



HAL
open science

Gliomes des voies optiques associés à la neurofibromatose de type 1 : épidémiologie et facteurs pronostiques

Céline Florent

► **To cite this version:**

Céline Florent. Gliomes des voies optiques associés à la neurofibromatose de type 1 : épidémiologie et facteurs pronostiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03244818

HAL Id: dumas-03244818

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03244818>

Submitted on 1 Jun 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Gliomes des voies optiques associés à la neurofibromatose de type 1:
épidémiologie et facteurs pronostiques**

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 31 Mai 2021

Par Madame Céline FLORENT

Née le 5 janvier 1988 à Apt (84)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' OPHTALMOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur DENIS Danièle

Président

Madame le Professeur CHABROL Brigitte

Assesseur

Monsieur le Professeur DAVID Thierry

Assesseur

Madame le Docteur BEYLERIAN Marie

Directeur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Asseseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

MM MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967 MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974 MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975 MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976 MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977 MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978 M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980 MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981 MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982 M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985 MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986 MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikaël
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke détachement

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)

LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU-PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

ELDIN Carole (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) *détachement*
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2012 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2012) FUENTES Stéphane (PU-PH)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**PHILOSOPHIE 17**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

Madame le Professeur Danièle Denis, je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'accepter de présider cette thèse et son jury. Je vous serai éternellement reconnaissante pour votre aide tout au long de ce travail, les nombreuses heures que vous y avez consacrées, votre soutien et votre disponibilité. Je vous remercie également pour votre implication dans l'ensemble de la formation des internes en ophtalmologie.

Madame le Professeur Brigitte Chabrol, je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'évaluer ma thèse. Soyez assurée de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Thierry David, je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'évaluer ma thèse. Je vous suis extrêmement reconnaissante pour votre formation au quotidien à l'hôpital et votre disponibilité. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

Madame le Docteur Marie Beylerian, je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de diriger cette thèse et de faire partie de ce jury. Je vous remercie également pour votre disponibilité, votre réactivité, votre gentillesse et votre aide précieuse tout au long de ce travail.

Merci à ma famille : à Douglas, mon amour ; à Anna, Clotilde et la troisième petite merveille qui arrive, j'ai une chance infinie d'être votre maman ; à ma grand-mère qui a cru en moi et m'a donné les moyens d'en arriver là ; à mes parents et beaux-parents pour leur aide au quotidien.

Merci à mes amis : sans votre présence lumineuse et votre soutien, je ne serais rien.

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 Florent¹, Marie Beylerian¹, Kévin Mairot¹, Loïc Dambricourt¹, Nicolas André², Thierry David¹, Nadine Girard³, Frédérique Audic⁴, Danièle Denis¹

¹ Services Ophtalmologie du Pr Denis, Hôpital Nord, Chemin des Bourrelly, 13015 Marseille ; Hôpital Timone, 264 rue Saint Pierre, 13005 Marseille

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

³ Service Neuroradiologie du Pr Girard, Hôpital Timone, 264 rue Saint Pierre, 13005 Marseille

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

Auteur correspondant : C Florent, Service Ophtalmologie, Hôpital Nord, Chemin des Bourrelly, 13015 Marseille, 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 ≥ 2 critères cliniques
≥ 6 taches café-au-lait > 5 mm dans leur plus grand diamètre chez les individus pré-pubères ou > 15 mm après la puberté
≥ 2 neurofibromes quel que soit leur type ou ≥ 1 neurofibrome plexiforme
« éphélides » axillaires ou inguinales
1 gliome des voies optiques
≥ 2 nodules de Lisch
≥ 1 lésion osseuse caractéristique : dysplasie du sphénoïde, amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose...
≥ 1 parent du 1 ^{er} 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 avons 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	Élévation du bord nasal de la papille Flou du bord temporal de la papille Halo fin grisâtre circonférentiel
3	Élévation 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	Élévation de toute la papille Disparition de l'excavation papillaire physiologique Effacement d'un segment de vaisseau principal au centre de la papille
5	Élévation 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 χ^2 .

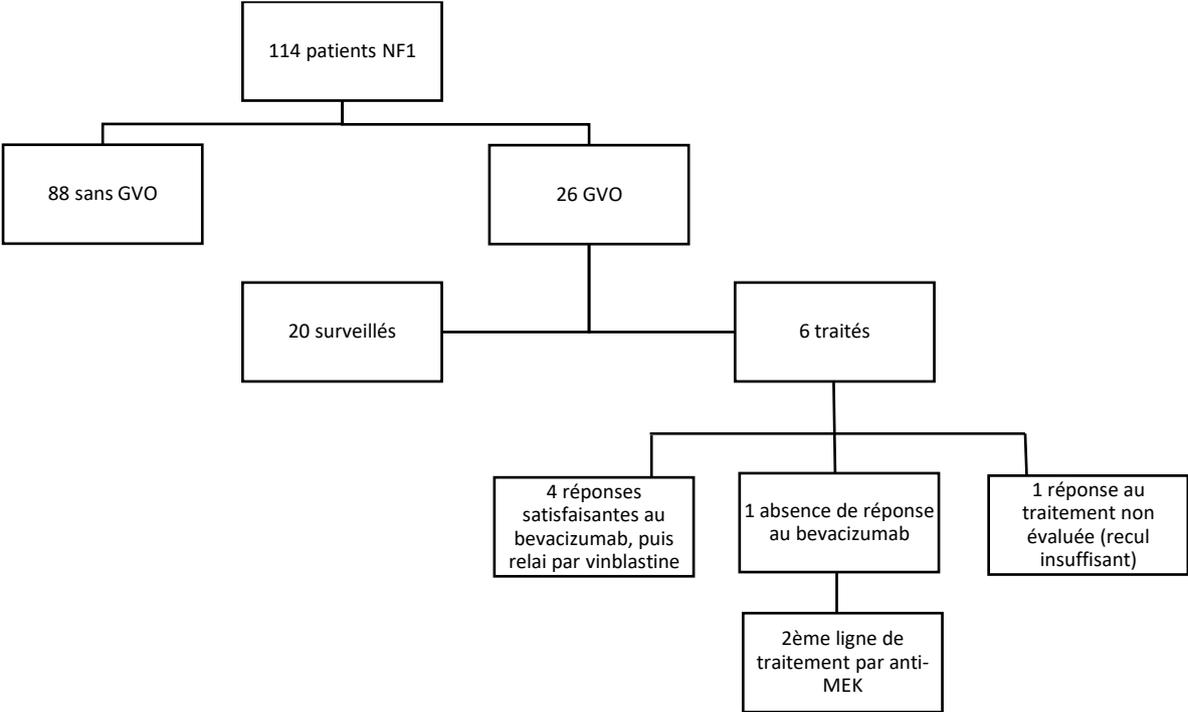
Pour rechercher une association statistique entre deux variables catégorielles, un test de χ^2 a été réalisé, avec calcul du *p*. Lorsque le χ^2 montrait une association statistiquement significative ($p < 0.05$), le coefficient Phi de Pearson a été calculé afin d'estimer la force de cette association.

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 ± écart-type	3.83 ± 3.56 ans
Age moyen au diagnostic de GVO ± écart-type	6.23 ± 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 ^a (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 ^b)
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.

^aDéfinie par une acuité visuelle < 20/20 sur au moins un œil

^bDeux 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 ± 3.56 ans, allant de la naissance à l'âge de 12 ans. L'âge moyen au diagnostic de GVO était de 6.23 ± 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.

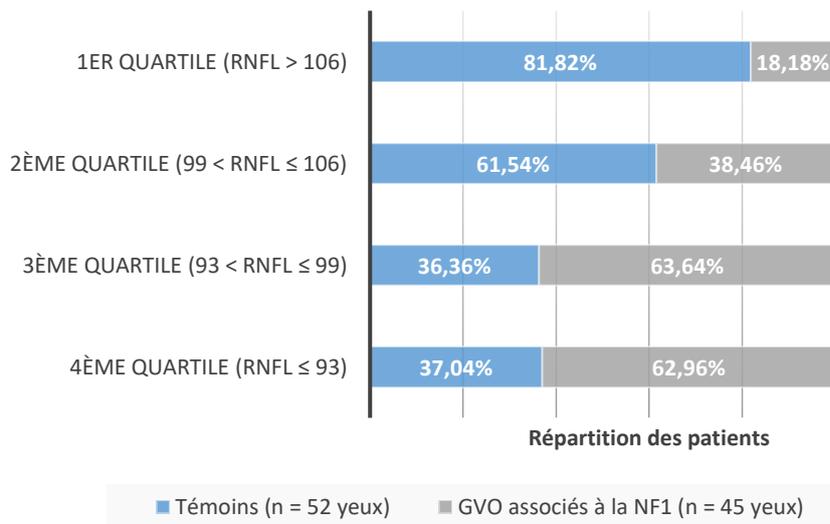
Segment antérieur. 73.08% des patients présentaient des nodules de Lisch visibles à la lampe à fente.

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 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 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 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 RNFL ≥ 100 , les témoins étaient majoritaires, alors que dans le groupe des RNFL ≤ 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.

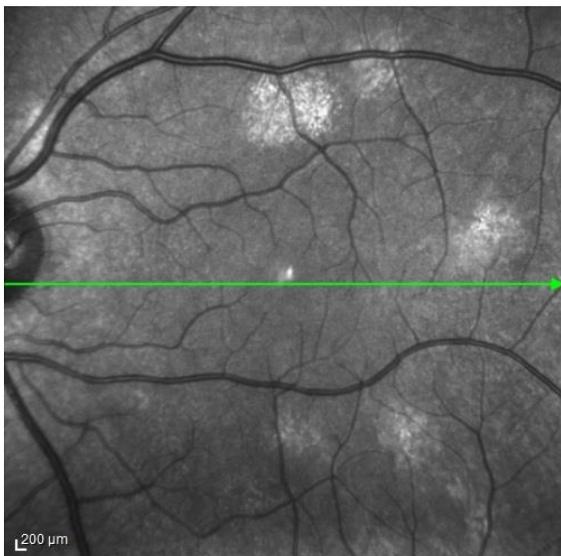
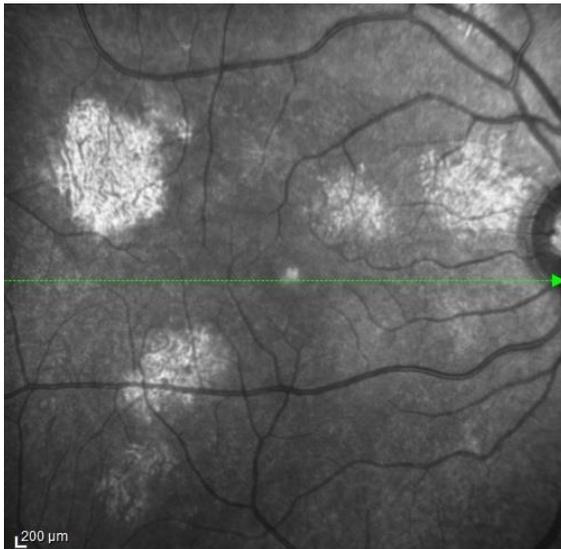
Figure 2. Comparaison de la répartition des RNFL par quartiles : GVO associés à la NF1 *versus* patients sains appariés sur l'âge



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 ≤ 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-réfléctives 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



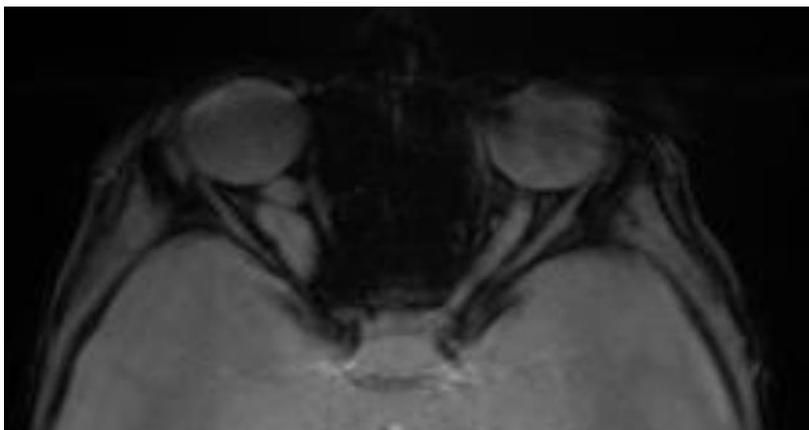
Taches bilatérales, hyper-réfléctives en infra-rouge chez un de nos cas.

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).

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

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 épaissi).

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 ≥ 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 ± 63.63 mois ; le délai moyen entre le diagnostic de GVO et l'initiation de son traitement était de 14.92 ± 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 β 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 ± 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-réfléctives 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, Heidary 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. Ertiaei 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, Castelnaud 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 ed 2019. 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-Alhadeif 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, Beestrup 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.

“ Au moment d’être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j’y manque. ”

