sans retentissement fonctionnel.....	16
1.6.2 Avec retentissement fonctionnel.....	18
1.6.2.1 Focus sur le gliome des voies optiques.....	18
1.6.2.2 Autres atteintes avec retentissement fonctionnel.....	28
2 Les potentiels évoqués visuels.....	30
2.1 Principes généraux.....	30
2.2 Les différentes stimulations.....	32
2.3 Recueil du signal.....	36
2.4 Réalisation pratique.....	39
2.5 Lecture et interprétation des PEV.....	41
2.5.1 PEV par flashes.....	41

2.5.2	PEV par damiers.....	42
2.5.3	Démarche à suivre pour une bonne interprétation .....	43
2.6	Particularités des PEV chez l'enfant .....	43
2.6.1	Garder l'attention de l'enfant.....	43
2.6.2	Spécificités dans l'interprétation .....	46
2.7	Intérêts et limites des PEV .....	48
3	Suivi & dépistage des complications dont le GVO .....	49
3.1	Recommandations de suivi sur le plan général .....	49
3.2	Dépistage du GVO .....	49
3.3	Pourquoi utiliser les PEV pour dépister le GVO ?.....	51
3.4	Pourquoi utiliser les PEV pour le suivi le GVO ? .....	53
4	Objectif .....	54
	<b>Matériel et méthodes</b> .....	55
1	Design de l'étude .....	55
2	Population étudiée .....	55
2.1	Critères d'inclusion.....	55
2.2	Critères d'exclusion.....	56
3	Extraction de caractéristiques .....	56
3.1	Méthode d'investigation .....	56
3.2	Données recueillies.....	56
3.2.1	Données recueillies à chaque consultation .....	56
3.2.2	Données globales .....	57
3.2.3	Méthode de traitement des données .....	57
4	Analyse statistique .....	61
5	Cadre réglementaire .....	62
	<b>Résultats</b> .....	63
1	Caractéristiques de la population.....	63
1.1	Flowchart .....	63

1.2	Données globales à tous les patients .....	64
1.3	Données spécifiques aux patients atteints de GVO.....	66
2	Calcul de la sensibilité et spécificité.....	68
3	Suivi des patients avec GVO .....	72
3.1	Description des patients.....	72
3.2	Analyses statistiques .....	74
4	Analyses complémentaires sur l'ensemble de la population.....	76
4.1	Description de la sous-population 3.....	76
4.2	Comparaisons entre les patients avec et sans GVO .....	78
5	Exemples de cas cliniques.....	80
	<b>Discussion</b> .....	88
1	Principaux résultats.....	88
1.1	Objectif principal .....	88
1.2	Objectifs secondaires.....	88
2	Discussion des résultats .....	89
2.1	Validité interne .....	89
2.2	Comparaison avec les données de la littérature sur les PEV et le GVO .....	89
3	Force et limites de notre étude.....	92
3.1	Principales forces.....	92
3.2	Limites et biais .....	92
4	Perspectives d'avenir .....	93
4.1	Les PEV : examen de dépistage des GVO ?.....	93
4.2	Les PEV : examen de suivi des GVO ? .....	95
	<b>Conclusion</b> .....	98
	Liste des tableaux .....	99
	Liste des illustrations .....	100
	Références .....	103

# Introduction

## 1 La neurofibromatose de type 1

### 1.1 Généralités

La Neurofibromatose de type 1 (NF1), également appelée maladie de Von Recklinghausen est une maladie multi-systémique avec atteinte dermatologique, ophtalmologique, neurologique, orthopédique et oncologique. Elle a été décrite pour la 1<sup>ère</sup> fois en 1882. (1) Les manifestations sont visibles le plus souvent dès l'enfance, mais parfois plus tardivement.

### 1.2 Epidémiologie

L'incidence de la NF1 est estimée à une 1/2500 à 3000 par naissance et la prévalence à 1/4500. (2–4) Elle touche les deux sexes, quelque-soit leur origine géographique. (1)

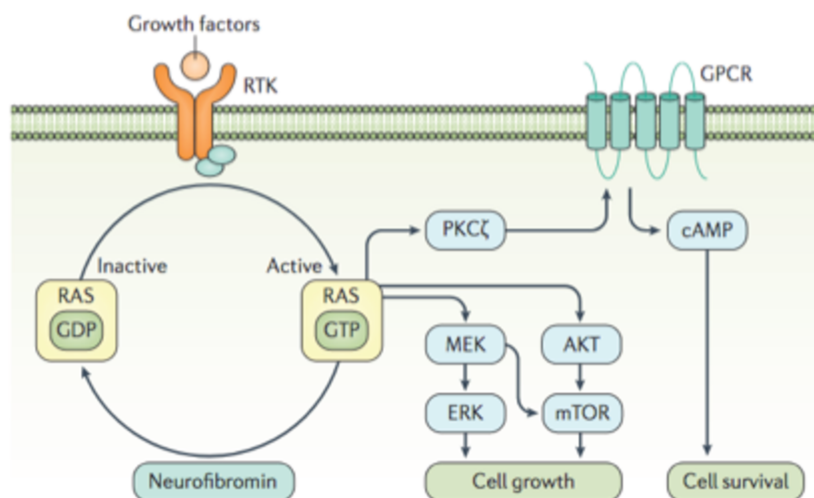
La NF1 entraîne une diminution de l'espérance de vie d'environ 20 ans avec une diminution plus marquée chez les femmes que chez les hommes.

La principale cause des décès prématurés n'est pas la NF1 en elle-même mais ses complications, en particulier les tumeurs du tissu nerveux (gliomes des voies optiques (GVOs), Neurofibromes) qui peuvent, soit se transformer en tumeurs malignes, soit tout en restant bénignes entraîner des compressions d'organes vitaux. (3–5)

### 1.3 Génétique & physiopathologie

Cette névrome est de transmission autosomique dominante mais la moitié des cas est due à une mutation sporadique. (2,6) La pénétrance est quasi-complète mais son expressivité est variable au sein d'une même famille. Elle est due à une mutation du gène NF1 situé sur le chromosome 17 en position 17q11.2. Plus de 3000 anomalies génétiques différentes ont été identifiées et sont principalement des mutations ou des délétions. (4,6) Un résultat de génétique négatif n'exclut pas le diagnostic étant donné que toutes les mutations n'ont pas été identifiées.

Ce gène NF1 code pour une protéine cytoplasmique, suppresseur de tumeur appelée neurofibromine. Cette protéine est ubiquitaire et est exprimée de façon plus importante dans les cellules du système nerveux central. (7) Elle joue un rôle dans la différenciation et la prolifération cellulaire par contrôle négatif pour le proto-oncogène RAS en diminuant les signaux mitogènes. Cette protéine agissant comme suppresseur de tumeur, il est aisé de comprendre que les patients atteints de NF1 sont plus susceptibles de développer des tumeurs bénignes et malignes par inactivation de cette protéine. (4,8)



**Illustration 1 : Voie de signalisation de la neurofibromine, d'après (4)**



## 1.4 Critères diagnostiques

Le diagnostic est clinique et se base sur les critères NIH (*National Institute of Health*) de 1988 revisités en 2021.

### Critères diagnostiques de la NF1 depuis 2021

**A. En l'absence de parent atteint de NF1, le diagnostic de NF1 est posé chez un individu lorsqu'au moins deux critères sont présents parmi les suivants :**

- Au moins 6 taches café-au-lait >5mm de diamètre chez un enfant pré-pubère ou >15mm chez un individu pubère <sup>(1,2)</sup>
- Des lentigines dans les plis axillaires et/ou inguinaux <sup>(2)</sup>
- Un gliome des voies optiques
- Au moins 2 nodules de Lisch ou au moins 2 anomalies choroïdiennes, définies comme des taches hyper-réflexives visibles sur l'OCT ou sur des clichés à infrarouge
- Une lésion osseuse identifiée parmi les suivantes : dysplasie du sphénoïde, courbure antérolatérale du tibia ou pseudo-arthrose d'un os long <sup>(3)</sup>
- Un variant hétérozygote du gène NF1 avec une fraction allélique dans 50% du tissu apparemment normal telles que les globules blancs

**B. Chez un enfant qui présente un parent répondant aux critères diagnostiques de NF1 spécifiés en A, la présence d'au moins un critère de A permet de poser le diagnostic de NF1.**

(1) Si seules sont présentes les taches café-au-lait et les lentigines, le diagnostic le plus probable est celui de NF1 mais le patient peut présenter une autre pathologie dont le syndrome de Legius

(2) Au moins un des deux types de lésions pigmentées doit être de topographie bilatérale

(3) La dysplasie d'une aile sphénoïdale ne constitue pas un critère indépendant en cas de neurofibrome plexiforme orbitaire homolatéral

Avec ces critères diagnostiques, 30% des patients atteints de NF1 ne sont pas diagnostiqués à l'âge de 1 an et 3% à l'âge de 8 ans. (9) L'âge médian du diagnostic est estimé autour de 9,5 ans pour les formes de novo et aux alentours de 5 ans pour les formes familiales. (2)

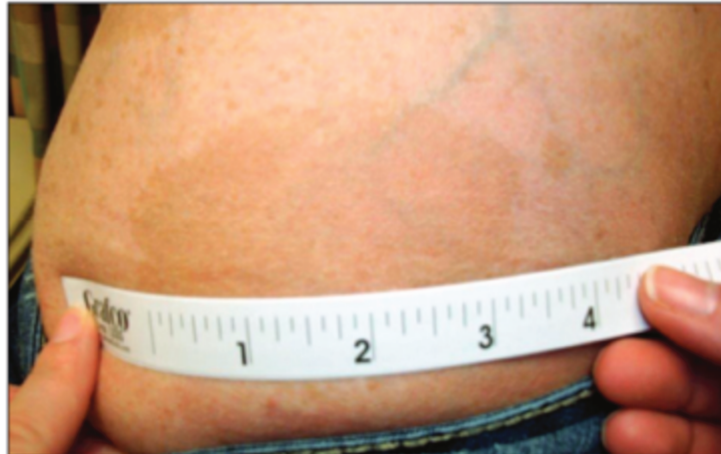
Il est recommandé de faire un prélèvement afin de confirmer génétiquement la maladie uniquement dans les cas de phénotype atypique et chez les enfants de plus de 8 ans qui ne remplissent pas les critères. La confirmation génétique peut également être utile chez les enfants avec des tâches café-au-lait sans histoire familiale. (4,10)

## **1.5 Atteintes extra-ophtalmologiques**

### **1.5.1 Atteintes cutanées**

Parmi les atteintes cutanées, on distingue **les troubles pigmentaires**: (11,12)

- **La présence de tâches café-au-lait** est l'atteinte caractéristique de la NF1 et constitue un critère diagnostique. Ces tâches peuvent être présentes dès la naissance ou apparaître dans l'enfance. Ce sont des macules brunes, planes, bien limitées, de petite taille et réparties aléatoirement sur tout le corps. Elles n'ont pas de pouvoir dégénératif. Elles sont souvent plus facilement visibles par la lampe de Wood et peuvent s'éclaircir avec le temps. (1,13)



***Illustration 2 : Tâche café-au-lait , d'après (1)***

- **Les lentigines** sont des taches café-au-lait, millimétriques, présentes sur les zones non photo-exposées, principalement dans les plis axillaires et/ou inguinaux. (1,9,11,12)

- **L'hamartome anémique** est rare mais très évocateur de NF1. Il est souvent situé sur le décolleté. (11)

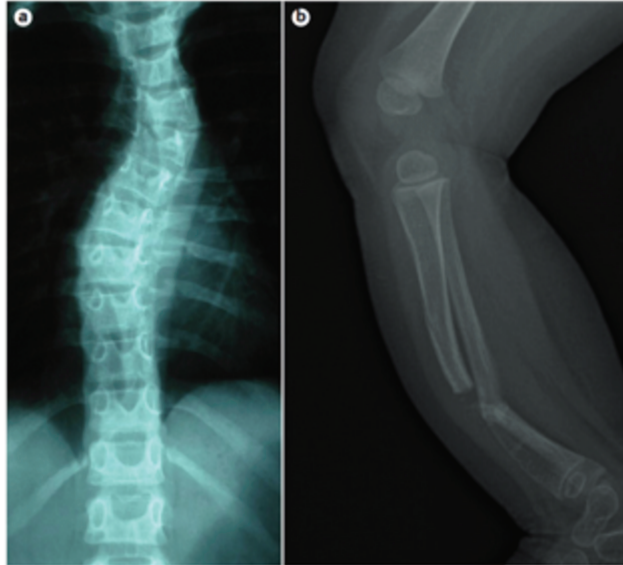
### **1.5.2 Atteintes orthopédiques & rhumatologiques**

Les patients atteints de NF1 sont sujets à des anomalies squelettiques telles que la scoliose, la dysplasie osseuse, la pseudarthrose et un risque de fracture augmenté. (4,12,13) Un examen annuel chez l'enfant et le jeune adolescent avec prise en charge orthopédique adaptée et spécialisée doit être réalisé.

10 à 30% des patients développent **une scoliose** impliquant le rachis cervical inférieur et le rachis thoracique supérieur. La scoliose peut-être (i) soit non dystrophique, similaire à la scoliose idiopathique de l'adolescent mais d'apparition plus précoce et de moins bon pronostic, (ii) soit dystrophique, de progression rapide, caractérisée par des déformations sévères pouvant engendrer des atteintes

neurologiques et nécessitant un traitement agressif avec fréquemment des interventions chirurgicales. (4,9,13)

**La dysplasie osseuse** touche principalement le tibia entraînant une courbure antérolatérale de la jambe, ce qui engendre un risque élevé de fracture pathologique et de pseudo-arthrose. Elle peut être diagnostiquée dès la 1<sup>ère</sup> année de vie. (4,9,11)



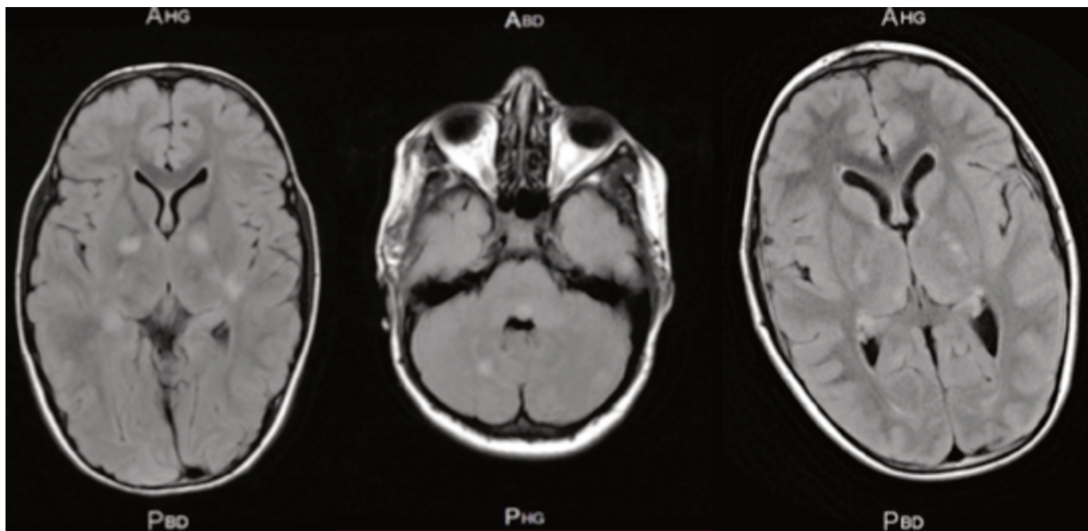
*Illustration 3 : Anomalies squelettiques chez un enfant atteint de NF1 : (a) Scoliose dystrophique, (b) Dysplasie osseuse du tibia, d'après (4)*

### 1.5.3 Atteintes neurologiques

Au premier plan, on rapporte des problèmes scolaires en lien avec des **troubles des apprentissages** et un **quotient intellectuel plus bas** (QI=85 en moyenne). (4,14)

On estime que 50% des enfants atteints de NF1 ont une déficience neuropsychologique spécifique avec une atteinte des habiletés motrices visuo-spatiales et fines, des troubles de la coordination motrice et des fonctions exécutives. Environ 30 à 65% rempliraient les critères diagnostiques de trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). (1,12–16)

Sur le plan anatomique, les IRM cérébrales montrent dans 70 à 90% des cas des **objets brillants non identifiés (OBNI)**. Ce sont des hamartomes bénins du système nerveux central. Ils sont hyper-intenses en séquence T2 et siègent préférentiellement en sous-cortical dans les noyaux gris centraux, le thalamus, le cervelet, le tronc cérébral. Ils se développent souvent après l'âge de 4 ans. Ces lésions sont asymptomatiques. Ils font partie des critères diagnostiques. (12)



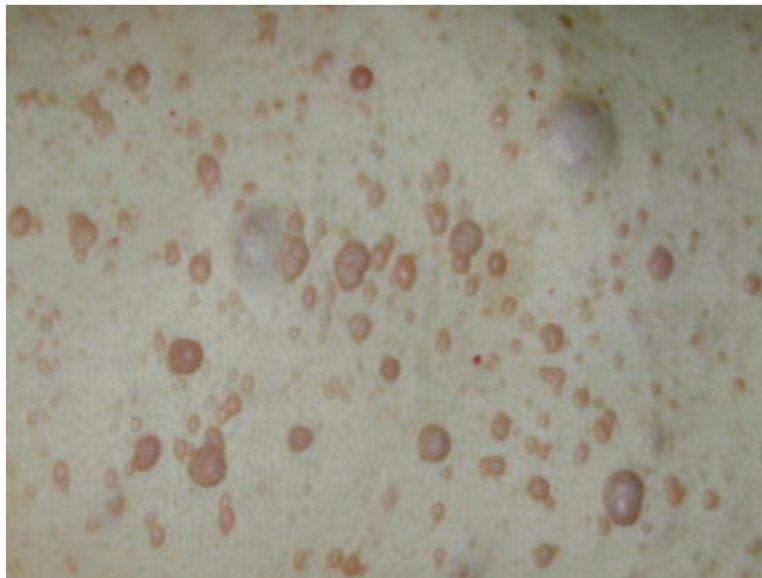
*Illustration 4 : IRMc d'enfants présentant des OBNI sur des séquences FLAIR en coupe axiale, d'après (16)*

#### 1.5.4 Atteintes oncologiques

On distingue également l'existence de **neurofibromes (NF)** de 3 types différents : les neurofibromes cutanés, sous-cutanés et plexiformes. Il s'agit de tumeurs bénignes dérivant des cellules de Schwann. Ils apparaissent en général à la puberté pour ensuite augmenter en taille et en quantité.

- **Les NF cutanés et sous-cutanés** sont des tumeurs molles, mobiles, bien limitées, de couleur chair ou violacée situés sous la peau. Ils apparaissent à la puberté et 95% des adultes NF1 en sont porteurs. Le principal préjudice est esthétique et peut nécessiter une prise en charge. Les NF sous-cutanés peuvent

parfois être sensibles, voire douloureux et être responsables de paresthésies.  
(1,9,13)



***Illustration 5 : Neurofibromes cutanés et sous-cutanés, d'après (17)***

Bien que ces neurofibromes soient la plupart du temps bénin, ils peuvent entraîner des complications tels que des douleurs, hémorragies, dysfonctions d'organes par compression et des déficits neurologiques. De ce fait, un dépistage par IRM corps entier est justifié. (4,18)

- **Les NF plexiformes** sont des neurofibromes mixtes cutanés et sous-cutanés, mal limités, de consistance molle. La localisation est diffuse et ils se développent le long des tissus nerveux et s'infiltrent dans les tissus mous. Ces neurofibromes peuvent dégénérer en cancer, appelés tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (TMGNP). (1,9,10,13,18)

Ces TMGNPs sont des cancers de mauvais pronostic avec un taux de survie autour de 20% à 5 ans. Environ 5 à 10% des patients en sont touchés. Les signes d'appel sont marqués par une douleur, une augmentation rapide de taille du NF ou un déficit neurologique. (4,9,11,13)

Le risque global de développer un cancer est plus élevé chez un patient NF1 qu'en population générale avec un sur-risque de développer un phéochromocytome, un rhabdomyosarcome, une leucémie ou un cancer du sein. Chez l'enfant, le cancer reste rare excepté le GVO. (8,13)

Devant ce risque majoré de développer une tumeur maligne, il est recommandé d'effectuer un examen clinique régulier soigneux à chaque consultation et de donner une information précise aux patients et aux familles sur les symptômes devant amener à consulter. Par ailleurs, les recommandations de dépistage biologique et radiologique des cancers restent identiques à celui de la population générale sauf pour la mammographie qui est recommandée dès l'âge de 40 ans.

On rapporte également un risque plus élevé de développer une **tumeur glomique** ou un **xanthogranulome juvénile**. (11,12)

### **1.5.5 Atteintes cardiovasculaires**

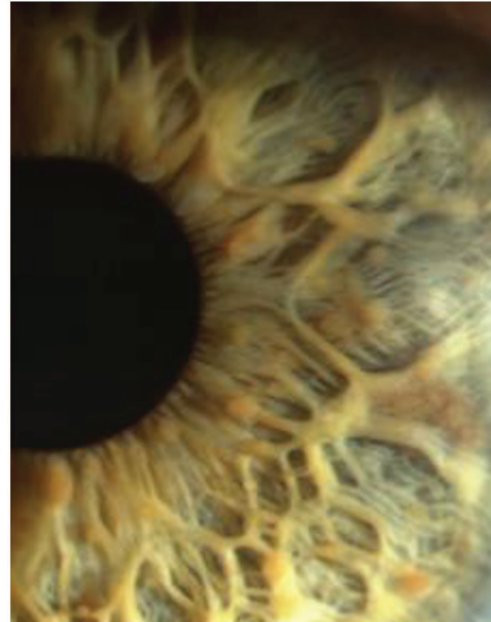
Ces patients sont plus sujets à souffrir d'anomalies cardiovasculaires tels que les cardiopathies congénitales, les vasculopathies (sténoses des artères cérébrales ou rénales, coarctation de l'aorte, malformations artério-veineuses), l'HTA ou les accidents vasculaires cérébraux. (1,4,19)

## 1.6 Atteintes ophtalmologiques

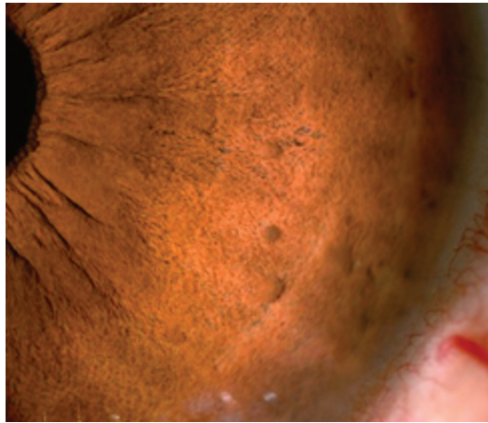
Il existe plusieurs manifestations ophtalmologiques avec ou sans retentissement fonctionnel.

### 1.6.1 Sans retentissement fonctionnel

**Les nodules de Lisch** sont des hamartomes iriens pigmentés jaunes-bruns asymptomatiques prenant l'aspect de petites surélévations de l'iris. Ils apparaissent au cours de la vie souvent après l'âge de 6 ans pour atteindre une prévalence avoisinant les 100% vers 30 ans. Ils n'ont aucune conséquence visuelle ni de corrélation avec la sévérité de la NF1. (11,12) Il est important d'examiner le segment antérieur de façon soigneuse avant dilatation pupillaire afin de les rechercher étant donné qu'ils constituent un critère diagnostique.

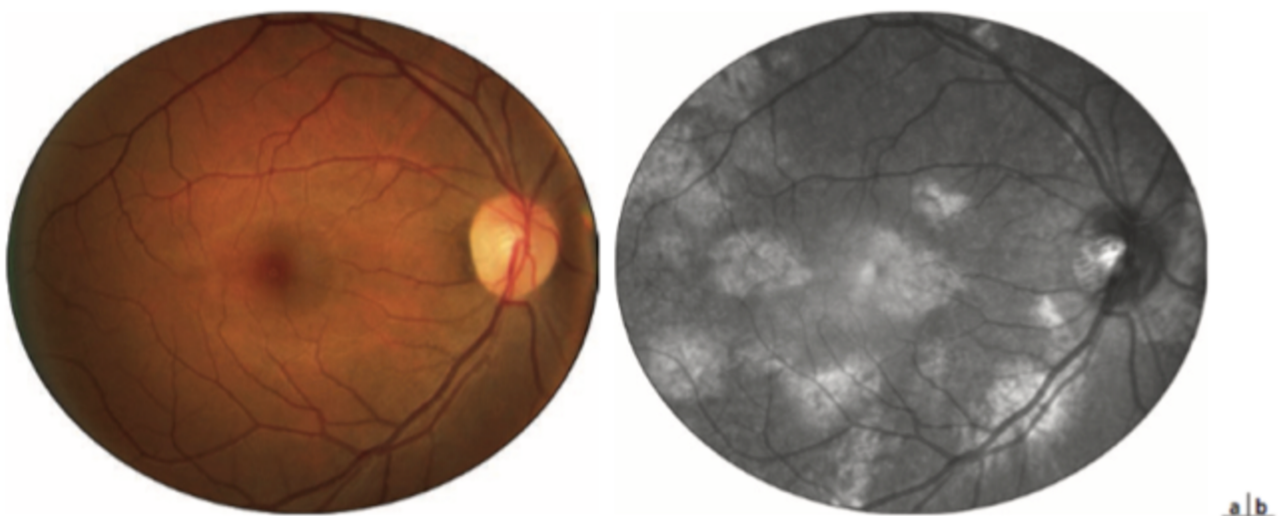






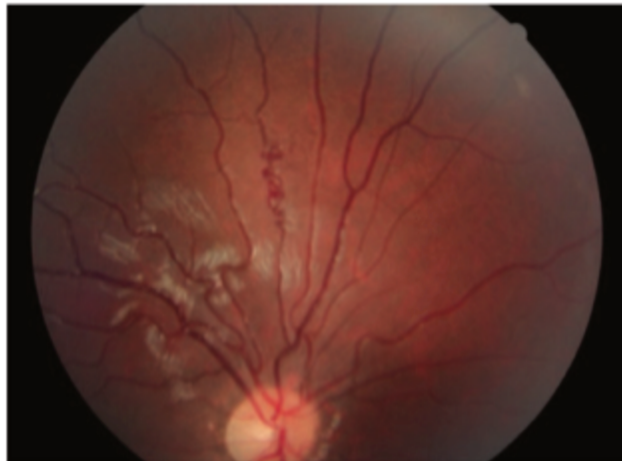
*Illustration 6 : Nodules de Lisch, d'après (20)*

Les anomalies choroïdiennes, appelées tâches de Yasunari sont définies comme des tâches hyper-réfléctives visibles en imagerie infra-rouge. Elles apparaissent hypo-fluorescentes à l'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine. Elles sont plus souvent situées au pôle postérieur durant l'enfance puis s'étendent en périphérie. Ces anomalies font désormais partie des critères diagnostiques. Ces altérations choroïdiennes augmentent en taille et s'étendent aux arcades avec l'âge. (21–23)



*Illustration 7 : Tâches de Yasunari : (a) Photos couleur, (b) Tâches visibles sur clichés en infrarouge, d'après (12)*

**Une anomalie d'une petite veinule rétinienne**, généralement unique, isolée et unilatérale, à type de tortuosité en tire-bouchon est présente dans 30% des cas. Il s'agit d'une veinule du 2ème ou 3ème ordre. Il n'existe pas de diffusion sur l'angiographie à la fluorescéine. (11,24)



*Illustration 8 : Tortuosité en tire-bouchons d'une veine du 2<sup>ème</sup> ordre, d'après (12)*

## **1.6.2 Avec retentissement fonctionnel**

### **1.6.2.1 Focus sur le gliome des voies optiques**

**Le gliome des voies optiques** est la tumeur intracérébrale la plus fréquente chez les patients atteints de NF1. La prévalence est estimée autour de 15-25% dans les séries hospitalières. (4,13) Il survient généralement chez les enfants de moins 6 ans avec un âge médian de découverte estimé à 4,2 ans. (25–28)

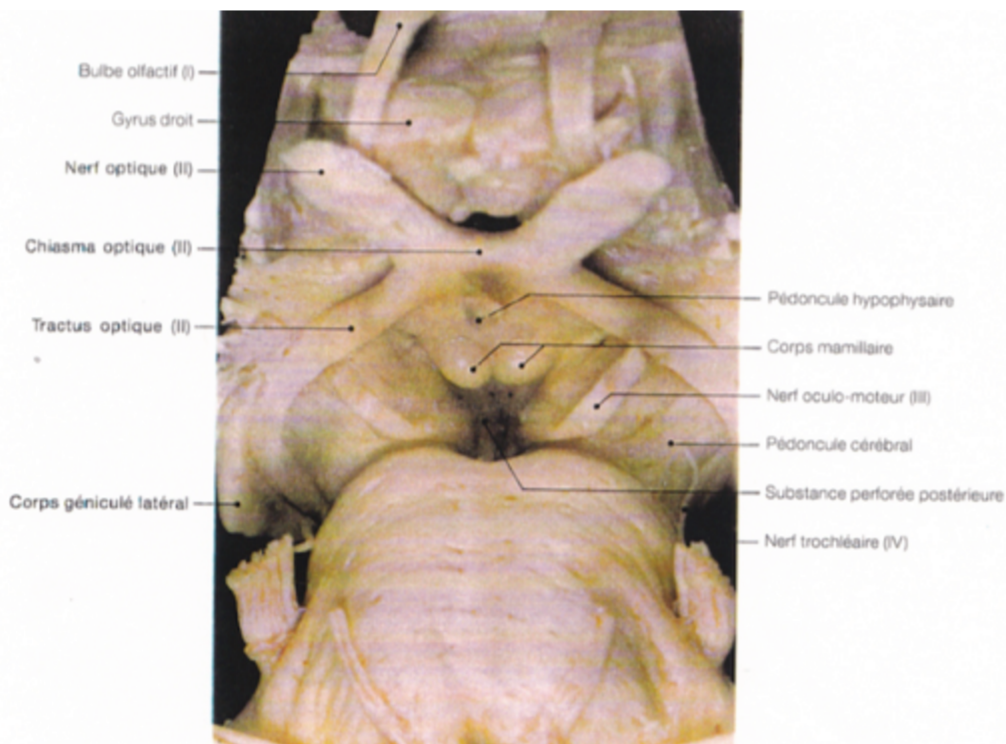
Sur le plan histologique, il s'agit d'un astrocytome pilocytique bénin de bas grade selon la classification de WHO. La croissance est lente avec un faible potentiel de malignité. (4)

### 1.6.2.1.1 *Bref rappel anatomique sur les voies optiques*

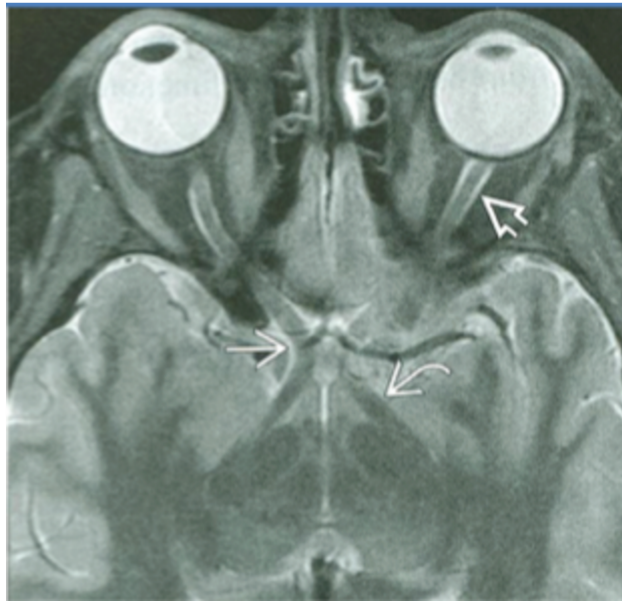
Il est possible de décrire les voies optiques en distinguant deux grandes parties : les voies optiques extra-cérébrales et les voies optiques intracérébrales.

**Les voies optiques extra-cérébrales** sont divisées en plusieurs portions :

- le nerf optique constitué de faisceaux d'axones lui-même divisé en quatre portions : une portion intra-orbitaire (= la papille); une portion intra-canaulaire et une portion intra-crânienne
- le chiasma optique ayant une forme en X
- la bandelette optique aussi nommé tractus optique qui se termine dans les corps genouillés latéraux.



***Illustration 9 : Vue anatomique des voies optiques extra-cérébrales, d'après (29)***

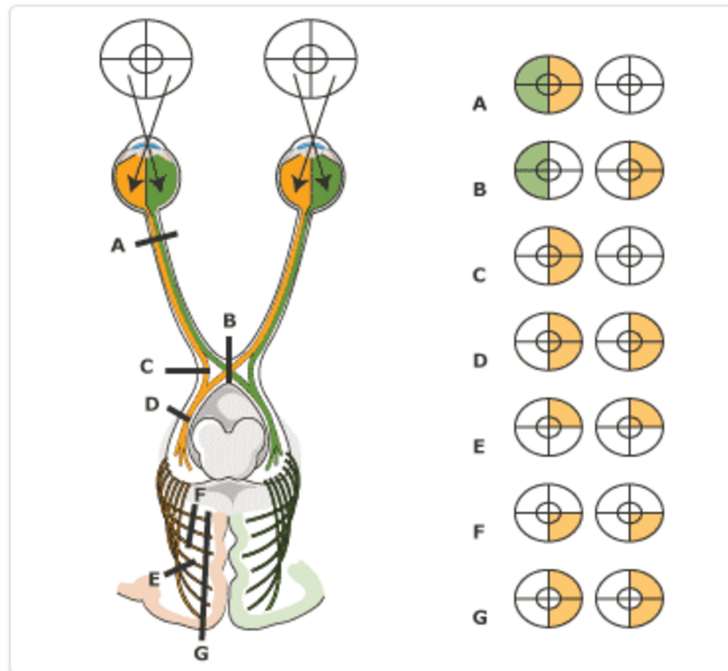


**Illustration 10** : : IRMc en coupe axiale et séquence T2 montrant le nerf optique (flèche double), le chiasma optique (flèche simple) et le tractus optique (flèche courbe), d'après (29)

**Les voies optiques intra-cérébrales** sont constituées par :

- le corps géniculé latéral
- les radiations optiques reliant le corps géniculé latéral et le cortex occipital
- le centre cortical visuel situé dans le cortex occipital

Il existe une systématisation des voies optiques. Le nerf optique est constitué de deux faisceaux, un nasal et un temporal eux-mêmes divisés en quadrant supérieur et inférieur. Au niveau du chiasma, les fibres du faisceau temporal longent le bord externe du chiasma et se dirigent vers la bandelette homolatérale. Au contraire, les fibres du faisceau d'origine nasal décussent pour aller vers la bandelette controlatérale.



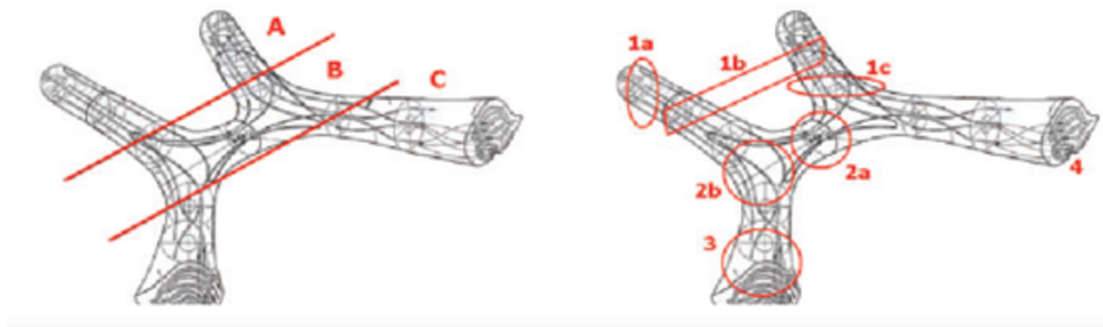
**Illustration 11 :** Schéma illustrant la systématisation ainsi que les conséquences de différentes lésions sur le champ visuel, d'après (30)

Sur les cibles qui représentent les champs visuels, les segments colorés correspondent aux zones d'amputation du champ visuel (la couleur aide à localiser "où se trouve la panne").

#### 1.6.2.1.2 Classification

Le GVO peut être classé en fonction de sa localisation grâce à la classification de Dodge :

- Type A : la tumeur est localisée au niveau du nerf optique dans sa portion intra-orbitaire.
- Type B : la tumeur a envahi en partie ou en totalité le chiasma avec ou sans atteinte du nerf optique.
- Type C : la tumeur pénètre le chiasma en se prolongeant vers les structures voisines (hypothalamus, V3, tractus optiques) avec ou sans atteinte des nerfs optiques.



***Illustration 12 : Classification de Dodge, d'après (31)***

Dans 75 à 85% des cas, le GVO est antérieur atteignant les nerfs optiques ou le chiasma. (32) Il est le plus souvent bilatéral.

#### *1.6.2.1.3 Signes cliniques*

Le GVO n'est symptomatique que dans 30 à 50% des cas. (26) Le GVO est rarement symptomatique après l'âge de 7 ans. (10)

Les signes cliniques ophtalmologiques sont dus à une atteinte des voies visuelles et notamment à la neuropathie optique : baisse d'acuité visuelle uni ou bilatérale ou mauvais comportement visuel uni ou bilatéral à l'âge préverbal, amputation du champ visuel, nystagmus monoculaire (très évocateur d'une atteinte du nerf optique) ou binoculaire (en cas d'atteinte du chiasma ou rétro-chiasmatique), altération de la vision des couleurs chez un enfant plus grand.

La baisse d'acuité visuelle unilatérale peut entraîner un strabisme d'origine sensorielle.

Dans le cas de volumineux gliome antérieur, il peut exister une exophtalmie associée à une hypotropie, un déficit d'élévation du globe, un déficit pupillaire afférent relatif. (12,14,31)



***Illustration 13 : Exophtalmie révélant un GVO***

Remerciements au service des EVNO pour les illustrations

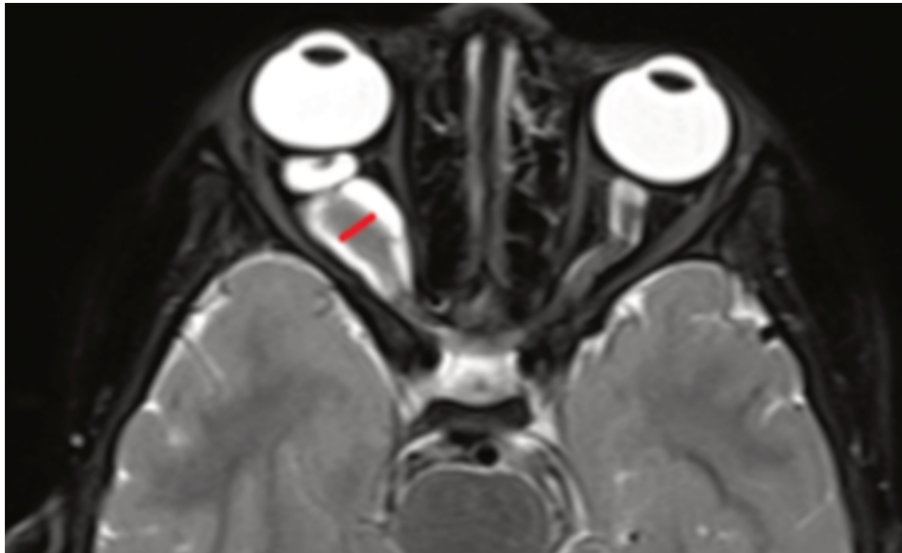
Malheureusement, parfois le diagnostic est tardif devant l'apparition d'une atrophie optique constatée au fond d'œil ou sur l'OCT.

Dans d'autres cas de patients asymptomatiques sur le plan ophtalmologique, le GVO peut être révélé par une macrocéphalie ou par une puberté précoce. (4,11,33)

#### *1.6.2.1.4 Diagnostic*

Le diagnostic est radiologique avec la réalisation d'une IRM cérébrale, souvent sous anesthésie générale chez les jeunes enfants. Le GVO apparaît iso ou hypo-intense en séquence T1 et hyper-intense en T2 et peut-être rehaussé par le gadolinium. (34)

Dans le cas d'une NF1 confirmée, la biopsie n'est réalisée que dans les cas atypiques tels qu'un gliome situé en dehors des voies visuelles ou du tronc cérébral, une tumeur à croissance rapide ou survenant après l'âge de 10 ans. (35,36)

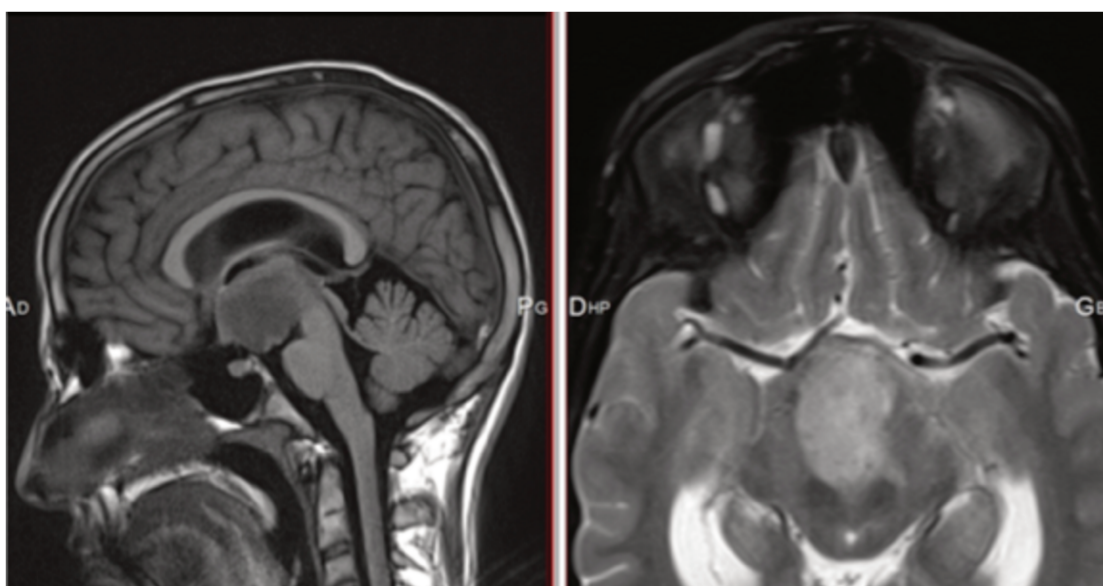


***Illustration 14 : Gliome du nerf optique droit visible sur une IRMc en séquence T2 et coupe axiale, d'après (29)***



***Illustration 15 : Gliome des voies optiques de type II visible sur une IRMc en séquence T1 et coupe sagittale à gauche et en séquence T2 et coupe axiale à droite, d'après (29)***





***Illustration 16 : Gliome des voies optiques avec atteinte du chiasma et extension en inférieure vers le 3<sup>ème</sup> ventricule visible sur une IRMc en séquence T1 et coupe sagittale à gauche et en séquence T2 et coupe axiale à droite, d'après (29)***

#### *1.6.2.1.5 Evolution et Suivi*

Le GVO est une tumeur de bon pronostic vital chez les enfants atteints de NF1 avec une survie à 5 ans de 90%.

L'évolution est variable. Chez la moitié des patients, ces lésions ne vont pas progresser, voire pour quelques cas régresser partiellement ou totalement. Certains GVOs peuvent avoir des phases où il existe une prise de contraste sur l'IRMc ou d'augmentation de volume qui peuvent diminuer spontanément. Cependant dans 30 à 50% des cas, l'expansion est invasive, compressive et devient symptomatique. En cas de progression, le délai entre le diagnostic et la progression est estimé entre 1 à 5 ans. A noter qu'il est rare que le GVO progresse chez des enfants âgés de plus de 10 ans même si des cas ont été décrits. Les GVO chiasmatiques semblent plus susceptibles de progresser. (25,37)

Les patients atteints de GVO doivent être suivis tous les 3mois avec réalisation d'une IRM cérébrale. (1,4)

#### *1.6.2.1.6 Facteurs de mauvais pronostic*

Certaines études ont supposé que le GVO était plus susceptible de nécessiter un traitement chez les sujets de sexe féminin, chez les patients atteints de NF1 de forme familiale et chez les sujets de moins de 2 ans ou de plus de 5 ans. (38,39) Une récente multi-analyse rapporte que seul l'âge <1 an est un facteur pronostic prouvé. (40)

L'atteinte rétro-chiasmatique pourrait être associée à un mauvais pronostic visuel mais les études sont contradictoires. (25,26,32,38,41)

A noter que le pronostic des GVO dans le cadre d'une NF1 est meilleur que dans les formes sporadiques hors NF1. (42,43)

L'acuité visuelle à long-terme n'est pas corrélée à la taille de la tumeur. Par contre, l'acuité visuelle avant traitement est un facteur pronostic de l'acuité visuelle à long-terme. (44,45)

#### *1.6.2.1.6.1 Traitement*

La prise en charge du GVO est mal codifié et nécessite une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Le traitement n'est pas systématique. Il est discuté qu'en cas de progression radiologique et/ou de menace visuelle. Cependant, il n'existe aucune définition précise de la progression radiologique ou de l'atteinte visuelle devant conclure à l'initiation d'un traitement. (1,43,46,47)

Le traitement de référence recommandé depuis 2004 est une chimiothérapie associant carboplatine-vinblastine. La vinblastine est préférée à la vincristine car elle a une moindre toxicité. (48,49) Cette chimiothérapie permet une stabilisation dans environ 85% des cas voire une amélioration de l'acuité visuelle. Cependant, il existe des cas de dégradation de la fonction visuelle définitive malgré le traitement ou des cas de nouvelle progression tumorale à l'arrêt de la chimiothérapie. (27,28,38,44,46) Bien que cette chimiothérapie ait une faible toxicité, certains auteurs émettent l'hypothèse qu'elle puisse entraîner des troubles cognitifs dans les populations fragiles. (50)

D'autres traitements peuvent être prescrits, notamment le bevacizumab (anticorps monoclonal anti-VEGF) ou l'irinotecan en deuxième ou troisième ligne, plus particulièrement en cas d'atteinte de la fonction visuelle. Le bevacizumab est très souvent utilisé, soit seul ou en association à la vinblastine de première ligne en cas d'atteinte importante de la fonction visuelle. (51–53)

La chirurgie du GVO est exceptionnelle et les rares indications sont un syndrome compressif compliqué d'hydrocéphalie ou une lésion localisée au niveau d'un nerf optique sur un œil non fonctionnel. (35)

La radiothérapie n'est plus recommandée car elle peut entraîner l'apparition de tumeurs secondaires, de retard de croissance, d'anomalies vasculaires de type moyamoya, d'atteintes neuropsychologiques ou endocriniennes concernant l'axe hypothalamo-hypophysaire. (1,10,53–55)

### **1.6.2.2 Autres atteintes avec retentissement fonctionnel**

**Le neurofibrome plexiforme de la paupière supérieure** est une tumeur souvent unilatérale, apparaissant avant l'âge de 2 ans et provoquant un ptosis avec une déformation de la paupière en S. Sa fréquence varie entre 1,5 et 17,6%. Il peut entraîner une amblyopie et/ou une anisométrie. Il faut également se méfier d'une transformation en tumeur maligne devant une croissance rapide ou des saignements.

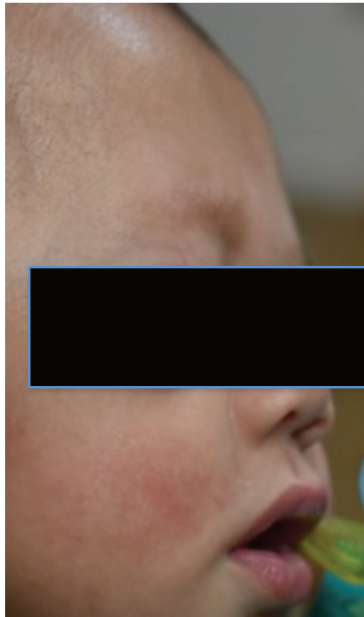
Il est souvent associé à d'autres manifestations orbito-faciales dont les plus fréquentes sont l'hypertrophie de l'hémiface, le gigantisme orbitaire. Toutes ses manifestations sont homolatérales et forment le syndrome de François. (21,56)



***Illustration 17 : Neurofibrome plexiforme de la paupière supérieure gauche recouvrant une partie de la pupille***

Remerciements au service des EVNO pour les illustrations

**La dysplasie du sphénoïde** est présente chez 5% des patients et est souvent unilatérale. L'anomalie peut être responsable d'une exophtalmie et dans la moitié des cas, un neurofibrome plexiforme de la paupière supérieure homolatérale est associé. (13)



***Illustration 18 : Dysplasie du sphénoïde chez un enfant suivi pour un glaucome congénital associé à une neurofibromatose***

Remerciements au service des EVNO pour les illustrations

**L'ectropion congénital de l'uvée** est une anomalie congénitale caractérisée par la présence anormale d'un épithélium postérieur de l'iris débordant sur le rebord pupillaire. Il s'associe souvent au neurofibrome de la paupière supérieure. Il constitue un facteur de risque de développer un glaucome congénital ou juvénile. (56)

### **Le glaucome dans la NF1**

Le glaucome congénital est rare dans la NF1 avec une prévalence autour de 1/300 patients atteints de NF1. De récentes études montrent que les patients souffrant d'atteintes orbito-faciales (notamment d'un neurofibrome plexiforme de la paupière supérieure) ont plus fréquemment un glaucome.

Le glaucome est le plus souvent unilatéral, associé à une longueur axiale élevée. La buphtalmie peut cependant être présente sans glaucome associé dû à un facteur de croissance libéré par le tissu neuro-fibromateux. (21,57)

Plusieurs mécanismes sont évoqués mais le plus fréquent est l'infiltration par du tissu neurofibromateux du corps ciliaire et/ou de la choroïde. (57)

A la gonioscopie, il est possible d'observer un embryotoxon ou une ligne de Schwalbe épaissie, une hyperpigmentation, un tissu dense avasculaire, une insertion antérieure de l'iris, des synéchies antérieures périphériques, un angle fermé. (57)

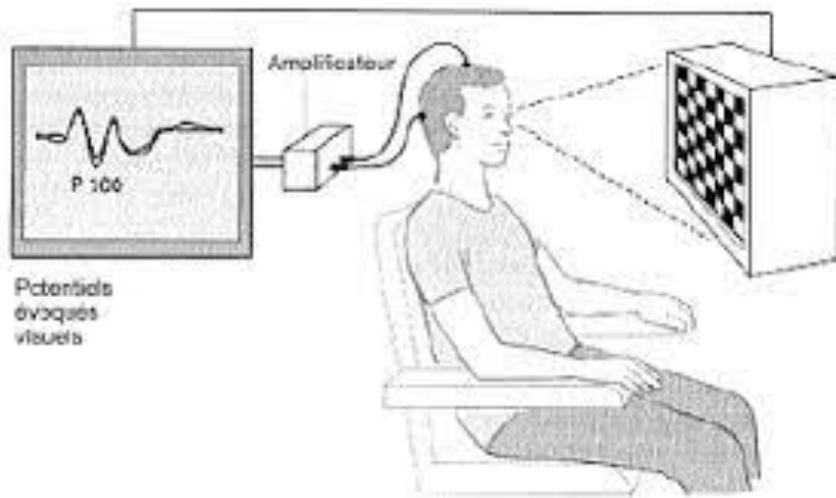
L'œdème papillaire de stase peut être la conséquence d'un GVO, d'une sténose de l'aqueduc ou d'un syndrome de pseudo-tumeur cérébrale secondaire à une tumeur de la moelle épinière. (11)

## **2 Les potentiels évoqués visuels**

### **2.1 Principes généraux**

Les PEV enregistrent la réponse du cortex visuel à une stimulation visuelle brève et répétitive. Ils analysent donc le fonctionnement des fibres visuelles de la macula jusqu'aux aires visuelles primaires. De ce fait, il faut impérativement s'assurer de la bonne fonction maculaire pour pouvoir considérer les PEV comme un reflet de la fonction des voies rétro-orbitaires. En effet, les PEV peuvent être altérés en cas de dysfonctionnement de la macula ou des voies rétrobulbaires.

Le stimulus envoyé entraîne un potentiel d'action : le PEV. Celui-ci est de faible voltage et est noyé dans le bruit de fond de l'encéphalogramme et des signaux parasites. Il faut donc répéter les stimulations et amplifier le signal afin de pouvoir extraire et analyser ce potentiel. (58,59)



***Illustration 19: Schéma et photographie illustrant la réalisation d'un PEV***

Remerciements au service des EVNO pour les illustrations

## 2.2 Les différentes stimulations

Les stimuli peuvent être envoyés soit via un écran ou une coupole fixe, soit via un écran portable. Il existe 2 principaux types de stimulus : les flashes et les pattern.

Trois protocoles répondent aux standards de « l'International Society for Clinical Electrophysiology of Vision »: les PEV par flashes, les PEV transitoires par renversement de damier, les PEV par apparition-disparition de damier.

### 2.2.1 PEV par flashes

Pour la réalisation des PEV par flashes, les flashes sont des stimulations lumineuses blanches, achromes, de durée brève (<5ms) générés par des photostimulateurs soit en coupole, soit par flashes portables. La fréquence de stimulation est de 1Hz (+/-10%) et la période d'analyse est supérieure à 250ms. Le stimulateur est à placer à une distance du patient de façon à ce que la surface de stimulation couvre au moins 20°. (58,60)

### 2.2.2 PEV par pattern

Parmi les PEV par pattern, il existe plusieurs types de stimulation en fonction du type de pattern, de la taille du stimulus, de la fréquence temporelle du stimulus et du mode d'apparition du pattern. (60,61)

-> **Le type de pattern** le plus utilisé est le damier noir et blanc à haut contraste. Il doit correspondre à plusieurs critères : être constitué d'un nombre égal de carrés noirs et de carrés blancs et couvrir au moins les 15° centraux du champ visuel.

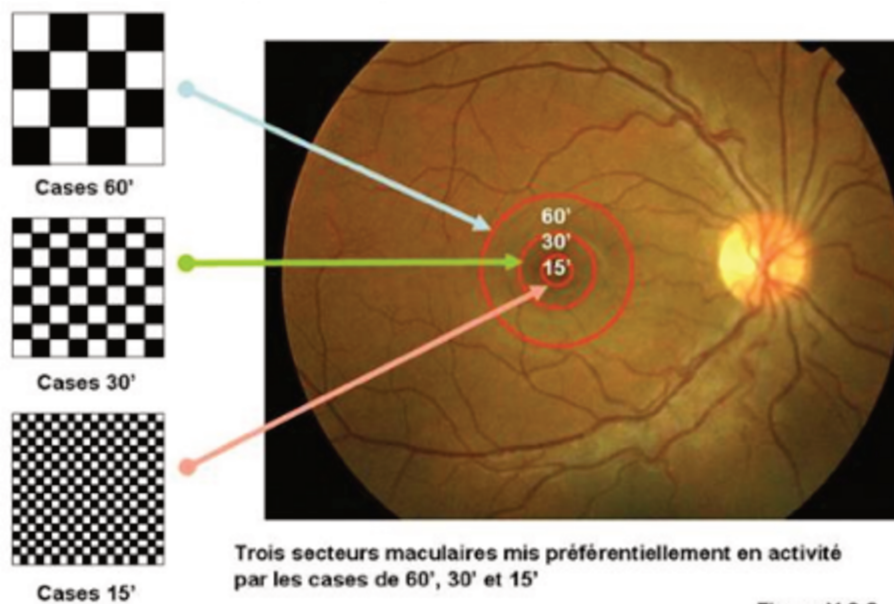


-> **La taille du stimulus** se définit de 2 façons :

- la fréquence spatiale du damier exprimée en cycles par degré (nombre de couples carré noir-carré blanc par degré d'angle)
- l'angle en minute d'arc sous lequel est vu un carré de damier

Pour répondre au protocole ISCEV, il faut tester au moins 2 tailles:

- Le damier dit 60', de basse fréquence spatiale (0,5 cycle par degré) dont chaque carré est vu sous un angle de 60'. Il teste la région para-fovéolaire
- Le damier 15', de haute fréquence spatiale (2 cycles par degré) dont chaque carré est vu sous un angle de 15'. Il teste la région fovéolaire.

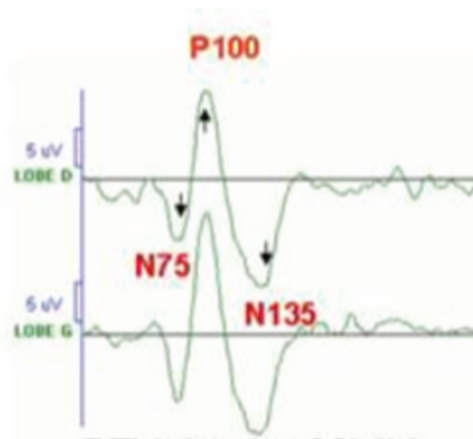


***Illustration 20 : Secteurs maculaires stimulés en fonction du type de damiers, d'après (58)***

-> **La fréquence temporelle de la stimulation.**

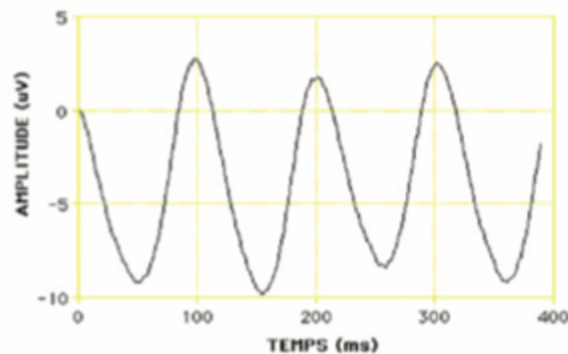
Il existe 2 possibilités concernant la fréquence temporelle de la stimulation :  
(58,59,61)

- une fréquence temporelle basse (<2Hz) permettant au système visuel de retrouver son état de repos entre 2 stimulations. Les PEV obtenus à chaque stimulation sont appelés PEV transitoires et leur moyennage est étudié. C'est le type de PEV utilisé pour l'étude des voies optiques (ex : diagnostic des neuropathies optiques)



***Illustration 21 : PEV transitoire obtenu après stimulation à basse fréquence (2Hz), d'après (58)***

- une fréquence temporelle élevée (8Hz) entraînant une onde périodique appelé PEV stable ou stationnaire. Il permet de mieux étudier l'acuité visuelle de façon objective.

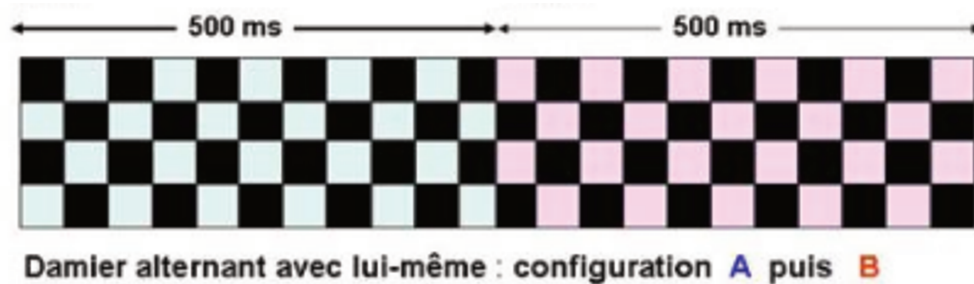


***Illustration 22 : PEV stationnaire obtenu après stimulation à haute fréquence (8Hz), d'après (62)***

-> Le mode d'apparition du pattern

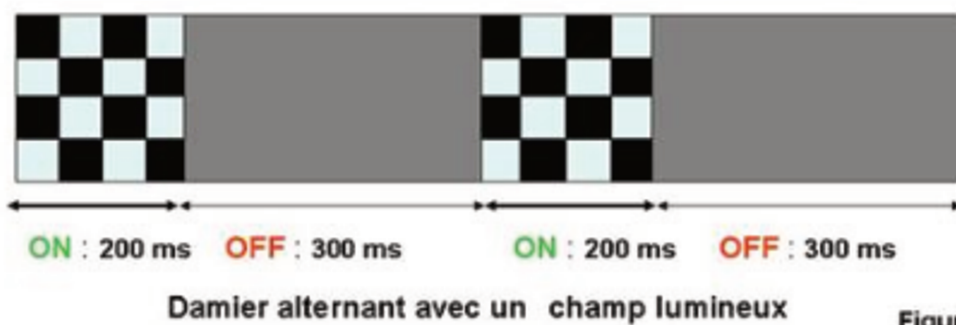
2 modes d'apparition répondent au protocole ISCEV: (58,60,61)

- les PEV par renversement de damiers, également appelés PEV damiers: les carrés blancs deviennent noirs et inversement.



*Illustration 23 : Séquence vue par le patient si PEVs par renversement de damiers, d'après (58)*

- les PEV par apparition-disparition de damiers, aussi nommés PEV Onset-Offset : les damiers (durée de 200ms) apparaissent en alternance avec un écran gris de même luminance (durée 300ms).



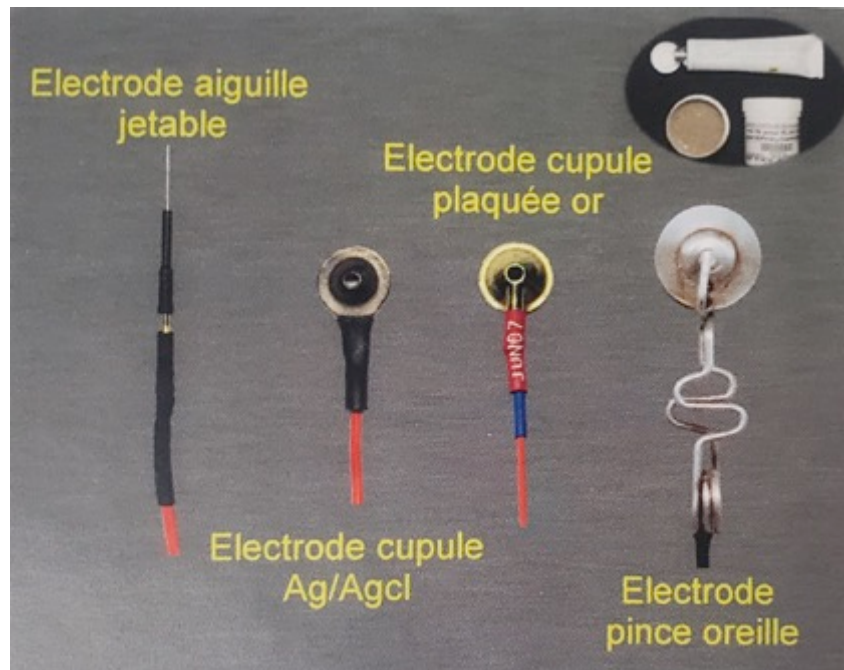
Figure

*Illustration 24 : Séquence vue par le patient si PEV par apparition-disparition de damiers, d'après (58)*

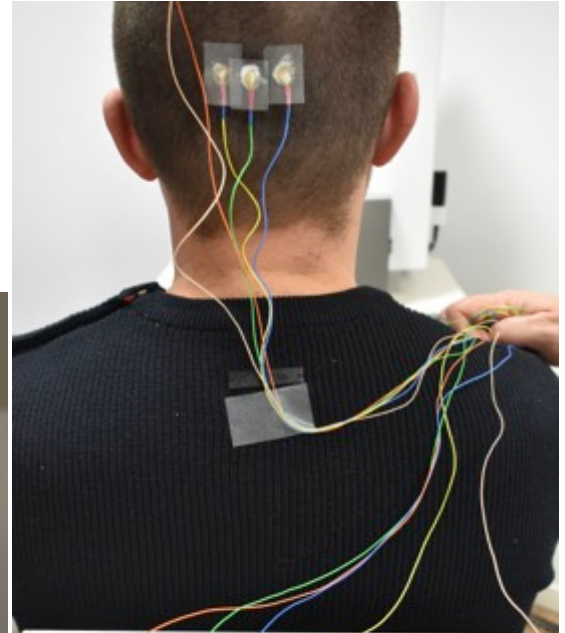
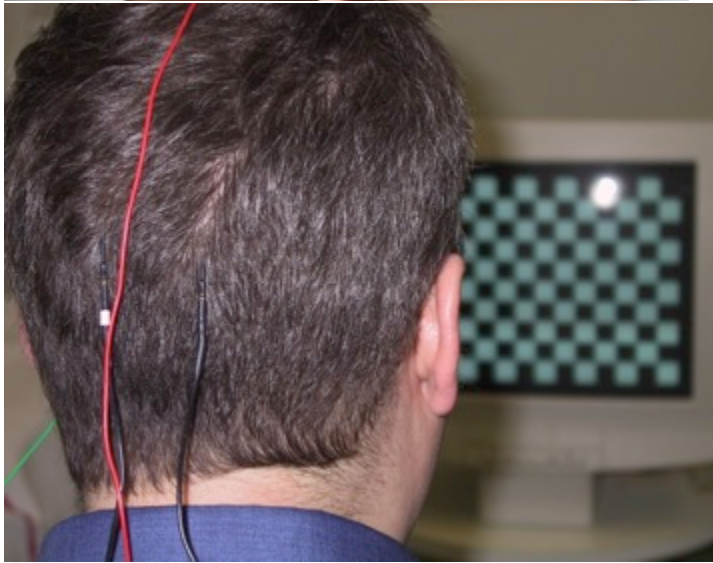
## 2.3 Recueil du signal

L'ISCEV préconise l'utilisation d'électrodes avec une faible impédance. Chez les adultes, ces électrodes sont le plus souvent des électrodes aiguilles intradermiques à usage unique. Leur inconvénient est une douleur légère et fugace lors de la mise en place.

Chez les enfants, on utilise plutôt des électrodes cupules fixées grâce à une pâte conductrice au contact du cuir chevelu. L'utilisation de ces électrodes est mieux acceptée par l'enfant mais ont comme inconvénient de salir les cheveux.



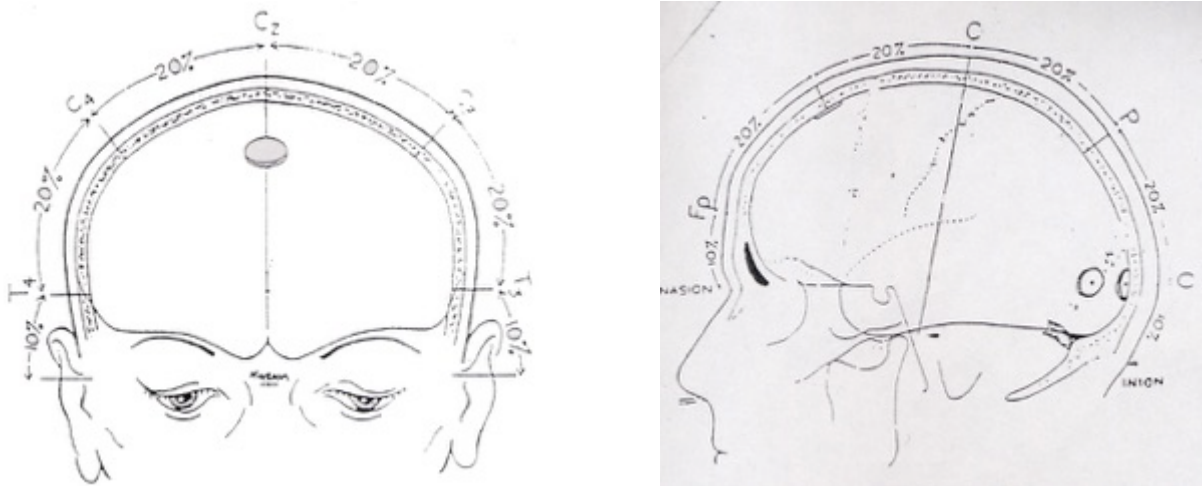
*Illustration 25 : Différents types d'électrodes, d'après (61)*



***Illustration 26 : Adultes équipés avec des cupules ou des électrodes-aiguilles.***  
*Remerciements au service des EVNO pour les illustrations*

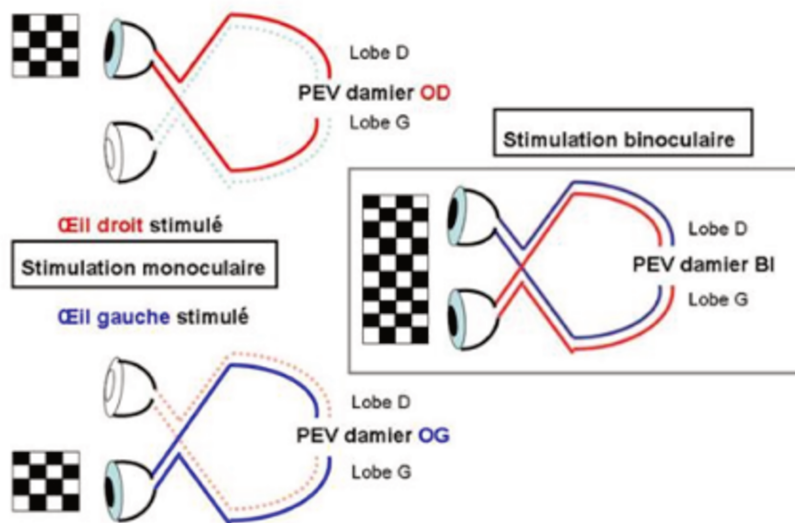
Le montage recommandé par l'ISCEV comporte au moins trois électrodes en montage monopolaire : (60)

- une seule électrode active placée en regard de la scissure calcarine en Oz, appelée inion.
- une électrode de référence sur le front en Fz. La différence de signal entre l'électrode active et celle de référence constitue le PEV.
- une électrode neutre est positionnée idéalement proche de l'électrode active.



***Illustration 27 : Disposition des électrodes, d'après (60)***

En cas de volonté d'étudier les voies chiasmatiques et rétro-chiasmatiques et notamment la réponse des lobes occipitaux droits et gauches, plusieurs électrodes actives (2 à 4) sont positionnées au niveau des lobes occipitaux (nommées O suivi d'un chiffre) et pariétaux (nommées P suivi d'un chiffre). (58)



**Illustration 28 : Schéma expliquant la stimulation monoculaire et binoculaire, d'après (58)**

## 2.4 Réalisation pratique

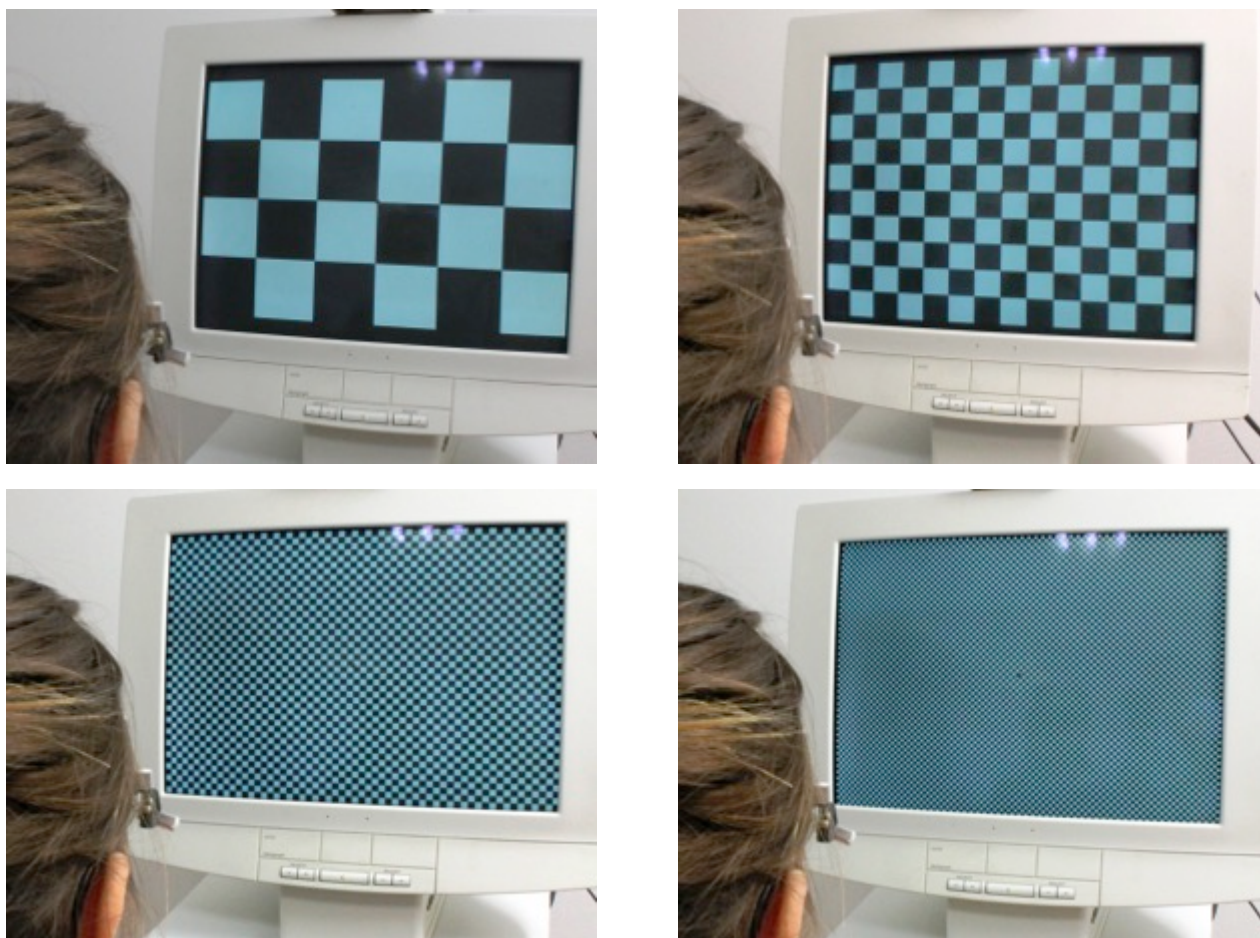
Cet examen peut être réalisé à tout âge en ambulatoire sans nécessité d'anesthésie générale, ni prémédication. Il est avant tout important d'expliquer le déroulement de l'examen au patient et/ou aux parents et notamment son caractère indolore.

Premièrement, le patient est installé dans une pièce calme, sans distraction, en ambiance mésopique faible.

Les PEV nécessitent le port d'une correction optique adaptée (sauf pour les PEV flashes) et peuvent être réalisés en binoculaire ou monoculaire par occlusion d'un œil puis l'autre. Aucune dilatation pupillaire préalable n'est nécessaire.

Les adultes sont placés à 1m40 de l'écran. S'il s'agit d'un enfant, il est situé à 70 cm de l'écran pour les écrans de petite taille ou 80 cm de l'écran pour les

nouveaux écrans de grande taille. Si on ne respecte pas cette distance, le damier n'est plus vu sous le même angle et les résultats ne sont pas interprétables.



***Illustration 29 : Nouveaux écrans avec les différentes tailles de damiers (60',30',15',7')***  
Remerciements au service des EVNO pour les illustrations



***Illustration 30 : Ancien écran utilisé***  
Remerciements au service des EVNO pour les illustrations



Pendant l'enregistrement, l'examineur s'assure de la bonne attention du patient et relève tout événement indésirable influençant sur le tracé (agitation, distraction, pleurs, convulsions, ...)

## 2.5 Lecture et interprétation des PEV

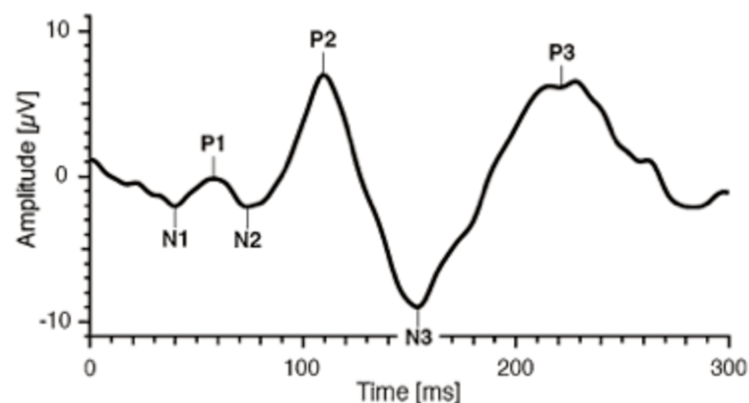
Les PEV sont une série de déflexions négatives et positives. La nomenclature est différente entre les PEV flashes et les pattern.

Concernant les PEV par flashes, les pics sont appelés par ordre d'apparition sur le tracé (N1, P1, N2, P2) alors que pour les pattern, les ondes sont nommées « N » (négatif) et « P » (positif) suivies de la valeur de latence moyenne du pic.

### 2.5.1 PEV par flashes

Pour analyser les PEV par flashes, il faut s'intéresser au pic P2 qui doit avoir une latence aux alentours de 120ms et une amplitude (mesurée à partir du creux N2) compris entre 5 et 40microvolts. Les différents pics s'étendent entre 30 et 300ms.

(61)



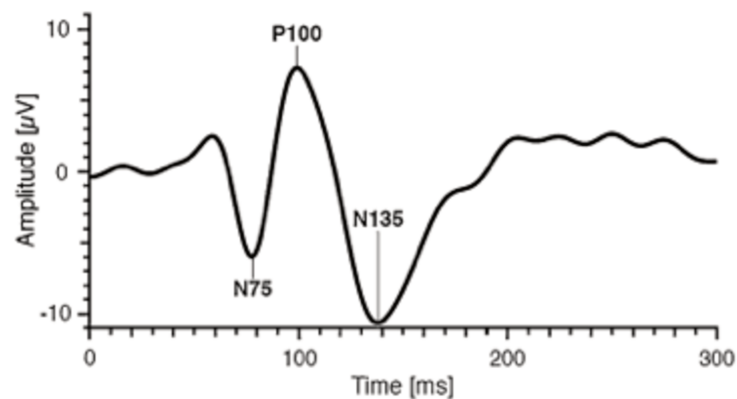
**Illustration 31 : Réponse obtenue après stimulation par flashes, d'après (60)**

## 2.5.2 PEV par damiers

### 2.5.2.1 PEV par renversement de damiers

Ces PEV comprennent 3 ondes principales à analyser : N75 (70-90ms), P100 (100-120ms) et N135 (130-150ms).

La principale onde à analyser est l'onde P100 dont la latence doit être 100 à 120ms et dont l'amplitude entre 5 et 10 microvolts. A noter qu'elle est plus ample et plus précoce en regard de la scissure calcarine (en Oz) que latéralement et plus ample en binoculaire qu'en monoculaire. Elle est par contre sensiblement plus tardive en damiers 15' qu'en damiers 60'. (61)



**Illustration 32 : Réponse obtenue après stimulation par renversement de damiers, d'après (60)**

Il est toutefois important de souligner que les normes peuvent varier entre chaque laboratoire et les fabricants sont invités à donner leurs normes. (60)

### 2.5.2.2 PEV par apparition-disparition de damiers

L'analyse est sensiblement similaire à celle des PEV par renversement de damiers hormis que les 3 pics sont nommés C1, C2 et C3.

### **2.5.3 Démarche à suivre pour une bonne interprétation**

La démarche à suivre pour correctement interpréter un résultat de PEV est la suivante :

- vérifier la validation des pics. Le protocole ISCEV recommande un minimum de 64 stimulations. Le pic est conforme si les réponses obtenues sont discernables et reproductibles avec un indice de validité supérieur ou égal à 95%
- vérifier la latence et l'amplitude du pic
- vérifier la symétrie des réponses entre les 2 hémicortex
- vérifier la symétrie entre les 2 yeux

## **2.6 Particularités des PEV chez l'enfant**

Les mêmes conditions d'examen ainsi que les mêmes stimuli sont utilisés. Cependant, un nombre inférieur de stimulations est requis car il est plus aisé d'extraire les pics chez les enfants car le signal est plus ample. (61)

### **2.6.1 Garder l'attention de l'enfant**

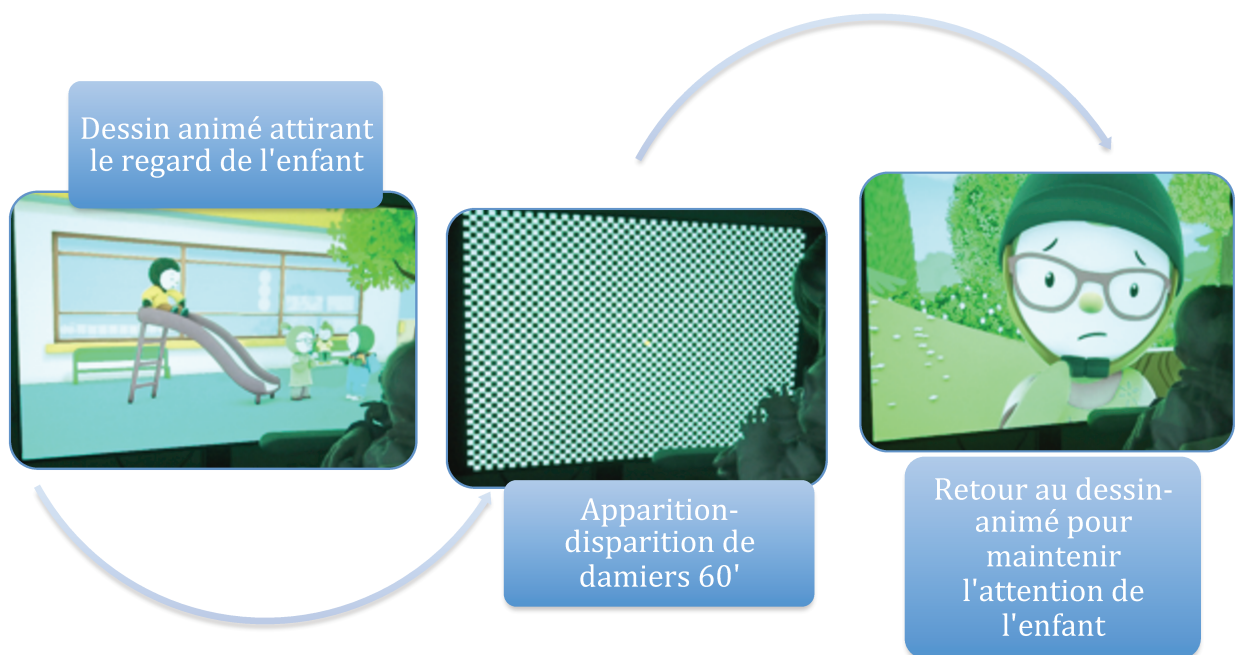
Quand cela est possible, il est préférable de commencer par les PEV damiers qui requièrent une plus grande attention de l'enfant (damiers 15'). Durant l'examen, l'examineur s'attèlera à garder l'attention de l'enfant. Pour se faire, on peut avoir recours à de la musique et même des animations vidéos.



***Illustration 33 : Enfants équipés pour la réalisation de PEV***

Remerciements au service des EVNO pour les illustrations

Récemment, les techniques se sont améliorées. Un écran qui alterne entre l'apparition-disparition de damiers et un dessin animé a été mis au point. L'enfant est capté par le dessin animé puis l'écran affiche les damiers pendant que l'enfant continue à avoir les yeux fixés sur l'écran en attendant le retour des images du dessin animé. Pendant la stimulation visuelle par damiers, le dessin animé se poursuit uniquement de façon sonore pour continuer à captiver l'enfant.

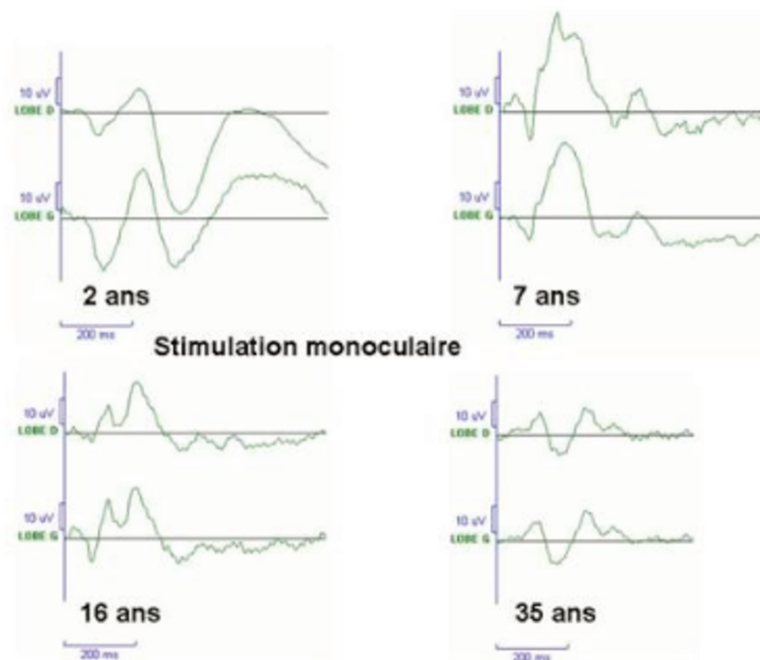


***Illustration 34 : Réalisation d'un PEV par apparition-disparition de damiers 60' chez un nourrisson entrecoupé d'un dessin animé pour obtenir la meilleure attention possible***

## 2.6.2 Spécificités dans l'interprétation

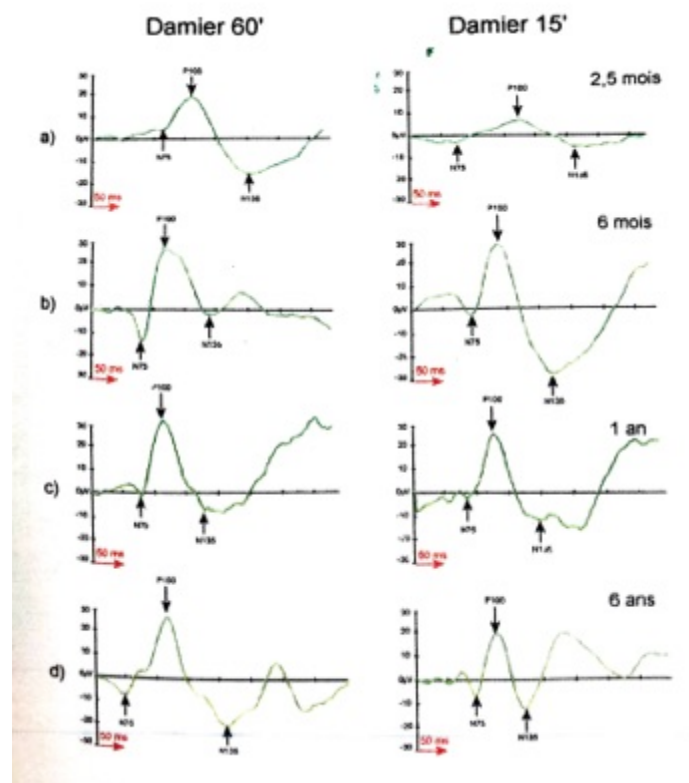
L'interprétation est par contre différente entre un enfant et un adulte. En effet, la maturation des voies visuelles se fait au cours des premières années de vie ce qui modifie la forme, la latence et l'amplitude du signal.

La morphologie des PEV flashes diffère chez les petits comparés aux adultes. Il existe une myélinisation des voies visuelles entre 2 et 10-15 ans entraînant une évolution significative dans la morphologie des PEV. (63) Il n'est pas possible de donner un schéma du PEV flash normal en fonction de l'âge à cause d'une trop grande variabilité interindividuelle.



*Illustration 35 : Evolution de la morphologie des PEV flashes avec l'âge, d'après (58)*

Concernant les PEV damiers, le tracé est constitué d'une seule onde positive avec une latence de 130ms. La composante négative principale « N135 » n'est pas retrouvée chez l'enfant de moins de 10 mois et est équivalente à l'adulte chez l'adolescent de 16 ans. (61)



***Illustration 36 : Evolution de la morphologie des PEV par damiers, d'après (61)***

A cause de ces variations, il n'est pas facile d'individualiser les différents pics en clinique. Le nombre de déflexions de ce PEV ou la latence ne sont pas des repères fiables pour l'interprétation car :

- chez certaines enfants, on peut discerner précocement certaines composantes
- chez d'autres enfants sans pathologie, certaines ondes du PEV n'apparaissent jamais
- les valeurs normales de latence ont un écart-type plus important

Pour interpréter un PEV flash ou damiers chez l'enfant, il est recommandé de repérer le pic le plus stable et dont la latence est la plus proche de 100ms. Chez l'enfant et en pratique clinique, l'interprétation est donc plus qualitative que quantitative. (61)

A noter que certaines études ont constaté que la latence des PEV a tendance à être retardée chez les enfants atteints de NF1 même en l'absence de GVO. (64)

## **2.7 Intérêts et limites des PEV**

### **2.7.1 Intérêts**

Cet examen est un examen objectif réalisable même chez les nourrissons d'âge préverbal. Ils sont utiles dans de nombreuses indications :

- étudier les voies visuelles dans les pathologies neurologiques et leur suivi,
- recherche étiologique devant un comportement visuel anormal sans explication par l'examen ophtalmologique,
- évaluer l'acuité visuelle.

### **2.7.2 Limites**

La principale limite dans la réalisation de cet examen chez l'enfant réside dans le fait qu'il nécessite l'attention et le calme du patient. En cas d'agitation, les pics peuvent être altérés par des artefacts d'origine musculaire ou par mauvais contact des électrodes. Les nouvelles techniques de recueil visent à diminuer cette limite de réalisation.

La deuxième difficulté est liée au changement de forme des PEV avec la maturation des voies visuelles ce qui rend plus difficile leur interprétation.



## **3 Suivi & dépistage des complications dont le GVO**

### **3.1 Recommandations de suivi sur le plan général**

Depuis 2008, grâce à l'American Academy of Pediatrics il existe des recommandations concernant le suivi de ces enfants. Ces recommandations ont été reprises par le PNDS de 2021.

Ces recommandations comportent un examen général (avec prise des mensurations et de pression artérielle) et une évaluation détaillée sur le plan neurologique, endocrinologique, dermatologique, orthopédique et rhumatologique et ophtalmologique.

### **3.2 Dépistage du GVO**

Chez les enfants atteints de NF1, il est recommandé qu'ils bénéficient d'un suivi régulier sur le plan ophtalmologique pour dépister le gliome des voies optiques.

Il existe un double enjeu dans ce dépistage:

- dépister précocement le GVO avant toute baisse d'acuité visuelle importante, potentiellement non réversible malgré le traitement ;
- poser l'indication de traitement pour éviter des effets indésirables inutiles de ces traitements. (25,65,66)

Selon le PNDP de 2021, le rythme de suivi recommandé est le suivant :

- Tous les 6 mois jusque l'âge de 6 ans
- Tous les ans de 6 ans à la puberté
- Tous les 2 ans de la puberté à l'âge adulte.

Il n'existe pas de recommandations sur le suivi dans la population adulte étant donné que le GVO est exceptionnel chez les adultes.

Par contre, il n'y a pas de recommandations strictes concernant les examens à effectuer durant le suivi, ni de recommandations concernant les examens à réaliser en fonction de l'âge de l'enfant. Le PNDP suggère que cet examen doit au minimum comprendre une mesure de l'acuité visuelle, un examen du réflexe pupillaire à la recherche d'un déficit pupillaire afférent relatif et un fond d'œil. Dès que l'âge le permet, il est utile de réaliser un champ visuel et un OCT du nerf optique (mode RNFL pour les couches des fibres ganglionnaires et mode GCC pour le complexe des cellules ganglionnaires).

La réalisation d'une IRMc systématique n'est pas recommandée et n'est prescrite que sur signes d'appel. En effet, cela se justifie par plusieurs points :

- beaucoup de gliomes asymptomatiques n'évoluent pas;
- le traitement n'est pas systématique et ne se justifie qu'en cas de retentissement sur le plan ophtalmologique;
- le GVO peut se développer après une IRMc bien réalisée;

- dépister un GVO chez un enfant asymptomatique augmente inutilement l'anxiété des parents et amène à multiplier les sédatations.

En cas de suspicion clinique (BAV, Atteinte du CV, Perte en fibres sur l'OCT), il est alors indiqué de réaliser une IRM cérébrale et des orbites sans et avec injection de gadolinium rapidement. (10,35,37)

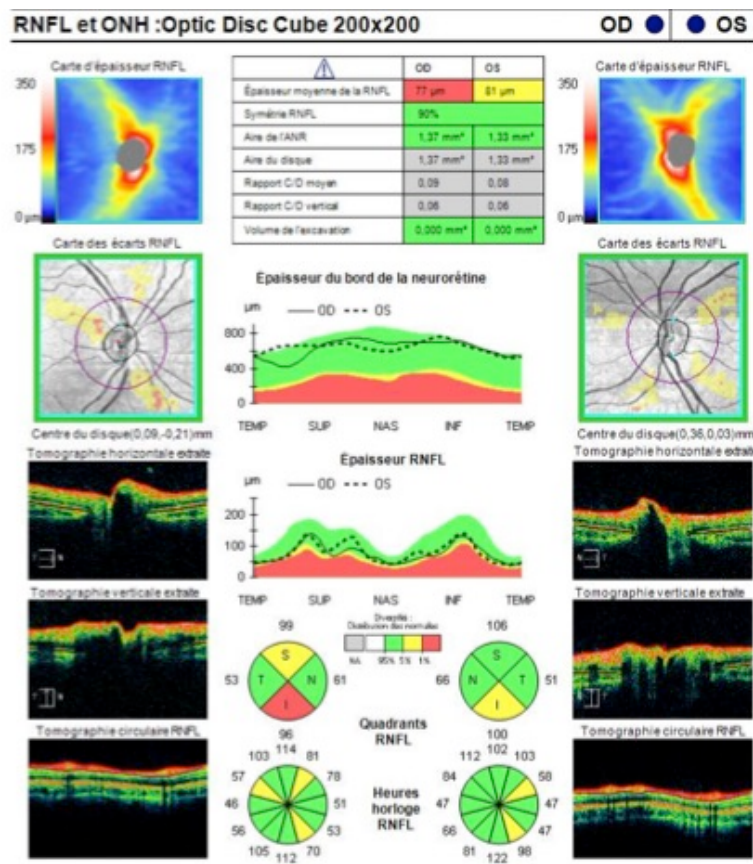
### **3.3 Pourquoi utiliser les PEV pour dépister le GVO ?**

Tous les auteurs s'accordent sur la nécessité de réaliser un suivi régulier et de multiplier les examens afin de dépister le GVO et de le traiter le plus précocement possible en cas de baisse d'acuité visuelle avérée. Cependant, les avis divergent sur les examens à réaliser car toute la difficulté de ce dépistage réside dans le fait que l'âge moyen d'apparition du GVO est autour de 4 ans, âge auquel peu d'examens objectifs sont réalisables de façon fiable et reproductible.

Concernant l'acuité visuelle, elle nécessite la coopération de l'enfant, l'utilisation d'une échelle adaptée à son âge, ce qui n'est pas toujours chose facile. De plus, elle peut être conservée malgré une atteinte du champ visuel et n'est donc pas un examen fiable à toute épreuve. (27)

Le champ visuel statique ou cinétique est reconnu comme un examen de dépistage sensible. Il permet de dépister une atteinte de la fonction visuelle plus précocement que l'acuité visuelle. Cependant, celui-ci n'est pas réalisable chez le jeune enfant car il nécessite une concentration et une coopération accrue de celui-ci, sachant que les enfants souffrant de NF1 ont plus de troubles cognitifs et d'attention que les autres enfants du même âge. En pratique, le champ visuel ne semble réalisable qu'à partir de 8-9 ans. (67)

D'autres auteurs affirment que l'OCT RNFL est aussi un examen sensible pour dépister les GVO. Dans l'étude de Vagge et al, la sensibilité de l'OCT RNFL est de 65,3% pour une spécificité de 83,3%. (68) Une étude a montré qu'il existait un amincissement du complexe ganglionnaire et une perte en fibre sur l'OCT RNFL chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle. Cependant, comme la cinétique entre l'atteinte sur l'OCT et la baisse d'acuité visuelle reste encore mal définie, il faut tout de même rester prudent concernant l'utilisation de cet examen. De plus, la réalisation d'un OCT du nerf optique nécessite aussi une bonne coopération du patient tout comme le champ visuel. Ces deux examens sont donc difficilement réalisables chez le jeune enfant. A noter également qu'un OCT n'est pas réalisable en cas de nystagmus. Un autre frein est l'absence de normes pour l'épaisseur des fibres optiques chez l'enfant. (69)



**Illustration 37 : OCT RNFL réalisé chez un enfant de 6 ans relevant une perte en fibres. L'âge a été modifié sur le logiciel afin d'obtenir les normes de l'adulte.**

L'utilisation des PEV comme examen de dépistage reste un sujet à controverse. En effet, il constitue un examen objectif, reproductible et surtout réalisable à tout âge sans sédation. Malheureusement, il n'y a que 9 études dans la littérature qui se sont intéressées à ce sujet et toutes se basent sur de trop petites cohortes incluant des enfants et des adultes. Bien que 8 d'entre elles suggèrent que les PEV seraient un bon examen de dépistage avec une sensibilité élevée, elles ne sont pas assez puissantes pour recommander d'utiliser cet examen en pratique courante. (27,37,70–73)

### **3.4 Pourquoi utiliser les PEV pour le suivi le GVO ?**

La question du suivi et de l'indication de traitement du GVO est également un point essentiel.

Quand le GVO est découvert suite à une IRMc réalisée sur point d'appel ophtalmologique, l'indication du traitement paraît assez évidente.

Par contre en pratique courante, de nombreux GVO sont découverts de façon fortuite sur une IRMc faite pour d'autres indications, notamment neurologiques. Tout l'enjeu est alors de dépister une atteinte de la fonction visuelle afin de poser ou non une indication de traitement.

Comme vu précédemment, les examens de routine (acuité visuelle, étude des réflexes photo-moteurs, fond d'œil) ne sont pas des examens assez sensibles pour dépister une atteinte précoce de la fonction visuelle. Le champ visuel ou l'OCT sont plus sensibles mais de réalisation plus difficile chez le jeune enfant.

Certaines études ont montré que les PEV pourraient être un bon examen de suivi des GVO. En répétant et en comparant les PEV, on pourrait dépister une

augmentation de la taille de la tumeur lorsqu'il existe une augmentation de la latence de l'onde P100. (74,75) Mais aucune recommandation n'existe sur l'utilisation des PEV pour poser une indication de traitement et le suivi.

## **4 Objectif**

Etant donné que l'utilisation des PEV pour dépister le GVO reste un sujet à controverse, l'objectif principal de cette thèse est d'évaluer la sensibilité et la spécificité des PEV pour dépister le GVO dans une population pédiatrique. L'intérêt est de déterminer si les PEV peuvent être un bon examen de dépistage dans cette population spécifique.

L'objectif secondaire est d'étudier l'apport des PEV pour le suivi des patients présentant un GVO. Pour cela, nous analyserons l'évolution des PEV en fonction du type de GVO, du traitement instauré ou non et de l'évolution sur l'IRM afin de déterminer si les PEV peuvent influencer la décision thérapeutique.

# Matériel et méthodes

## 1 Design de l'étude

Notre étude est une étude diagnostique, observationnelle, rétrospective, monocentrique, réalisée au CHRU de Lille au sein du service des Explorations Fonctionnelles de la Vision et de Neuro-Ophthalmologie (EVNO) de l'hôpital Roger Salengro.

L'ensemble des données collectées s'étale de Décembre 2000 à Mai 2022 permettant d'obtenir une série de 117 patients.

## 2 Population étudiée

### 2.1 Critères d'inclusion

Les patients inclus étaient des enfants atteints de neurofibromatose de type 1 confirmée cliniquement et ayant bénéficiés d'au moins 3 consultations avec réalisation de PEV avant l'âge de 8 ans inclus.

La limite d'au moins 3 PEV a été choisie afin de pouvoir comparer plusieurs examens entre eux sans être trop restrictif sur le nombre de patients inclus car la neurofibromatose reste une pathologie rare.

## **2.2 Critères d'exclusion**

Ont été exclus de l'étude tous les patients répondant à ces critères :

- diagnostic de NF1 non confirmé cliniquement par les critères NIH de 2021.
- patients ayant bénéficiés de moins de 3 PEV avant l'âge de 8 ans inclus.

## **3 Extraction de caractéristiques**

### **3.1 Méthode d'investigation**

Le recueil se faisait de manière rétrospective par l'investigateur principal. L'inclusion a pu être réalisée à partir des paramètres de codage enregistrés informatiquement à la recherche des mots-clés suivant : «NF1» ; « Neurofibromatose de type 1 » ; « Maladie de Recklinghausen » ; « GVO »

Une fois les patients identifiés, les dossiers ont été consultés un à un pour ne retenir que les patients ayant eu au moins 3 consultations avec réalisation de PEV avant l'âge de 8 ans inclus.

Sur 200 enfants atteints de NF1, 117 avaient eu au moins 3 consultations avec PEV avant l'âge de 8 ans inclus.

### **3.2 Données recueillies**

#### **3.2.1 Données recueillies à chaque consultation**

Pour chaque enfant et chaque consultation, l'investigateur a analysé les PEV flashes, les damiers 60' et damiers 15' de l'œil droit et l'oeil gauche. L'acuité visuelle à chaque consultation a aussi été recueillie. (Pour les nourrissons, les acuités visuelles



étaient exprimées sur l'échelle de « Bébé Vision » dans les dossiers. Nous les avons transformées en équivalent décimal.)

### **3.2.2 Données globales**

Etait également recueillie pour chaque enfant, la présence ou non d'un gliome des voies optiques. Dans le cas de la présence d'un gliome, l'âge de découverte du GVO, le type de gliome selon la classification de Dodge, la réalisation d'un traitement ou l'abstention thérapeutique, l'indication ophtalmologique ou générale du traitement et l'évolution sur la dernière IRMc ont été recueillis.

D'autres données ont également été consignées: la confirmation génétique de la NF1, l'âge lors de la réalisation de la dernière IRM cérébrale, l'âge lors de la réalisation du 1<sup>er</sup> champ visuel cinétique, l'âge lors de la réalisation du 1<sup>er</sup> OCT type RNFL, la présence de pathologies ophtalmologiques associées ainsi que le délai et le nombre total de consultations entre la 1<sup>ère</sup> consultation et la dernière consultation faite avant 8 ans inclus.

### **3.2.3 Méthode de traitement des données**

#### **3.2.3.1 Analyse des PEV**

Les flashes, les damiers 60' et damiers 15' ont été interprétés un par un et classés en valeur qualitative : « validés ou non validés » et « latence normale ou retardée » pour chaque PEV de chaque œil.

Le signal était considéré comme « validé » si il était validé à plus de 85% en prenant la valeur de l'inion et « non validé » dans le cas contraire. Si le signal était validé, la latence a été analysée et était considérée comme « normale » si < 145 ms et « retardée » si >145 ms en prenant également le signal à l'inion.

J'ai choisi ces valeurs de 85% et de 145ms en se basant sur :

- les normes du laboratoire
- les normes effectuées par le service en comparant des enfants sains
- le fait que la latence de l'onde P100 est plus élevée chez l'enfant (autour de 130ms) (61)
- le fait que la latence de l'onde P100 est aussi plus élevée chez les individus ayant une NF1 même en l'absence de GVO associé.

### **3.2.3.2 Définition du paramètre « dégradation des PEV »**

Nous avons vu précédemment que les PEV testaient les voies visuelles de la macula jusqu'au cortex. Les PEV peuvent être altérés pour 2 grandes raisons :

- en cas d'atteinte rétinienne et notamment maculaire
- en cas d'atteinte du nerf optique et des voies rétro-chiasmatiques.

Dans notre cas, les enfants n'avaient pas d'atteinte rétinienne et le dépistage par PEV a surtout pour but de dépister une atteinte des voies rétro-bulbaires. Comme on considère que la dégradation des voies visuelles est liée à une atteinte des voies rétro-bulbaires et non à une atteinte maculaire, on peut considérer que les PEV atteints les plus précocement seront les PEV 15' (car plus sensibles) puis les PEV 60' et enfin les PEV par flashes.

On peut donc hiérarchiser les PEV comme suit : les damiers 15' sont plus sensibles que les damiers 60' eux-même plus sensibles que les flashes.

Ensuite, pour chaque enfant et chaque œil, les PEV de chaque consultation étaient comparés à la consultation précédente. On a comparé les PEV du même ordre (Flashes avec flashes, damiers 60' avec damiers 60' et damiers 15' avec damiers 15').

Puis, on a considéré que le PEV s'était dégradé (variable appelée « dégradation des PEV OD » et « dégradation des PEV OG ») si :

- un PEV qui avait été considéré comme validé devenait non validé à la consultation suivante

*Exemple: le PEV par damiers 15' de l'œil gauche du patient X était validé à la 4<sup>ème</sup> consultation mais était non validé à la 5<sup>ème</sup> consultation.*

- la latence qui était considérée comme normale devenait retardée à la consultation suivante.

*Exemple: la latence du PEV par damiers 60' de l'œil droit du patient Y était normale à la 3<sup>ème</sup> consultation mais était augmentée à la 4<sup>ème</sup> consultation.*

- SAUF si le PEV hiérarchisé comme plus sensible était non modifié.

*Exemple: la latence du PEV par damiers 60' de l'œil de droit du patient Y était normale à la 3<sup>ème</sup> consultation mais était augmentée à la 4<sup>ème</sup> consultation. Cependant, le PEV par damiers 15' de l'œil droit était bien validé avec une latence normale. Dans ce cas, on considère que le PEV de l'œil droit ne s'est pas dégradé.*

Cette « hiérarchisation » était nécessaire car chez l'enfant l'attention fluctue au cours de l'examen. Il n'est pas donc pas rare que les plus petits damiers soient mieux validés que les grands damiers. En revanche, l'atteinte des flashes signifie toujours une atteinte sévère des voies optiques.

Nous avons aussi recueilli si la dégradation concernait la latence ou la validation du PEV.

### **3.2.3.3 *Recueil de données supplémentaires si « dégradation des PEV »***

Si le PEV s'était dégradé, nous avons recueilli la suite de la prise en charge qui avait été préconisée :

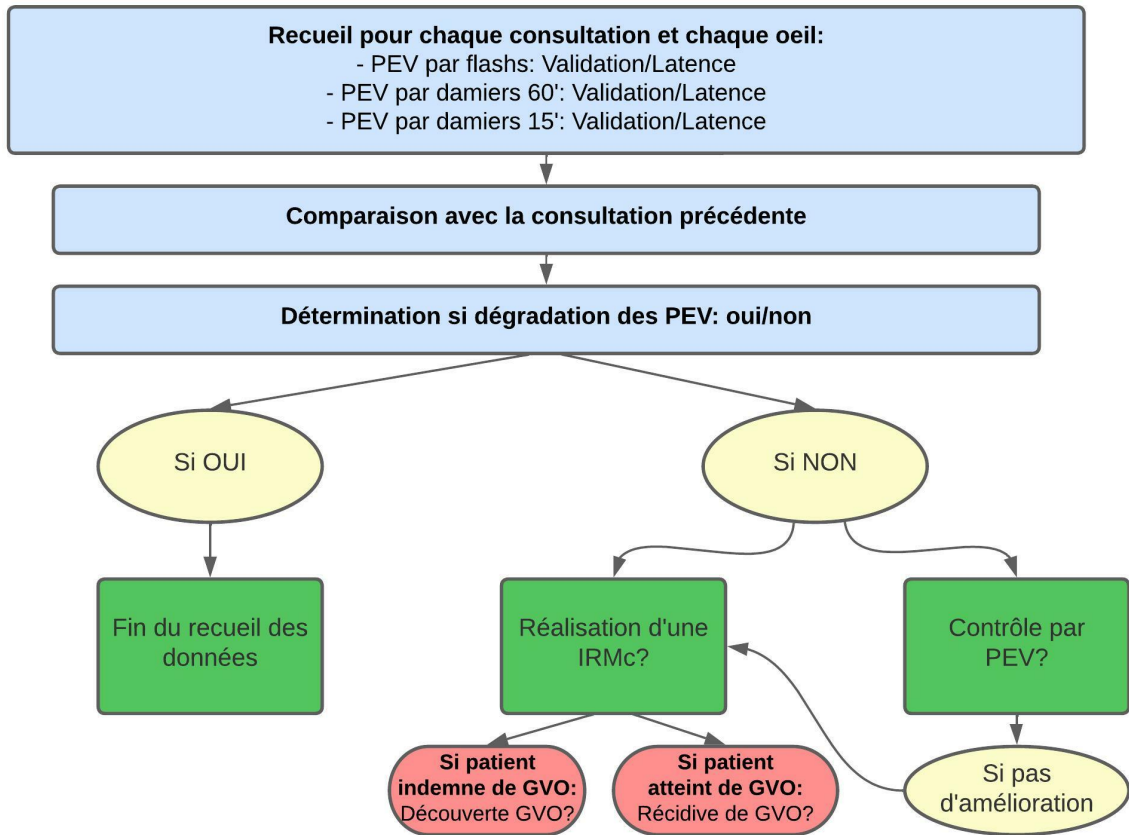
- soit la réalisation d'une IRM cérébrale;
- soit une nouvelle consultation avec contrôle des PEV.

Si une IRM cérébrale avait été demandée, nous avons recueilli le résultat de celle-ci à savoir :

- \* soit la détection ou non d'un gliome des voies optiques chez les patients non atteints de GVO;
- \* soit la récurrence ou aggravation d'un GVO chez les patients déjà atteints.

Si un contrôle par PEV avait été réalisé, nous nous sommes assurés que celui-ci était comparable à celui réalisé avant la dégradation.

Tableau 1 : Méthode de recueil des données pour chaque patient



## 4 Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentages. La variable quantitative gaussienne a été décrite en termes de moyenne et d'écart-type et les variables quantitatives non gaussiennes en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La sensibilité et la spécificité des potentiels visuels évoqués ont été calculées en utilisant l'IRMc réalisée après l'âge de 8 ans comme Gold-Standard.

Les comparaisons de patients entre deux groupes ont été réalisées à l'aide d'un test exact de Fisher pour les variables qualitatives et à l'aide d'un test U de Wilcoxon Mann-Whitney pour les variables quantitatives non gaussiennes.

Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

## **5 Cadre réglementaire**

Le consentement des patients a été recueilli par écrit de manière rétrospective. En effet, lors de chaque consultation dans le service des EVNO, les patients sont invités à compléter et signer une autorisation afin de pouvoir utiliser leurs données (en l'occurrence celles de l'enfant mineure dans notre étude) dans le but de recherche médicale / publications / thèse.

# Résultats

## 1 Caractéristiques de la population

### 1.1 Flowchart

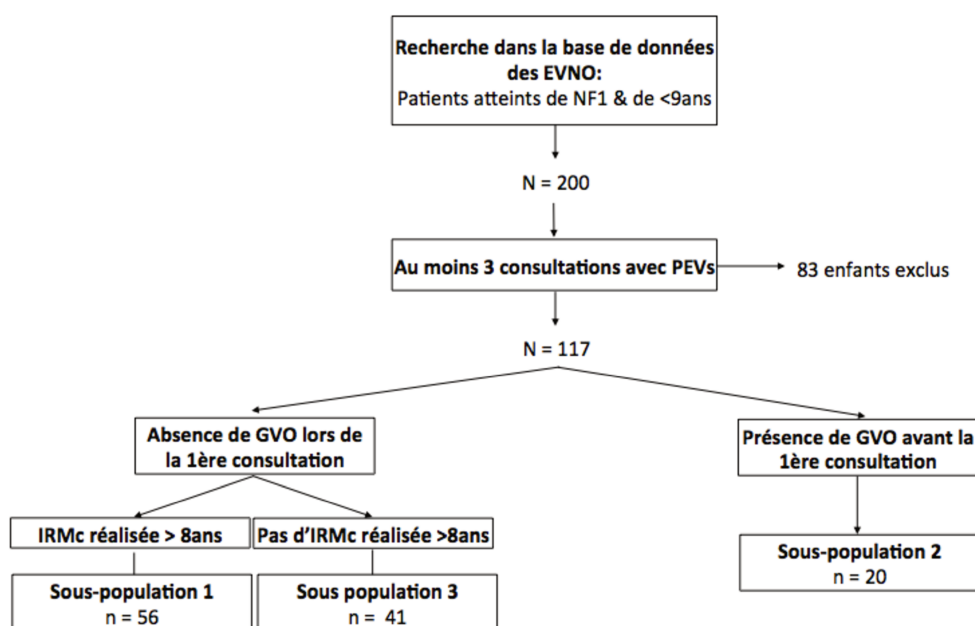
117 patients ont été inclus dans notre étude. Ces patients ont pu être divisés en plusieurs sous-groupes :

- la sous-population 1, comprenant 56 enfants. Elle inclut tous les enfants indemnes de GVO lors de la 1<sup>ère</sup> consultation dans le service des EVNO et ayant bénéficiés d'une IRMc après l'âge de 8 ans.

- la sous-population 2 de 20 patients. Celle-ci comprend les enfants pour lesquels un GVO a été découvert de façon fortuite sur une IRM cérébrale prescrite par une tierce personne avant la 1<sup>ère</sup> consultation ophtalmologique.

- la sous-population 3 regroupant 41 enfants. Ces enfants ont bénéficié d'un suivi au long cours dans le service mais aucune IRMc cérébrale n'a été réalisée après l'âge de 8 ans ou dans l'année précédant l'inclusion pour les enfants âgés de moins de 8 ans au moment de l'inclusion.

Tableau 2 : Flowchart



## 1.2 Données globales à tous les patients

Sur l'ensemble des patients, le délai moyen de suivi est de 47,59 mois, ce qui correspond à l'intervalle entre la 1<sup>ère</sup> consultation dans le service des EVNO et la dernière consultation avant l'âge de 8 ans inclus. Le nombre médian de consultation avec réalisation de PEV par patient durant ce délai est de 6.

Chez ces enfants, l'âge médian auquel le 1<sup>er</sup> OCT RNFL a pu être réalisé est de 5,00 ans et l'âge médian pour la réalisation du 1<sup>er</sup> champ visuel cinétique type Goldmann est de 6,00 ans.

Certains enfants présentaient des pathologies associées : une amblyopie strabique (8 enfants), un gliome cérébral astrocytaire (2 enfants), un trouble du neuro-développement (2 enfants), une hypoplasie du nerf optique (2 enfants), un nystagmus (1 enfant), un glaucome congénital (1 enfant), un neurofibrome plexiforme de la paupière supérieure (1 enfant) et une paralysie du IV (1 enfant). Parmi ceux-ci, un enfant souffrait à la fois d'un trouble du neuro-développement et d'une amblyopie strabique.



**Tableau 3 : Description des caractéristiques de la population globale**

<b>Sous-population, n (%)</b>	
- sous-population 1	56 (47,90%)
- sous-population 2	20 (17,10%)
- sous-population 3	41 (35,00%)
<b>Délai de suivi, moyenne +/- ds, mois</b>	47.59 ± 20.68
<b>Nombre de consultations, médiane (Q1;Q3)</b>	6.00 (4.00;8.00)
<b>Age lors du 1<sup>er</sup> OCT RNFL, médiane (Q1;Q3), années</b>	5.00 (4.00;7.00)
<b>Age lors du 1<sup>er</sup> champ visuel médiane (Q1;Q3), années</b>	6.00 (6.00;7.00)
<b>Confirmation génétique, n (%)</b>	
- Non réalisé	41 (35%)
- Positive	73 (62.4%)
- Résultat en attente	3 (2.6%)
<b>Pathologies associées, n (%)</b>	
- Strabisme compliqué d'amblyopie	8 (6.8%)
- Glaucome congénital	1 (0,9%)
- Gliome cérébral astrocytaire	2 (1,7%)
- Trouble du neuro-développement	2 (1,7%)
- Hypoplasie du nerf optique	2 (1,7%)
- Nystagmus	1 (0,9%)
- Neurofibrome de la paupière	1 (0,9%)
- Paralysie du IV	1 (0,9%)

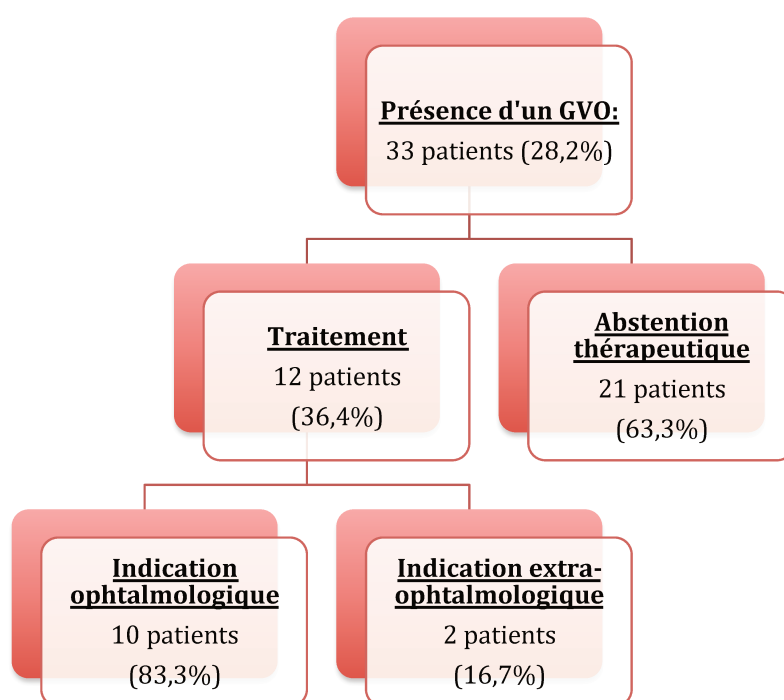
### 1.3 Données spécifiques aux patients atteints de GVO

Dans notre cohorte, 33 patients (28,2%) ont présenté un GVO. Un patient a présenté un GVO tardivement à l'âge de 15 ans et a été considéré comme indemne de GVO dans notre étude. L'âge médian de découverte du GVO est de 28,00 mois.

Parmi les patients ayant un GVO, 12 enfants (36,4%) présentaient un GVO pré-chiasmatique ( 6 GVO (18,2%) du nerf optique droit, 2 GVO (6,1%) du nerf optique gauche et 4 GVO (12,1%) bilatéraux), 9 enfants (27,3%) avaient un GVO de type B et 12 enfants (36,4%) un GVO de type C.

Parmi ces enfants, 12 enfants (36,40%) ont bénéficié d'un traitement. Pour 10 d'entre eux (83,3%), la décision thérapeutique a été prise sur une atteinte ophtalmologique alors que pour 2 autres patients (16,7%) le traitement a été instauré suite à une augmentation de la taille de la tumeur.

Tableau 4: Répartition des patients concernant le traitement des patients ayant un GVO



**Tableau 5 : Description des caractéristiques des enfants ayant un GVO**

	<b>Sous-population 1</b>	<b>Sous-population 2</b>
	<b>N = 56</b>	<b>N = 20</b>
<b>GVO, n (%)</b>		
- Absence de GVO	43 (76,8%)	0 (0%)
- Présence d'un GVO	13 (23,2%)	20 (100%)
<b>Type de GVO, n (% parmi les GVO)</b>		
- Type I avec atteinte du NO droit	3 (23,1%)	3 (15%)
- Type I avec atteinte du NO gauche	0 (0%)	2 (10%)
- Type I bilatéral	3 (23,1%)	1 (5%)
- Type II	3 (23,1%)	6 (30%)
- Type III	4 (30,8%)	8 (40%)
<b>Traitement, n (% parmi les GVO)</b>		
- Pas de traitement	11 (84,6%)	10 (50%)
- Traitement	2 (15,4%)	10 (50%)
<b>Indication, n (% parmi les GVO avec traitement)</b>		
- Indication extra-ophtalmologique	0 (0%)	2 (20%)
- Indication ophtalmologique	2 (100%)	8 (80%)
<b>Age de découverte du GVO,</b>		
médiane (Q1;Q3), mois	28,00 (25,00; 60,00)	28,00 (17,50; 45,50)

## 2 Calcul de la sensibilité et spécificité

Pour calculer la sensibilité et la spécificité des PEV pour dépister les GVO, nous ne nous sommes que sur les données obtenues dans la sous-population 1. Tous avaient au moins bénéficié d'une IRMc après l'âge de 8 ans inclus. La sous-population 3 n'a pas pu être prise en compte étant donné que l'IRMc (le Gold Standard) n'avait pas été réalisée après l'âge de 8 ans.

Parmi cette sous-population de 56 enfants, 13 enfants (23,2%) ont présenté un GVO durant leur suivi.

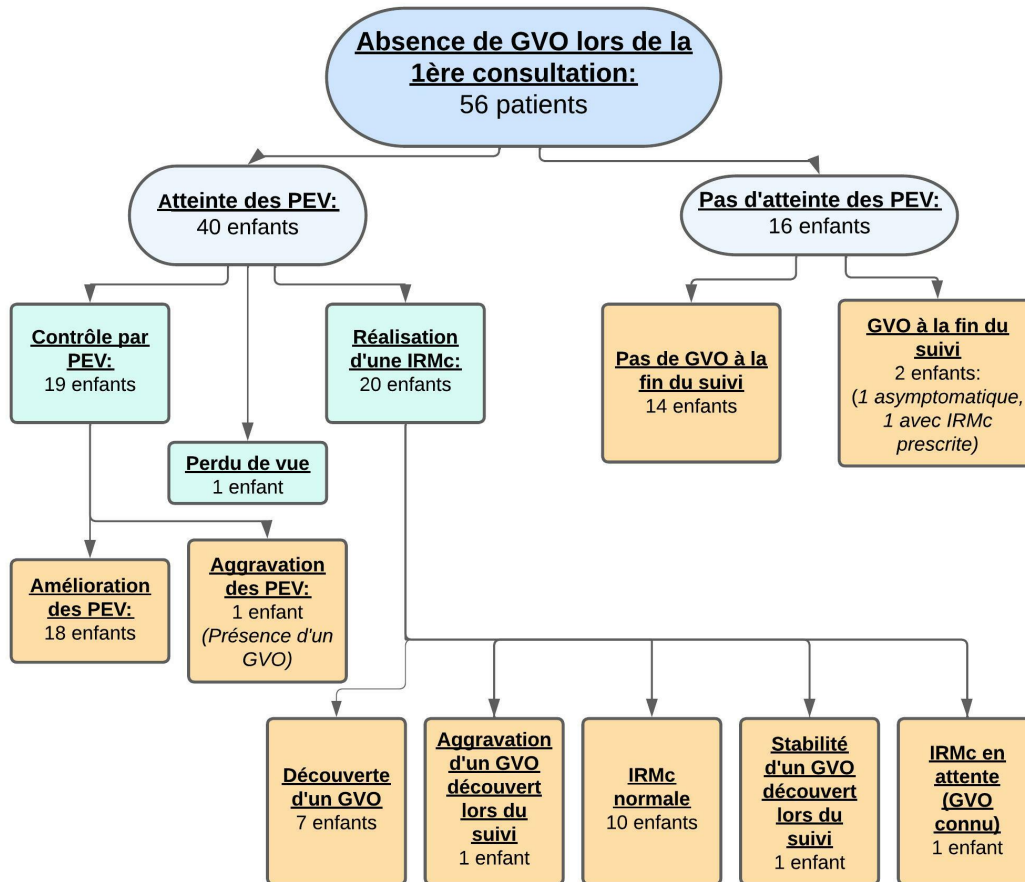
Lors du suivi par les PEV, on avait constaté une atteinte de ceux-ci chez 40 enfants. Chez 34 enfants, ils s'étaient dégradés lors du suivi dont 15 PEV s'étaient altérés sur les 2 yeux le même jour. Chez 6 enfants, les PEV étaient non validés et non matures dès la première consultation sans amélioration dans le suivi.

Chez 20 enfants, la réalisation d'une IRMc avait été préconisée devant la dégradation des PEV permettant de découvrir 7 GVO et une augmentation de taille pour un GVO découvert fortuitement pendant le suivi. 10 IRMc étaient normales et une IRMc montrait une stabilité d'un GVO découvert fortuitement pendant le suivi. Lors de notre recueil de données, une IRMc n'avait pas encore été réalisée.

Les 6 enfants dont les PEV n'étaient pas matures dès la 1<sup>ère</sup> consultation ont tous bénéficié d'une IRMc. Celle-ci a révélé un GVO chez 3 patients parmi les 6.

Chez 20 enfants, un contrôle simple par PEV avait été préconisé dont 18 s'étaient améliorés. Un enfant a été perdu de vue et les PEV n'ont pas été contrôlés.

Tableau 6 : Répartition des résultats des PEV +/- de l'IRMc réalisés



Pour pouvoir calculer les performances diagnostiques des PEV, nous avons utilisé l'IRMc cérébrale faite après l'âge de 8 ans comme gold standard. Le test étudié, les PEV, est considéré comme positif s'il y a eu une dégradation au cours du suivi et négatif si aucune dégradation a été observée. Le paramètre « dégradation des PEV » a été décrit précédemment.

Dans notre étude, la sensibilité des PEV est donc de 84% pour une spécificité de 32%.

A noter qu'un patient n'avait pas présenté de dégradation des PEV malgré la présence d'un GVO. Toutefois, ce patient est resté asymptomatique sur le plan ophtalmologique et n'a reçu aucun traitement.

L'autre patiente classée dans « pas d'atteinte des PEV » alors qu'elle a présenté un GVO lors du suivi est un cas particulier. En effet, lors de sa 1<sup>ère</sup> consultation dans notre service, les PEV étaient asymétriques avec notamment un retard de latence sur les damiers 15' de l'œil gauche. L'examen ophtalmologique mettait en évidence une amblyopie gauche associée à une atrophie optique homolatérale et un aspect d'œdème papillaire controlatérale. Dans ce contexte, une IRMc avait été prescrite et avait mis en évidence un GVO du nerf optique gauche. (cf cas clinique 3) Cependant, d'après notre méthode de classement, ces PEV ne pouvaient pas être considérés comme atteints. (Ils ne remplissent pas le critère : « dégradation des PEV » car il s'agit de l'examen initial, ni le critère « atteinte des PEV initiaux » car il existe une réponse validée sur les flashes et sur les damiers 60')

Tableau 7 : Tableau de contingence évaluant l'évolution des PEV par rapport à l'examen de référence qu'est l'IRMc

	Absence de GVO	Présence de GVO	TOTAL	
Pas d'atteinte des PEV initiaux, ni d'évolution péjorative	14	2	16	VPP = 27.50 [13.6626 ; 41.33]
Atteinte des PEV initiaux ou évolution péjorative	29	11	40	VPN = 87.50 [71.2951 ; 100.00]
<b>TOTAL</b>	43	13	56	
	Sensibilité = 84.61 % [65.00 ; 100.00]	Spécificité = 32.55 % [18.55 ; 46.56]		

Nous nous sommes aussi intéressés plus précisément aux résultats de l'IRMc faite de façon concomitante à la dégradation des PEV. Parmi les 11 patients ayant une GVO et une dégradation des PEV, l'IRMc réalisée au moment de la dégradation des PEV a montré :

- une découverte de GVO dans 6 cas (54,4%),
- un cas particulier chez un patient : une dégradation des PEV lors de 3 consultations différentes associées à la réalisation d'une IRMc à chaque dégradation mettant en évidence la découverte d'un GVO lors de la 1<sup>ère</sup> IRMc et une récurrence sur les 2 IRMc suivantes.
- une récurrence dans un cas (9,1%),
- une régression du GVO dans un cas (9,1%),
- une stabilité dans un cas (9,1%).
- un cas particulier chez un patient : une dégradation des PEV lors de 3 consultations différentes associées à la réalisation d'une IRMc à chaque dégradation mettant en évidence la découverte d'un GVO lors de la 1<sup>ère</sup> IRMc et une récurrence sur les 2 IRMc suivantes.

Les résultats d'une IRMc sont en attente au moment du recueil de nos données.

Il est également utile de préciser que parmi les 7 premiers patients ci-dessus dont un GVO a été découvert lors de ce dépistage, 5 patients n'avaient aucun symptôme associé. Un enfant avait une pâleur papillaire au fond d'œil. L'acuité visuelle du 7<sup>ème</sup> patient était faible pour son âge mais étant donné qu'il présentait une hypoplasie des nerfs optiques, l'acuité était peu fiable.

### **3 Suivi des patients avec GVO**

#### **3.1 Description des patients**

Dans notre étude, 33 patients présentaient un GVO. Parmi ces patients, 13 patients étaient indemnes de GVO avant la 1<sup>ère</sup> consultation ophtalmologique et 20 patients étaient adressés pour bilan ophtalmologique après découverte de GVO suite à la réalisation d'une IRMc.

Dans plus de 50% des cas, on notait une stabilité du GVO. Dans 7 cas, le GVO avait augmenté de taille au cours du suivi dont un cas avait ensuite régressé.

Parmi ces patients, 9 patients n'ont pas présenté de dégradation des PEV. 21 patients ont eu une dégradation des PEV dont 16 sur les deux yeux le même jour. 3 patients étaient non validés et non matures dès la première consultation sans amélioration dans le suivi.

De manière plus précise, 18 PEV s'étaient dégradés lors de la stimulation de l'œil droit. Dans 12 cas, il s'agissait d'une non-validation de ceux-ci. Dans 3 cas, il s'agissait d'une augmentation de la latence. 2 patients avaient présenté une atteinte des 2 critères sur 2 consultations différentes.

Concernant les PEV lors de la stimulation de l'œil gauche, 19 PEV étaient altérés. Dans 14 cas, il s'agissait d'une non-validation de ceux-ci. Dans 2 cas, il s'agissait d'une augmentation de la latence. 2 patients avaient présenté une atteinte des 2 critères sur 2 consultations différentes.

Un cas particulier mettait en évidence une asymétrie des PEV. (cf paragraphe suivant)



**Tableau 8 : Description des caractéristiques de la population ayant un GVO**

<b>Sous-population, n (%)</b>	<b>N = 23</b>
- Sous-population 1	13 (39,4%)
- Sous-population 2	20 (60,6%)
<b>Evolution GVO, n (%)</b>	<b>N = 33</b>
- Pas d'augmentation de volume	18 (54.5%)
- Augmentation de volume	2 (6.1%)
- Régression	7 (21.2%)
- Augmentation de volume puis stabilité	5 (15.2%)
- Augmentation puis régression	1 (3.0%)
<b>Atteinte des PEV, n (%)</b>	<b>N = 33</b>
- Pas de dégradation des PEV	9 (27,3%)
- Dégradation des PEV	5 (15,2%)
- Dégradation sur les 2 yeux le même jour	16 (48,5%)
- PEV « mauvais »	3 (9,1%)
<b>Variables dégradés lors stimulation OD, n (%)</b>	<b>N = 18</b>
- Validation	12 (66.7%)
- Latence	3 (16.7%)
- Les 2 (mais pas sur la même consultation)	2 (11.1%)
- Asymétrie des PEV	1 (5.6%)
<b>Variables dégradés lors stimulation OG</b>	<b>N = 19</b>
- Validation	14 (73.7%)
- Latence	2 (10.5%)
- Les 2 (mais pas sur la même consultation)	2 (10.5%)
- Asymétrie des PEV	1 (5.3%)

## 3.2 Analyses statistiques

Dans cette partie, nous avons été contraints de regrouper certains sous-groupes par manque d'effectif. Pour plus de clarté, j'utilise le terme « atteinte des PEV » dans le cas d'une atteinte des PEV initiaux ou dans le cas d'une dégradation des PEV durant le suivi. Dans le cas contraire, le terme « Pas d'atteinte des PEV » sera employé.

Dans notre étude, il n'y avait pas significativement plus d'atteinte des PEV chez les patients traités. Il n'y avait pas de différence concernant l'atteinte des PEV en fonction du type de GVO.

Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la dégradation des PEV et l'évolution sur l'IRM cérébrale.

Tableau 9 : Comparaison du paramètre « dégradation des PEV » par rapport au type de GVO

		Type A	Type B	Type C	p
		N = 12	N = 9	N = 21	
<b>Dégradation lors stimulation de l'œil droit</b>	Pas d'atteinte des PEV	5	2	4	0,74
	Atteinte des PEV	7	7	8	
<b>Dégradation lors stimulation de l'œil gauche</b>	Pas d'atteinte des PEV	2	5	4	0,74
	Atteinte des PEV	7	12	8	
<b>Dégradation des PEV</b>	Pas d'atteinte des PEV	4	1	3	0,53
	Atteinte des PEV	8	8	9	

**Tableau 10 :** Comparaison du paramètre « dégradation des PEV » en fonction de la prise en charge

		Pas de traitement N = 21	Traitement N = 12	p
<b>Dégradation des PEV lors de la stimulation de l'œil droit et/ou œil gauche</b>	Pas d'atteinte des PEV	7 (33,3%)	1 (8,3%)	0,21
	Atteinte des PEV	14 (66,7%)	11 (91,7%)	

**Tableau 11 :** Comparaison du paramètre « dégradation des PEV » en fonction de l'évolution du GVO

		GVO stable ou en régression N = 25	GVO en augmentation N = 8	p
<b>Dégradation des PEV</b>	Pas d'atteinte des PEV	7 (87,5%)	1 (12,5%)	0,64
	Atteinte des PEV	18 (12,5%)	7 (87,5%)	

Il est aussi pertinent de souligner que chez les 10 patients traités sur indication ophtalmologique, 2 enfants ont été traités sur la dégradation des PEV sans autre atteinte ophtalmologique associé. Dans cette décision, la validation et la latence du signal n'étaient pas les seuls paramètres pris en compte. La morphologie et la maturation du signal sont aussi des éléments clés à prendre en considération.

Tableau 12 : Symptômes ayant amené à traiter les patients

Patient	Symptômes
Patient 2	Atteinte des PEV
Patient 6	Hémianopsie latérale homonyme
Patient 62	BAV + Atteinte des PEV
Patient 73	Oedeme papillaire + Exophtalmie + Atteinte des PEV
Patient 75	Atteinte des PEV
Patient 88	Paleur papillaire + Atteinte des PEV
Patient 93	Atteinte des PEV + Nystagmus
Patient 99	BAV
Patient 111	Amblyopie stagnante + Atteinte des PEV
Patient 115	BAV

## 4 Analyses complémentaires sur l'ensemble de la population

### 4.1 Description de la sous-population 3

Bien que la sous-population 3 ait été exclue pour le calcul de la sensibilité et spécificité à cause de l'absence d'IRMc de référence réalisée après l'âge de 8ans, elle n'en demeure pas moins intéressante à analyser.

En effet, on constate une atteinte des PEV dans 19 cas. Chez ces patients, il a été préconisé de réaliser une IRMc dans 5 cas. Celle-ci s'est révélée normale. Dans les 14 autres cas, les PEV ont été contrôlés avec amélioration lors du contrôle.

**Tableau 13 : Description des caractéristiques de la sous-population 3**

<b>Sous-population 3</b>	<b>N = 41</b>
<b>Atteinte des PEV, n (%)</b>	
- Pas de dégradation des PEV	22 (53,7%)
- Dégradation des PEV	8 (19,5%)
- Dégradation sur les 2 yeux le même jour	11 (26,8%)
- PEV « mauvais »	0 (0%)
<b>Variables dégradés lors stimulation OD, n (%)</b>	
<b>N = 15</b>	
- Validation	11 (73,3%)
- Latence	1 (6,7%)
- Les 2 (mais pas sur la même consultation)	3 (20%)
<b>Variables dégradés lors stimulation OG</b>	
<b>N = 15</b>	
- Validation	13 (86,7%)
- Latence	0 (0%)
- Les 2 (mais pas sur la même consultation)	2 (10,5%)
<b>Contrôle préconisée, n (%)</b>	
<b>N = 19</b>	
- IRMc normale	5 (26,3%)
- Normalisation des PEV	14 (73,7%)

## 4.2 Comparaisons entre les patients avec et sans GVO

A noter qu'il n'existait pas de différence significative concernant l'acuité visuelle à la fin du suivi entre les enfants atteints de GVO et les enfants n'ayant pas de GVO. Cependant, certaines acuités visuelles initialement mesurées par le test du « Bébé Vision » ont du être converties en échelle décimale. Cette analyse est donc à prendre avec précaution.

Tableau 14 : Comparaison du paramètre acuité visuelle finale en fonction de la présence d'un GVO

	Pas de GVO N = 84	GVO N = 33	p
<b>Acuité visuelle OD,</b> Médiane (Q1 ; Q3), échelle décimale	1.00 (0.63 ; 1.00)	0.90 (0.60 ; 1.00)	0.16
<b>Acuité visuelle OG,</b> Médiane (Q1 ; Q3), échelle décimale	1.00 (0.75 ; 1.00)	1.00 (0.70 ; 1.00)	0.57

Les patients atteints de GVO n'ont pas statistiquement présenté plus d'atteinte des PEV que les patients sains. Cependant, on note une plus forte tendance à la dégradation des PEV chez les patients atteints de GVO.

Tableau 15 : Comparaison du paramètre « dégradation des PEV » en fonction de la présence d'un GVO

	Pas de GVO N = 84	GVO N = 33	p
<b>Dégradation des PEV lors de la stimulation de l'œil droit et/ou œil gauche</b>	Pas d'atteinte des PEV	8 (24,2%)	0,061
	Atteinte des PEV	25 (75,8%)	

En cas de dégradation des PEV, il n'a pas été démontré une différence significative entre l'atteinte de la validation du signal et l'atteinte de la latence. Cependant, on note tout de même une plus grande fréquence pour l'atteinte concernant la validation.

**Tableau 16 :** Comparaison du paramètre « variable dégradée» en fonction de la présence d'un GVO

		Pas de GVO N = 84	GVO N = 33	p
<b>Variable dégradée lors de la stimulation de l'OD,</b>  N (%)	Validation	27 (77,1%)	14 (82,4%)	1,0
	Latence	8 (22,9%)	3 (17,6%)	
	Pas de dégradation	49	16	
<b>Variable dégradée lors de la stimulation de l'OG</b>  N (%)	Validation	31 (86,1%)	16 (88,9%)	Non réalisable (effectif trop faible)
	Latence	5 (13,9%)	2 (11,1%)	
	Pas de dégradation	48	15	

Parmi les patients ayant eu une dégradation des PEV unilatérale (soit lors de la stimulation de l'œil, soit lors de la stimulation de l'œil gauche), seuls 4 patients avaient un GVO. 2 GVO étaient de type C, 1 GVO de type B et 1 GVO de type A sur le nerf optique gauche. Le patient ayant un GVO du nerf optique gauche avait eu une dégradation des PEV lors de la stimulation de l'œil gauche. Aucune analyse statistique sur ces données n'a été faite en raison du manque d'effectif.

## **5 Exemples de cas cliniques**

Nous rapportons dans cette partie quelques cas intéressants de notre cohorte illustrant l'apport des PEV.

### **5.1 Cas clinique 1**

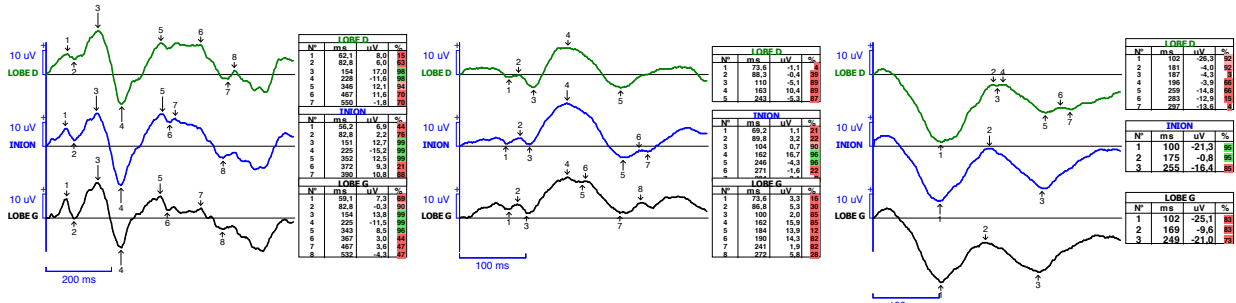
Un nourrisson de 14 mois a été adressé dans notre service pour bilan ophtalmologique devant la suspicion de NF1 due à la présence de tâches-café-au-lait. L'examen ophtalmologique était rassurant. Les PEV par flashes étaient normaux mais les PEV par damiers étaient peu concluants en raison de l'agitation de l'enfant.

Une IRM cérébrale effectuée 9 mois plus tard a mis en évidence un gliome du chiasma. Suite à la découverte de ce gliome, de nouveaux PEV avaient été réalisés, montrant une réponse présente mais immature et retardée (pouvant être considérée comme normale pour l'âge de l'enfant). L'abstention thérapeutique avait été retenue.

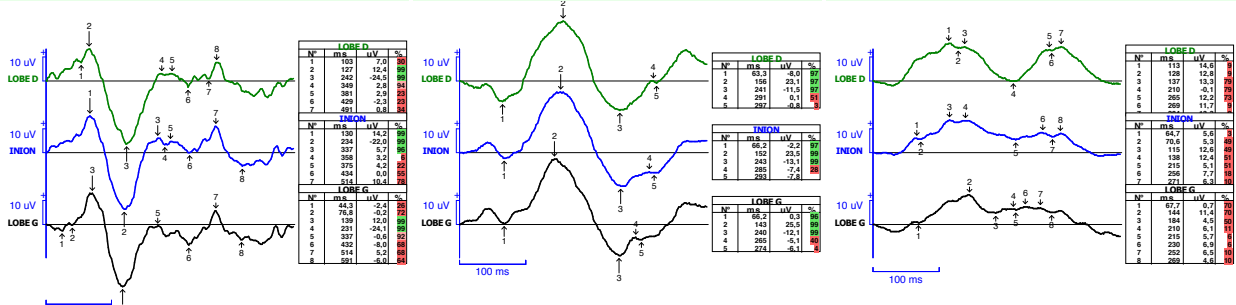


EXAMEN D'ELECTROPHYSIOLOGIE VISUELLE

3VoiesBB 0mn 55s Val= 34 Rej= 0 70-3v-60 1mn 47s Val= 39 Rej= 0 70-3v-15 3mn 21s Val= 40 Rej= 0  
 OD stimulé PLEURE OD stimulé OD stimulé NE FIXE PAS BIEN



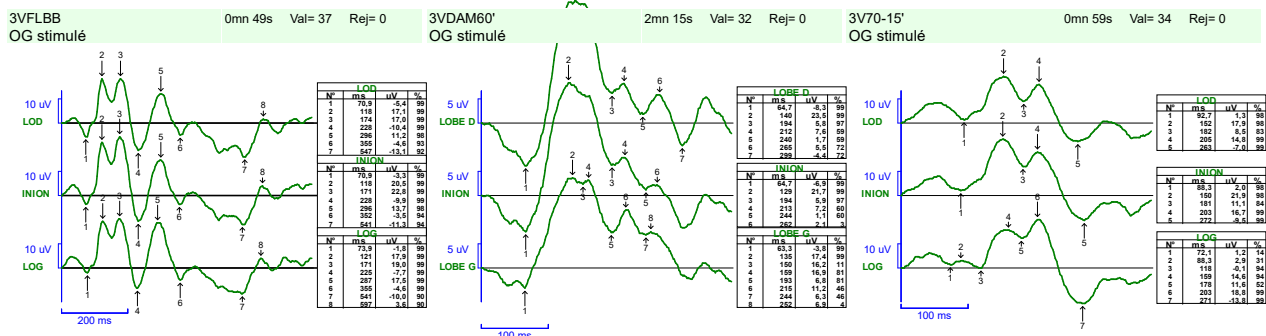
3VoiesBB 1mn 59s Val= 27 Rej= 0 70-3v-60 1mn 30s Val= 24 Rej= 0 70-3v-15 3mn 23s Val= 41 Rej= 0  
 OG stimulé BOUGE LA TETE OG stimulé OG stimulé



**Illustration 38 : PEV flashes, damiers 60' et damiers 15' de l'œil droit et gauche réalisés après la découverte d'un gliome du chiasma**

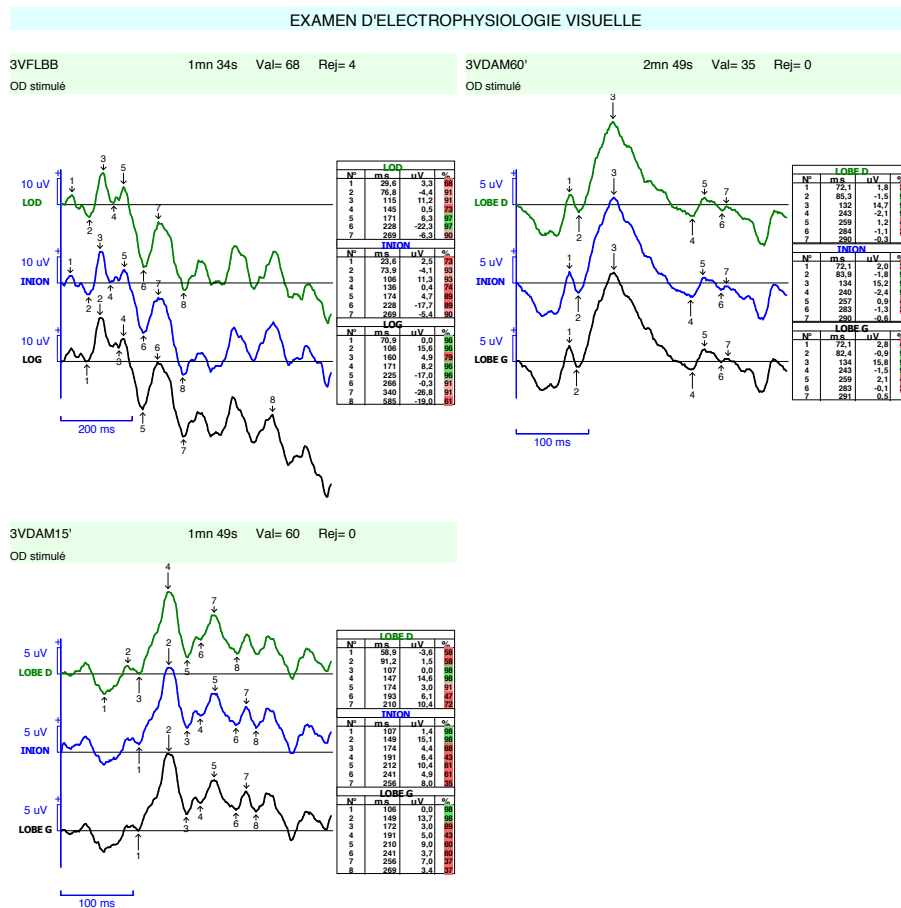
*Le signal des PE par flashes et damiers 60' est validé à plus de 90% mais le pic retardé.  
 Pour les damiers 15', le pic est validé uniquement à droite et est retardé.*

Sur l'IRMc de contrôle fait 2 mois après la 1<sup>ère</sup> IRMc, une progression modérée mais indiscutable du gliome avait été mis en évidence posant alors l'indication de traitement par chimiothérapie. Au cours de cette chimiothérapie, les PEV se sont sensiblement améliorés.



**Illustration 39 : PEV de l'œil droit réalisés après la thérapie (4 ans après le début du suivi)**

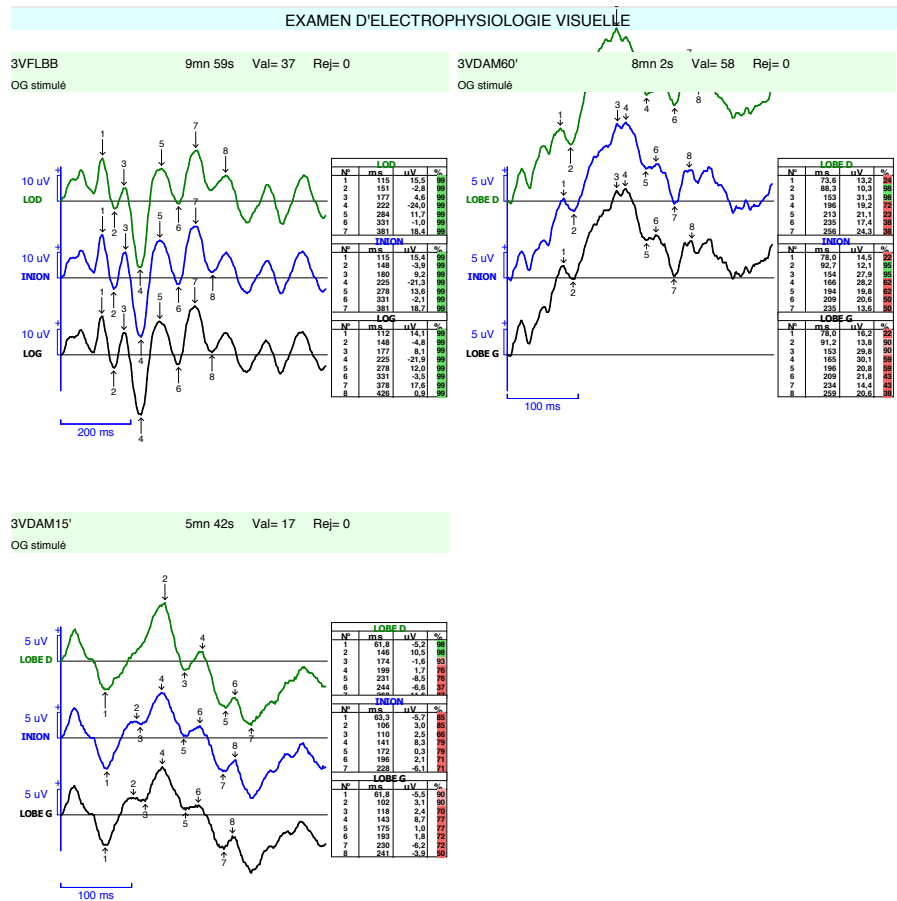
Les pics aux PEV par flash et par damiers 60' sont matures et non retardés. La latence du pic de l'onde P100 aux damiers 15' a diminuée par rapport aux PEV précédents.



**Illustration 40 : PEV de l'œil gauche réalisés après la chimiothérapie (4 ans après le début du suivi).**

Le pic du PEV par flash est mature et non retardé. La latence du pic de l'onde P100 aux damiers 15' a diminuée par rapport aux PEV précédents.

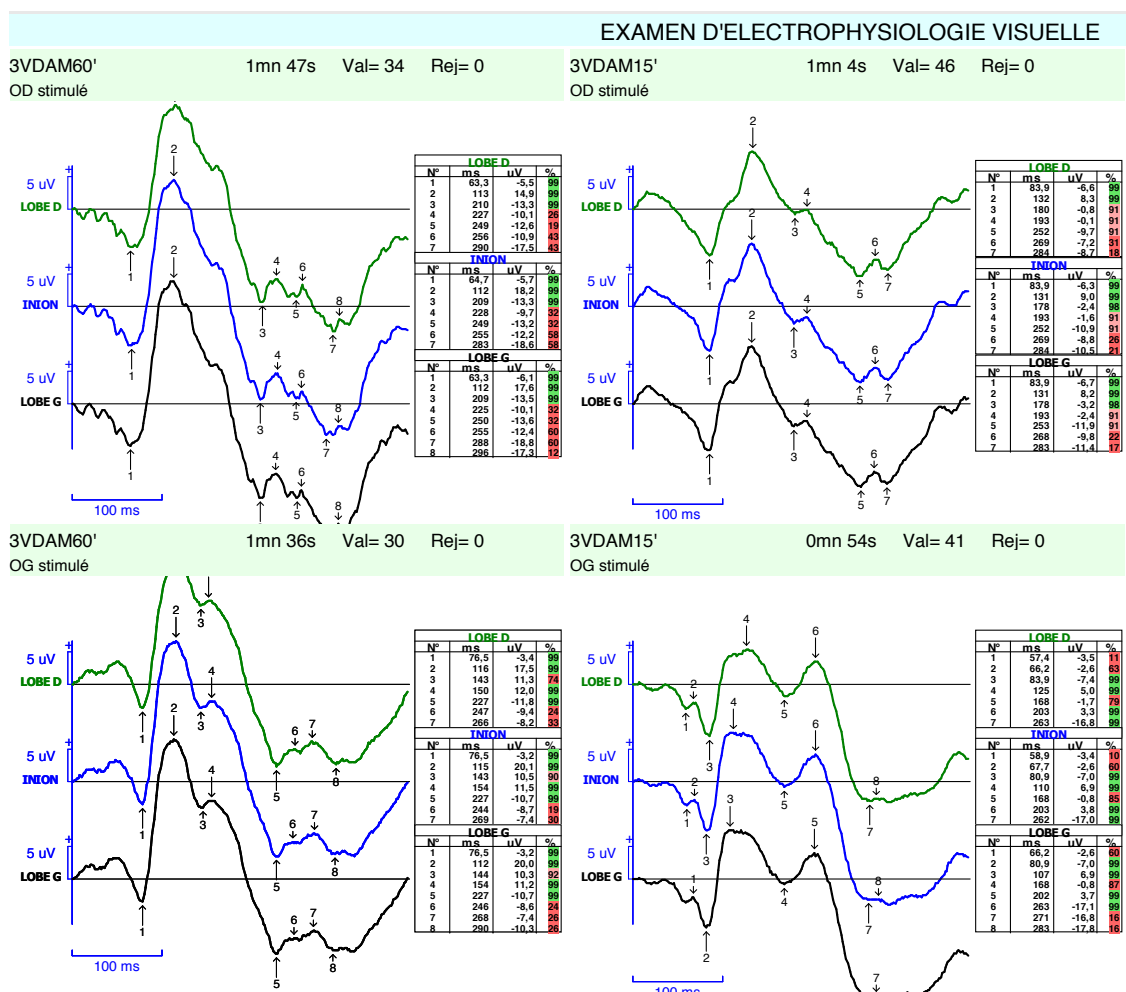
Environ 2 ans après l'arrêt de la chimiothérapie, les PEV se sont dégradés notamment sur l'œil gauche de façon concomitante à une progression constatée sur une IRMc. Une seconde cure de chimiothérapie avait été débutée.



**Illustration 41 : PEV de l'œil gauche ayant amené à la réalisation d'une IRM cérébrale constatant une récive du GVO.**

*Le signal est validé mais retardé aux damiers 60' et n'est pas validé aux damiers 15'*

Après traitement, l'examen ophtalmologique retrouvait une acuité visuelle toujours conservée à 10/10 aux yeux et des PEV bien structurés, validés sans retard de latence. L'IRMc de contrôle après chimiothérapie retrouvait une stabilité de la tumeur.



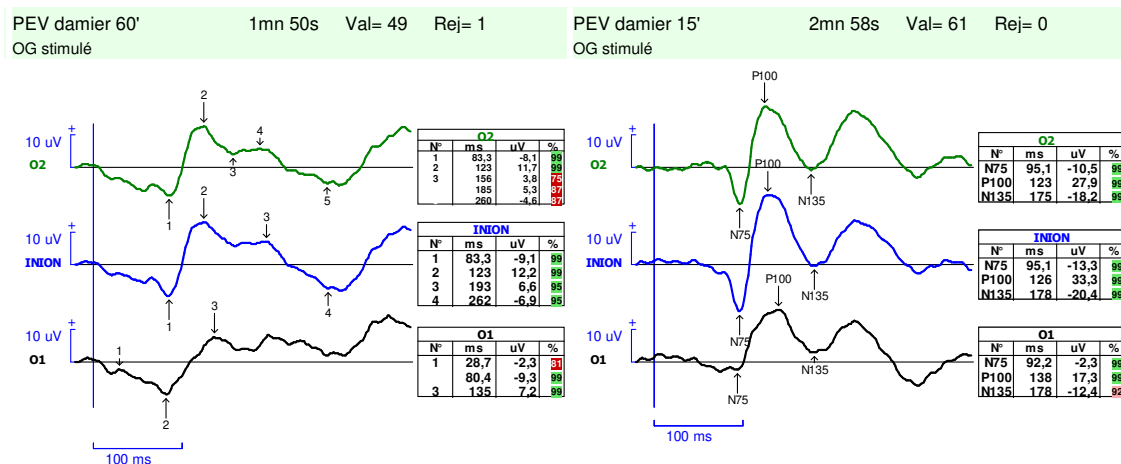
**Illustration 42 : PEV de l'œil droit et gauche réalisés après la 2<sup>ème</sup> cure de chimiothérapie.**

*Le pic de l'onde P100 est bien validé avec une latence normale aux damiers 60' et 15' de chaque œil.*

Ce cas est une belle illustration de l'évolution des PEV en fonction de l'évolution du GVO. On constate qu'à chaque augmentation de taille de la tumeur, les PEV ont tendance à se dégrader alors que l'acuité visuelle est toujours conservée à 10/10. Les PEV sont aussi un bon marqueur de l'efficacité du traitement étant donné qu'ils se normalisent après chimiothérapie.

## 5.2 Cas clinique 2

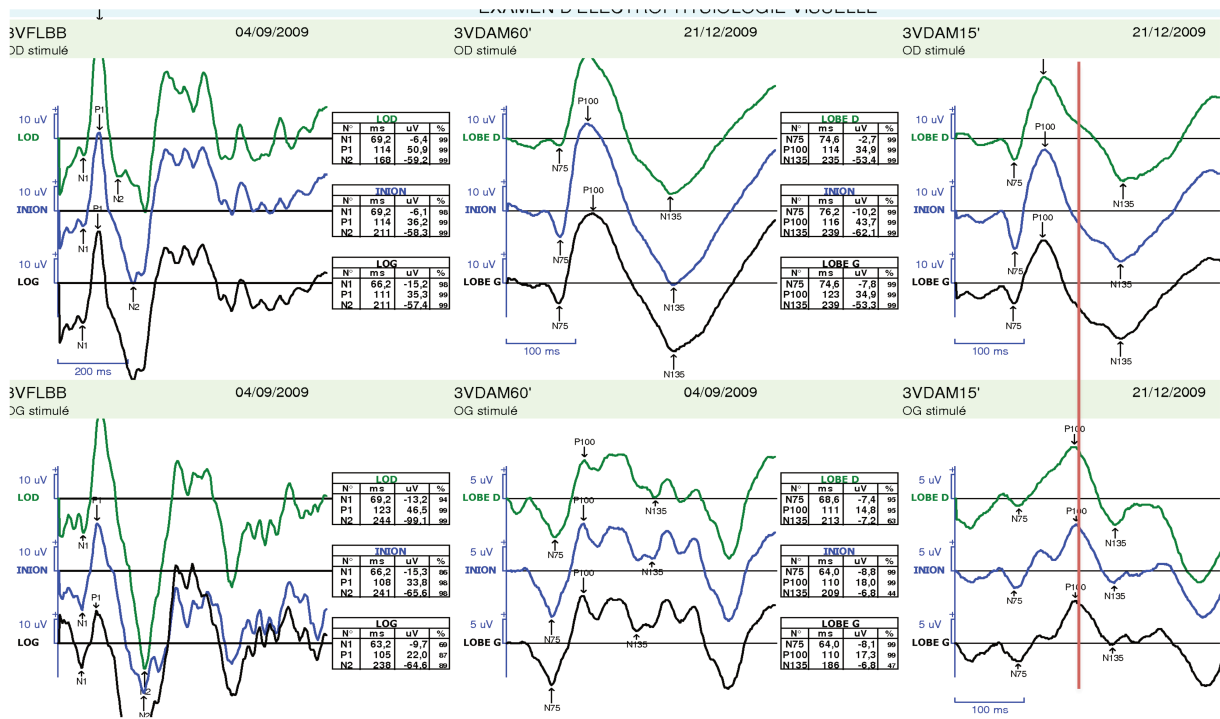
Un GVO de type III (épaississement du chiasma avec atteinte de la partie proximale de la bandelette optique gauche) a été découvert chez un enfant de 3 ans suite à des PEV montrant une asymétrie entre les 2 lobes après stimulation de l'œil gauche.



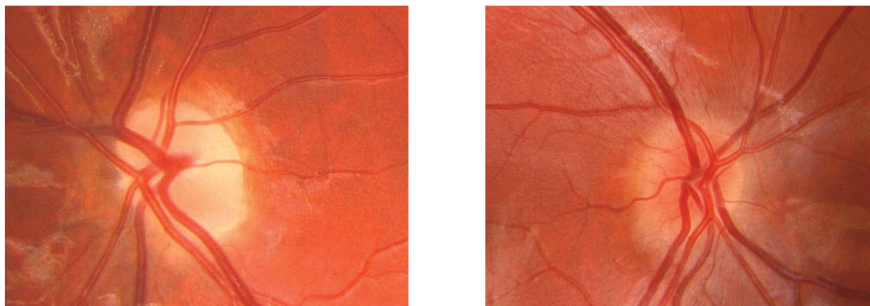
**Illustration 43:** Asymétrie entre les 2 lobes lors de la stimulation de l'œil gauche.

## 5.3 Cas clinique 3

Le 3<sup>ème</sup> cas clinique illustrant cette thèse concerne une enfant de 5 ans. Les parents ont consulté dans notre service pour un strabisme acquis. Lors de cette 1<sup>ère</sup> consultation, l'acuité visuelle était chiffrée à 6/10 à droite et 2/10 à gauche. Le fond d'œil mettait en évidence une atrophie optique de l'œil gauche et un aspect d'œdème papillaire à droite. Les PEV flashes et damiers de l'œil droit était normaux. Par contre, à gauche les damiers 60' étaient mal structurés et les damiers 15' étaient retardés.



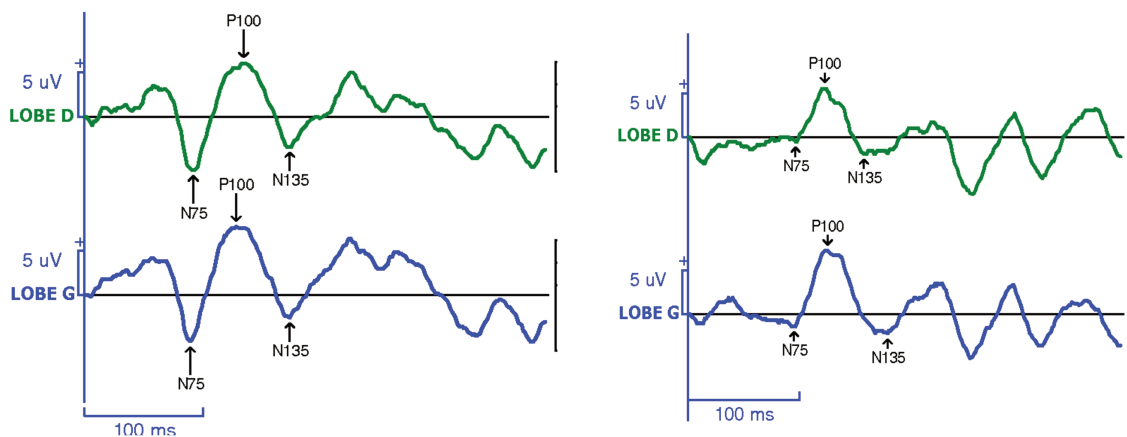
**Illustration 44 : PEV de l'œil droit et gauche lors de la 1<sup>ère</sup> consultation.**



**Illustration 45 : Rétinographies montrant une paleur papillaire à gauche et un aspect d'œdème papillaire à droite**

Après interrogatoire des parents, un antécédent familial de NF1 a été constaté. Dans ce contexte, l'IRMc prescrite avait diagnostiquée un GVO avec épaissement du chiasma et des nerfs optiques prédominant à gauche.

Un traitement avait été préconisé mais celui-ci a été refusé par les parents. L'enfant a donc bénéficié d'une surveillance associée à une rééducation d'amblyopie. Lors des contrôles, l'acuité visuelle s'était normalisée à 10/10 aux 2 yeux. Les PEV se sont aussi normalisés avec une bonne validation et latence sur les damiers 15'. L'IRMc est restée stable au cours du suivi.



**Illustration 46 :**

**A droite : Damiers 15' de l'œil droit après rééducation de l'amblyopie**  
**A gauche : Damiers 15' de l'œil gauche après rééducation de l'amblyopie**

# Discussion

## 1 Principaux résultats

### 1.1 Objectif principal

L'objectif principal de notre étude était d'étudier l'intérêt des PEV pour dépister les GVO chez les enfants atteints de NF1. Nous avons donc comparé l'atteinte de ceux-ci à l'IRMc cérébrale qui représente le Gold Standard.

56 enfants âgés de moins de 9 ans ont été inclus. La sensibilité des PEV est de 84,6% avec une spécificité de 32,5%. La valeur prédictive positive est de 27,5% et la valeur prédictive négative est de 87,5%.

Avec ces résultats, on peut considérer que les PEV sont un bon examen de dépistage du GVO chez les jeunes enfants. En cas d'atteinte des PEV, le médecin a pris la décision soit de réaliser une IRMc en cas de forte présomption diagnostique, soit de simplement réaliser un contrôle par PEV en cas de PEV peu fiables. L'IRMc a donc pour but de confirmer la présence d'un GVO et d'exclure les faux-positifs.

Dans notre étude, 5 GVO ont été découverts suite à la dégradation des PEV alors qu'aucun autre signe ophtalmologique n'était présent.

### 1.2 Objectifs secondaires

L'objectif secondaire était d'étudier l'apport des PEV chez des enfants ayant un GVO connu. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre la dégradation des PEV et le type de GVO, l'évolution du GVO, la présence d'un traitement ou non. Cependant, l'effectif pour ces analyses étant faible, l'absence de corrélation peut s'expliquer par un manque de puissance.



Par ailleurs, il est important de souligner que les PEV ont été pris en compte dans la décision de traiter ou non les patients. En effet, 2 patients ont reçu un traitement uniquement sur l'atteinte des PEV.

De plus, grâce au suivi par les PEV, des cas de récurrences ont été diagnostiqués.

Comme dans l'exemple cité, les PEV peuvent aussi être un marqueur de l'efficacité de la chimiothérapie.

## **2 Discussion des résultats**

### **2.1 Validité interne**

Les caractéristiques de nos patients sont en adéquation avec les données de la littérature. Dans notre étude, 28,2% des enfants présentaient un GVO dont 63,7% étaient de type A ou B. 12 enfants (36,4%) sont devenus symptomatiques et ont reçu un traitement. Les données de la littérature s'accordent à dire que 15 à 25% des enfants atteints de NF1 présentent un GVO, le plus souvent antérieur (75 à 85%). 30 à 50% deviendraient symptomatiques. (13,27,32)

Toutefois dans notre étude, l'âge de découverte des GVO était deux fois moins élevée que dans la littérature (28 mois VS 4,2 ans). (13)

### **2.2 Comparaison avec les données de la littérature sur les PEV et le GVO**

Dans la littérature, peu d'études ont étudié les PEV dans le dépistage du GVO dans le contexte de NF1 ou hors NF1.

La plupart de ces études sont anciennes et se basent sur le scanner comme gold standard. Le scanner étant moins sensible que l'IRMc pour dépister les GVO, ces études sont obsolètes.

**Cohen et Duffner et al.** est la 1<sup>ère</sup> équipe à avoir suggéré que les PEV pouvaient être utilisés pour dépister les GVO. Ils concluent qu'une atteinte des PEV est un signe précoce d'une atteinte de la fonction visuelle due à la présence GVO. Malheureusement leur étude manque de puissance, d'autant plus que les PEV par damiers n'ont pu être enregistrés uniquement chez 2 patients. (70)

**Groswasser et al.** ont confirmé que les PEV étaient atteints en cas de GVO avec une amplitude diminuée et une latence augmentée, avec une atteinte plus précoce sur les damiers que les flashes. (73)

D'après les études de **Jabbari et al** et de **Lund and Skovby**, la sensibilité des PEV comme dépistage du GVO est de 100%. (71,72)

Une récente étude de **Vagge et al** confirme la bonne sensibilité des PEV. Cependant, l'OCT RNFL a une meilleure sensibilité que les PEV. (68)

Notre étude vient en complément de ces études précédentes. Elle confirme la bonne sensibilité des PEV pour dépister le GVO, notamment chez les petits.

Une seule étude est défavorable à l'utilisation des PEV pour dépister le GVO étant donné que sur 25 patients, 6 avaient un élargissement du nerf optique alors que les PEV étaient normaux. Cependant, l'élargissement n'est pas toujours considéré comme un véritable gliome mais plutôt comme un hamartome du nerf optique.

Tableau 17 : Caractéristiques et résultats des principales études concernant les PEV et le GVO dans la littérature

Etude	Nombre de patients	Type d'étude	Test	Population cible	Conclusion
<b>ETUDES EN FAVEUR DE L'UTILISATION DES PEV</b>					
<b>Cohen et Duffner et al, 1983</b>	7	Rétrospective	PEV flashes et damiers 14'	2,5 et 18 ans	Atteinte des PEV = signe précoce de l'atteinte des voies optiques
<b>Jabbari et al, 1985</b>	30	Diagnostique GS : TDM cérébral ou orbitaire	Damiers 30'	- 3 à 56 ans - Asymptomatiques - NF1	Se = 100%
<b>Groswasser et al, 1985</b>	25	Rétrospective GS : TDM	PEV flashes et damiers X	- 2 à 29 ans - Patients avec GVO	Altération des PEV sur l'œil atteint par le GVO
<b>Lund and Skovby, 1991</b>	20	Revue de la littérature GS : TDM	X	- <18 ans - NF1	Se = 100% Sp = 69%
<b>North et al, 1994</b>	30	Rétrospective GS : IRM	Damiers 60'	- <18 ans - 10 patients avec GVO - 20 témoins sains	Se = 90 à 100% Sp = 60%
<b>Trisciuzzi et al, 2001</b>	34	Diagnostique GS : IRM	Haute fréquence (8Hz)	- 3,5 à 18 ans	Se = 83,3%
<b>Wolsey et al, 2006</b>	30	Rétrospective GS : IRM	Damiers 50'	- Enfants - NF1	Se = 93%
<b>Vagge et al, 2021</b>	110	Rétrospective GS : IRM	PEV flashes ou damiers X	- Enfants avec BAV exclu	Se = 69,6% Sp = 63,8%
<b>ETUDES EN DEFAVEUR DE L'UTILISATION DES PEV</b>					
<b>Rossi et al, 1994</b>	25	Diagnostique GS : IRM	Damiers 30'	- 6 à 21 ans - NF1 - Asymptomatiques	Se = 0%
<i>X : Données non précisées dans les études</i>					

### **3 Force et limites de notre étude**

#### **3.1 Principales forces**

La principale force de notre étude est le nombre élevé de patients inclus (117 patients). Il s'agit de la plus grande étude s'intéressant à l'intérêt des PEV dans le dépistage et suivi des GVO. Bien que pour le calcul de la sensibilité et spécificité, nous avons inclus que 56 patients, cela reste supérieur aux autres études. (37,70–76)

Le 2<sup>ème</sup> point fort de cette étude est que la population cible est une population pédiatrique. En effet, chez les enfants plus matures et chez les adultes, il est prouvé que l'OCT RNFL et le champ visuel ont une meilleure sensibilité que les PEV dans le dépistage du GVO. (68) Cependant, ces 2 examens sont difficilement réalisables chez les jeunes, âge délicat où le risque de développer un GVO est maximal. Dans notre étude, l'âge médian de découverte des GVO est de 28 mois alors que l'âge médian pour la réalisation de l'OCT est de 5 ans et pour la réalisation du champ visuel est de 6 ans. Il était donc indispensable d'étudier l'apport des PEV pour le dépistage dans cette population spécifique.

#### **3.2 Limites et biais**

Notre étude étant rétrospective, il s'agit du principal biais. Cependant peu de données étaient manquantes, ce qui limite ce biais. De plus, les PEV ont été relus par l'investigateur principal à posteriori en connaissant le statut du patient vis-à-vis du GVO. Pour limiter le biais de classement, la relecture s'est fait de façon prospective en analysant un par un les PEV avant de les comparer entre eux. L'investigateur a aussi comparé son interprétation à celle faite par le médecin au moment de la réalisation du PEV.

La méthodologie est aussi discutable dans notre étude diagnostique. En effet, notre test étudié est « la dégradation des PEV ». Il est comparé au Gold Standard (l'IRMc) mais ces 2 examens n'ont pas été fait de façon concomitante. Toutefois, on peut admettre que si l'IRMc après l'âge de 8 ans ne dépiste pas de GVO, on peut considérer l'enfant comme indemne.

Un autre point à souligner est que les PEV n'ont pas été fait par le même opérateur. Cependant, ils ont tous été fait dans le service d'explorations de la vision et de neuro-ophtalmologie, service spécialisé dans l'électrophysiologie. Les PEV sont donc conformes au protocole ISCEV, exploitables et reproductibles entre eux. L'analyse des signaux recueillis est également fiable étant donné que les ophtalmologues interprètent régulièrement des PEV de très jeunes enfants dont les spécificités diffèrent de l'adulte.

Par contre, les IRMc n'ont pas été réalisées dans le même centre ni même interprété par le même radiologue pour tous les enfants.

## **4 Perspectives d'avenir**

### **4.1 Les PEV : examen de dépistage des GVO ?**

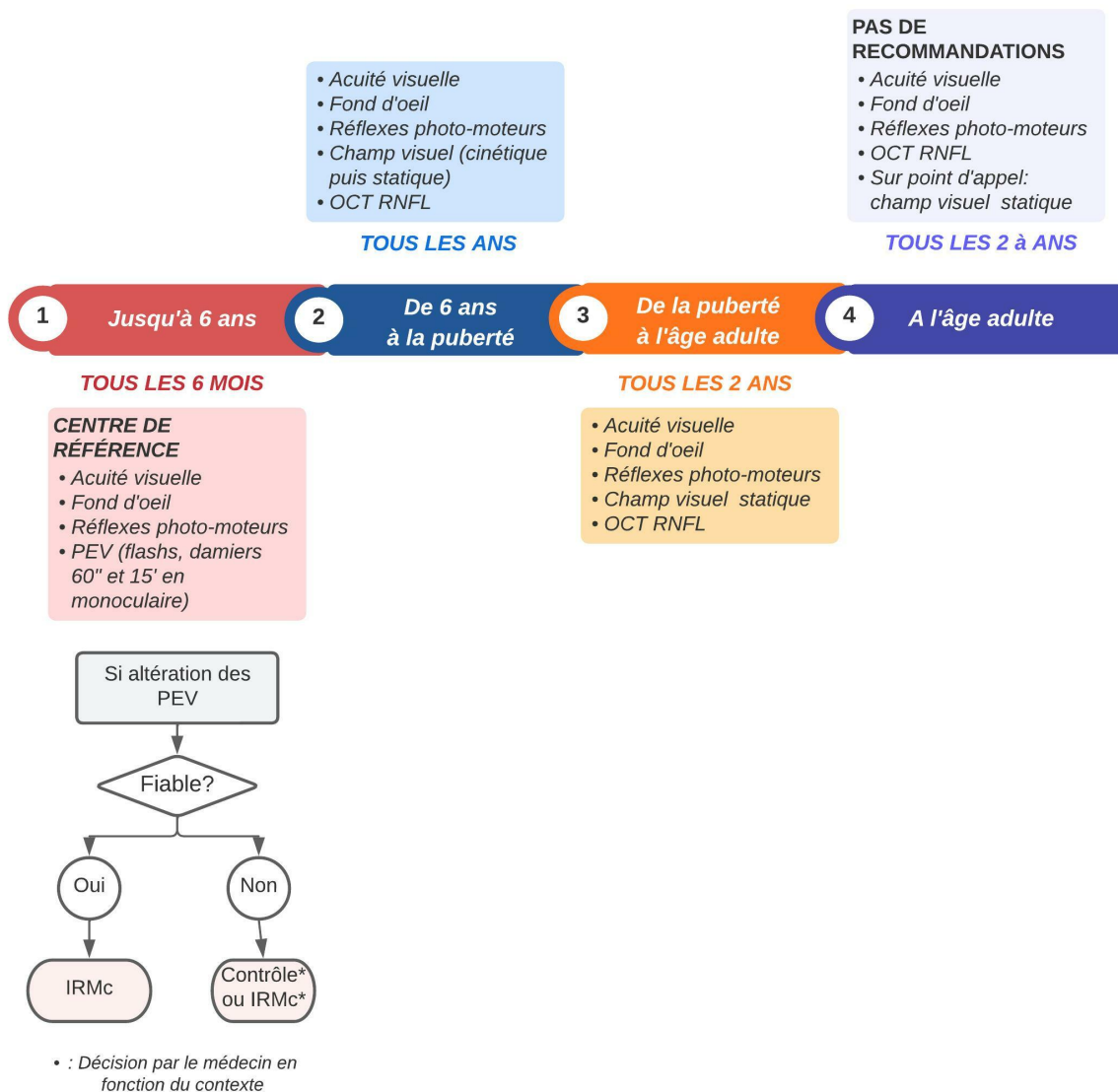
Notre étude vient conforter les études précédentes qui affirmaient que les PEV sont un bon examen de dépistage du GVO. Bien que la spécificité soit peu élevée, la bonne sensibilité et la bonne valeur prédictive négative en font un bon examen de dépistage.

Il est admis que le champ visuel et l'OCT RNFL sont plus sensibles pour dépister les GVO. (68) Dans notre étude, l'âge médian pour la réalisation du 1<sup>er</sup> OCT est de 5 ans et pour la réalisation du 1<sup>er</sup> champ visuel de 6 ans, ce qui coïncide avec

les données de la littérature. (77) Comme l'âge médian de découverte des GVO est inférieur à ces âges, il paraît indispensable de pouvoir se baser sur d'autres examens complémentaires et notamment les PEV.

Suite à notre étude, nous proposons un protocole de suivi pour les enfants atteints de GVO pour dépister au mieux le GVO sans multiplier les IRMc tout en respectant les recommandations du PNDS.

**Tableau 18 : Protocole de suivi proposé**



Si les PEV sont altérés, il revient au médecin de soit poser l'indication d'une IRM cérébrale (en cas de suspicion forte d'atteinte des voies optiques), soit de préconiser un simple contrôle par PEV (en cas de PEV altérés mais artéfactés dus à une mauvaise coopération de l'enfant).

Ce protocole s'adresse plutôt aux centres de référence pour que les PEV soient faits par un personnel formé à la réalisation et à l'interprétation des PEV chez les jeunes enfants. En effet, il est difficile d'interpréter les PEV du jeune enfant et de différencier une dégradation des PEV liée à une atteinte des voies optiques ou liée à une mauvaise coopération de l'enfant. Cette analyse doit être faite par des médecins ayant un œil expert afin que l'IRM soit réalisée de manière pertinente.

Cependant, notre étude étant rétrospective, il serait intéressant de réaliser une nouvelle étude à grande échelle, prospective avec analyse des PEV en aveugle du statut malade ou non. De plus, comme les méthodes de réalisation de PEV s'améliorent et s'adaptent de plus en plus à la population pédiatrique, cet examen sera de plus en plus performant dans cette population.

#### **4.2 Les PEV : examen de suivi des GVO ?**

Notre étude n'a pas prouvé de corrélation entre les PEV et le type de GVO, l'évolution du GVO et la prise en charge. Cependant, cette absence de corrélation peut s'expliquer par un manque de puissance du fait du faible effectif dans ce sous-groupe.

Bien qu'aucune corrélation n'ait été mise en évidence dans notre étude, elle montre tout de même que les résultats de ceux-ci sont un élément de surveillance pour dépister des nouvelles récurrences, prendre une décision thérapeutique et suivre l'efficacité de la chimiothérapie. En effet, au CHRU de Lille, la décision thérapeutique

est prise après concertation pluridisciplinaire comportant au moins un radiologue, un onco-pédiatre et un ophtalmologiste. Comme pour l'utilisation des PEV dans le dépistage du GVO, les PEV peuvent s'intégrer à la prise de décision thérapeutique à condition que ceux-ci soient interprétés de façon fiable par un personnel formé. Au-delà, de s'attacher simplement à la validation et à la latence, il faut aussi regarder la structuration et la maturation des PEV pour obtenir une bonne interprétation.

En effet, bien que l'IRM cérébrale reste le gold standard pour diagnostiquer le GVO, cet examen doit être complété par un examen fonctionnel pour connaître le retentissement sur les voies visuelles. De ce fait, l'utilisation des PEV prend sens étant donné qu'une altération des PEV est signe précoce de souffrance des voies optiques. (70)



**Tableau 19 : Principales avantages et inconvénients des examens pouvant être utilisés pour dépister et suivre le GVO**

	Avantages	Inconvénients
<b>IRM cérébrale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gold Standard</li> <li>- Examen objectif</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anesthésie générale indispensable</li> <li>- Couteux (69,00€ pour l'IRMc + +/-1000€ pour l'HDJ et l'anesthésie)</li> <li>- Ne prédit pas le retentissement sur la fonction visuelle</li> </ul>
<b>PEV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Examen fonctionnel (reflet de la fonction visuelle)</li> <li>- Réalisable en consultation, sans sédation</li> <li>- Réalisable à tout âge</li> <li>- Peu couteux (53,76€ pour les PEV flashes et 64,80€ pour les PEV damiers)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nécessite une bonne coopération</li> <li>- Nécessite un personnel formé pour la réalisation et l'interprétation (spécificités pédiatriques)</li> </ul>
<b>Champ visuel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Examen fonctionnel (reflet de la fonction visuelle)</li> <li>- Réalisable en consultation, rapide</li> <li>- Peu couteux (39,43€)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réalisable qu'à partir de 6-8ans</li> <li>- Nécessite la compréhension du patient</li> </ul>
<b>OCT RNFL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réalisable en consultation, rapide</li> <li>- Peu couteux (56,54€)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réalisable qu'à partir de 6-8ans</li> <li>- Examen structurel</li> <li>- Pas de normes chez l'enfant</li> <li>- Nécessite une bonne fixation (impossible en cas de nystagmus)</li> </ul>

Pour étayer ces données, il serait intéressant de réaliser une étude analysant spécifiquement l'évolution des PEV en fonction de l'évolution du GVO sur l'IRMc. Si une corrélation entre l'atteinte des PEV et l'évolution radiologique des GVO est démontrée, l'utilisation des PEV pour suivre les GVO serait d'autant plus justifiée.

# Conclusion

Les patients atteints de NF1 et notamment les enfants sont une population à risque de développer un gliome des voies optiques. Le programme national de soins révisé en 2021 recommande un dépistage ophtalmologique régulier (tous les 6 mois jusque l'âge de 6 ans). Cependant, hormis une acuité visuelle, un examen des réflexes pupillaires et un fond d'œil, aucun examen complémentaire n'est obligatoire.

Notre étude s'intéresse à l'apport des PEV pour dépister et suivre les GVO dans la population pédiatrique. Bien que cette population soit la plus à risque de développer un GVO, peu d'examens sont fiables ou réalisables à cet âge. Notre étude vient en complément des études précédentes et confirme la bonne sensibilité des PEV (84%). Cet examen pourrait donc être utilisé en pratique courante pour dépister les GVO chez les jeunes enfants.

Pour une prise en charge optimale, nous suggérons que les enfants atteints de NF1 soient suivis dans des centres de référence avec réalisation d'un bilan ophtalmologique complet comprenant des PEV. Bien évidemment, dès que l'OCT et le champ visuel sont réalisables, ceux-ci se substituent aux PEV.

Cette prise en charge pourrait permettre de dépister un maximum de gliome en évitant de réaliser des IRMc coûteuses et requérant une sédation chez les enfants.

# Liste des tableaux

<u>Tableau 1</u> : Méthode de recueil des données pour chaque patient .....	61
<u>Tableau 2</u> : Flowchart .....	64
<u>Tableau 3</u> : Description des caractéristiques de la population globale .....	65
<u>Tableau 4</u> : Répartition des patients concernant le traitement des patients ayant un GVO .....	66
<u>Tableau 5</u> : Description des caractéristiques des enfants ayant un GVO.....	67
<u>Tableau 6</u> : Répartition des résultats des PEV +/- de l'IRMc réalisés .....	69
<u>Tableau 7</u> : Tableau de contingence évaluant les PEV par rapport à l'examen de référence qu'est l'IRMc .....	70
<u>Tableau 8</u> : Description des caractéristiques de la population ayant un GVO.....	73
<u>Tableau 9</u> : Comparaison du paramètre « dégradation des PEV » par rapport au type de GVO .....	74
<u>Tableau 10</u> : Comparaison du paramètre « dégradation des PEV » en fonction de la prise en charge .....	75
<u>Tableau 11</u> : Comparaison du paramètre « dégradation des PEV » en fonction de l'évolution du GVO .....	75
<u>Tableau 12</u> : Symptômes ayant amené à traiter les patients.....	76
<u>Tableau 13</u> : Description des caractéristiques de la sous-population 3.....	77
<u>Tableau 14</u> : Comparaison du paramètre acuité visuelle finale en fonction de la présence d'un GVO .....	78
<u>Tableau 15</u> : Comparaison du paramètre « dégradation des PEV » en fonction de la présence d'un GVO .....	78
<u>Tableau 16</u> : Comparaison du paramètre « variable dégradée» en fonction de la présence d'un GVO .....	79
<u>Tableau 17</u> : Caractéristiques et résultats des principales études concernant les PEV et le GVO dans la littérature.....	91
<u>Tableau 18</u> : Protocole de suivi proposé.....	94
<u>Tableau 19</u> : Principales avantages et inconvénients des examens pouvant être utilisés pour dépister et suivre le GVO.....	97

# Liste des illustrations

<u>Illustration 1</u> : Voie de signalisation de la neurofibromine , d'après (4).....	4
<u>Illustration 2</u> : Tâche café-au-lait , d'après (1).....	11
<u>Illustration 3</u> : Anomalies squelettiques chez un enfant atteint de NF1 : (a) Scoliose dystrophique, (b) Dysplasie osseuse du tibia, d'après (4) .....	12
<u>Illustration 4</u> : IRMc d'enfants présentant des OBNI sur des séquences FLAIR en coupe axiale, d'après (16).....	13
<u>Illustration 5</u> : Neurofibromes cutanés et sous-cutanés, d'après (17).....	14
<u>Illustration 6</u> : Nodules de Lisch, d'après (20).....	17
<u>Illustration 7</u> : Tâches de Yasunari : (a) Photos couleur, (b) Tâches visibles sur clichés en infrarouge, d'après (12).....	17
<u>Illustration 8</u> : Tortuosité en tire-bouchons d'une veine du 2 <sup>ème</sup> ordre, d'après (12) ..	18
<u>Illustration 9</u> : Vue anatomique des voies optiques extra-cérébrales, d'après (29) ...	19
<u>Illustration 10</u> : : IRMc en coupe axiale et séquence T2 montrant le nerf optique (flèche double), le chiasma optique (flèche simple) et le tractus optique (flèche courbe), d'après (29).....	20
<u>Illustration 11</u> : Schéma illustrant la systématisation ainsi que les conséquences de différentes lésions sur le champ visuel, d'après (30).....	21
<u>Illustration 12</u> : Classification de Dodge, d'après (31).....	22
<u>Illustration 13</u> : Exophtalmie révélant un GVO .....	23
<u>Illustration 14</u> : Gliome du nerf optique droit visible sur une IRMc en séquence T2 et coupe axiale, d'après (29).....	24
<u>Illustration 15</u> : Gliome des voies optiques de type II visible sur une IRMc en séquence T1 et coupe sagittale à gauche et en séquence T2 et coupe axiale à droite, d'après (29) .....	24
<u>Illustration 16</u> : Gliome des voies optiques avec atteinte du chiasma et extension en inférieur vers le 3 <sup>ème</sup> ventricule visible sur une IRMc en séquence T1 et coupe sagittale à gauche et en séquence T2 et coupe axiale à droite, d'après (29).....	25
<u>Illustration 17</u> : Neurofibrome plexiforme de la paupière supérieure gauche recouvrant une partie de la pupille.....	28

<u>Illustration 18</u> : Dysplasie du sphénoïde chez un enfant suivi pour un glaucome congénital associé à une neurofibromatose .....	29
<u>Illustration 19</u> : Schéma et photographie illustrant la réalisation d'un PEV.....	31
<u>Illustration 20</u> : Secteurs maculaires stimulés en fonction du type de damiers, d'après (58).....	33
<u>Illustration 21</u> : PEV transitoire obtenu après stimulation à basse fréquence (2Hz), d'après (58).....	34
<u>Illustration 22</u> : PEV stationnaire obtenu après stimulation à haute fréquence (8Hz), d'après (62).....	34
<u>Illustration 23</u> : Séquence vue par le patient si PEV par renversement de damiers, d'après (58).....	35
<u>Illustration 24</u> : Séquence vue par le patient si PEV par apparition-disparition de damiers, d'après (58).....	35
<u>Illustration 25</u> : Différentes types d'électrodes, d'après (61) .....	36
<u>Illustration 26</u> : Adultes équipés avec des cupules ou des électrodes-aiguilles. Remerciements au service des EVNO pour les illustrations.....	37
<u>Illustration 27</u> : Disposition des électrodes, d'après (60) .....	38
<u>Illustration 28</u> : Schéma expliquant la stimulation monoculaire et binoculaire,d'après (58).....	39
<u>Illustration 29</u> : Nouveaux écrans avec les différentes tailles de damiers (60',30',15',7') .....	40
<u>Illustration 30</u> : Ancien écran utilisé .....	40
<u>Illustration 31</u> : Réponse obtenue après stimulation par flashes, d'après (60) .....	41
<u>Illustration 32</u> : Réponse obtenue après stimulation par renversement de damiers, d'après (60).....	42
<u>Illustration 33</u> : Enfants équipés pour la réalisation de PEV .....	44
<u>Illustration 34</u> : Réalisation d'un PEV par apparition-disparition de damiers 60' chez un nourrisson entrecoupé d'un dessin animé pour obtenir la meilleure attention possible .....	45
<u>Illustration 35</u> : Evolution de la morphologie des PEV flashes avec l'âge, d'après (58) .....	46
<u>Illustration 36</u> : Evolution de la morphologie des PEV par damiers, d'après (61).....	47

<u>Illustration 37</u> : OCT RNFL réalisé chez un enfant de 6 ans relevant une perte en fibres. L'âge a été modifié sur le logiciel afin d'obtenir les normes de l'adulte.....	52
<u>Illustration 38</u> : PEV flashes, damiers 60' et damiers 15' de l'œil droit et gauche réalisés après la découverte d'un gliome du chiasma .....	81
<u>Illustration 39</u> : PEV de l'œil droit réalisés après la thérapie (4 ans après le début du suivi).....	82
<u>Illustration 40</u> : PEV de l'œil gauche réalisés après la chimiothérapie (4 ans après le début du suivi).....	82
<u>Illustration 41</u> : PEV de l'œil gauche ayant amené à la réalisation d'une IRM cérébrale constatant une récurrence du GVO.....	83
<u>Illustration 42</u> : PEV de l'œil droit et gauche réalisés après la 2 <sup>ème</sup> cure de chimiothérapie.....	84
<u>Illustration 43</u> : Asymétrie entre les 2 lobes lors de la stimulation de l'œil gauche.....	85
<u>Illustration 44</u> : PEV de l'œil droit et gauche lors de la 1 <sup>ère</sup> consultation.....	86
<u>Illustration 45</u> : Rétinographies montrant une paleur papillaire à gauche et un aspect d'œdème papillaire à droite.....	86
<u>Illustration 46</u> : A droite : Damiers 15' de l'œil droit après rééducation de l'amblyopie	
A gauche : Damiers 15' de l'œil gauche après rééducation de l'amblyopie .....	87

# Références

1. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol.* août 2014;13(8):834-43.
2. Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet.* févr 2010;152A(2):327-32.
3. Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, Suominen S, Vahtera J, Vahlberg T, et al. Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. *J Invest Dermatol.* mars 2015;135(3):904-6.
4. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primer.* 23 févr 2017;3:17004.
5. Masocco M, Kodra Y, Vichi M, Conti S, Kanieff M, Pace M, et al. Mortality associated with neurofibromatosis type 1: a study based on Italian death certificates (1995-2006). *Orphanet J Rare Dis.* 25 mars 2011;6:11.
6. Messiaen LM, Callens T, Mortier G, Beysen D, Vandenbroucke I, Van Roy N, et al. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat.* 2000;15(6):541-55.
7. Daston MM, Scrabble H, Nordlund M, Sturbaum AK, Nissen LM, Ratner N. The protein product of the neurofibromatosis type 1 gene is expressed at highest abundance in neurons, Schwann cells, and oligodendrocytes. *Neuron.* mars 1992;8(3):415-28.
8. Yap YS, McPherson JR, Ong CK, Rozen SG, Teh BT, Lee ASG, et al. The NF1 gene revisited - from bench to bedside. *Oncotarget.* 15 août 2014;5(15):5873-92.
9. Feldman DS, Jordan C, Fonseca L. Orthopaedic manifestations of neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Orthop Surg.* juin 2010;18(6):346-57.
10. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* févr 2007;44(2):81-8.
11. Centre de référence labellisé neurofibromatose. Plan National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Neurofibromatose 1, p19-36. 2021.
12. Denis D, Bui Quoc E, Aziz-Alessi A. *Ophtalmologie pédiatrie.* 2017 p. 652-6.
13. Hersh JH, American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. *Health*

supervision for children with neurofibromatosis. *Pediatrics*. mars 2008;121(3):633-42.

14. Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*. 11 oct 2005;65(7):1037-44.

15. Lidzba K, Granström S, Lindenau J, Mautner VF. The adverse influence of attention-deficit disorder with or without hyperactivity on cognition in neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*. oct 2012;54(10):892-7.

16. Routier L. Caractéristiques cliniques, paracliniques, et prise en charge multidisciplinaire des enfants atteints de neurofibromatose de type 1 suivis au CHU d'Amiens-Picardie. Amiens; 2016.

17. Site NF1 [Internet]. Disponible sur: <https://www.neurofibromatose.fr>

18. Nguyen R, Kluwe L, Fuensterer C, Kentsch M, Friedrich RE, Mautner VF. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits. *J Pediatr*. oct 2011;159(4):652-655.e2.

19. Oderich GS, Sullivan TM, Bower TC, Gloviczki P, Miller DV, Babovic-Vuksanovic D, et al. Vascular abnormalities in patients with neurofibromatosis syndrome type I: clinical spectrum, management, and results. *J Vasc Surg*. sept 2007;46(3):475-84.

20. Abaloun Y, Ajhoun Y. [Lisch nodule in neurofibromatosis type 1]. *Pan Afr Med J*. 2017;27:218.

21. Abdolrahimzadeh B, Piraino DC, Albanese G, Cruciani F, Rahimi S. Neurofibromatosis: an update of ophthalmic characteristics and applications of optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:851-60.

22. Viola F, Villani E, Natacci F, Selicorni A, Melloni G, Vezzola D, et al. Choroidal abnormalities detected by near-infrared reflectance imaging as a new diagnostic criterion for neurofibromatosis 1. *Ophthalmology*. févr 2012;119(2):369-75.

23. Yasunari T, Shiraki K, Hattori H, Miki T. Frequency of choroidal abnormalities in neurofibromatosis type 1. *Lancet*. 16 sept 2000;356(9234):988-92.

24. Muci-Mendoza R, Ramella M, Fuenmayor-Rivera D. Corkscrew retinal vessels in neurofibromatosis type 1: report of 12 cases. *Br J Ophthalmol*. mars 2002;86(3):282-4.

25. Prada CE, Hufnagel RB, Hummel TR, Lovell AM, Hopkin RJ, Saal HM, et al. The Use of Magnetic Resonance Imaging Screening for Optic Pathway Gliomas in Children with Neurofibromatosis Type 1. *J Pediatr*. oct 2015;167(4):851-856.e1.

26. Listernick R, Charrow J, Greenwald M, Mets M. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *J Pediatr*. juill 1994;125(1):63-6.



27. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol.* mars 2007;61(3):189-98.
28. Listernick R, Ferner RE, Piersall L, Sharif S, Gutmann DH, Charrow J. Late-onset optic pathway tumors in children with neurofibromatosis 1. *Neurology.* 23 nov 2004;63(10):1944-6.
29. Marsault P. Performance diagnostique d'un examen IRM sans injection de produit de contraste dans le suivi évolutif ds gliomes des voies optiques chez l'enfant. [Bordeaux]; 2019.
30. Collège de neurologie [Internet]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio6/site/html/1\\_13.html](http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio6/site/html/1_13.html)
31. Taylor T, Jaspan T, Milano G, Gregson R, Parker T, Ritzmann T, et al. Radiological classification of optic pathway gliomas: experience of a modified functional classification system. *Br J Radiol.* oct 2008;81(970):761-6.
32. Morgan E. Freret and David H. Gutmann\*. Understanding Vision Loss from Optic Pathway Glioma in Neurofibromatosis Type 1.
33. Schindera C, Wingeier K, Goeggel Simonetti B, Diepold M, Nauer CB, Fleischhauer J, et al. Macrocephaly in neurofibromatosis type 1: a sign post for optic pathway gliomas? *Childs Nerv Syst ChNS.* déc 2011;27(12):2107-11.
34. Liu GT. Optic gliomas of the anterior visual pathway. *Curr Opin Ophthalmol.* oct 2006;17(5):427-31.
35. Albers AC, Gutmann DH. Gliomas in patients with neurofibromatosis type 1. *Expert Rev Neurother.* avr 2009;9(4):535-9.
36. Leonard JR, Perry A, Rubin JB, King AA, Chicoine MR, Gutmann DH. The role of surgical biopsy in the diagnosis of glioma in individuals with neurofibromatosis-1. *Neurology.* 24 oct 2006;67(8):1509-12.
37. North K, Cochineas C, Tang E, Fagan E. Optic gliomas in neurofibromatosis type 1: Role of visual evoked potentials. *Pediatr Neurol.* mars 1994;10(2):117-23.
38. Fisher MJ, Loguidice M, Gutmann DH, Listernick R, Ferner RE, Ullrich NJ, et al. Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma following chemotherapy: a multicenter retrospective analysis. *Neuro-Oncol.* juin 2012;14(6):790-7.
39. Diggs-Andrews KA, Brown JA, Gianino SM, Rubin JB, Wozniak DF, Gutmann DH. Sex Is a major determinant of neuronal dysfunction in neurofibromatosis type 1. *Ann Neurol.* févr 2014;75(2):309-16.
40. Opocher E, Kremer LCM, Da Dalt L, van de Wetering MD, Viscardi E, Caron

HN, et al. Prognostic factors for progression of childhood optic pathway glioma: a systematic review. *Eur J Cancer*. août 2006;42(12):1807-16.

41. King A, Listernick R, Charrow J, Piersall L, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1: the effect of presenting symptoms on outcome. *Am J Med Genet*. 1 oct 2003;122A(2):95-9.

42. Guillamo JS, Créange A, Kalifa C, Grill J, Rodriguez D, Doz F, et al. Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1): a retrospective study of 104 patients. *Brain J Neurol*. janv 2003;126(Pt 1):152-60.

43. Tow SL, Chandela S, Miller NR, Avellino AM. Long-term outcome in children with gliomas of the anterior visual pathway. *Pediatr Neurol*. avr 2003;28(4):262-70.

44. Kelly JP, Leary S, Khanna P, Weiss AH. Longitudinal measures of visual function, tumor volume, and prediction of visual outcomes after treatment of optic pathway gliomas. *Ophthalmology*. juin 2012;119(6):1231-7.

45. Kalin-Hajdu E, Décarie JC, Marzouki M, Carret AS, Ospina LH. Visual acuity of children treated with chemotherapy for optic pathway gliomas. *Pediatr Blood Cancer*. févr 2014;61(2):223-7.

46. Moreno L, Bautista F, Ashley S, Duncan C, Zacharoulis S. Does chemotherapy affect the visual outcome in children with optic pathway glioma? A systematic review of the evidence. *Eur J Cancer*. août 2010;46(12):2253-9.

47. Shuper A, Horev G, Kornreich L, Michowiz S, Weitz R, Zaizov R, et al. Visual pathway glioma: an erratic tumour with therapeutic dilemmas. *Arch Dis Child*. mars 1997;76(3):259-63.

48. Packer RJ, Lange B, Ater J, Nicholson HS, Allen J, Walker R, et al. Carboplatin and vincristine for recurrent and newly diagnosed low-grade gliomas of childhood. *J Clin Oncol*. mai 1993;11(5):850-6.

49. Silva MM, Goldman S, Keating G, Marymont MA, Kalapurakal J, Tomita T. Optic pathway hypothalamic gliomas in children under three years of age: the role of chemotherapy. *Pediatr Neurosurg*. sept 2000;33(3):151-8.

50. de Blank PMK, Berman JI, Fisher MJ. Systemic Chemotherapy and White Matter Integrity in Tracts Associated with Cognition Among Children With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatr Blood Cancer*. mai 2016;63(5):818-24.

51. Kaul A, Toonen JA, Cimino PJ, Gianino SM, Gutmann DH. Akt- or MEK-mediated mTOR inhibition suppresses Nf1 optic glioma growth. *Neuro-Oncol*. juin 2015;17(6):843-53.

52. Hegedus B, Banerjee D, Yeh TH, Rothermich S, Perry A, Rubin JB, et al. Preclinical cancer therapy in a mouse model of neurofibromatosis-1 optic glioma. *Cancer Res*. 1 mars 2008;68(5):1520-8.

53. Plan National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Neurofibromatose 1, p45-47. 2021.
54. Imes RK, Hoyt WF. Childhood chiasmal gliomas: update on the fate of patients in the 1969 San Francisco Study. *Br J Ophthalmol.* mars 1986;70(3):179-82.
55. Sharif S, Ferner R, Birch JM, Gillespie JE, Gattamaneni HR, Baser ME, et al. Second primary tumors in neurofibromatosis 1 patients treated for optic glioma: substantial risks after radiotherapy. *J Clin Oncol.* 1 juin 2006;24(16):2570-5.
56. Denis D, Bui Quoc E, Aziz-Alessi A. *Ophthalmologie pédiatrie.* 2017 p. 306-7.
57. Morales J, Chaudhry IA, Bosley TM. Glaucoma and globe enlargement associated with neurofibromatosis type 1. *Ophthalmology.* sept 2009;116(9):1725-30.
58. Rigaudière F. Les potentiels évoqués visuels corticaux (PEV). In: *Oeil et physiologie de la vision* [Internet]. Disponible sur: <http://odel.irevues.inist.fr/oeiletpysiologiedelavision/index.php?id=120>
59. Vignal-Clermont C. Examen clinique neuro-ophtalmologique. In: *Neuro-ophtalmologie.* Elsevier; p. 22-5.
60. Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, Mizota A, et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update). *Doc Ophthalmol.* août 2016;133(1):1-9.
61. Defoort-Dhellemmes S, Meunier I. Du signe clinique au diagnostic - Imagerie et exploration de la vision. 2012 p. 57-83.
62. Charlier J, Bocquet X, Zalonghi X, Dhellemmes S. Analyse en temps réel des potentiels évoqués stationnaires. *Rev Otoneuroophthalmol.* 1990;(8):18-21.
64. Iannaccone A, McCluney RA, Brewer VR, Spiegel PH, Taylor JS, Kerr NC, et al. Visual evoked potentials in children with neurofibromatosis type 1. *Doc Ophthalmol.* juill 2002;105(1):63-81.
66. Caen S, Cassiman C, Legius E, Casteels I. Comparative study of the ophthalmological examinations in neurofibromatosis type 1. Proposal for a new screening algorithm. *Eur J Paediatr Neurol.* juill 2015;19(4):415-22.
67. Sigorini M, Zuccoli G, Ferrozzi F, Bacchini E, Street ME, Piazza P, et al. Magnetic resonance findings and ophthalmologic abnormalities are correlated in patients with neurofibromatosis type 1 (NF1). *Am J Med Genet.* 14 août 2000;93(4):269-72.
68. Vagge A, Camicione P, Pellegrini M, Gatti G, Capris P, Severino M, et al. Role of visual evoked potentials and optical coherence tomography in the screening for optic pathway gliomas in patients with neurofibromatosis type I. *Eur J Ophthalmol.* mars 2021;31(2):698-703.

69. Gu S, Glaug N, Cnaan A, Packer RJ, Avery RA. Ganglion cell layer-inner plexiform layer thickness and vision loss in young children with optic pathway gliomas. *Invest Ophthalmol.* 10 mars 2014;55(3):1402-8.
70. Cohen ME, Duffner PK. Visual-evoked responses in children with optic gliomas, with and without neurofibromatosis. *Childs Brain.* 1983;10(2):99-111.
71. Jabbari B, Maitland CG, Morris LM, Morales J, Gunderson CH. The value of visual evoked potential as a screening test in neurofibromatosis. *Arch Neurol.* nov 1985;42(11):1072-4.
72. Lund AM, Skovby F. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Eur J Pediatr.* oct 1991;150(12):835-8.
73. Groswasser Z, Kriss A, Halliday AM, McDonald WI. Pattern- and flash-evoked potentials in the assessment and management of optic nerve gliomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* nov 1985;48(11):1125-34.
74. Falsini B, Ziccardi L, Lazzareschi I, Ruggiero A, Placentino L, Dickmann A, et al. Longitudinal assessment of childhood optic gliomas: relationship between flicker visual evoked potentials and magnetic resonance imaging findings. *J Neurooncol.* mai 2008;88(1):87-96.
75. Ng YT, North KN. Visual-evoked potentials in the assessment of optic gliomas. *Pediatr Neurol.* janv 2001;24(1):44-8.
76. Rossi LN, Pastorino G, Scotti G, Gazocchi M, Maninetti MM, Zanolini C, et al. Early diagnosis of optic glioma in children with neurofibromatosis type 1. *Childs Nerv Syst ChNS.* sept 1994;10(7):426-9.
77. Denis, Bui Quoc E, Aziz-Alessi A. *Ophtalmologie pédiatrie.* 2017 p. 46-85.

**AUTEUR : Nom :** PHILIPPE

**Prénom :** Agathe

**Date de Soutenance :** 28/10/2022

**Titre de la Thèse :** Intérêt des potentiels évoqués visuels pour dépister et suivre le gliome des voies optiques chez les enfants atteints de neurofibromatose de type 1.

**Thèse - Médecine - Lille 2022**

**Cadre de classement:** Ophtalmologie

**DES:** Ophtalmologie

**Mots-clés:** Neurofibromatose de type 1, Gliome des voies optiques, Potentiels visuels évoqués

### **Résumé :**

**Contexte :** Les patients atteints de neurofibromatose de type 1 (NF1) ont un risque accru de développer un gliome des voies optiques (GVO). Le GVO se développe le plus souvent avant l'âge de 6 ans et peut entraîner une dégradation définitive de la fonction visuelle. Le programme national de soins recommande un examen de dépistage régulier mais sans préciser les examens à réaliser. Le champ visuel et l'OCT RNFL sont des examens sensibles pour ce dépistage mais ne sont pas réalisables chez le jeune enfant. Peu d'études se sont intéressées à l'intérêt des potentiels visuels évoqués (PEV) dans le dépistage et le suivi du GVO. L'objectif principal de notre étude est d'évaluer le pouvoir diagnostique des PEV. L'objectif secondaire est d'étudier l'apport des PEV pour le suivi de ces patients.

**Matériel et Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective menée au CHU de Lille entre 2000 et 2022. Elle inclut 117 enfants atteints de NF1 âgés de moins de 8 ans révolus chez qui au moins 3 PEV ont été réalisés. Nous avons recueilli les caractéristiques des PEV flashes, damiers 60' et 15' pour chaque consultation. Nous avons ensuite analysé si les PEV s'étaient dégradés au cours du suivi. Nous avons aussi recueilli le statut vis-à-vis du GVO, le délai de suivi et le nombre de consultations de chaque patient.

**Résultats :** Dans notre étude, la sensibilité des PEV est de 84% et la spécificité de 32%. Le Gold standard était l'IRM cérébrale faite après l'âge de 8 ans et le test étudié était la dégradation des PEV durant le suivi. Grâce à ce dépistage 7 GVO ont été diagnostiqués. Parmi ces patients, 5 présentaient uniquement une altération des PEV. Concernant l'intérêt des PEV pour le suivi, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre la dégradation des PEV et le type de GVO, l'évolution du GVO, la présence d'un traitement ou non. Cependant, notre étude a montré que les résultats des PEV étaient pris en compte dans la décision thérapeutique. De plus, le suivi par PEV a permis de mettre en évidence des récidives.

**Conclusion :** Notre étude montre que les PEV sont un bon examen de dépistage chez les jeunes enfants. Etant un examen indolore, réalisable en consultation sans sédation, ils pourraient s'intégrer dans un protocole pour dépister au mieux les GVO. Etant donné que l'atteinte des PEV est aussi un reflet de l'atteinte de la fonction visuelle, les PEV pourraient aider à la prise en charge thérapeutique.

### **Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

**Asseseurs :** Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE  
Madame le Docteur Sandra RAIMBAULT

**Directrice :** Madame le Docteur Isabelle DRUMARE