

## Sommaire

### Article

Page de titre .....	2
Résumé français .....	3
Résumé anglais .....	4
Mots clefs .....	5
Introduction .....	6
Matériel et Méthodes .....	6
Résultats .....	9
Discussion .....	18
Conclusions .....	23
Déclaration de liens d'intérêts .....	23
Références bibliographiques .....	24

### Serment d'Hippocrate

**Facteurs pronostiques des gliomes des voies optiques associés à la neurofibromatose de type 1 chez les enfants**

**Prognostic factors of neurofibromatosis type 1-associated optic pathway gliomas in children**

Céline Florent<sup>1</sup>, Marie Beylerian<sup>1</sup>, Kévin Mairot<sup>1</sup>, Loïc Dambricourt<sup>1</sup>, Nicolas André<sup>2</sup>, Thierry David<sup>1</sup>, Nadine Girard<sup>3</sup>, Frédérique Audic<sup>4</sup>, Danièle Denis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Services Ophtalmologie du Pr Denis, Hôpital Nord, Chemin des Bourrely, 13015 Marseille ; Hôpital Timone, 264 rue Saint Pierre, 13005 Marseille

<sup>2</sup>Service Pédiatrie et Oncologie pédiatrique du Pr Chambost, Hôpital Timone, 264 rue Saint Pierre, 13005 Marseille

<sup>3</sup>Service Neuroradiologie du Pr Girard, Hôpital Timone, 264 rue Saint Pierre, 13005 Marseille

<sup>4</sup>Service Pédiatrie spécialisée du Pr Chabrol, Hôpital Timone, 264 rue Saint Pierre, 13005 Marseille

Auteur correspondant : C Florent, Service Ophtalmologie, Hôpital Nord, Chemin des Bourrely, 13015 Marseille, [celine.florent@etu.univ-amu.fr](mailto:celine.florent@etu.univ-amu.fr), tél 04 91 96 49 94

## Résumé

### Introduction

Le gliome des voies optiques (GVO) est une complication classique de la neurofibromatose de type 1 (NF1) et peut altérer la fonction visuelle des enfants atteints de cette pathologie. L'objectif de cette étude est de décrire les caractéristiques cliniques, paracliniques et les facteurs pronostiques des GVO associés à la NF1.

### Matériel et Méthodes

Dans cette étude rétrospective observationnelle, chez les enfants suivis pour GVO associé à une NF1 au centre hospitalo-universitaire de Marseille, nous avons analysé l'examen ophtalmologique, les imageries cérébro-orbitaires, la prise en charge et la présence d'une endocrinopathie.

### Résultats

Nous avons examiné 114 enfants présentant une NF1, 26 (22.81%) présentaient un GVO. Les âges moyens au diagnostic de NF1 et de GVO étaient respectivement de 3.83 ans et 6.23 ans. L'acuité visuelle moyenne était 20/24.4 pour l'œil le plus sévèrement atteint et 20/23.1 pour l'autre œil. Leurs RNFL (*Retinal Nerve Fiber Layer*) étaient plus fins que ceux de témoins appariés sur l'âge ( $p<0,0001$ ). La localisation rétro-chiasmatique du GVO (Dodge C) était associée à une acuité visuelle binoculaire plus faible que les autres localisations et  $<20/32$  ( $p=0.028$ ). 28.03% des GVO (5 filles pour 1 garçon) ont été traités par chimiothérapie, les autres surveillés. 19.23% présentaient une endocrinopathie associée.

### Conclusions

Le GVO complique 22.81% des NF1 dans notre série. Notre étude montre que la localisation rétro-chiasmatique du gliome et le sexe féminin sont des facteurs de mauvais pronostic. Elle montre également la place primordiale de l'OCT, puisqu'une diminution du RNFL est statistiquement associée à la présence d'un GVO.

## Summary

### Introduction

Optic pathway glioma (OPG) is a classic complication of neurofibromatosis type 1 (NF1) and can impair visual function in children with this condition. The objective of this study is to describe clinical, paraclinical and prognostic characteristics of OPG associated with NF1.

### Material and Methods

In this retrospective observational study, in children followed for OPG associated with NF1 at Marseille University Hospital, we analyzed ophthalmological examination, cerebro-orbital imaging, management and the presence of associated endocrinopathy.

### Results

We examined 114 children with NF1, 26 (22.81%) presented with OPG. Mean ages at diagnosis of NF1 and OPG were 3.83 years and 6.23 years, respectively. Mean visual acuity was 20/24.4 for the lowest eye and 20/23.1 for the best eye. Their RNFL (retinal nerve fiber layer) were finer than those of controls of the same age ( $p < 0.0001$ ). Retro-chiasmatic location of OPG (Dodge C) was associated with lower binocular visual acuity than other locations and  $< 20/32$  ( $p = 0.028$ ). 28.03% of OPG (5 girls for 1 boy) were treated with chemotherapy, the others monitored. 19.23% had associated endocrinopathy.

### Conclusions

OPG complicates 22.81% of NF1 in our series. Our study shows that retro-chiasmatic location of the glioma and female sex are factors of poor prognosis. It also shows the primary role of OCT, since a decrease in RNFL is statistically associated with the presence of GVO.

**Mots-clés :** Neurofibromatose 1, nodules de Lisch, neurofibromatose de type 1, gliomes des voies optiques, maladie de Von Recklinghausen, taches de Yasunari

**Keywords :** Neurofibromatosis 1, Lisch nodules, neurofibromatosis type 1, optic pathway gliomas, Von Recklinghausen's disease, Yasunari dots

## Introduction

La neurofibromatose de type 1 (NF1), également appelée maladie de Von Recklinghausen, est la plus fréquente des maladies génétiques autosomiques dominantes, avec une incidence de 1/3500 naissances (1, 2). *NF1* est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 17q11.2, codant pour une protéine ubiquitaire : la neurofibromine (3). La maladie est systémique, de sévérité variable. Sur le plan ophtalmologique, l'acuité visuelle peut varier d'une acuité visuelle maximale à une malvoyance profonde, le plus souvent par gliome des voies optiques (GVO) (4).

L'objectif de cette étude est de rapporter, chez des enfants atteints de NF1 et présentant un GVO, les caractéristiques cliniques, paracliniques et la prise en charge, afin de mettre en évidence des facteurs pronostiques de cette pathologie.

## Matériel et Méthodes

### *Patients*

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle d'enfants de 3 à 18 ans, suivis en neuropédiatrie pour NF1 et ayant un GVO. Ils ont été examinés en ophtalmologie entre janvier 2020 et mars 2021, au centre hospitalo-universitaire de Marseille. Cette étude est en accord avec les principes de la Déclaration d'Helsinki et a été approuvée par la Commission d'accès aux données de santé de l'établissement.

Les critères d'inclusion étaient une NF1 diagnostiquée selon les critères du *National Institutes of Health* (5) (tableau 1) et un GVO attesté par une IRM cérébro-orbitaire interprétée par un neuroradiologue. La localisation du GVO était décrite selon les critères Dodge (6) : le stade A correspondant aux tumeurs limitées aux nerfs optiques (uni ou bilatérales) ; le stade B aux tumeurs englobant le chiasma, avec ou sans atteinte des nerfs optiques ; le stade C aux tumeurs infiltrant le chiasma et les voies visuelles postérieures, avec ou sans atteinte des nerfs optiques.

Les critères d'exclusion étaient les GVO non confirmés par les neuroradiologues du centre hospitalo-universitaire et les pathologies oculaires qui auraient pu être un facteur confondant lors de l'évaluation de l'acuité visuelle et du nerf optique (cataracte, glaucome, rétinopathie des prématurés, anomalie rétinienne).

Tableau 1. Critères diagnostiques de NF1 (*National Institutes of Health*) (5)

Critères diagnostiques de la NF1 (NIH)
Diagnostic retenu en présence de $\geq 2$ critères cliniques
$\geq 6$ taches café-au-lait $> 5$ mm dans leur plus grand diamètre chez les individus pré-pubères ou $> 15$ mm après la puberté
$\geq 2$ neurofibromes quel que soit leur type ou $\geq 1$ neurofibrome plexiforme
« éphélides » axillaires ou inguinales
1 gliome des voies optiques
$\geq 2$ nodules de Lisch
$\geq 1$ lésion osseuse caractéristique : dysplasie du sphénoïde, amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose...
$\geq 1$ parent du 1 <sup>er</sup> degré atteint de NF1 selon les critères précédents

*Le génotypage n'est donc pas indispensable au diagnostic.*

#### *Examen neuro-ophtalmologique*

Les données démographiques suivantes étaient recueillies : âge, âge au diagnostic de NF1, âge au diagnostic de GVO, sexe. Les circonstances du diagnostic de GVO et les antécédents familiaux de NF1 étaient recherchés.

Les examens ophtalmologiques suivants étaient réalisés : mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC), examen des paupières, examen du segment antérieur et du fond d'œil, tomographie à cohérence optique (OCT), clichés infra-rouge en auto-fluorescence, examen oculomoteur, examen pupillaire. Pour les GVO ayant reçu un traitement spécifique, les données pré-thérapeutiques étaient comparées à l'examen le plus récent ; pour les autres, le dernier examen était retenu.

L'acuité visuelle était mesurée, en fonction de l'âge et de la coopération de l'enfant, avec l'échelle de Snellen ou l'échelle à 5 mètres de Rossano pour les plus jeunes. Chaque œil était séparément, en commençant par l'œil droit, puis en binoculaire. La réfraction était déterminée après cycloplégie et un essai de verre était pratiqué selon l'âge de l'enfant avec évaluation de la MAVC.

L'aspect du fond d'œil était catégorisé en 3 groupes : pâleur papillaire, saillie papillaire débutante (définie par les stades 1 et 2 de la classification de Frisen (7), tableau 2) et œdème papillaire franc (défini par les stades 3 à 5 de la classification de Frisen).

L'épaisseur moyenne de la couche des fibres optiques (*Retinal Nerve Fiber Layer, RNFL*) était mesurée avec une tomographie à cohérence optique Heidelberg, en utilisant le protocole RNFL thickness. La qualité du signal était optimisée avant la prise d'images en ajustant le focus. Le scanner était réalisé sur un cercle de 3.4 mm de diamètre, centré sur la tête du nerf optique, alors que le sujet fixait une cible externe ou interne à l'OCT. Nous avions exclu les scanners dont la qualité était insuffisante pour délimiter de manière fiable les couches nerveuses rétiniennes. Afin d'obtenir la meilleure qualité de signal possible, les OCT étaient pratiquées après dilatation pupillaire.

La prise en charge du GVO était recueillie.

Chaque enfant avait un suivi neuropédiatrique, au cours duquel la présence d'une endocrinopathie associée était systématiquement recherchée et prise en charge.

Tableau 2. Classification de Frisen de l'œdème papillaire (7)

Stade	Caractéristiques ophtalmoscopiques
0	Disque normal avec un flou nasal et temporal du disque Excavation physiologique vide Pas d'obstruction des vaisseaux rétiniens
1	Flou excessif du bord nasal de la papille Bord temporal de la papille normal Halo fin grisâtre autour de la papille, avec une lacune en temporal Perturbation de l'arrangement radiaire des faisceaux de fibres nerveuses en nasal
2	Elévation du bord nasal de la papille Flou du bord temporal de la papille Halo fin grisâtre circonférentiel
3	Elévation des bords temporal et nasal de la papille Diamètre papillaire nettement augmenté Effacement des vaisseaux principaux aux bords de la papille par l'œdème
4	Elévation de toute la papille Disparition de l'excavation papillaire physiologique Effacement d'un segment de vaisseau principal au centre de la papille
5	Elévation régulière en dôme de la papille Halo grisâtre, étroit et régulier autour de la papille Effacement inconstant des vaisseaux principaux par l'œdème

## *Statistiques*

Les données démographiques et les caractéristiques cliniques ont été rapportées par des analyses statistiques descriptives classiques (moyenne et écart-type pour les valeurs quantitatives, pourcentages pour les valeurs catégorielles).

Afin de permettre l'analyse statistique, les acuités visuelles ont été divisées en 3 groupes selon l'échelle du *Pediatric Eye Disease Investigator Group* (PEDIG) (8, 9): supérieure ou égale à 20/32 ; entre 20/40 et 20/80 ; inférieure ou égale à 20/100.

Pour étudier l'impact du GVO sur les épaisseurs RNFL, une analyse cas-témoin a été réalisée en comparant notre échantillon à une base de données de sujets sains issus de notre service, appariés sur l'âge. Un test *t* de Student a été utilisé pour comparer les moyennes des variables quantitatives paramétriques, puis les épaisseurs RNFL de l'ensemble de la population ont été séparées en quartiles pour comparer leur répartition à l'aide d'un test de  $\chi^2$ .

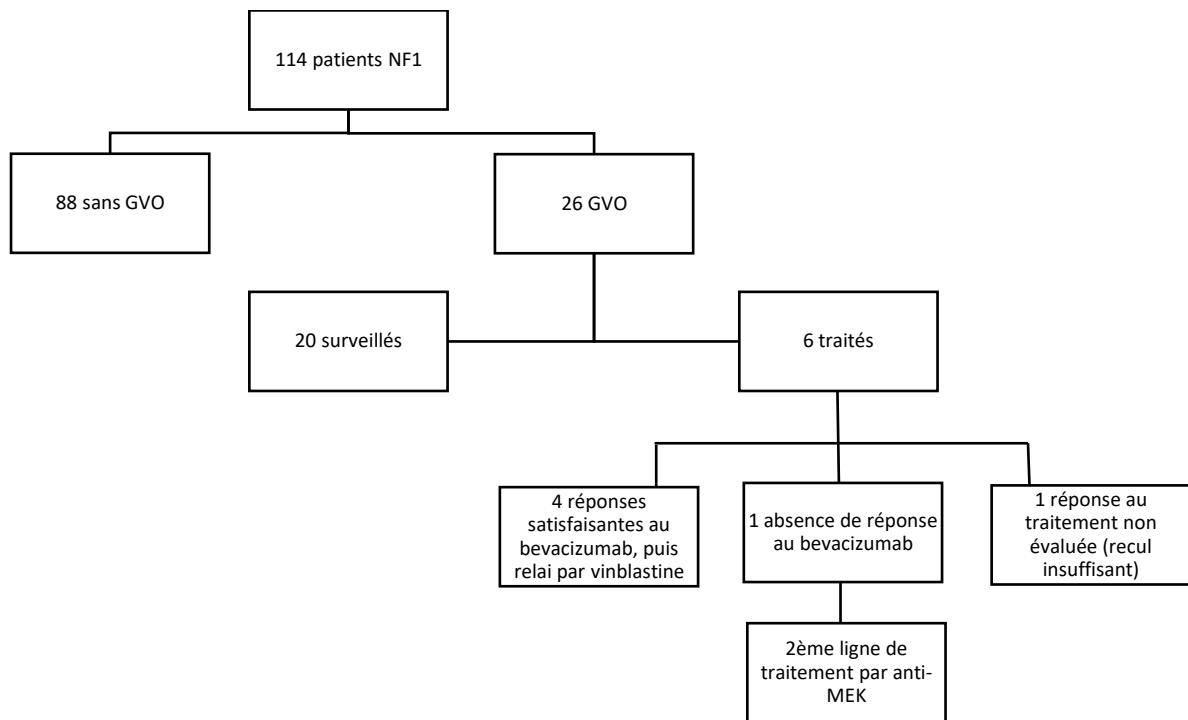
Pour rechercher une association statistique entre deux variables catégorielles, un test de  $\chi^2$  a été réalisé, avec calcul du *p*. Lorsque le  $\chi^2$  montrait une association statistiquement significative (*p*<0.05), le coefficient Phi de Pearson a été calculé afin d'estimer la force de cette association.

## **Résultats**

Sur 114 enfants atteints de NF1, 26 (22.81%) présentaient un GVO ont été inclus (*Figure 1*). Il y avait 13 filles (50%) et 13 garçons (50%). 11 patients avaient des antécédents familiaux de NF1 (42.31%).

La plupart des patients étaient caucasiens (*n*=19), 6 étaient originaires d'Afrique du Nord et 1 d'Afrique noire. Leurs caractéristiques cliniques sont présentées dans le tableau 3.

Figure 1. Diagramme de flux



Présentation du nombre d'enfants NF1 présentant un GVO et de leur prise en charge.

Tableau 3. Caractéristiques cliniques des patients présentant un GVO associé à la NF1

Age moyen au diagnostic de NF1 $\pm$ écart-type	3.83 $\pm$ 3.56 ans
Age moyen au diagnostic de GVO $\pm$ écart-type	6.23 $\pm$ 4.26 ans
Sexe	50% de sexe masculin (n=13) 50% de sexe féminin (n=13)
Antécédents familiaux de NF1	42.31% (n=11)
Acuité visuelle anormale <sup>a</sup> (parmi les patients en âge verbal)	41.67 % (n=10, parmi 24)
Nodule de Lisch	73.08% (n=19)
Anomalie du nerf optique au fond d'œil	42.31% (n=11)
Tache hyper-réfléctive de Yasunari en infra-rouge	70.83% (n=17 parmi 24 <sup>b</sup> )
Strabisme	30.77% (n=8)
Nystagmus	3.85% (n=1)
Exophtalmie	3.85% (n=1)
Neurofibrome plexiforme palpébral	0 % (n=0)
Endocrinopathie	19.23% (n=5)

MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée, après détermination de la correction optique sous cycloplégie.

<sup>a</sup>Définie par une acuité visuelle < 20/20 sur au moins un œil

<sup>b</sup>Deux enfants n'ont pas pu bénéficier de l'examen par autofluorescence, l'un du fait de son jeune âge et l'autre du fait d'un nystagmus.

**Âge.** L'âge moyen au diagnostic de NF1 était de 3.83  $\pm$  3.56 ans, allant de la naissance à l'âge de 12 ans. L'âge moyen au diagnostic de GVO était de 6.23  $\pm$  4.26 ans. Ainsi, le gliome était diagnostiqué près de deux ans et demi après la NF1 en moyenne, mais ce chiffre masquait une disparité importante, allant d'un diagnostic simultané à 10 ans d'écart dans notre étude.

**Circonstances du diagnostic de GVO.** L'indication de l'imagerie ayant permis de poser le diagnostic de GVO avait été retrouvée chez 20 patients. L'IRM cérébro-orbitaire était demandée sur point d'appel ophtalmologique (œdème ou pâleur papillaire, baisse d'acuité visuelle, trouble oculomoteur, exophtalmie) dans 40% des cas (n=8), sur point d'appel neurologique (céphalées, macrocéphalie, retard de langage, vertiges) dans 25% des cas (n=5), et à titre de dépistage systématique dans 35% des cas (n=7). Parmi les 7 GVO

diagnostiqués par une IRM à titre de dépistage systématique, 2 cas avaient développé une baisse de vision mineure (acuité  $\geq 20/32$ ) et aucun cas n'avait nécessité de traitement du GVO.

*Acuité visuelle (tableau 4).* 41.67 % des patients en âge verbal (n=10) présentaient une baisse d'acuité visuelle (MAVC strictement inférieure à 20/20) sur au moins un œil. L'acuité visuelle moyenne était de  $20/24.4 \pm 0.29$  pour l'œil le plus sévèrement atteint, et de  $20/23.1 \pm 0.23$  pour le meilleur œil. Selon l'échelle PEDIG, l'acuité visuelle du meilleur œil était  $\geq 20/32$  chez 87.50 % des patients en âge verbal (n=21), comprise entre 20/80 et 20/40 chez 8.33% (n=2), et  $\leq 20/100$  chez les 4.17 % restants (n=1).

Tableau 4. Acuité visuelle des patients présentant un GVO associé à la NF1

	MAVC de l'œil le plus sévèrement atteint	MAVC du meilleur œil
Moyenne	$20/24.4 \pm 0.29$	$20/23.1 \pm 0.23$
$\geq 20/32$	n=20 (83.33%)	n=21 (87.50%)
Comprise entre 20/40 et 20/80	n=2 (8.33%)	n=2 (8.33%)
$\leq 20/100$	n=2 (8.33%)	n=1 (4.17%)

*MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée, après détermination de la correction optique sous cycloplégie. Notons que l'acuité visuelle n'a pas pu être obtenue chez deux enfants du fait de leur jeune âge et d'une coopération insuffisante.*

*Examen des paupières.* Aucun patient ne présentait de neurofibrome plexiforme.

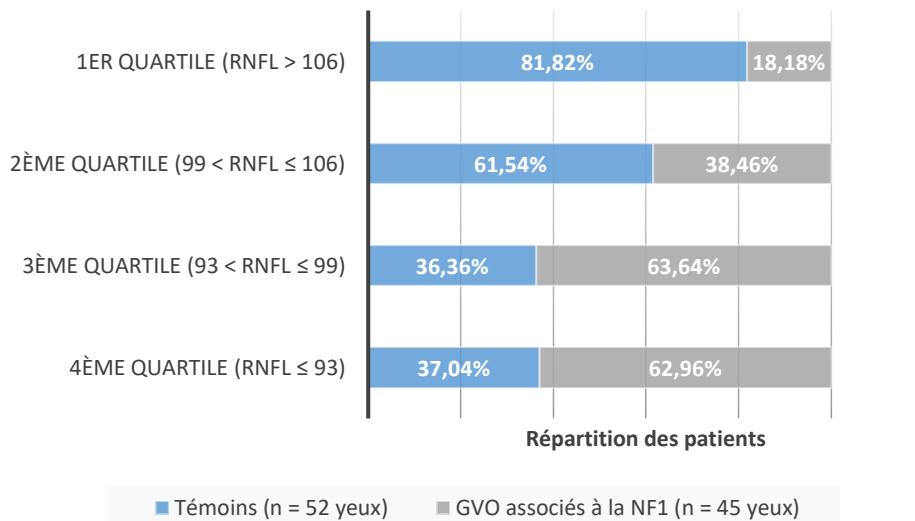
*Segment antérieur.* 73.08% des patients présentaient des nodules de Lisch visibles à la lampe à fente.

*Fond d'œil.* 42.31% des patients (n=11) avaient un aspect anormal de la papille au fond d'œil ; parmi eux, 63.64% (n=7) présentaient une pâleur papillaire, 9.09% (n=1) une saillie papillaire débutante (stades 1 et 2 de Frisen) et 27.27% (n=3) un œdème papillaire franc (stades 3 à 5 de Frisen).

RNFL (*figure 2*). 45 yeux de 23 patients présentant un GVO avaient été analysés, 7 yeux avaient été exclus en raison de l'impossibilité de réaliser un OCT (enfant trop jeune, non coopérant ou nystagmus). Le groupe témoin apparié sur l'âge comportait 52 yeux de 26 patients, ce qui portait l'analyse à 97 yeux. L'épaisseur RNFL était plus faible dans l'ensemble du groupe GVO avec un RNFL moyen de  $89,7 \pm 17,6 \mu\text{m}$ , intervalle de confiance à 95% [84,4 - 95,0], comparé au RNFL moyen du groupe témoin de  $103,9 \pm 9,8 \mu\text{m}$ , intervalle de confiance à 95% [101,2 - 106,6], de façon statistiquement significative ( $p<0,0001$ ).

La médiane du RNFL de l'ensemble de la population était à  $99\mu\text{m}$ , le premier quartile à  $93\mu\text{m}$  et le troisième quartile à  $106\mu\text{m}$ . Dans le groupe GVO, 17 patients (37,8%) avaient un  $\text{RNFL} \leq 93 \mu\text{m}$ , 14 (31,1%) un RNFL entre 93 et  $99 \mu\text{m}$ , 10 (22,2%) entre 99 et  $106 \mu\text{m}$  et 4 (8,9%)  $> 106 \mu\text{m}$ . Dans le groupe témoin, 10 patients (19,2%) avaient un  $\text{RNFL} \leq 93 \mu\text{m}$ , 8 (15,4%) un RNFL entre 93 et  $99 \mu\text{m}$ , 16 (30,8%) entre 99 et  $106 \mu\text{m}$  et 18 (34,6%) un  $\text{RNFL} > 106 \mu\text{m}$ . Les proportions entre les deux groupes étaient statistiquement différentes ( $\chi^2 = 13,31$ ,  $p=0,004$ ). Dans le groupe des  $\text{RNFL} \geq 100$ , les témoins étaient majoritaires, alors que dans le groupe des  $\text{RNFL} \leq 99$ , les GVO étaient majoritaires. Ceci montre que les GVO étaient plus fréquemment associés à une atrophie des fibres nerveuses rétiniennes au niveau du nerf optique que les sujets sains, de manière significative.

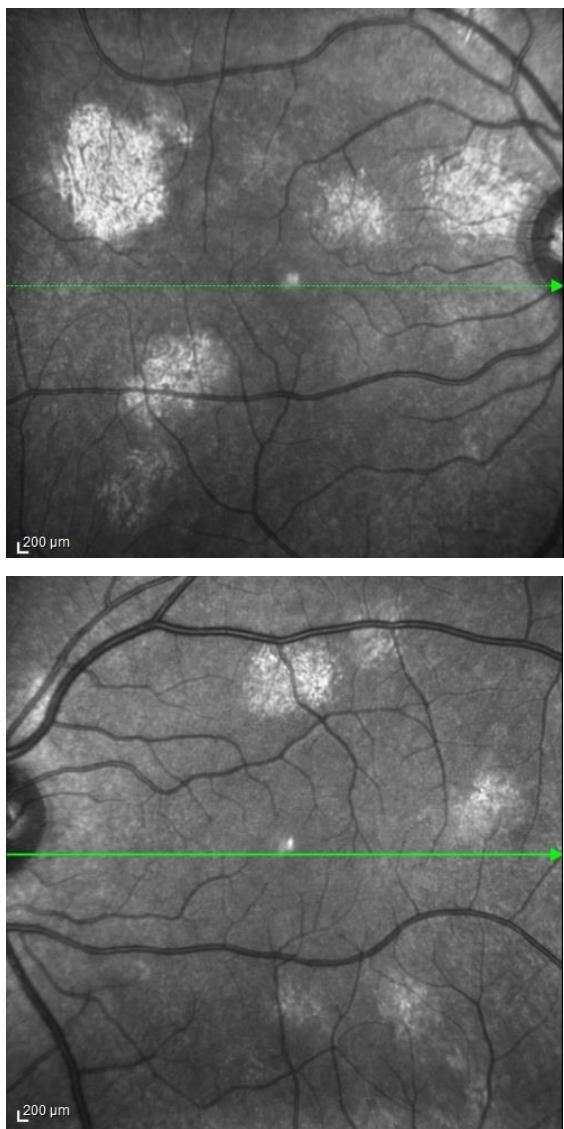
Figure 2. Comparaison de la répartition des RNFL par quartiles : GVO associés à la NF1 *versus* patients sains appariés sur l'âge



La répartition des RNFL était significativement différente chez les sujets sains (témoins) et chez les patients présentant un GVO ( $\chi^2 = 13,31$ ,  $p=0,004$ ). Les RNFL  $\leq 99$  étaient plus fréquemment mesurés chez les GVO que chez les témoins.

*Taches choroïdiennes en infra-rouge (figure 3).* Dix-sept enfants NF1 présentant un GVO (70.83%) avaient des taches hyper-réflectives de Yasunari (10) en infra-rouge. Par ailleurs, 65.45% des enfants NF1 sans GVO ayant pu bénéficier d'une imagerie infra-rouge dans notre service entre janvier 2020 et mars 2021 présentaient des taches de Yasunari (Communication affichée de la société française d'ophtalmologie des 8, 9 et 10 mai 2021, Minot M et al., Epidémiologie des atteintes ophtalmologiques dans une population pédiatrique de neurofibromatose de type 1). Ainsi, parmi les enfants NF1 de notre service, les taches de Yasunari n'étaient pas statistiquement associées à la présence d'un GVO ( $\chi^2 = 0.22$  ;  $p=0.64$ ).

Figure 3. Taches de Yasunari



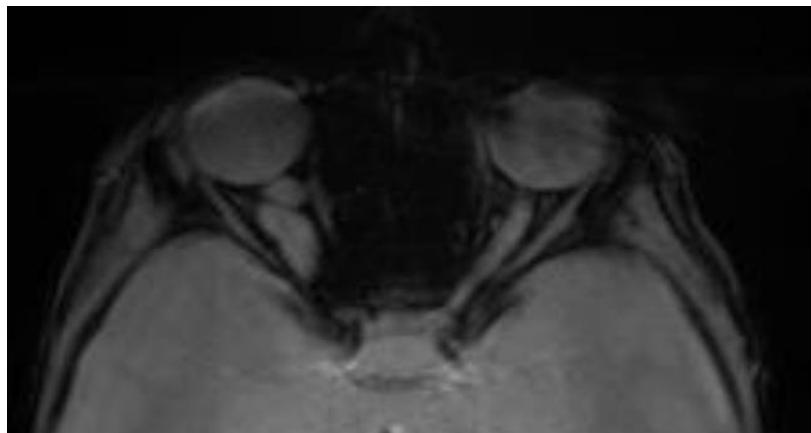
Taches bilatérales, hyper-réflectives en infra-rouge chez un de nos cas.

*Oculomotricité.* Huit enfants présentaient un strabisme (30.77%), dont 2 qui avaient bénéficié d'une chirurgie oculomotrice. Les différents strabismes retrouvés étaient 33.33% d'ésotropie (n=2), 16.67% d'exotropie isolée (n=1) et 50% de déviations obliques associant exotropie et verticalité (n=3). Les données étaient manquantes pour 2 enfants. Un cas présentait un nystagmus horizontal à ressort binoculaire. 50% des enfants strabiques avaient reçu une chimiothérapie pour leur GVO (n=4) et 50% avaient été surveillés (n=4).

**Exophthalmie.** Deux enfants (7.69%) présentaient une exophthalmie unilatérale, dont le bilan a révélé un GVO intra-orbitaire, sans malformation osseuse (dysplasie sphénoïdale) ni vasculaire associée qui aurait pu contribuer à l'exophthalmie.

**Neuro-imagerie (figure 4).** La plupart des GVO, 46.15%, étaient limités aux nerfs optiques (Dodge A), tandis que 15.38% correspondaient à Dodge B et 38.46% à Dodge C.

Figure 4. IRM d'un GVO



IRM T2 en coupe transversale révélant un gliome du nerf optique droit chez un patient de l'étude (nerf optique droit épaisse).

**Corrélation entre neuro-imagerie et acuité visuelle (tableau 5).** Parmi les enfants en âge verbal, aucun GVO limité au nerf optique (Dodge A) n'avait entraîné de baisse d'acuité visuelle monoculaire <20/32. Tous les enfants dont l'acuité visuelle binoculaire était <20/32 avaient un GVO Dodge C. Il existait une association statistiquement significative entre le stade Dodge C et une acuité visuelle binoculaire strictement inférieure à 20/32 chez les patients en âge verbal ( $\chi^2 = 4.8$  ;  $p=0.028$  ; coefficient Phi de Pearson = 0.45).

Tableau 5. Association entre la localisation du GVO et l'acuité visuelle binoculaire, parmi les enfants en âge verbal

	Acuité visuelle binoculaire < 20/32	Acuité visuelle binoculaire $\geq 20/32$
Dodge C	3	7
Dodge A et B	0	17

$\chi^2 = 4.800$  ;  $p=0.028$

Coefficient d'association Phi de Pearson = 0.447

*Prise en charge du GVO.* Six enfants (23.08%) avaient reçu un traitement par bevacizumab par voie générale. La réponse au traitement était évaluée chez 5 d'entre eux (un enfant ayant débuté le traitement seulement un mois avant la fin de l'étude). Dans 4 cas, la réponse était jugée satisfaisante par l'équipe pluridisciplinaire d'oncopédiatrie (stabilisation ou régression radiologique, stabilisation de l'acuité visuelle), le traitement par bevacizumab durait 6 mois et était suivi d'un relai par vinblastine pour une durée d'un an. Un enfant n'avait pas répondu au bevacizumab et était en cours de thérapie ciblée par inhibiteur de protéines kinases anti-MEK (tramétinib). Aucun patient n'avait reçu de radiothérapie. Aucune cure chirurgicale du gliome n'avait été proposée.

Notons que le délai moyen entre le diagnostic de NF1 et l'initiation du traitement du GVO était de  $66.17 \pm 63.63$  mois ; le délai moyen entre le diagnostic de GVO et l'initiation de son traitement était de  $14.92 \pm 15.03$  mois. Là encore, les disparités étaient importantes, le diagnostic de GVO et son traitement étant séparés de 15 jours à 3 ans.

Chez les 5 enfants dont la réponse au traitement avait pu être étudiée, le recul moyen était de 21.8 mois depuis l'initiation du bevacizumab. Sur le plan fonctionnel, la MAVC s'était légèrement dégradée chez un cas (passant de 20/100 à 20/143 sur un œil) et s'était stabilisée chez les autres patients ; sur le plan neuroradiologique, 1 GVO avait diminué de taille et les autres s'étaient stabilisés.

Cinq filles et un garçon avaient nécessité un traitement, l'association statistique entre le sexe féminin et la nécessité d'un traitement était à la limite du seuil de significativité ( $\chi^2 = 3.47$  ;  $p=0.063$ ).

*Endocrinopathie (tableau 6).* Cinq enfants (19.23%) présentaient une endocrinopathie associée : 2 cas de puberté précoce et 3 cas de retard staturo-pondéral. La présence d'une endocrinopathie était statistiquement associée à la localisation chiasmatique du GVO ( $\chi^2 = 5.31$  ;  $p=0.021$ , coefficient Phi de Pearson=0.45).

Tableau 6. Association entre la localisation chiasmatique du GVO et la présence d'une endocrinopathie

	Endocrinopathie	Pas d'endocrinopathie
GVO chiasmatique	5	9
GVO sans atteinte chiasmatique	0	12

$\chi^2 = 5.306$  ;  $p=0.021$

Coefficient d'association Phi de Pearson = 0.452

*GVO asymptomatiques.* Dix enfants en âge verbal (41.67%) étaient asymptomatiques, c'est-à-dire sans baisse d'acuité visuelle, sans strabisme ni endocrinopathie.

## Discussion

### Prévalence des GVO

Dans la littérature, la prévalence des GVO fluctue entre 5 et 20% des NF1 (4, 11-15) ; dans notre étude, elle est de 22.81%. Ces variations sont essentiellement expliquées par les modalités de dépistage qui diffèrent selon les recommandations et les pays, allant d'un *screening* par IRM cérébro-orbitaire systématique à une imagerie seulement en cas de point d'appel clinique (16, 17).

### Âge, sexe

Le diagnostic de NF1 est posé en moyenne entre 3 ans et demi et 4 ans, et celui de GVO à 6 ans dans notre étude, ce qui est cohérent avec les résultats de Segal *et al.* (18) (âge moyen au diagnostic de NF1 3.59 ans et âge au diagnostic de GVO 5.59 ans). Nos GVO ont été diagnostiqués entre les âges de 3 mois et 12 ans. Les enfants de moins de 6 ans sont plus à risque de développer un GVO, cependant plusieurs études montrent qu'un GVO *de novo* ou la progression d'un GVO connu est possible chez les enfants plus âgés et chez les adultes (4, 16, 19, 20). De plus, les GVO apparus après l'âge de 10 ans sont plus à risque de connaître une progression nécessitant un traitement (21).

Les GVO associés à la NF1 ont la même prévalence chez les deux sexes dans notre étude, conformément à la littérature (22). Cependant, alors que les filles et les garçons atteints de NF1 développent des GVO avec la même fréquence, plusieurs études ont montré que, chez

les filles, le risque d'évoluer vers une baisse de vision nécessitant un traitement était plus important (23-25). Nous retrouvons cette association entre le sexe féminin et la nécessité d'un traitement du GVO chez nos enfants, avec un p à la limite de la significativité, probablement par manque de cas. Les mécanismes moléculaires sous-jacents sont en cours d'étude dans des modèles murins : les œstrogènes pourraient activer la prolifération cellulaire via le récepteur aux œstrogènes ER $\beta$  présent sur la microglie du nerf optique (24).

#### *Circonstances du diagnostic de GVO*

La place de l'IRM cérébro-orbitaire dans le dépistage du GVO chez les enfants NF1 n'est pas clairement définie. Certains auteurs affirment qu'un dépistage systématique par IRM permettrait un diagnostic plus précoce du GVO et pourrait améliorer le pronostic visuel à long terme (17, 26). D'autres études avancent que diagnostiquer des GVO asymptomatiques ne modifiera que rarement la prise en charge et qu'il n'y a pas de preuve que cela modifie l'acuité visuelle à long terme (27, 28). Notre étude se place de ce côté-là, car aucun des GVO diagnostiqués par IRM de routine n'a reçu de traitement. De plus, des études récentes démontrent une potentielle toxicité des anesthésies générales sur le cerveau en développement, avec des conséquences apparaissant plus tard dans la vie (29). Ainsi, le dépistage de routine par neuro-imagerie des enfants NF1 asymptomatiques n'est pas universellement recommandé (30-32). Cependant, l'examen ophtalmologique n'étant pas toujours fiable et reproductible chez les jeunes enfants, certains centres recommandent une neuro-imagerie dans ces cas-là (16, 30). Les recommandations françaises du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) (3) laissent la question en suspens en rappelant simplement que la réalisation d'une neuro-imagerie au diagnostic chez le jeune enfant asymptomatique est controversée.

#### *Acuité visuelle*

Le GVO associé à la NF1 est une tumeur bénigne (astrocytome pilocytique de bas grade en majorité (33)) mais qui peut altérer la fonction visuelle et donc l'acuité visuelle. Son impact est très variable d'un enfant à l'autre. Dans notre étude, 87.50% des cas ont une acuité visuelle binoculaire supérieure ou égale à 20/32, et 83.33% gardent une acuité visuelle supérieure ou égale à 20/32 sur l'œil le plus sévèrement atteint. La baisse d'acuité visuelle est donc rarement sévère, ce qui est concordant avec les données de la littérature. Kinori et

*al.* (19) observent une acuité binoculaire préservée à 20/30 ou mieux chez presque 90% des patients (dont 24.44% de Dodge C), et près des deux tiers gardent aussi une vision supérieure ou égale à 20/30 sur leur mauvais œil après un minimum de 10 ans de suivi. Les résultats sont similaires dans l'étude de Segal *et al.* (18) chez 44 patients (dont 11% de Dodge C) : 91% conservent une acuité visuelle binoculaire supérieure à 20/32 après un suivi moyen de 7 ans. Un comportement visuel anormal et une mauvaise acuité visuelle lors de l'examen initial sont des facteurs pronostiques de l'acuité visuelle finale (19, 34).

#### *Segment antérieur*

73.08 % des 26 patients de l'étude présentent des nodules de Lisch, ils sont âgés de  $10.54 \pm 5.00$  ans. Les nodules de Lisch sont corrélés à l'âge, et pas à la sévérité de la maladie (rôle diagnostique uniquement) (4). Seuls 5% des enfants atteints de NF1 âgés de moins de 3 ans en présentent, contre 42% à l'âge de 3-4 ans, 55% à l'âge de 5-6 ans, et 100% des adultes de plus de 21 ans (20, 35).

#### *Fond d'œil*

Le GVO peut entraîner des anomalies de la papille au fond d'œil, à type de pâleur, saillie ou franc œdème papillaire (33). 42.31% de nos patients ont présenté une anomalie de ce type sur au moins un œil. Kinori *et al.* obtiennent un chiffre comparable avec 47% (19). Il est essentiel de garder à l'esprit qu'un œdème papillaire bilatéral peut être le mode de découverte d'une hypertension intracrânienne sur hydrocéphalie et impose une imagerie cérébrale en urgence qui en déterminera la cause (le plus souvent une sténose de l'aqueduc de Sylvius par prolifération bénigne de cellules gliales sous épendymaires ou plus rarement une obstruction par un gliome) (3).

#### *RNFL*

En moyenne, les RNFL de l'ensemble de nos patients présentant un GVO associé à la NF1 étaient significativement plus fins que ceux des témoins. De la même manière, deux études récentes montrent que les patients NF1 avec GVO ont un RNFL plus fin que les patients NF1 sans GVO appariés sur l'âge, alors que les NF1 sans GVO ont un RNFL identique aux contrôles (36, 37). De plus, Avery *et al.* (38) ont montré qu'une baisse du RNFL chez les patients atteints de GVO était significativement associée à une baisse d'acuité visuelle ( $p<0.001$ ).

Ainsi, la mesure du RNFL devrait être utilisée comme aide au diagnostic des GVO chez les NF1. L'atrophie optique au diagnostic du GVO est statistiquement associée à un mauvais pronostic visuel, que les enfants soient traités par chimiothérapie ou seulement surveillés, dans une récente étude multicentrique européenne (34).

#### *Taches choroïdiennes de Yasunari en infra-rouge*

Viola *et al.* (39) ont étudié les taches choroïdiennes hyper-réflectives en infra-rouge chez 95 patients NF1, indépendamment de la présence ou non d'un GVO : 82% en présentaient (71% dans le sous-groupe des enfants, ce qui est très similaire aux 70.83% de notre étude). Elles correspondent à des zones d'altérations choroïdiennes (4). Leur sensibilité est de 83% et leur spécificité de 96%, avec un seuil de 1.5 nodules (39), ce qui fait des taches de Yasunari un possible futur critère diagnostique de NF1. Nous n'avons pas objectivé de relation statistiquement significative entre la présence de taches de Yasunari et celle d'un GVO. Cependant, une étude récente montre qu'un nombre élevé et une surface étendue de taches de Yasunari seraient corrélés à la présence d'un GVO (40).

#### *Oculomotricité*

Dans une série de 198 enfants atteints de NF1, la présence d'un strabisme était retrouvée dans 15% des cas et était significativement associée aux GVO ( $p<0.001$ ) (41). Parmi nos patients présentant un GVO, 30.77% avaient un strabisme ; dans 66.66% des cas il s'agissait d'une exotropie (isolée ou associée à une verticalité). Ces chiffres sont en accord avec la littérature ; Parness *et al.* rapportent, sur 76 strabismes associés aux GVO, 77.2% d'exotropie (42). Azizi *et al.* ont montré récemment que la présence d'un strabisme est un facteur de mauvais pronostic visuel chez ces enfants (34).

#### *Neuro-imagerie*

Fisher *et al.* (43) et Balcer *et al.* (44) ont montré que la localisation rétro-chiasmatique au diagnostic du GVO était significativement associée à une mauvaise acuité visuelle ( $p=0.032$  et  $p=0.048$ , respectivement). Notre étude étaye cette hypothèse en retrouvant une association statistiquement significative entre le stade Dodge C et une acuité visuelle binoculaire strictement inférieure à 20/32 ( $\chi^2 = 4.8$  ;  $p=0.028$  ; coefficient Phi de Pearson = 0.45). Par ailleurs, les enfants présentant un GVO chiasmatique ou rétro-chiasmatique ont

une plus grande probabilité de nécessiter un traitement du GVO, comparativement aux GVO pré-chiasmatiques ( $p<0.0001$ ) (17). On peut ainsi conclure que la localisation rétro-chiasmatique est un facteur de mauvais pronostic des GVO associés à la NF1.

#### *Prise en charge du GVO*

A ce jour, le traitement des GVO est mal codifié et nécessite une concertation multidisciplinaire. Après avis d'experts (PNDS de Décembre 2016), l'abstention thérapeutique est indiquée chez les patients asymptomatiques et/ou qui ne progressent pas cliniquement ou radiologiquement (3).

Pour les autres, une chimiothérapie est proposée en première intention (3, 45). L'analyse de la littérature ne permet pas de conclure à la supériorité d'une stratégie de chimiothérapie par rapport aux autres ; carboplatine, vincristine, vinblastine, irinotécan et bevacizumab sont fréquemment utilisés (3). Des études récentes montrent que le bevacizumab est le traitement le plus rapidement efficace, mais que la majorité des patients rechutent à son arrêt (46). C'est pourquoi une approche hybride est parfois utilisée, avec une induction par bevacizumab puis un entretien par vinblastine (47). L'intérêt des thérapies ciblées telles que les anti-MEK est en cours d'évaluation (3). Par contre, la radiothérapie et la chirurgie conformationnelle sont peu pratiquées car pourvoyeuses de nombreux effets indésirables, dont une vasculopathie de type Moya-Moya en cas d'irradiation cérébrale chez les patients présentant une NF1 (3, 48).

Dans notre étude, la réponse la plus fréquente à la chimiothérapie est une stabilité de l'acuité visuelle et de la taille de la tumeur. Une étude multicentrique incluant 115 GVO associés à la NF1 (43), rapporte de la même manière que l'acuité visuelle en fin de chimiothérapie est améliorée pour 22%, stable pour 57% et dégradée pour 21% des yeux. Les auteurs ont également évalué la réponse radiologique en fin de chimiothérapie chez 96 cas : 22% de réponse partielle, 10% de réponse mineure, 59% de stabilité et 8% de progression du GVO. Toutefois, le protocole de traitement était différent, puisque la majorité de leurs cas ont reçu une association de vincristine et carboplatine. Il faut noter que la corrélation entre les réponses fonctionnelles et radiologiques était mauvaise (43). Les patients asymptomatiques sont à surveiller rigoureusement. En effet, la progression du gliome reste possible à tout âge (16) et peut être responsable d'une amblyopie organique, à

laquelle se rajoutera une part fonctionnelle chez les jeunes enfants. Cette amblyopie mixte devra impérativement être recherchée et rééduquée le plus tôt possible.

#### *Endocrinopathie*

5 enfants (19.23%) avaient une endocrinopathie associée, ce qui souligne l'importance de rechercher attentivement un GVO chez tout patient NF1 présentant une endocrinopathie, comme rappelé dans le PNDS de 2016 (3). Kinori *et al.* observaient 42% d'endocrinopathies associées (19).

Ce travail présente plusieurs limites, par son schéma rétrospectif, le faible nombre de patients et le biais de recrutement en centre hospitalo-universitaire. Néanmoins, cette étude pluridisciplinaire, menée dans un centre de référence, confirme les données de la littérature.

#### **Conclusions**

Le GVO complique environ 20% des NF1, dont un quart requiert un traitement par chimiothérapie. Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de 2016 ne recommande pas d'imagerie cérébro-orbitaire systématique chez les patients NF1. Ainsi, l'examen ophtalmologique a un rôle majeur pour dépister le GVO, évaluer son retentissement sur la fonction visuelle et guider la prise en charge onco-pédiatrique. Cette étude montre que la plupart des enfants porteurs d'un GVO ont conservé une acuité visuelle compatible avec une qualité de vie normale, que la localisation rétro-chiasmatique du gliome (stade Dodge C) et le sexe féminin sont des facteurs de mauvais pronostic. Elle montre également la place primordiale de l'OCT, puisqu'une diminution du RNFL est statistiquement associée à la présence d'un GVO.

Enfin, elle souligne la nécessité, pour l'ophtalmologue, de garder à l'esprit qu'un GVO requiert une prise en charge pluridisciplinaire car ces enfants sont plus à risque d'endocrinopathie.

#### **Déclaration de liens d'intérêts**

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien en relation avec cet article.

## Références

1. Rasmussen SA, Friedman JM. NF1 gene and neurofibromatosis 1. *Am J Epidemiol*. 2000;151(1):33-40.
2. Huson SM, Harper PS, Compston DA. Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales. *Brain*. 1988;111 ( Pt 6):1355-81.
3. Valeyrie-Allanore Lurence SA, Wolkenstein Pierre. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Neurofibromatose 1. 2016.
4. Kinori M, Hodgson N, Zeid JL. Ophthalmic manifestations in neurofibromatosis type 1. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(4):518-33.
5. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol*. 1988;45(5):575-8.
6. Dodge HW, Love JG, Craig WM, Dockerty MB, Kearns TP, Holman CB, et al. Gliomas of the optic nerves. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1958;79(6):607-21.
7. Frisén L. Swelling of the Optic Nerve Head: A Backstage View of a Staging Scheme. *J Neuroophthalmol*. 2017;37(1):3-6.
8. Wan MJ, Ullrich NJ, Manley PE, Kieran MW, Goumnerova LC, Heiday G. Long-term visual outcomes of optic pathway gliomas in pediatric patients without neurofibromatosis type 1. *J Neurooncol*. 2016;129(1):173-8.
9. Group. PEDI. A randomized trial of atropine vs. patching for treatment of moderate amblyopia in children. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(3):268-78.
10. Yasunari T, Shiraki K, Hattori H, Miki T. Frequency of choroidal abnormalities in neurofibromatosis type 1. *Lancet*. 2000;356(9234):988-92.
11. Cassina M, Frizziero L, Opocher E, Parrozzani R, Sorrentino U, Viscardi E, et al. Optic Pathway Glioma in Type 1 Neurofibromatosis: Review of Its Pathogenesis, Diagnostic Assessment, and Treatment Recommendations. *Cancers (Basel)*. 2019;11(11).
12. Lewis RA, Gerson LP, Axelson KA, Riccardi VM, Whitford RP. von Recklinghausen neurofibromatosis. II. Incidence of optic gliomata. *Ophthalmology*. 1984;91(8):929-35.
13. Listernick R, Charrow J, Greenwald MJ, Esterly NB. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr*. 1989;114(5):788-92.

14. 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.* 1994;125(1):63-6.
15. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velázquez-Fragua R, Viaño J, García-Segura JM, Botella MP. [Neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas. A series of 80 patients]. *Rev Neurol.* 2008;46(9):530-6.
16. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol.* 2007;61(3):189-98.
17. 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.* 2015;167(4):851-6.e1.
18. Segal L, Darvish-Zargar M, Dilenge ME, Ortenberg J, Polomeno RC. Optic pathway gliomas in patients with neurofibromatosis type 1: follow-up of 44 patients. *J AAPOS.* 2010;14(2):155-8.
19. Kinori M, Armarnik S, Listernick R, Charrow J, Zeid JL. Neurofibromatosis Type 1-Associated Optic Pathway Glioma in Children: A Follow-Up of 10 Years or More. *Am J Ophthalmol.* 2020;221:91-6.
20. Beauchamp GR. Neurofibromatosis type 1 in children. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1995;93:445-72.
21. Listernick R, Ferner RE, Piersall L, Sharif S, Gutmann DH, Charrow J. Late-onset optic pathway tumors in children with neurofibromatosis 1. *Neurology.* 2004;63(10):1944-6.
22. Ertiae A, Hanaei S, Habibi Z, Moradi E, Nejat F. Optic Pathway Gliomas: Clinical Manifestation, Treatment, and Follow-Up. *Pediatr Neurosurg.* 2016;51(5):223-8.
23. Toonen JA, Anastasaki C, Smithson LJ, Gianino SM, Li K, Kesterson RA, et al. NF1 germline mutation differentially dictates optic glioma formation and growth in neurofibromatosis-1. *Hum Mol Genet.* 2016;25(9):1703-13.
24. Toonen JA, Solga AC, Ma Y, Gutmann DH. Estrogen activation of microglia underlies the sexually dimorphic differences in Nf1 optic glioma-induced retinal pathology. *J Exp Med.* 2017;214(1):17-25.
25. 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.* 2014;75(2):309-16.

26. Blazo MA, Lewis RA, Chintagumpala MM, Frazier M, McCluggage C, Plon SE. Outcomes of systematic screening for optic pathway tumors in children with Neurofibromatosis Type 1. *Am J Med Genet A*. 2004;127a(3):224-9.
27. Parkhurst E, Abboy S. Optic Gliomas in Neurofibromatosis Type 1. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2016;53(6):334-8.
28. Blanchard G, Lafforgue MP, Lion-François L, Kemlin I, Rodriguez D, Castelnau P, et al. Systematic MRI in NF1 children under six years of age for the diagnosis of optic pathway gliomas. Study and outcome of a French cohort. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(2):275-81.
29. Rappaport BA, Suresh S, Hertz S, Evers AS, Orser BA. Anesthetic neurotoxicity--clinical implications of animal models. *N Engl J Med*. 2015;372(9):796-7.
30. Albers AC, Gutmann DH. Gliomas in patients with neurofibromatosis type 1. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(4):535-9.
31. 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*. 2007;44(2):81-8.
32. Savar A, Cestari DM. Neurofibromatosis type I: genetics and clinical manifestations. *Semin Ophthalmol*. 2008;23(1):45-51.
33. Vié A-L VA. Tumeurs du nerf optique. In: EMC, editor. *Ophthalmologie*. 4 ed2019. p. 1-10.
34. Azizi AA, Walker DA, Liu JF, Sehested A, Jaspan T, Pemp B, et al. NF1 optic pathway glioma: analyzing risk factors for visual outcome and indications to treat. *Neuro Oncol*. 2021;23(1):100-11.
35. Lubs ML, Bauer MS, Formas ME, Djokic B. Lisch nodules in neurofibromatosis type 1. *N Engl J Med*. 1991;324(18):1264-6.
36. Chang L, El-Dairi MA, Frempong TA, Burner EL, Bhatti MT, Young TL, et al. Optical coherence tomography in the evaluation of neurofibromatosis type-1 subjects with optic pathway gliomas. *J aapos*. 2010;14(6):511-7.
37. Topcu-Yilmaz P, Kasim B, Kiratli H. Investigation of retinal nerve fiber layer thickness in patients with neurofibromatosis-1. *Jpn J Ophthalmol*. 2014;58(2):172-6.
38. Avery RA, Liu GT, Fisher MJ, Quinn GE, Belasco JB, Phillips PC, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in children with optic pathway gliomas. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(3):542-9.e2.

39. 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*. 2012;119(2):369-75.
40. Godinho G, Esteves-Leandro J, Alves G, Madeira C, Faria O, Brandão E, et al. Correlation Between Ophthalmologic and Neuroradiologic Findings in Type 1 Neurofibromatosis. *J Neuroophthalmol*. 2021 Mar 23. doi:10.1097/WNO.0000000000001241 Epub ahead of print.
41. Dotan G, Qureshi HM, Toledano-Alhadeff H, Azem N, Yahalom C. Prevalence of Strabismus Among Children With Neurofibromatosis Type 1 Disease With and Without Optic Pathway Glioma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2019;56(1):19-22.
42. Parness-Yossifon R, Listernick R, Charrow J, Barto H, Zeid JL. Strabismus in patients with neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma. *J AAPOS*. 2015;19(5):422-5.
43. 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*. 2012;14(6):790-7.
44. Balcer LJ, Liu GT, Heller G, Bilaniuk L, Volpe NJ, Galetta SL, et al. Visual loss in children with neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: relation to tumor location by magnetic resonance imaging. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(4):442-5.
45. Shofty B, Ben Sira L, Constantini S. Neurofibromatosis 1-associated optic pathway gliomas. *Childs Nerv Syst*. 2020;36(10):2351-61.
46. Hwang EI, Jakacki RI, Fisher MJ, Kilburn LB, Horn M, Vezina G, et al. Long-term efficacy and toxicity of bevacizumab-based therapy in children with recurrent low-grade gliomas. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(5):776-82.
47. Roux C, Revon-Rivière G, Gentet JC, Verschuur A, Scavarda D, Saultier P, et al. Metronomic Maintenance With Weekly Vinblastine After Induction With Bevacizumab-Irinotecan in Children With Low-grade Glioma Prevents Early Relapse. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020. Sous presse. doi 10.1097/MPH.0000000000002002
48. Thirunavu VM, Mohammad LM, Kandula V, Beestrum M, Lam SK. Vision Outcomes for Pediatric Patients With Optic Pathway Gliomas Associated With Neurofibromatosis Type I: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021;43(4):135-43.