

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTES DE MEDECINE

ANNEE 2014

2014 TOU3 1532

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
PEDIATRIE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Marie MIZZI

Le 23 Mai 2014

NEUROPATHIES OPTIQUES INFLAMMATOIRES DE L'ENFANT
FACTEURS PRONOSTIQUES D'UNE EVOLUTION PEJORATIVE

Directeur de thèse : Mr Le Docteur Emmanuel CHEURET

JURY

Mr Le Professeur	Yves CHAIX	Président
Mr Le Professeur	David BRASSAT	Assesseur
Mr Le Professeur	Stéphane DECRAMER	Assesseur
Mr Le Docteur	Emmanuel CHEURET	Assesseur
Mme Le Docteur	Laurence MAHIEU	Suppléant
Mr Le Docteur	Kumaran DEIVA	Membre Invité



REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Yves Chaix
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Neurologie Pédiatrique

Vous avez su me faire découvrir et aimer la neurologie pédiatrique, et me guider au cours de mon cursus. J'ai été marquée par votre implication auprès des internes et votre écoute attentive.

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de juger cette thèse et d'en présider le jury.

Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma gratitude.

Au Docteur Emmanuel Cheuret
Praticien Hospitalier
Neurologie pédiatrique

Tu m'as fait l'honneur de me proposer ce travail et de le diriger.

Tes conseils et ta patience au fil des mois m'ont été indispensables, merci pour ta bienveillance et ton soutien.

Monsieur le Professeur Stéphane Decramer
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Néphrologie Pédiatrique

Merci d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse et de juger ce travail.

Mon semestre en néphrologie pédiatrique m'a confortée dans mes choix, j'ai découvert une équipe formidable, et je suis honorée que vous m'accordiez votre confiance pour la rejoindre.

Monsieur le Professeur David Brassat
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Neurologie

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Je vous prie de recevoir l'assurance de ma respectueuse considération.

Au Docteur Laurence Mahieu
Praticien Hospitalier
Ophtalmologie

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce travail.

Vos explications patientes et toujours claires ont été d'une grande aide pour la novice en ophtalmologie que j'étais. Merci d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse.

Au Docteur Kumaran Deiva
Praticien Hospitalier
Neurologie Pédiatrique

Vous me faites l'honneur d'accepter de siéger à ce jury de thèse et de juger ce travail.

Votre aide matérielle dans la réalisation de ce travail ainsi que votre expertise sur le sujet ont été indispensables pour mener ce projet à bien.

Soyez assuré de ma profonde considération.

A tous ceux qui ont apporté leur soutien à ce projet :

Delphine, travailler avec toi a été un plaisir depuis le début du projet, ta connaissance du sujet, ta disponibilité, ton enthousiasme ont été des aides indispensables tout au long de ce travail. Peu de personnes auraient monté la base de données en étant sur le point d'accoucher ! Pour ces sessions de travail pendant la sieste des petits, les coups de fils sur le trajet du boulot, et tout le reste, un immense merci.

Maria Carmela, pour le recueil de données si patiemment rempli, la réactivité lors de nos demandes de précisions, la gentillesse dont tu as fait preuve en acceptant de nous aider. J'espère que la publication viendra récompenser tout ce travail !

Hélène, pour la base ACCESS impeccable, rendant presque agréable le recueil des données, et pour les statistiques. Pour ta patience infinie face à mes avalanches de questions et mon incompréhension des tests statistiques. Emilie Bérard également, pour avoir encadré les analyses. Sans votre travail, nous n'aurions pas pu présenter ces résultats, encore merci !

Philippe, pour nous avoir aidées lors de la première phase de ce projet, permis d'y voir plus clair, avec une réactivité et un enthousiasme inépuisables, merci encore.

Mon équipe de relecteurs, particulièrement les anglophones, sachez que votre présence jusqu'au bout a été d'un grand réconfort, merci !

Je tiens à remercier également tous les Professeurs et médecins ayant encadré ma formation, chacun dans son domaine de compétence, transmettant sa passion et son savoir. A Brigitte Llanas, Pascal Barat et Jérôme Harambat, pour m'avoir transmis le virus de la pédiatrie. Merci particulièrement à l'équipe d'héмато-oncologie, Anne-Isabelle Bertozzi, Geneviève Plat, Marie-Pierre Castex, vous m'avez guidée dans mes premiers apprentissages et dans votre spécialité si riche, Marie Claude Bloom et l'équipe de réanimation, Hélène Lopez, Sabine Alcayde, Corinne Assouline et l'équipe de néonatalogie, Claude Cancès, Caroline Karsenty et l'équipe de neuropédiatrie, l'équipe de pédiatrie de Montauban et en particulier Sabine Charpentier et Françoise Cascarigny, j'ai été très heureuse de travailler à vos côtés.

Un merci particulier à toute l'équipe de néphropédiatrie, pour m'avoir accueillie dans votre équipe et accordé votre confiance. Karine Brochard pour m'avoir permis de présenter mon tout premier poster, Arnaud Garnier pour ma première communication et mon premier article, j'espère annonceurs d'autres travaux ensemble.

Merci également à l'équipe d'Agen, pour votre accueil chaleureux sans même me connaître, et à Béatrice Dadone, qui a porté un projet fou à bout de bras, et m'a donné beaucoup d'espoir.

Un merci personnel à mes chefs de clinique : Stéphanie, co-interne et chef exceptionnelle ! Marlène, Caroline, Sophie, Julie et Raphaëlle aux urgences, j'ai beaucoup appris grâce à vous. A Aymeric Dallochio, pour ton aide et ta gentillesse dès mon premier semestre.

A tous mes co-internes, grâce auxquels l'internat a été rempli de beaux moments, de solidarité dans les temps difficiles et de partage des joies professionnelles ou personnelles. A ceux et celles avec lesquels j'ai partagé un ou plusieurs semestres et qui sont devenus des amis précieux. Lieselot pour cette première année d'interne si intense et tout ce qui a suivi, merci pour ton soutien sans faille, à Yann au passage, du covoiturage aux repas du lundi soir en stage de néphro !

Catie pour ta bonne humeur et ta spontanéité, ne change rien ! Eloïse pour notre année en E2 et la suite, toujours avec le sourire. Lucile D pour ta gentillesse en toutes circonstances. Julie R, Julie P, Lucas, Odile, Sophie, Geoffroy, Elodie, Caroline, Coralie, Céline, Lucile B, Aurélie, Nolwenn, Olivia, Cathou, Elisabeth, Marine ... et tous les autres qui avez partagé mon quotidien pendant quatre ans à l'hôpital des enfants, ça n'aurait pas été pareil sans vous !

Je souhaite remercier l'ensemble des équipes infirmières et paramédicales de l'hôpital des enfants et du service de pédiatrie de Montauban. Bribri en réa, Nadège et Domi, les gardiennes d'E2, la toute petite interne que j'étais a grandi aussi grâce à vous.

Les sages-femmes de Paule De Viguié, pour ces nuits de gardes endiablées, un grand merci. Marie-Françoise pour ta patience avec les internes toujours plus jeunes et notre travail ensemble, Alexia pour ton accueil à bras ouverts, merci !

A mes colocataires, Aurore, Angèle, Cyrielle, qui en plus de me supporter au quotidien m'ont chacune aidée dans ce travail, un immense merci ! Je n'aurais pu arriver jusque-là sans votre soutien de tous les jours. Votre présence lors des moments difficiles a été précieuse, et je sais que je peux compter sur votre amitié. Emeline et Justine, pour avoir partagé quelques temps cette coloc' avec toute votre bonne humeur !

Aux amis de fac, Lauranne et les sous-colleuses en chef, à la fanfare et à l'équipe féminine des tubas (Sandy, Chachou, Maylis !), à Vince et Ophel', Maït' et Chaï, Coco, Bertouille, aux copains du chapeau à pin's, à l'asso-qu'est-pas-la-faluche et Hervé Savidan, aux collègues de l'ANEMF pour une première D2 inoubliable. A Delphine L, qui m'a permis de démarrer l'externat plus sereine.

A Jaddo, Gelule, DrCouine, Claire, Nicolas, Stéphane F et Stéphane B, et l'équipe des twittos et blogueurs pour votre amour de la médecine, votre dynamisme et nos discussions passionnées.

A tous les amis que je ne cite pas, mais que je n'oublie évidemment pas.

Enfin, quelques lignes trop courtes pour exprimer ma gratitude à toute ma famille. A mes parents, qui ont accepté de voir partir leur fille à l'autre bout de la France, fait 600km sur un coup de tête un jour de résultats, et supporté tant d'autres choses... je ne serais pas là sans votre confiance et votre amour. Mes frères chéris, Raphaël et Zacharie, continuez à vivre votre passion mais revenez voir votre grande sœur de temps en temps ! Aux Arnera et Mizzi de tous horizons, de Salomé qui partage une même vocation à quelques (!) kilomètres de distance, à Hélène la p'tite dernière.

A Béatrice Fourcaud, qui m'a accueillie chez elle en première année, à qui je dois d'avoir réussi malgré des obstacles bien plus ardues que le concours, et qui nous a quitté bien trop vite.

A Magali, 15 ans déjà et notre amitié n'a pas pris une ride, tu restes pour moi un soutien inconditionnel et je suis fier de t'avoir !

Mes derniers remerciements pour toi Paul-Antoine, présent à chaque instant malgré la distance. Mes choix ne nous ont pas facilité la tâche mais tu es resté à mes côtés et continues à éclairer et équilibrer ma vie. Je ne saurais assez te remercier pour ta présence, ta patience, ton soutien de tous les jours. A nous de construire la suite !

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

SOMMAIRE

Honorariat.....	2
Remerciements	6
Serment d’Hippocrate	10
Sommaire	11
Liste des abréviations	13
I. Résumé	14
II. Introduction et contexte scientifique.....	15
Définition.....	15
Epidémiologie.....	15
Formes cliniques	15
Physiopathologie.....	16
Etiologies et classifications	18
Diagnostics différentiels.....	20
Présentation clinique au diagnostic	21
Examen ophtalmologique.....	22
Bilan paraclinique	25
Biologie sanguine	25
Ponction lombaire.....	26
Imagerie : L’IRM cérébrale et orbitaire.....	26
Examens ophtalmologiques	27
Evolution des névrites optiques.....	29
Histoire naturelle	29
Séquelles visuelles	30
Récidives	30
Traitements médicamenteux : l’arsenal thérapeutique	31
A propos de la sclérose en plaques dans ce contexte.....	32
Diagnostic.....	32
Critères diagnostiques actuels.....	33
Evolution et traitements de la SEP à l’âge pédiatrique.....	35
Facteurs pronostiques des névrites optiques	36
Place de notre cohorte dans ce contexte	37
Objectifs de l’étude	37
III. Matériels et méthodes.....	38
Schéma de l’étude	38
Critères d’inclusion et d’exclusion	38
Paramètres étudiés.....	38
Critère de jugement principal	39
Critères de jugement secondaires	40
Comparaison selon l’âge et les étiologies	40

Recueil des données et méthodes statistiques	41
Recueil des données.....	41
Méthodes statistiques.....	42
Méthode de la recherche bibliographique	42
Ethique.....	42
IV. Résultats.....	43
Analyse descriptive	43
Caractéristiques de la population.....	43
Caractéristiques de l'épisode.....	46
Traitements réalisés.....	51
Diagnostics étiologiques retenus.....	52
Suivi des enfants et évolution de la pathologie.....	55
Analyse comparative	56
Caractéristiques des NOI en fonction de l'âge de survenue.....	56
Caractéristiques en fonction de l'étiologie.....	59
Facteurs prédictifs de l'évolution.....	63
Normalisation de l'acuité visuelle	63
Persistance de séquelles visuelles.....	67
Récidive	71
Facteurs prédictifs de l'évolution vers une SEP.....	74
V. Discussion et ouverture.....	77
Principaux résultats	77
Comparaison avec les données de la littérature.....	80
Propositions pour la prise en charge : que retenir en pratique courante ?	84
Limites et points forts de l'étude	86
Perspectives.....	88
VI. Conclusion	89
VII. Annexes	90
ANNEXE I. Fiche de renseignements pour la recherche des ac anti-canaux aquaporine 4.....	90
ANNEXE II. Bilan réalisé en cas de syndrome isolé clinique en neurologie pédiatrique à l'Hôpital des Enfants	92
ANNEXE III. Proposition de protocole d'exploration IRM d'une pathologie démyélinisante en pédiatrie.....	93
ANNEXE IV. Dictionnaire variables – névrites optiques.....	94
VIII. Article	100
INTRODUCTION	100
METHODS	101
RESULTS.....	102
DISCUSSION	104
Disclosures	107
IX. Bibliographie	109

LISTE DES ABBREVIATIONS

- ACAN : Anticorps anti-nucléaires
- ADEM : Acute Disseminated Encephalomyelitis : Encéphalomyélite aiguë disséminée
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- APC : Antigen-presenting Cell : Cellule présentatrice d'antigènes
- AQP4 : Anticorps anti-aquaporine 4
- BHE : Barrière hémato-encéphalique
- CI : Contre-indication
- CIS : Clinically Isolated Syndrome : Syndrome Clinique Isolé
- CLD : Compte les Doigts
- CMV : Cytomégalovirus
- CRION : Chronic Relapsing Inflammatory Optic Neuropathy : Neuropathie Optique Inflammatoire Chronique Récurrente
- CV : Champ Visuel
- EBV : Epstein-Barr Virus
- EI : Effet indésirable
- ET: Ecart-type
- FO : Fond d'Œil
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HSV : Herpès Simplex Virus
- HTIC : Hypertension Intracrânienne
- IL : Interleukine
- IFN : Interféron
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- LAF : Lampe à Fente
- LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
- MBP : Protéine Basique de la Myéline
- MOG : Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
- MS : Multiple Sclerosis : Sclérose en plaques
- NMO : Neuromyéélite Optique
- NOI : Neuropathie Optique Inflammatoire
- NORB : Neuropathie Optique Rétro-Bulbaire
- OCT : Optical Coherence Tomography
- ONTT : Optic Neuritis Treatment Trial
- PdC : Produit de Contraste
- PEV : Potentiels Evoqués Visuels
- PNN : Polynucléaires neutrophiles
- RNFL : Retinal Nerve Fiber Layer : Couche des fibres optiques
- SEP : Sclérose en plaques
- SEP-CD : Sclérose en plaques cliniquement définie
- SEP-PP : Sclérose en plaques primitivement progressive ou de forme progressive primaire
- SNC : Système Nerveux Central
- TNF α : Tumor Necrosis Factor α
- VZV : Varicelle Zona Virus

I. RESUME

Peu de données pédiatriques existent sur les neuropathies optiques inflammatoires (NOI), affection rare chez l'enfant mais pouvant être source de séquelles ophtalmologiques.

Nous rapportons une étude multicentrique rétrospective dont l'objectif principal était de déterminer les facteurs pronostiques de mauvaise évolution des NOI, sur le plan ophtalmologique (séquelles visuelles), ou neurologique (entrée dans une maladie chronique).

102 enfants atteints de NOI entre 1990 et 2012 ont été suivis en moyenne pendant 24 ± 31 mois. 66% étaient des filles, avec un âge médian de 11ans (3-16). Les étiologies principales étaient les NOI isolées (58%) et la sclérose en plaques (SEP) (22%). Le taux de normalisation de l'acuité visuelle était de 57% à 6 mois et de 71% à 1 et 2 ans. On retrouvait 27% de guérison à 1an en cas de SEP contre 90% pour une NOI isolée ($p < 0,01$). Avoir plus de 10 ans était fortement associé à une évolution vers la SEP (30% vs 3%, $p < 0,01$).

Notre cohorte est la plus importante des NOI de l'enfant à ce jour. Etiologie et âge semblent être les facteurs pronostiques les plus significatifs. Une étude prospective nationale pourrait permettre d'harmoniser les prises en charge diagnostique, thérapeutique et le suivi à long terme de ces enfants.

II. INTRODUCTION ET CONTEXTE SCIENTIFIQUE

DEFINITION

La névrite optique se définit comme une atteinte aigüe inflammatoire du nerf optique responsable d'une baisse brutale ou rapidement progressive de l'acuité visuelle ou du champ visuel.

L'une des premières descriptions de la maladie remonte à Nettleship en 1884 ^[1] et reste d'actualité : « baisse d'acuité visuelle limitée à un œil, souvent accompagnée d'une douleur périorbitaire augmentée par la mobilisation des yeux. La majorité des patients récupère mais les séquelles peuvent aller jusqu'à la cécité. Il y a peu ou pas de changement ophtalmoscopique, mais la papille devient plus ou moins atrophique en quelques semaines ».

EPIDEMIOLOGIE

La survenue d'une neuropathie optique inflammatoire (NOI) est rare chez l'enfant. Une prévalence de 3,2/100 000 est rapportée avec une incidence de 0,09 à 0,18/100 000 enfants par an, plus faible dans la population d'origine africaine ^[2].

Cette incidence est estimée entre 1 et 5/100000/an chez l'adulte ^[3-5] avec des variations géographiques ^[6, 7] (prédominance au Japon et dans les pays scandinaves), ethniques ^[8] et en fonction de facteurs environnementaux (printemps, altitude, exposition solaire, vitamine D ^[9, 10]). D'autres facteurs de risque associés avec la sclérose en plaques et les événements démyélinisants du système nerveux central ont été mis en évidence, qu'ils soient environnementaux (infection virale notamment à EBV ^[11], et tabagisme passif chez l'enfant ^[12]), ou génétiques (patients porteurs de l'haplogroupe HLA-DRB1*15 ^[13]).

Le sex-ratio est proche de 1 chez l'enfant, alors que les femmes sont plus souvent touchées dans la population adulte avec un ratio d'environ 3/1 ^[3, 14]. Le sex-ratio est également variable en fonction des zones géographiques étudiées, suggérant des expressions différentes de la maladie.

FORMES CLINIQUES

La neuropathie optique inflammatoire correspond à une inflammation du nerf optique, située soit au niveau de la gaine de myéline sur le trajet du nerf, soit au niveau de la papille, extrémité du nerf optique située au niveau de l'orbite et visible à l'examen du fond d'œil (figure 1).

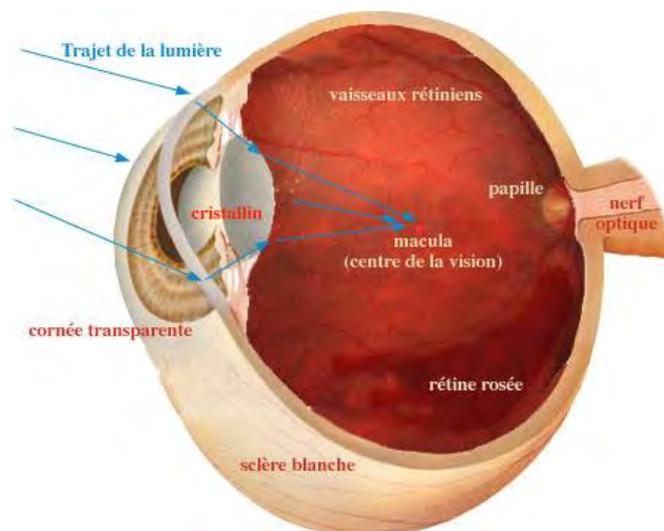


Figure 1. Anatomie de l'œil et nerf optique

Différents mécanismes d'atteintes du nerf optique sont décrits. On distingue ainsi les causes :

- Vasculaires (neuropathie optique ischémique antérieure aiguë),
- Toxiques (intoxication alcoolique, plomb, mercure) ou médicamenteuses (éthambutol, isoniazide, antimétabolites...)
- Métaboliques (neuropathie optique de Leber, cf. diagnostics différentiels)
- Compressives ou infiltrantes (gliome, méningiome),
- Génétiques (atrophies optiques héréditaires)
- Inflammatoires (infectieuses et non infectieuses, incluant les processus démyélinisants)^[15] : les névrites optiques

Les différentes formes de ces névrites optiques peuvent être classées par localisation :

- Les formes rétrobulbaires désignent les atteintes uniquement du nerf optique sans anomalie visible au fond d'œil,
- Les formes papillaires désignent une atteinte de la papille avec œdème au fond d'œil,
- Les uvéo-papillites associent à l'inflammation du nerf optique une inflammation intra-orbitaire avec une uvéite postérieure, touchant la choroïde ou la rétine (on employait antérieurement le terme de neuro-rétinite).

On utilisera ici la terminologie de neuropathie optique inflammatoire, plutôt que celle de neuropathie optique rétrobulbaire (NORB), tenant compte ainsi également des atteintes antérieures (papillites et uvéo-papillites).

PHYSIOPATHOLOGIE

La myéline, cible de l'atteinte inflammatoire, est une gaine entourant l'axone dont le rôle principal est de permettre la conduction de l'information nerveuse en augmentant la vitesse de propagation des potentiels d'action. Elle a également un rôle dans l'intégrité et la survie des axones, ainsi que dans leur organisation et maturation.

La myélinisation commence dès le troisième trimestre de grossesse dans le système nerveux central (SNC), reste très active jusqu'à l'âge de 2 ans, et se poursuit jusqu'à la puberté. Elle dépend de cellules gliales, les oligodendrocytes matures, dont les prolongements cytoplasmiques s'enroulent en tours de spires compacts autour des axones avoisinants. La myéline s'organise en segments, séparés par des interruptions périodiques, les nœuds de Ranvier (figure 2).

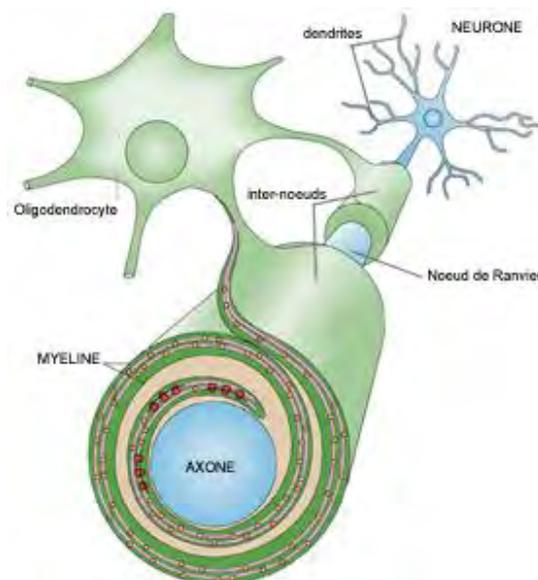
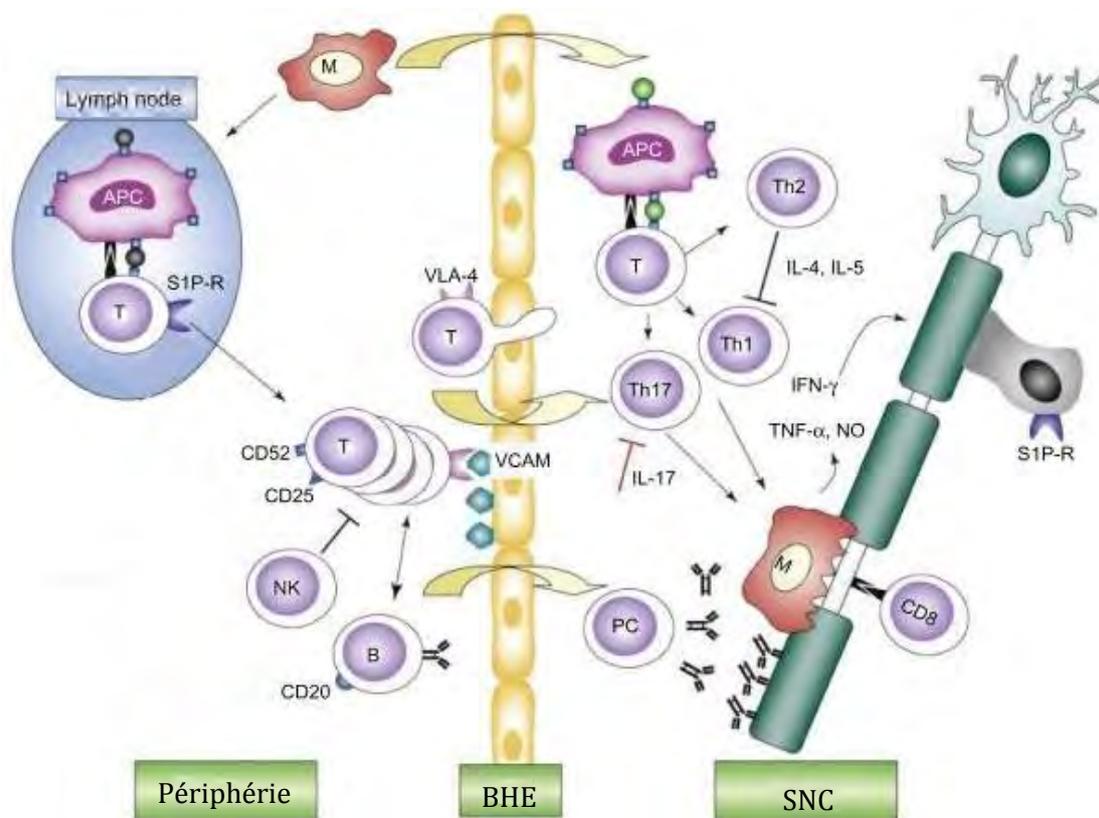


Figure 2. Axone et gaine de myéline

Dans les atteintes démyélinisantes du nerf optique, une origine dysimmunitaire est admise, bien que le mécanisme spécifique reste incomplètement connu. Une activation des cellules T CD4 et CD8 systémiques a été identifiée au début des symptômes, précédant les modifications visibles dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) [16]. Les lymphocytes T CD4, activés par les cellules présentatrices d'antigènes, se différencieraient dans les voies Th1 et Th17, interagissant avec les molécules d'adhésion à la surface de l'endothélium du SNC et induisant ainsi leur irruption à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) [17].

Au sein du SNC, des antigènes cibles sont alors reconnus, tels que la protéine basique de la myéline (MBP), la Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) ou les protéolipides, avec amplification locale de la réponse. La production de cytokines inflammatoires (IL-12, IFN γ , TNF α ...), de radicaux libres oxygénés, de protéases, entraîne des lésions de la myéline et des oligodendrocytes (figure 3). La participation des lymphocytes B à ce phénomène est aujourd'hui admise, corroborée par la mise en évidence d'anticorps réactifs contre la MOG, protéine spécifique du SNC [18], ou de la production intrathécale d'immunoglobulines dans le LCR de patients atteints de névrite optique.



APC : Cellule présentatrice d'antigènes, Lymph node : ganglion lymphatique, M : Macrophage, PC : Plasmocyte, S1P-R : Sphingosine-1-phosphate receptor, VCAM : Vascular cell adhesion molecule

Figure 3. Possibles interactions à l'origine de la démyélinisation, d'après Barten L.[19]

Ces mécanismes varient probablement avec la maturation du système immunitaire, en plein développement chez l'enfant. Ainsi, on observe par exemple avec l'âge une augmentation progressive des cellules NK, une diminution des cellules T circulantes avec l'involution thymique, ou une modification des proportions de différentes populations de lymphocytes T [20].

Les conséquences cliniques de la démyélinisation sont multiples, avec principalement une perte de la conduction saltatoire de l'influx nerveux et une diminution de la vitesse de propagation des potentiels d'action. Une capacité de réparation initiale existe mais les lésions répétées entraînent une raréfaction des oligodendrocytes avec atteinte axonale secondaire, jusqu'à la mort neuronale.

ETIOLOGIES ET CLASSIFICATIONS

Chez l'adulte, les formes de névrite optique les plus fréquentes sont celles associées à la sclérose en plaques (SEP), et sont souvent inaugurales de la pathologie [21]. Chez l'enfant, la sclérose en plaques n'apparaît dans l'évolution que dans 30% des cas environ [14, 22, 23].

Les autres causes sont représentées principalement par les processus infectieux et post-infectieux dans le cadre d'infections bactériennes, virales ou parasitaires. Ainsi, des cas ont été décrits dans les suites d'infections à bartonella henselae (maladie des griffes du chat) [24], borrelia burgdorferi (maladie de Lyme) [25, 26], mais aussi dans le cadre d'infections tuberculeuses [27]. Les causes virales sont liées aux virus du groupe herpès avec l'herpès simplex virus (HSV), le virus varicelle-zona (VZV) [28], Epstein-Barr (EBV) [29] ou à d'autres types, notamment la rubéole [30]. Certaines névrites optiques post-vaccinales ont également été décrites, notamment après des vaccins vivants atténués [31-33], ou suspectées d'origine post-médicamenteuse (etanercept, infliximab, ...) [34].

Les maladies de système sont également des causes notables de NOI, qu'il s'agisse de connectivites (lupus érythémateux disséminé [35-37]), syndrome de Goujerot-Sjögren [38]), vascularites (vascularites à ANCA) ou granulomatoses type sarcoïdose [39].

Sont aussi décrites des NOI dans le cadre de neuromyéélite optique (NMO), ou maladie de Devic. Il s'agit d'une pathologie auto-immune démyélinisante rare (moins de 1% des pathologies inflammatoires du SNC), avec des zones de plus forte incidence (Antilles, Asie). Elle touche préférentiellement des sujets jeunes, avec un âge moyen de début estimé à 35 ans, et des formes pédiatriques. Il existe une prédominance féminine (3-4/1). Sur le plan clinique, elle associe une névrite optique uni- ou bilatérale à une myélite aiguë transverse, survenant de manière concomitante ou se succédant, la névrite optique pouvant être initialement isolée. L'imagerie encéphalique initiale peut être normale ou révéler des lésions de localisation différente de celles habituellement retrouvées dans la SEP [40]. L'IRM médullaire retrouve une lésion s'étendant sur au moins 3 segments vertébraux, en hyposignal T1 et hypersignal T2, avec à la phase aiguë une possible prise de contraste [41]. Il existe fréquemment une pléïocytose à polynucléaires neutrophiles dans le LCR, mais moins fréquemment de bandes oligoclonales qu'au cours de la sclérose en plaques [42]. Actuellement, la recherche d'anticorps spécifiques anti-canaux aquaporine 4 (AQP4) ou IgG anti-NMO dans les prélèvements sanguins, vient s'ajouter aux arguments cliniques et d'imagerie en faveur du diagnostic. La présence de ce biomarqueur sérique a une sensibilité variable (47-91%) et une spécificité de plus de 90% pour l'identification de la maladie [43]. La découverte de ce marqueur a permis d'élargir les classifications en définissant des maladies du « spectre des NMO » sans en présenter tous les critères diagnostics actuels (figure 4). La neuromyéélite optique est considérée comme de mauvais pronostic avec une récupération visuelle et fonctionnelle limitée et des séquelles le plus souvent invalidantes [44], justifiant une thérapeutique immunosuppressive parfois agressive.

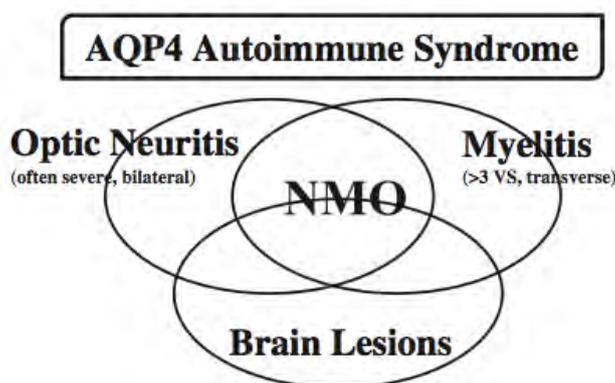


Figure 4. « NMO spectrum disorders » : formes incomplètes de neuromyéélite optique

Les neuropathies optiques inflammatoires chroniques récurrentes ou CRION (Chronic Relapsing Inflammatory Optic Neuropathy) ont été décrites comme des NOI essentiellement bilatérales et antérieures [45]. Elles sont rares et les diagnostics différentiels doivent être soigneusement éliminés. En effet, certaines pathologies inflammatoires comme la sarcoïdose ou infectieuses comme la syphilis, la tuberculose, la maladie de Lyme, peuvent évoluer de manière chronique, être améliorées temporairement par la corticothérapie et rechuter précocement après son arrêt. Il n'y a pas d'examen confirmant formellement le diagnostic, les anticorps anti-canaux aquaporine 4 retrouvés dans la NMO peuvent cependant être présents. L'évolution se fait vers une atrophie optique progressive.

Les maladies métaboliques restent des causes exceptionnelles [46].

La majorité reste non expliquée et les névrites optiques sont dites idiopathiques ou isolées.

Il n'existe pas de classification consensuelle des névrites optiques. Deux classifications sont cependant couramment utilisées :

La première divise les névrites optiques selon leur présentation clinique (tableau 1) :

- La forme typique, associée aux diagnostics de SEP et de syndrome clinique isolé (connu pour être un évènement démyélinisant à risque d'évolution vers la SEP).
- La forme atypique, associée à des étiologies systémiques (connectivites, vascularites...) et non systémiques (NMO, CRION, NOI isolées, ...).

TABLEAU 1. Distinction entre formes typiques et atypiques selon Tossy et al [47].

	Forme typique	Forme atypique
Age	Adulte jeune	Age > 50 ans ou < 12 ans
Origine ethnique	Caucasien	Asie, Afrique, Antilles
Latéralité	Unilatérale	Bilatérale (de manière simultanée ou rapidement séquentielle)
Douleur	Modérée, périorbitaire, aggravée par les mouvements oculaires	Importante avec réveils nocturnes, persistante plus de 2 semaines, ou absente
Baisse d'acuité visuelle	Peu importante à modérée, suivie d'une amélioration spontanée	Sévère (< 1/10 ^e), sans début de récupération à 3 semaines du début des symptômes, ou progressant sur plus de 2 semaines
Examen du fond d'œil	Normal ou œdème papillaire	Œdème papillaire important, étoile maculaire, exsudats rétiniens marqués, hémorragies péri-papillaires, inflammation du segment antérieur ou du vitré postérieur associée
Autres signes cliniques ou d'interrogatoire	Phénomène d'Uthoff, effet Pulfrich, notion d'épisodes neurologiques antérieurs spontanément résolutifs	Histoire familiale, antécédents néoplasiques

La seconde est une classification par étiologies, qui inclut au sein du large groupe des NOI :

- Les névrites optiques associées à une sclérose en plaque (MS-ON)
- Les NOI associées à une neuromyéélite optique (NMO-ON)
- Les NOI associées aux maladies systémiques : connectivites, granulomatoses... mais aussi maladies infectieuses
- Les autres névrites optiques sans maladie systémique : NOI isolée, NOI isolée récurrente, NOI isolée chronique récurrente (CRION)

DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Le diagnostic de névrite optique reste un diagnostic d'élimination.

Les processus compressifs, tels les tumeurs des voies optiques, méningiomes ou gliomes, doivent être écartés.

L'hypertension intracrânienne (HTIC) est la cause la plus fréquente d'œdème papillaire bilatéral. L'HTIC secondaire à une pathologie évolutive intracrânienne doit être éliminée rapidement. Une HTIC idiopathique (dite bénigne car sans processus évolutif sous-jacent), peut aussi être retrouvée, en particulier chez la femme jeune ou l'adolescente en surpoids. Elle entraîne un œdème de stase au fond d'œil, avec à terme une atrophie possible de la papille [48].

Les périnévrites sont de présentation semblable aux NOI mais touchent la gaine du nerf optique et non le nerf optique lui-même. La localisation est mise en évidence sur l'IRM orbitaire. Les sujets touchés sont essentiellement les sujets plus âgés. Les causes principales sont la syphilis et la sarcoïdose.

La neuropathie optique héréditaire de Leber est un diagnostic différentiel rare mais difficile. Plusieurs mutations de l'ADN mitochondrial ont été décrites dans l'étiologie de cette affection, qui se traduit par une perte rapidement progressive (quelques jours à quelques mois) de l'acuité visuelle, bilatérale d'emblée ou de manière séquentielle. Elle se manifeste au fond d'œil par un aspect proche de l'œdème papillaire, et peut retrouver une hyperhémie et une dilatation artériolaire. L'angiographie met en évidence la dilatation des vaisseaux et les télangiectasies péripapillaires caractéristiques. L'évolution se fait vers l'atrophie optique progressive.

Les druses (ou drusen) de la papille sont des dépôts de matériel inerte, se calcifiant progressivement, généralement situés au niveau de la tête du nerf optique. La papille apparaît bosselée, aux contours irréguliers. Il existe des prédispositions familiales. Les conséquences cliniques sont rares (altération possible du champ visuel avec le temps) et le diagnostic doit être réalisé avec des moyens non invasifs (aspect au fond d'œil, échographie mode B, OCT) pour ne pas conclure à tort à un œdème papillaire et entraîner des investigations complémentaires inutiles [49, 50].

PRESENTATION CLINIQUE AU DIAGNOSTIC

Les enfants atteints de névrite optique présentent les mêmes symptômes que ceux connus chez l'adulte : perte de la vision centrale s'installant en 48 à 72 heures, douleur péri ou rétro-orbitaire accentuée à la mobilisation du globe oculaire. Le tableau 2 rappelle les symptômes pouvant être rencontrés dans les névrites optiques inflammatoires [51].

TABLEAU 2. Symptomatologie et signes cliniques typiques des névrites optiques inflammatoires (d'après Hickman)

<p>Symptomatologie</p> <ul style="list-style-type: none">Douleurs périorbitaires et à la mobilisation du globe oculaireLa douleur peut précéder l'apparition de la baisse d'acuité visuelleBaisse d'acuité visuelle progressive sur quelques joursPhosphènes ou photopsies (éclairs lumineux) à la mobilisation du globe oculaireSclérose en plaques connue ou évènement neurologique antérieurPhénomène d'Uhtoff (baisse d'acuité visuelle à l'élévation de la température corporelle)Effet Pulfrich (modification de perception des trajectoires des objets)Amélioration spontanée de l'acuité visuelle <p>Signes Cliniques</p> <ul style="list-style-type: none">Baisse d'acuité visuelleAltération de la vision des couleursAltération de la sensibilité aux contrastesAltération du champ visuelDéficit pupillaire afférent relatif ou signe de Marcus GunnPapille saine ou œdème papillaireMacula et rétine périphérique sainesPossible uvéite associée ou périphlébite rétinienne
--

La présentation est volontiers bilatérale chez l'enfant (50-75%) contrairement aux formes de l'adulte [15, 52].

EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE

La baisse d'acuité visuelle est variable, allant d'un simple flou visuel avec une acuité conservée à l'absence complète de perception lumineuse.

Lors de l'examen ophtalmologique, l'acuité visuelle de loin peut être exprimée en dixièmes (échelle de Monoyer), tandis que de près sont utilisées les échelles de Parinaud ou de Rossano. Toutefois, on peut exprimer cette acuité visuelle, de loin comme de près, en LogMAR, seule échelle utilisable pour la réalisation d'études statistiques (Tableau 3).

En effet, le MAR (minimum angle of resolution) est l'unité qui définit le pouvoir de résolution de l'œil. Il correspond à l'angle minimum que peuvent occuper deux sources ponctuelles lumineuses vis-à-vis de l'œil en étant visualisées comme séparées. Sa progression est inversement proportionnelle à celle de l'acuité visuelle (quand l'angle MAR double, l'acuité est divisée par 2).

Cependant, l'écart entre deux lignes d'acuité visuelle n'est pas le même : il y a plus de gain de résolution entre 1 et 4 dixièmes (l'angle de résolution minimum = MAR est divisé par 4) qu'entre 5 et 10 dixièmes (MAR est divisé par 2). Grâce aux propriétés des logarithmes, entre chaque écart de 0.1 logMAR, le pourcentage de réduction ou d'augmentation de l'angle MAR est identique. Cette unité permet ainsi la réalisation de calculs statistiques tels que la moyenne ou les écarts-types.

TABLEAU 3. Correspondance des échelles de mesure de l'acuité visuelle en LogMar

Log MAR	Monoyer
+2.3	1/200 = VBLM (voit bouger la main)
+2.1	1/120
+2	1/100 = CLD à 30 cm (compte les doigts à 30 cm)
+1.9	1/80
+1.8	1/60
+1.7	1/50 = CLD à 1 m (compte les doigts à 1 m)
+1.6	1/40
+1.5	1/30 = CLD à 2 m (compte les doigts à 2 m)
+1.4	1/25
+1.3	1/20
+1.2	1/16
+1.1	1/12
+1	1/10
+0.9	1.25/10
+0.8	1.6/10
+0.7	2/10
+0.6	2.5/10
+0.5	3.2/10
+0.4	4/10
+0.3	5/10
+0.2	6.3/10
+0.1	8/10 (7/10)
+0	10/10 (9/10)
-0.1	12.5/10
-0.2	16/10
-0.3	20/10

Une diminution de la sensibilité aux contrastes est décrite chez l'adulte mais est difficile à mettre en évidence chez l'enfant. Il s'agit d'un test très sensible mais peu spécifique, permettant de dépister précocement les formes peu symptomatiques, par exemple dans le dépistage de l'œil adelphe dans les formes unilatérales.

On peut également noter une dyschromatopsie, habituellement d'axe rouge-vert, recherchée à l'aide de tests comme le test de Farnsworth 100 Hue, ou le test de Farnsworth 15 Hue désaturé, utilisable si l'acuité visuelle est supérieure ou égale à 3/10 (figure 5).

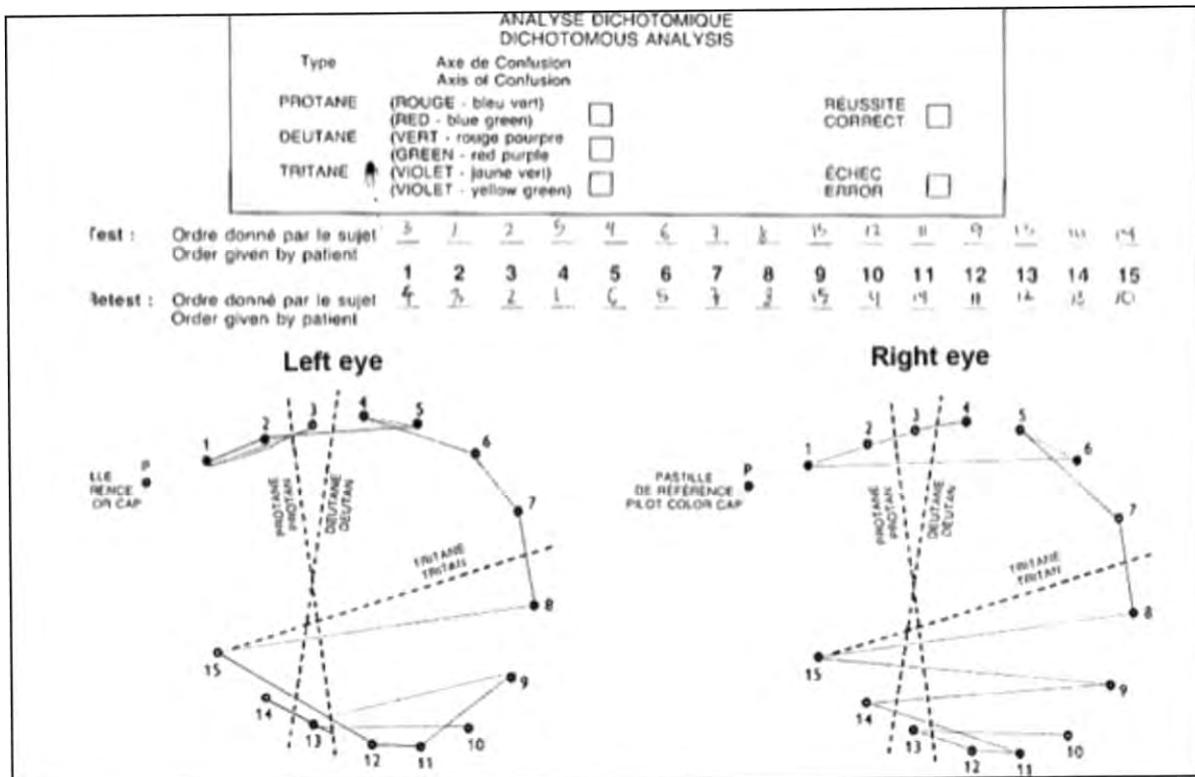


Figure 5. Vision des couleurs. Exemple de test de Farnsworth 15 Hue désaturé pathologique

L'étude du réflexe pupillaire peut retrouver du côté pathologique un déficit pupillaire afférent relatif, ou signe de Marcus Gunn. Celui-ci se traduit cliniquement par une dilatation pupillaire paradoxale à l'éclairage de l'œil atteint, après avoir éclairé préalablement l'œil sain.

Le champ visuel est altéré dans les névrites optiques, allant de l'augmentation simple de la tache aveugle et/ou scotome central jusqu'à un scotome caeco-central englobant la tache aveugle, voire une atteinte diffuse [53]. Il est étudié par une périmétrie statique automatisée et/ou par périmétrie cinétique de Goldmann (figures 6 et 7). Dans le cas de l'examen automatisé, à la cartographie de l'atteinte s'ajoute une quantification des déficits avec des valeurs de sensibilité moyenne (MS : moyenne arithmétique des sensibilités rétiniennes pour tous les points testés) et de déficit moyen (MD : moyenne des pertes de sensibilité rétinienne d'un patient par rapport aux sujets normaux de son âge), s'exprimant en décibels (dB).

Ces examens sont de réalisation difficile chez l'enfant jeune et leur résultat est souvent non interprétable avant 6 ans.

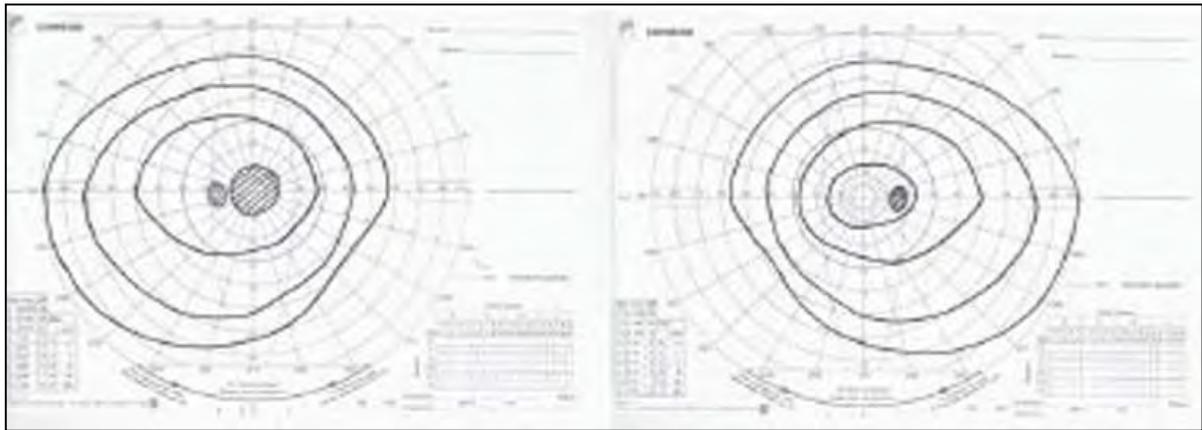


Figure 6. Exemple de champ visuel cinétique de Goldmann pathologique de manière unilatérale (scotome central)

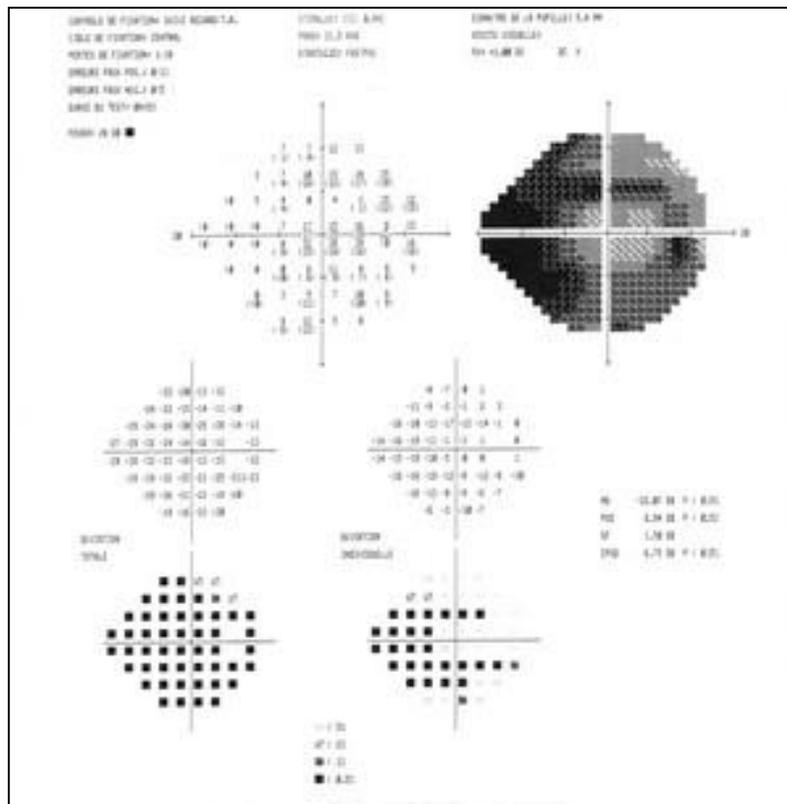
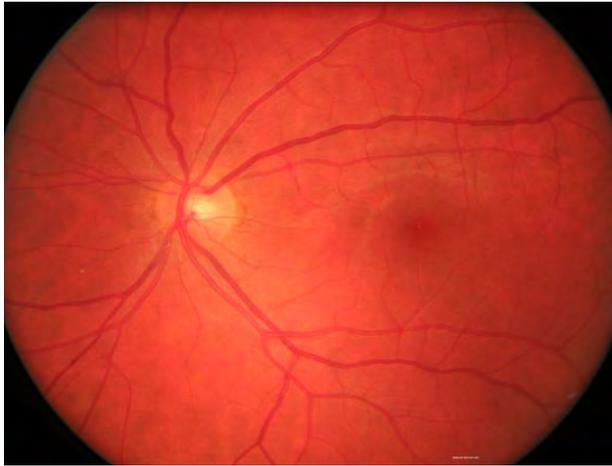


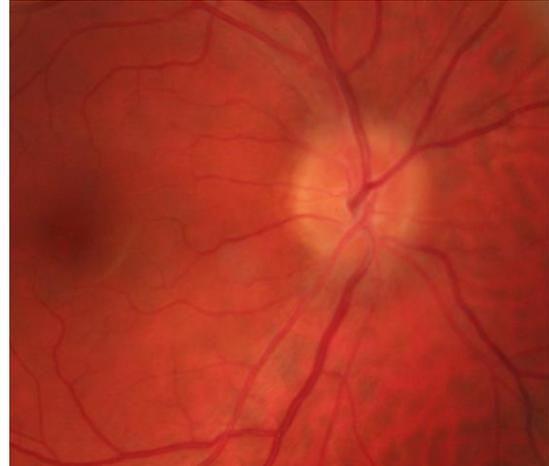
Figure 7. Exemple de champ visuel automatisé altéré avec seuil fovéal abaissé et persistance d'un îlot central

L'examen à la lampe à fente recherche des signes inflammatoires au niveau du segment antérieur ou du vitré qui peuvent orienter la démarche étiologique. En effet, la présence d'une uvéite intermédiaire, d'une panuvéite ou d'une uvéite granulomateuse peut être associée à une névrite optique inflammatoire dans le cadre d'une maladie de système, d'un processus infectieux, voire plus rarement d'une sclérose en plaques [54].

L'examen du fond d'œil retrouve dans deux tiers des cas une papille normale signant la localisation rétrobulbaire de l'atteinte (figure 8) [55]. Dans un tiers des cas, on observe une papillite ou névrite optique antérieure, avec un œdème papillaire d'importance variable associé ou non à des hémorragies en flammèches, à des nodules cotonneux, voire des exsudats maculaires. Il peut exister plus rarement des signes de vascularite rétinienne avec périphlébite (engainement des vaisseaux par le processus inflammatoire), dont la présence pourrait être corrélée au risque de développer une SEP [56].



Fond d'œil normal



Œdème papillaire

Figure 8. Examens du fond d'œil

BILAN PARACLINIQUE

BIOLOGIE SANGUINE

Le bilan sanguin, inutile pour le diagnostic positif, aura pour objectif d'éliminer les diagnostics pouvant mimer une SEP, qu'ils soient infectieux (recherche d'un syndrome inflammatoire biologique, sérologies virales, bactériennes), inflammatoires ou dysimmunitaires (complément, anticorps antinucléaires et antiphospholipides, enzyme de conversion de l'angiotensine). Les anticorps anti-NMO/anti-aquaporine 4 sont recherchés de manière systématique également.

PONCTION LOMBAIRE

L'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) reste indispensable dans la démarche diagnostique.

Une inflammation peut être mise en évidence, avec classiquement une protéinorachie normale ou modérément augmentée, inférieure à 1g/L.

La cellularité est habituellement normale. Si l'on est dans le cadre d'un événement démyélinisant, il peut exister une méningite à prédominance lymphocytaire, à lymphocytes normaux CD4+, mais dont le taux est classiquement inférieur à 50 cellules/mm³.

Une réaction inflammatoire locale peut être mise en évidence par l'index IgG : c'est le rapport (IgG LCR/IgG sérum)/ (albumine LCR/albumine sérum). L'index, significatif si supérieur à 0,7, est augmenté dans 70 à 80% des SEP cliniquement définies (SEP-CD). On effectue également une recherche de bandes oligoclonales par isoélectrofocalisation, présentes chez presque 95% des SEP-CD, qui n'ont toutefois que peu de spécificité.

Les causes infectieuses suspectées sur la clinique ou les premiers résultats biologiques pourront être confirmées ou infirmées par culture et technique PCR.

La prise de pression du LCR peut être intéressante pour le diagnostic différentiel avec une hypertension intracrânienne (HTIC) bénigne.

IMAGERIE : L'IRM CEREBRALE ET ORBITAIRE

L'IRM cérébrale et orbitaire est un examen central dans le diagnostic des névrites optiques inflammatoires. Elle doit comporter des images cérébrales avec injection de Gadolinium, à la recherche d'hypersignaux sur les séquences FLAIR et pondérées T2, dont on analysera la taille, le nombre, la localisation, à visée étiologique et pronostique. La prise de contraste révèle une lésion d'apparition récente. Les clichés orbitaires en coupe fine avec injection de Gadolinium et suppression de la graisse permettent d'éliminer les autres mécanismes de neuropathie optique (compression) et de visualiser un hypersignal au niveau du nerf optique (Figure 9).

En cas de symptomatologie médullaire ou de suspicion de sclérose en plaques ou de neuromyéélite optique, une IRM médullaire avec injection devra être réalisée, d'emblée ou dans un second temps.

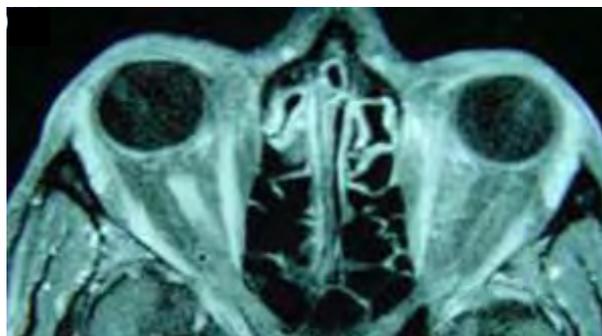


Figure 9. IRM orbitaire, séquence T2, hypersignal au niveau du nerf optique droit

EXAMENS OPHTHALMOLOGIQUES

Les examens complémentaires ophtalmologiques ont pour but à la fois de préciser le diagnostic positif, d'évaluer la sévérité de l'atteinte, et d'orienter le diagnostic étiologique.

Les potentiels évoqués visuels (PEV) réalisés par flash ou par damiers témoignent d'un retard de conduction nerveuse en regard du nerf pathologique (augmentation de la latence et diminution d'amplitude de l'onde P100, figure 10). Ils permettent d'affirmer le diagnostic positif en cas de doute. Ils peuvent également dépister une seconde localisation au niveau de l'œil controlatéral. Au cours du suivi, la persistance d'un allongement des latences aux PEV serait un marqueur prédictif d'évolution vers la SEP [57].

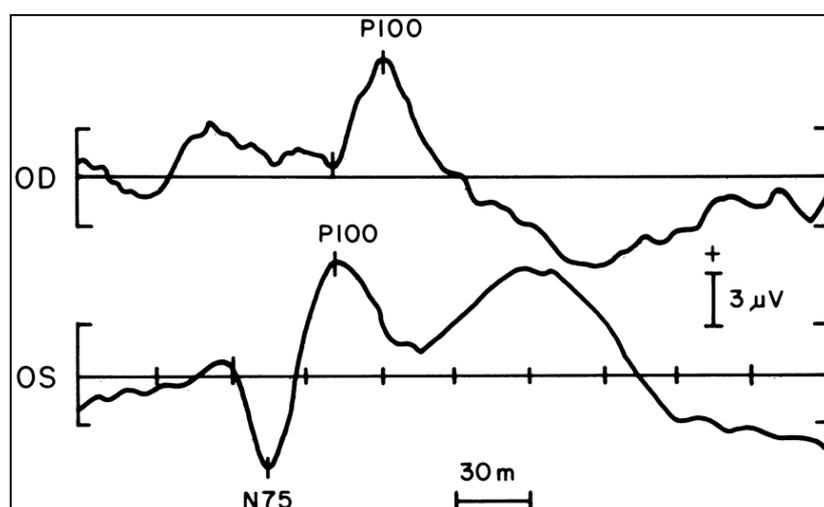


Figure 10. Allongement de la latence et diminution de l'onde P100 de l'œil droit de ce patient atteint de névrite optique unilatérale.

L'angiographie à la fluorescéine met en évidence l'inflammation vasculaire et peut montrer un œdème, des altérations vasculaires, voire des hémorragies en flammèches (figure 11).

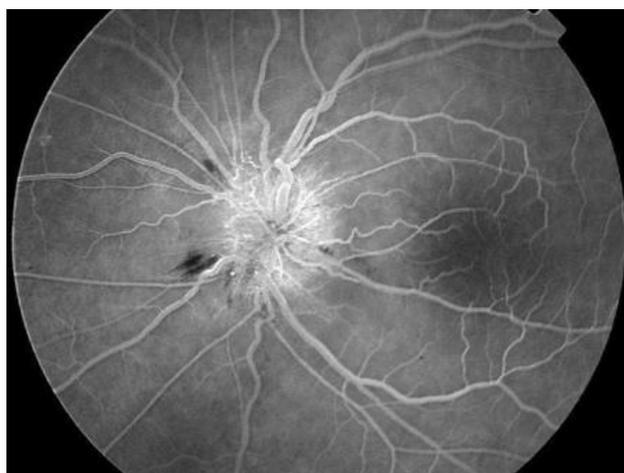


Figure 11. Angiographie à la fluorescéine. Capillaires péripapillaires dilatés, hémorragies en flammèches (d'après Tusscher^[34])

La tomographie en cohérence optique (Optical Coherence Tomography ou OCT) est l'examen le plus précis pour évaluer la structure rétinienne et la papille (figure 12). Il a peu d'intérêt en phase aiguë pour le diagnostic : il permet d'objectiver un éventuel œdème papillaire et, du côté asymptomatique, d'authentifier un déficit en fibres optiques pouvant correspondre à un épisode passé inaperçu, mais de manière moins sensible que les PEV [58]. L'intérêt est plus important pour le suivi. En effet, cet examen permet de mesurer l'épaisseur de la couche des fibres optiques (Retinal Nerve Fiber Layer, RNFL). Après un épisode de névrite optique, son amincissement est corrélé au déficit visuel [59]. Le déficit de fibres optiques peut également être évolutif dans le cadre d'une SEP [60]. Ce déficit serait plus important dans les formes progressives de SEP que dans les formes rémittentes [61], et l'OCT pourrait permettre un dépistage précoce, même en l'absence d'altération du champ visuel [62].

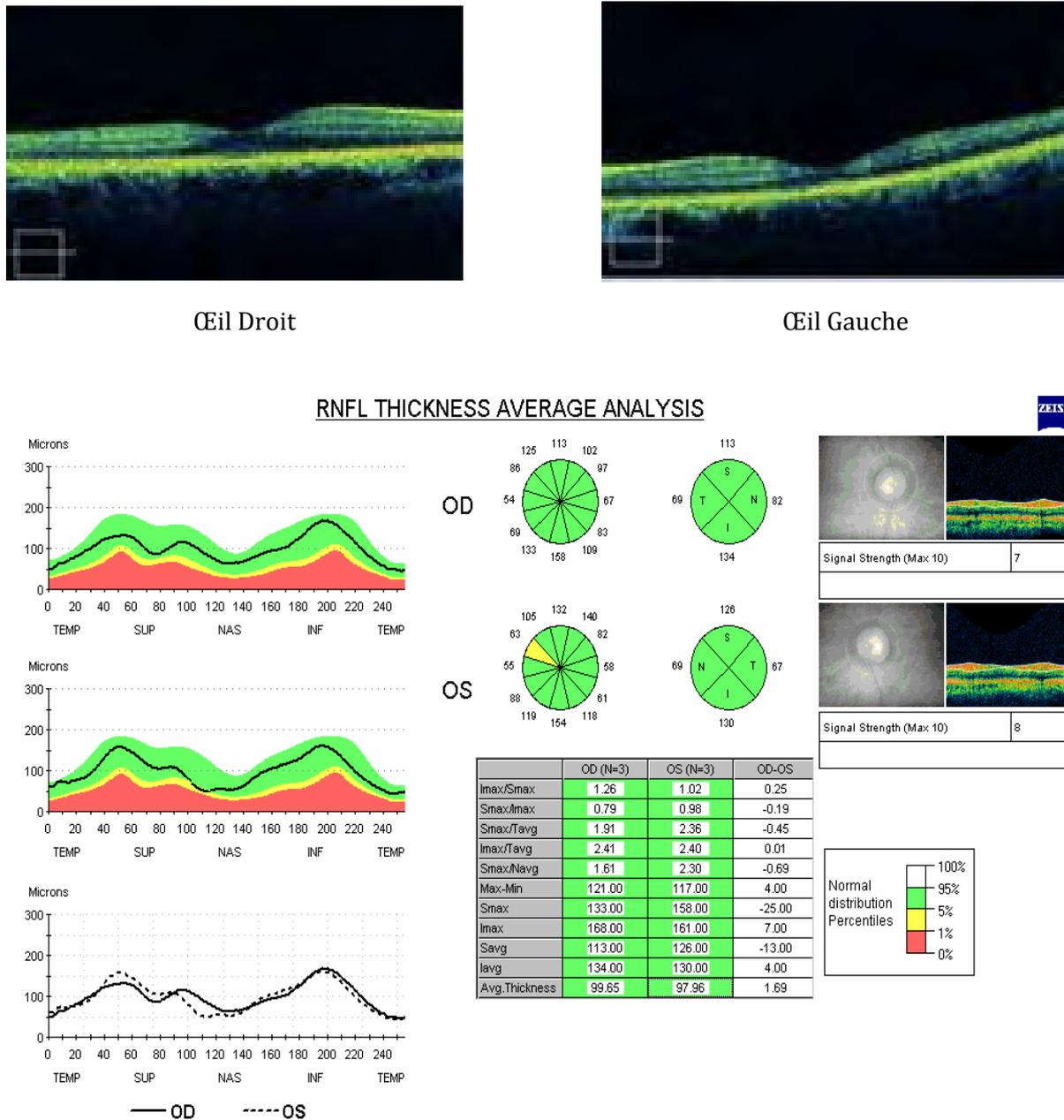


Figure 12. OCT : amincissement maculaire au niveau de l'œil gauche (haut) et analyse de l'épaisseur de la couche des fibres optiques (RNFL) (bas).

HISTOIRE NATURELLE

L'histoire naturelle des névrites optiques a été bien décrite chez l'adulte.

La douleur associée à la neuropathie optique persiste rarement plus de quatre jours. La récupération visuelle est bonne, indépendamment d'un traitement médicamenteux. Elle témoigne de la diminution de l'inflammation, et de la levée du bloc de conduction axonal. Une récupération spontanée est attendue dès 15 jours, et est presque maximale en 4 à 6 semaines. Elle fait partie intégrante des signes de névrite optique inflammatoire et une absence de récupération doit faire évoquer une autre cause, principalement progressive (tumeur des voies optiques, notamment méningiome, granulomatose, neuromyéélite optique...).

L'Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT) est une étude prospective randomisée, réalisée chez 457 patients adultes ayant présenté un premier épisode de névrite optique inflammatoire. Les patients étaient répartis en 3 groupes selon le traitement reçu : placebo oral, corticothérapie orale, bolus de corticoïdes intraveineux pendant 3 jours suivis de corticothérapie orale. La durée totale du traitement était de 18 jours dans les 3 groupes. Dans le groupe placebo de cette étude, 79% des patients ont amorcé une récupération visuelle à la 3^e semaine et 93% à la 5^e semaine [63].

La récupération visuelle peut se poursuivre jusqu'à 1 an après l'épisode aigu [64]. Cela s'expliquerait par des phénomènes de remyélinisation, de plasticité neuronale et de prolifération des canaux sodiques dans les segments nerveux démyélinisés [65]. Le raccourcissement progressif des latences aux PEV témoigne de ce processus [66].

L'acuité visuelle à distance est bonne le plus souvent, même dans les cas où la baisse d'acuité visuelle a été sévère au départ. Dans l'ONTT, à 6 mois, 94% des patients ont une acuité visuelle supérieure ou égale à 5/10 et 75% ont au moins 10/10. A 15 ans, 72% des 294 patients analysés ont une acuité visuelle supérieure ou égale à 10/10 sur l'œil initialement atteint. Seulement 2% ont une acuité visuelle inférieure à 5/10 et 1% une acuité visuelle inférieure à 1/10 [67].

Chez l'enfant, l'évolution apparaît plus rapide avec une récupération visuelle plus complète que chez l'adulte, observée cliniquement ainsi que sur les PEV [52].

Le déficit pupillaire afférent relatif disparaît dans la majorité des cas, même s'il peut persister dans les cas où la récupération visuelle est plus limitée.

Le champ visuel peut revenir à la normale quel que soit le déficit initial [68].

SEQUELLES VISUELLES

Les séquelles visuelles sont diverses et fréquentes. Il peut s'agir d'une baisse d'acuité visuelle, d'une altération de la vision des couleurs ou du champ visuel, d'une diminution de la sensibilité aux contrastes. Dans l'ONTT, seuls 20% des patients ont récupéré des valeurs normales pour ces 4 paramètres, 6 mois après l'épisode [69]. A distance, une diminution de la sensibilité aux contrastes serait le plus souvent rencontrée avec 58% des patients touchés, même dans les cas où l'acuité visuelle est normale. Un tiers des patients garde des anomalies du champ visuel, avec un retentissement observé sur la qualité de vie [70].

Un phénomène de Pulfrich (modification de la perception des trajectoires des objets) peut également être noté, de même qu'un phénomène d'Uhthoff. Ce dernier apparaîtrait dans un tiers des cas après une NOI idiopathique [71]. Il ne serait pas corrélé à la profondeur de la baisse d'acuité visuelle initiale, ni au degré de récupération.

Sur le plan ophtalmoscopique, la papille pâlit plus ou moins en fonction de l'atteinte des fibres nerveuses initiale, et l'on peut voir apparaître des déficits diffus ou localisés des fibres optiques objectivés par l'OCT, même en cas de récupération complète de l'acuité visuelle.

RECIDIVES

Des récurrences peuvent survenir sur l'œil atteint ou l'œil adelphe.

L'étiologie semble influencer le risque de récurrence de manière importante. En effet, le nombre de poussées de NOI par an serait de 1 (+/- 1) pour les formes associées à une sclérose en plaques, de 2 (+/- 1,3) pour les formes associées à une neuromyérite optique, et de 0,6 (+/- 0,5) pour les NOI idiopathiques [72].

Dans l'ONTT, sur une cohorte de 244 patients avec un suivi de 8 ans, 27% d'entre eux avaient présenté une récurrence. Le risque de récurrence était multiplié par deux en cas de diagnostic de pathologie démyélinisante dans l'intervalle. Il était également augmenté dans le groupe traité par corticothérapie orale seule à la dose de 1mg/kg par jour pendant 18 jours dans les suites de la poussée. Le risque de récurrence dans les 2 premières années de suivi serait plus faible dans le groupe traité par bolus initiaux de corticoïdes avant relais per os, mais cette différence s'annulerait à la 3e année [63].

L'acuité visuelle au diagnostic et l'aspect du nerf optique n'auraient aucune influence sur la fréquence des récurrences.

Chez l'enfant, une étude prospective française a étudié le devenir de 296 enfants après un premier épisode démyélinisant, avec un suivi de 2,9 ans. Une récurrence était observée chez 57% des enfants. Le risque de survenue d'un second événement démyélinisant était plus élevé en cas de névrite optique lors du premier épisode, lorsque l'âge était supérieur à 10 ans, ainsi qu'en cas d'atteinte du nerf optique à l'IRM [73].

Même si la récupération visuelle est bonne après chaque poussée de NOI, la multiplication des épisodes (avec une diminution croissante des fibres visuelles) peut aboutir à une acuité visuelle médiocre.

Le choix du traitement doit tenir compte en grande partie de la tolérance, dans la mesure où il s'agit d'une maladie n'engageant pas le pronostic vital, et dont la récupération visuelle est spontanément bonne dans la majorité des cas.

Chez l'adulte, le traitement d'attaque repose sur la corticothérapie. Initialement, elle était administrée par voie orale, à des doses d'environ 1mg/kg, lors de l'épisode de névrite optique. Il a été démontré depuis que cette modalité de traitement n'améliorait pas le pronostic, voire augmenterait le risque d'évolution vers une SEP [74]. Des bolus intraveineux de méthylprednisolone à forte dose sont maintenant proposés en première intention, parfois suivis d'un relais oral avec décroissance progressive. Leur efficacité a été démontrée dans l'ONTT sur la rapidité de récupération ainsi que le risque de développer une SEP à 2 ans versus placebo, mais la différence entre les groupes n'a pas été retrouvée par la suite [75]. Le pronostic visuel final n'est pas modifié par la corticothérapie [67], et il persiste de nombreuses incertitudes : quant au délai optimal entre la poussée et le début du traitement, le nombre de bolus nécessaire (3 à 5 jours actuellement), la dose (1g/jour chez l'adulte, 30mg/kg à 500mg/m² jusqu'à 1g/jour au maximum chez l'enfant) et la voie d'administration. Le relais avec une corticothérapie orale est également discuté, aucune étude randomisée ne permettant de définir son intérêt actuellement.

Le traitement par corticoïdes n'est pas anodin, de nombreux effets secondaires ayant été rapportés chez l'adulte [63] comme chez l'enfant (troubles de l'humeur, troubles métaboliques, ulcérations gastriques, nécroses de la tête fémorale voire pneumopathies varicelleuses [76]). Ces effets secondaires sont heureusement rares lors des traitements courts, leur survenue augmentant avec la durée d'exposition.

D'autres traitements ont été proposés en seconde intention, dans les cas où la récupération visuelle n'est pas satisfaisante. Il s'agit principalement des immunoglobulines intraveineuses. Leur utilisation est controversée, des cas ponctuels et études non randomisées suggérant une efficacité [77, 78] mais des études randomisées, contre placebo ne retrouvent aucune efficacité clinique ou radiologique [79, 80].

Les plasmaphérèses, en agissant sur la part humorale de la réponse immunitaire [81], ont montré leur efficacité chez l'adulte [82, 83]. Elles sont proposées fréquemment en relais de la corticothérapie chez l'adulte en cas de mauvaise récupération visuelle. Les techniques d'immunoabsorption permettent l'élimination sélective des anticorps et complexes immuns, et tendent à remplacer les échanges plasmatiques pour le traitement des maladies neurologiques auto-immunes. En effet, leur efficacité serait équivalente voire meilleure [84] avec un excellent profil de tolérance [85].

Pour les névrites optiques survenant dans le cadre d'une sclérose en plaques, de nombreux essais ont été réalisés chez l'adulte avec des traitements immunomodulateurs, ou « disease modifying treatments », en première ligne l'interféron bêta (IFN β) et l'acétate de glatiramide [86, 87]. Il n'existe pas d'étude randomisée pédiatrique, même si quelques études montrent une bonne tolérance des différentes formes disponibles d'interféron bêta chez l'enfant [88, 89].

D'autres types d'immunosuppresseurs peuvent être administrés (azathioprine, méthotrexate, cyclophosphamide...) mais leur utilisation reste ponctuelle chez l'enfant [47].

Enfin, des essais cliniques sont en cours chez l'adulte pour rechercher des traitements neuroprotecteurs, permettant non seulement de diminuer l'inflammation mais également de favoriser la remyélinisation et diminuer la perte axonale. Ainsi, l'érythroproétine, la simvastatine, la phénytoïne, l'amiloride sont des molécules candidates dans ce domaine, avec de tout premiers résultats semblant prometteurs [90, 91].

A PROPOS DE LA SCLEROSE EN PLAQUES DANS CE CONTEXTE

La relation entre névrite optique survenue à l'âge pédiatrique et sclérose en plaques a été décrite précocement [92].

Chez l'adulte, la SEP constitue la principale cause de névrite optique. En effet, 30% des patients adultes ayant présenté une NOI inaugurale développent une SEP cliniquement définie à 5 ans et 50% à 15 ans [75, 93]. Chez l'enfant, ce diagnostic semble moins important mais reste toutefois significatif avec près de 30% de SEP cliniquement définie au cours de l'évolution dans les différentes études [14, 22, 23].

A l'inverse, 3 à 5% des patients avec sclérose en plaques ont présenté leurs premiers symptômes à l'âge pédiatrique [94], 1% avant l'âge de 10 ans [95].

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de SEP repose sur la mise en évidence d'épisodes inflammatoires du système nerveux central (SNC) dans différentes régions et à travers le temps.

Ces notions de dissémination spatiale et temporelle ont été reprises dans les différents critères diagnostiques proposés. De Poser [96] à McDonald [97-99], en passant par Barkhof [100], ces critères ont été affinés, intégrant à l'heure actuelle la clinique et l'imagerie. Les recherches étaient réalisées principalement chez l'adulte, et ce n'est que récemment qu'une tentative de consensus a été proposée chez l'enfant [101].

CRITERES CLINIQUES

On parle de poussée en présence d'un évènement inflammatoire démyélinisant aigu du système nerveux central, se traduisant par une symptomatologie neurologique clinique durant plus de 24 heures, en l'absence de fièvre ou d'infection. La survenue de deux poussées espacées d'au moins 30 jours signe une dissémination temporelle de la maladie.

IMAGERIE

En cas de suspicion de SEP, le protocole d'IRM encéphalique comprend des séquences T1, T2, T2 Flair, avec injection de Gadolinium, en coupes axiales et sagittales.

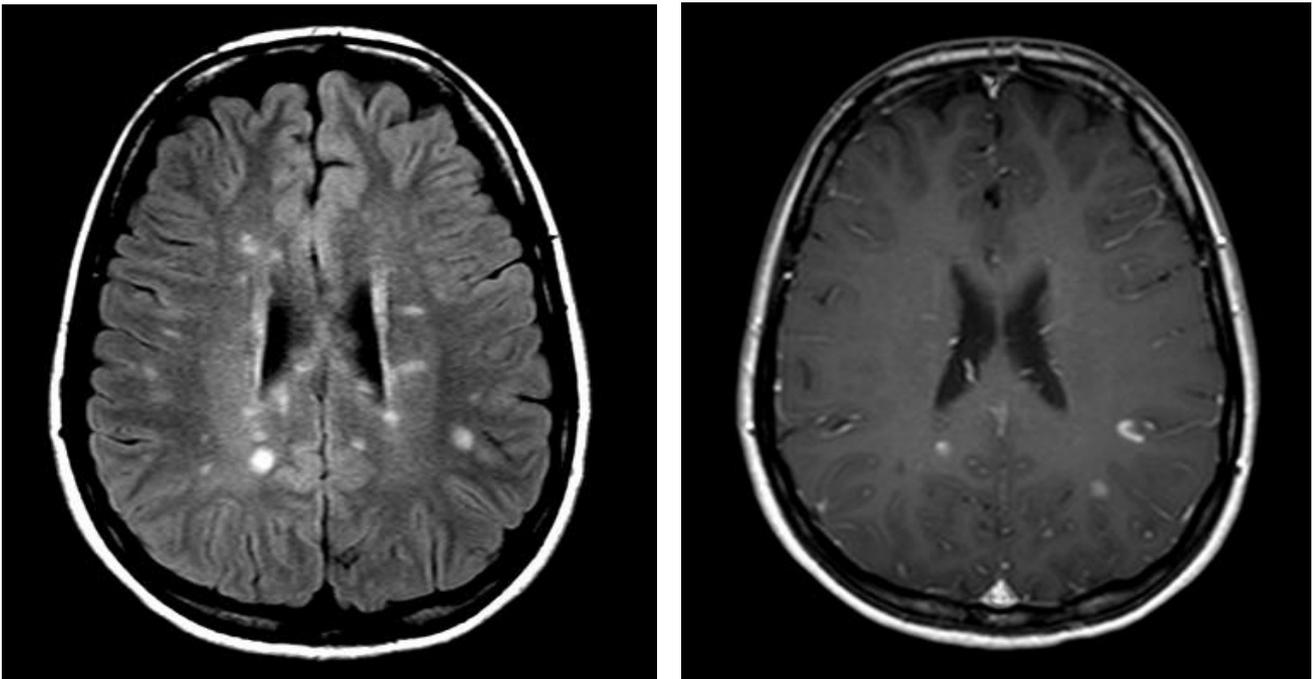
Les lésions de la SEP, majoritairement dans la substance blanche, sont classiquement rondes ou ovalaires, de grand axe perpendiculaire aux ventricules ou au corps calleux, ou juxta-corticales. Elles sont en hyposignal T1 et hypersignal T2, traduisant l'atteinte de la myéline. La prise de contraste en gadolinium signe la rupture de la barrière hémato-encéphalique, qui perdure entre 3 et 6 semaines après la survenue d'une nouvelle atteinte inflammatoire.

Il convient de réaliser une IRM médullaire en cas de signe clinique évoquant une telle localisation, si les critères diagnostiques ne sont pas remplis ou en cas de forme primitivement progressive.

Une IRM remplit les critères de Barkhof si trois des critères suivants sont réunis [100] :

- Au moins 9 lésions hyperintenses en T2 ou une lésion rehaussée par le gadolinium
- Au moins une lésion sous-tentorielle
- Au moins une lésion juxta-corticale
- Au moins trois lésions périventriculaires

Figure 13 : Localisation des lésions en IRM.



IRM initiale, séquence FLAIR. Patiente présentant des lésions asymptomatiques périventriculaires (>9) et juxtacorticales, dont une lésion très évocatrice du diagnostic de SEP

L'imagerie a pour intérêt de documenter à la fois les disséminations spatiale et temporelle. Ainsi, selon les critères de McDonald révisés en 2010, sont mises en évidence :

- La dissémination spatiale devant l'existence d'au moins une lésion hyperintense en T2, dans au moins deux des quatre localisations caractéristiques, périventriculaires, juxtacorticales, dans la fosse postérieure ou la moelle épinière.
- La dissémination temporelle affirmée par l'apparition d'une nouvelle lésion hyperintense en T2 ou d'une nouvelle prise de gadolinium sur une IRM de contrôle, ou par la présence simultanée de prise de contraste en gadolinium asymptomatique et de lésions non rehaussées, à n'importe quel moment.

Certains patients présentent un événement neurologique démyélinisant unique et ne répondent pas à ces critères. Ces syndromes dits cliniquement isolés (clinically isolated syndrome, CIS) sont à risque de développer une SEP cliniquement définie. Ce risque est accru en cas de présence d'un profil oligoclonal dans le LCR et/ou d'anomalies à l'IRM (80% versus 20% en l'absence de lésion à l'IRM cérébrale) [102, 103].

CRITERES DIAGNOSTIQUES ACTUELS

Pour poser le diagnostic de SEP en fonction des différentes situations cliniques, les critères de McDonald révisés en 2010 sont couramment utilisés chez l'adulte (tableau 4).

TABLEAU 4. Critères diagnostics de SEP « McDonald 2010 » (selon Polman et al [99])

Présentation clinique	Données supplémentaires nécessaires pour le diagnostic de SEP
<p>≥ 2 poussées et signes cliniques objectifs en faveur de 2 lésions ou plus ou Signes cliniques objectifs en faveur d'1 lésion et histoire compatible avec une poussée antérieure</p>	<p>Aucune Les données cliniques sont suffisantes pour le diagnostic.</p>
<p>≥ 2 poussées et signes cliniques objectifs en faveur d'1 lésion</p>	<p>Dissémination spatiale, démontrée par : . A l'IRM : 1 lésion T2 ou plus dans au moins 2 des 4 régions suivantes : périventriculaire, juxtacorticale, infratentorielle, médullaire, . Ou attente d'une nouvelle poussée avec signes cliniques impliquant un site différent d'atteinte du système nerveux central.</p>
<p>1 poussée et signes cliniques objectifs en faveur de 2 lésions ou plus</p>	<p>Dissémination temporelle, démontrée par : . Présence simultanée de lésions rehaussées ou non par le gadolinium, . Ou présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou lésion(s) rehaussée(s) par le gadolinium dans une IRM de suivi, indépendamment de sa date de réalisation par rapport à une IRM de référence, . Ou attente d'une nouvelle poussée clinique.</p>
<p>1 poussée et signes cliniques objectifs en faveur d'une lésion (CIS)</p>	<p>Dissémination temporelle et spatiale, démontrée par : . Pour la dissémination spatiale : 1 lésion T2 ou plus dans au moins 2 des 4 régions suivantes : périventriculaire, juxtacorticale, infratentorielle, médullaire, ou attente d'une nouvelle poussée avec signes cliniques supplémentaires impliquant un site différent d'atteinte du SNC, . Pour la dissémination temporelle : présence simultanée de lésions rehaussées ou non par le gadolinium à tout moment, ou présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou lésion(s) rehaussée(s) par le gadolinium dans une IRM de suivi, indépendamment de sa date de réalisation par rapport à une IRM de référence, ou attente d'une nouvelle poussée clinique</p>
<p>Progression neurologique insidieuse évocatrice de forme primitivement progressive (SEP-PP)</p>	<p>Progression d'une atteinte sur un an (prospectivement ou rétrospectivement déterminée) + 2 des 3 critères suivants : . Dissémination spatiale : 1 lésion T2 ou plus dans les régions caractéristiques de SEP (périventriculaire, juxtacorticale, soustentorielle), . Dissémination spatiale au niveau médullaire basée sur 2 lésions T2 ou plus, . LCR positif (bandes oligoclonales et/ou élévation de l'index IgG)</p>

Leur application à la population pédiatrique a été testée dans plusieurs études récentes [104, 105]. Dans l'étude de Sadaka et al. leur sensibilité s'est révélée être de 100% avec une spécificité de 86%. Les auteurs recommandent d'être prudents quant à leur interprétation chez les patients les plus jeunes, et lorsque la présentation clinique initiale est celle d'une encéphalomyélite aigue disséminée [106]. Dans la série de Kornek portant sur 52 enfants avec un syndrome clinique isolé, les critères de McDonald 2010 étaient plus sensibles (85% contre 74%) mais moins spécifiques (80% contre 100%) que les critères précédents de 2005 [107].

Plusieurs autres critères ont été proposés en population pédiatrique. Les facteurs de risque définis par les anomalies IRM proposés par Verhey [108], Callen [109], ou le « KIDMUS Study Group » [110] sont les plus cités. Les définitions de l'International Pediatric MS study group (IPMSSG), proposées en 2007 et révisées en 2013 ont tenté d'apporter un consensus pour les diagnostics de SEP, de syndrome clinique isolé, mais également de NMO et d'ADEM [101]. Elles intègrent des critères cliniques et d'imagerie (tableau 5).

TABLEAU 5. Critères diagnostiques de l'IPMSSG 2013 (selon Krupp et al. [111])

Diagnostic	Critères requis
Syndrome Clinique Isolé	<ul style="list-style-type: none"> . Une poussée (événement aigu par lésion du système nerveux central d'origine présumée inflammatoire démyélinisante durant ≥ 24h) mono ou polysymptomatique . Absence d'antécédent d'épisode démyélinisant (épisode de NOI, myélite aiguë transverse, symptômes de démyélinisation hémisphérique ou du tronc cérébral) . Absence d'altération de la conscience ou du comportement (= pas d'encéphalite) . IRM : absence des critères de McDonald 2010 pour le diagnostic de SEP.
Sclérose en plaques	<ul style="list-style-type: none"> . Deux poussées ou plus, non encéphalitiques (non-ADEM), séparées de plus de 30 jours et impliquant plus d'une région du système nerveux central, . Ou une poussée typique de sclérose en plaques, non encéphalitique, associée aux critères McDonald 2010 de dissémination spatiale, et avec apparition d'au moins une nouvelle lésion (prenant ou non le contraste) sur une IRM de contrôle, . Ou un épisode d'ADEM suivi par une poussée non encéphalitique, trois mois ou plus après le premier événement, associé à l'apparition de lésions remplissant les critères McDonald 2010. . Ou une poussée unique, sans les critères d'ADEM, remplissant les critères de dissémination spatiale et temporelle McDonald 2010 (chez l'enfant ≥ 12 ans)
Encéphalomyélite Aigüe Disséminée (ADEM)	<ul style="list-style-type: none"> . Une première poussée démyélinisante polysymptomatique . Avec encéphalite (altération de la conscience ou du comportement ne pouvant être expliquée par une présence de fièvre) . Avec anomalies IRM durant la phase aigüe (3 premiers mois), avec typiquement : des lésions diffuses, larges ($>1-2$cm), mal définies, impliquant préférentiellement la substance blanche ; de rares lésions hypointenses en T1 ; des lésions profondes de la substance grise (thalamus, ganglions de la base) pouvant être présentes . Pas de nouvel événement clinique ou lésion IRM dans les 3 mois après l'épisode
Neuromyérite Optique (NMO)	<ul style="list-style-type: none"> . Névrite optique, . Et myélite aiguë . Et au moins deux des critères parmi : lésion médullaire continue s'étendant sur au moins trois segments vertébraux à l'IRM ; IRM cérébrale ne remplissant pas les critères diagnostiques de SEP ; sérologie positive pour les IgG anti-aquaporine-4.

EVOLUTION ET TRAITEMENTS DE LA SEP A L'AGE PEDIATRIQUE

La sclérose en plaques débutant dans l'enfance ou l'adolescence est initialement de forme récurrente dans près de 98% des cas. Les études suggèrent que l'évolution vers une phase secondairement progressive, source de retentissement fonctionnel et de handicap, se fait à un plus jeune âge (environ 10 ans plus tôt) que les patients ayant débuté leur maladie à l'âge adulte [112]. La morbidité est également importante dès l'âge pédiatrique avec notamment un retentissement cognitif fréquent dès les deux premières années d'évolution [113].

Ainsi, en cas de diagnostic de SEP chez l'enfant, des traitements immunomodulateurs peuvent être proposés. Bien que les études thérapeutiques dans cette population soient encore peu nombreuses et de faible puissance, des recommandations ont été établies pour guider les praticiens [114]. En première ligne, les traitements par interféron bêta-1a ou 1b ou acétate de glatiramère peuvent être proposés avec des effets paraissant bénéfiques sur le taux annuel de récurrences et une bonne tolérance [115, 116]. Ils n'ont pas été testés en cas de syndrome clinique isolé. En cas de mauvaise réponse au traitement, un traitement de seconde ligne (natalizumab ou cyclophosphamide) peut être discuté. La mitoxantrone expose à des effets secondaires trop importants pour pouvoir être proposée chez l'enfant. De même, la balance bénéfico-risque du rituximab dans cette indication reste incertaine. Les résultats d'essais cliniques en population pédiatrique sont attendus, notamment concernant le fingolimod, immunomodulateur administré par voie orale et donc particulièrement intéressant chez l'enfant [114].

FACTEURS PRONOSTIQUES DES NEVRITES OPTIQUES

La rapidité et l'importance de la récupération visuelle retrouvée chez les enfants atteints de névrite optique sont attribuées par différents auteurs à une meilleure capacité de remyélinisation comparativement à l'adulte.

Plusieurs facteurs pronostiques ont été décrits chez l'adulte :

- L'étiologie serait un facteur pronostique important avec une moins bonne récupération visuelle chez les patients ayant développé une SEP après un premier épisode de NOI [67].
- La récupération serait corrélée au degré de perte visuelle, même si les patients avec déficit initial sévère peuvent connaître une très bonne évolution [64].

A un mois d'évolution, une baisse d'acuité visuelle restant importante, une baisse de la sensibilité aux contrastes persistante ou un champ visuel cinétique altéré avec déviation moyenne < -15 dB, sont prédictifs d'une mauvaise évolution à 6 mois [117].

Chez l'enfant, les facteurs pronostiques de mauvaise évolution sur le plan visuel et sur le plan neurologique semblent intriqués :

- L'âge est le facteur pronostique principal mis en évidence. En effet, les enfants les plus jeunes auraient une meilleure récupération visuelle [118]. Au contraire, les enfants de plus de 10 ans auraient un risque plus important de développer une pathologie démyélinisante et de garder des séquelles visuelles [14].
- La présentation clinique pourrait conditionner le pronostic. Selon Morales, le caractère unilatéral de la poussée serait de meilleur pronostic visuel, mais à plus grand risque de développer une SEP [52]. Dans une étude canadienne récente concernant 36 enfants atteints de NOI, 13 (36%) présentaient des signes neurologiques associés au diagnostic et ont développé une SEP à 2 ans de suivi. La névrite optique était plus souvent de forme bilatérale séquentielle et l'IRM était plus fréquemment anormale au diagnostic [22].
- Sur le plan de l'imagerie, certains auteurs associent la présence d'une anomalie de signal dans le canal optique à un moins bon pronostic visuel [119].

PLACE DE NOTRE COHORTE DANS CE CONTEXTE

Aucune étude se rapprochant de l'ONTT réalisée chez l'adulte n'a été entreprise à ce jour chez l'enfant, malgré une évaluation favorable de la faisabilité d'une telle étude chez les soignants et les parents^[120].

On manque donc de données pédiatriques concernant l'épidémiologie, les diagnostics en cause, l'histoire naturelle, l'efficacité des traitements et de leurs différentes modalités, le pronostic visuel et neurologique à long terme.

Parmi ces questions, la plus importante nous paraissait de pouvoir repérer quels enfants étaient à risque de mauvaise évolution (récupération visuelle absente ou incomplète) pour mieux cibler ceux qui nécessiteraient une intensification de leur traitement.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal était de mettre en évidence des facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution d'une neuropathie optique inflammatoire chez l'enfant.

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- Comparer les caractéristiques cliniques, paracliniques, et l'évolution des névrites optiques inflammatoires en fonction de l'âge des enfants au diagnostic,
- Décrire l'histoire naturelle des névrites optiques en fonction des étiologies principales retrouvées dans notre cohorte.

Enfin, cette étude visait également à mettre en évidence les données importantes à recueillir pour la mise en place d'une étude prospective nationale concernant le traitement des névrites optiques inflammatoires de l'enfant.

III. MATERIELS ET METHODES

SCHEMA DE L'ETUDE

Notre étude est une étude française multicentrique, avec analyse rétrospective de dossiers d'enfants ayant présenté un premier épisode de NOI entre le 10/08/1990 et le 03/10/2012.

L'analyse intégrait des dossiers du centre national de référence des maladies neuro-inflammatoires de l'enfant au Kremlin Bicêtre, qui colligeait des données de différents centres et plus particulièrement de Paris, Marseille, Montpellier, Lyon, Tours. Les dossiers de Toulouse ont été directement analysés.

CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Les dossiers ont été sélectionnés si le diagnostic de névrite optique avait été posé par les praticiens en charge de l'enfant. Ils ont ensuite été retenus pour l'analyse s'ils remplissaient les critères d'inclusion, sans présenter aucun des critères d'exclusion.

Critères d'inclusion :

Baisse d'acuité visuelle associée à au moins un des critères suivants, ou deux critères parmi les suivants en cas d'absence de baisse d'acuité visuelle :

- Déficit pupillaire afférent (signe de Marcus Gunn)
- Anomalie du champ visuel (type scotome central ou para central)
- Déficit de la vision des couleurs
- Œdème papillaire ou atrophie optique à l'examen du fond d'œil
- Anomalie des PEV.

Critères d'exclusion :

- SEP connue
- Plainte visuelle probablement d'origine fonctionnelle
- Pathologie systémique connue associée à une atteinte visuelle
- Amblyopie non diagnostiquée précédemment

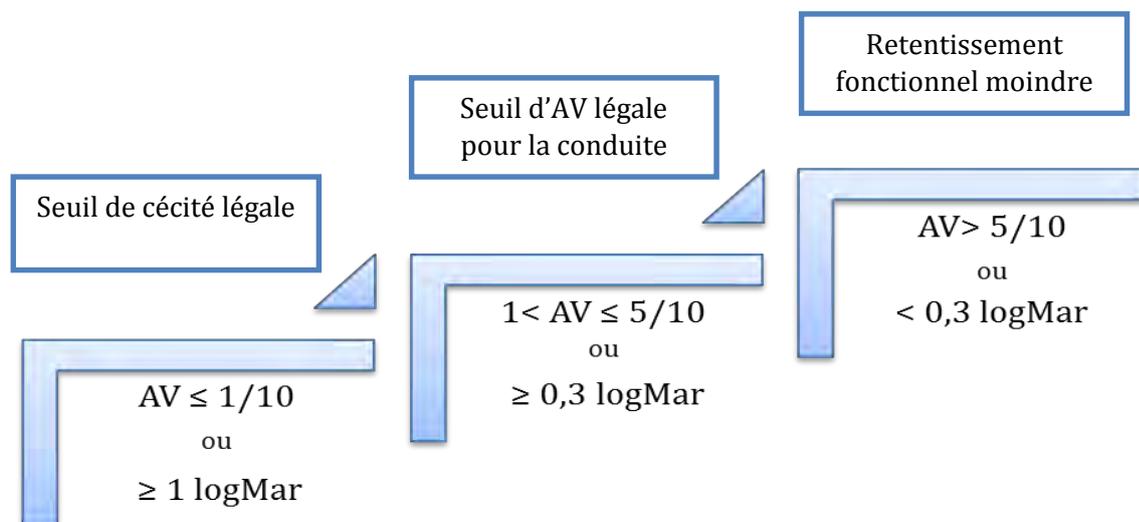
Les dossiers litigieux ont été discutés avec les neuro-ophtalmologues et les neuropédiatres.

PARAMETRES ETUDIES

L'objectif de notre étude était la recherche de facteurs cliniques, ophtalmologiques, biologiques, radiologiques ou thérapeutiques associés à une mauvaise évolution de la neuropathie optique. Parmi ces facteurs, nous avons étudié principalement :

- L'âge de l'enfant au moment du diagnostic (avec une valeur seuil de 10 ans)
- La présence d'une forme unilatérale ou bilatérale
- La profondeur de l'atteinte visuelle (sévérité au diagnostic, fig. 10)
- La présence d'anomalie à l'examen clinique neurologique initial
- La présence d'anomalies au fond d'œil (œdème papillaire, pâleur papillaire)
- La présence d'une méningite ou de bandes oligoclonales à la ponction lombaire
- La présence d'hypersignaux à l'IRM initiale, et/ou de prises de contraste en gadolinium
- La visualisation d'un hypersignal du nerf optique à l'IRM encéphalique
- Le nombre et type de traitements reçus

La sévérité de l'atteinte était définie de la manière suivante :



AV : Acuité Visuelle (en dixièmes). LogMAR : unité logarithmique d'acuité visuelle

Figure 14. Sévérité de l'atteinte

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Sur le plan ophtalmologique, une évolution péjorative d'un épisode de névrite optique était retenue en cas d'absence de retour à une acuité visuelle normale (10/10^e sur l'échelle de Monoyer) ou à l'acuité visuelle antérieure si connue comme anormale, après correction des troubles de la réfraction éventuels. Ce critère de **guérison** était donc un critère clinique.

La persistance d'anomalies objectivées par les examens complémentaires ophtalmologiques définissait la **séquelle**, qu'il y ait ou non de retentissement sur l'acuité visuelle. Dans notre étude nous avons choisi de parler de séquelle pour les patients gardant une perturbation du champ visuel (scotome central, paracentral, amputation plus large du champ visuel), alors que l'acuité visuelle pouvait être normale.

GUERISON

Echelle de Monoyer, Parinaud

- Récupération d'une acuité visuelle normale, ou de l'acuité visuelle antérieure

SEQUELLES

Champ visuel cinétique ou automatisé

- Persistance d'anomalies aux examens ophtalmologiques

L'analyse est effectuée par patient. En effet, l'atteinte et l'évolution sont le plus souvent comparables lorsque les deux yeux sont touchés. Dans le cas contraire, l'œil le plus atteint est pris en compte : par exemple, si un seul œil récupère complètement sur les deux touchés, le patient est considéré comme « non guéri ».

CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

Une mauvaise évolution d'un épisode de névrite optique peut aussi s'exprimer **sur le plan neurologique**, avec la survenue d'un nouvel épisode de névrite optique (**récidive**) et ses conséquences ophtalmologiques propres, ou avec l'évolution vers une **sclérose en plaques**.

RECIDIVE

- Survenue d'un nouvel épisode de névrite optique inflammatoire

SCLEROSE EN PLAQUES

Critères cliniques, imagerie...

- Diagnostic final de sclérose en plaques

COMPARAISON SELON L'AGE ET LES ETIOLOGIES

Les névrites optiques inflammatoires ont été comparées en fonction de leur âge de survenue. Un seuil de 10 ans a été retenu pour étudier l'association avec différentes caractéristiques de l'épisode, du traitement administré et de l'évolution. Ce seuil a été retenu car étudié dans plusieurs études de la littérature, et notamment la méta-analyse de Waldman sur les névrites optiques pédiatriques [14].

Les étiologies dans notre étude ont été définies à priori pour la sclérose en plaques, la neuromyéélite optique, les CRION, les NOI isolées. Les NOI d'origine infectieuse et dans le cadre de maladie de système ont été individualisées à posteriori devant leur mécanisme spécifique et leur récurrence au sein de notre population.

RECUEIL DES DONNEES

Les données ont été recueillies de façon rétrospective, à l'aide des dossiers informatisés et papier remplis par les neuropédiatres ou les ophtalmologues amenés à prendre en charge les patients. Les données issues du centre national de référence au Kremlin Bicêtre avaient été transmises auparavant par les différents centres hospitaliers, et ont été complétées si nécessaire par contact direct avec les neuropédiatres et ophtalmologues.

Nous avons recueilli :

- Les données démographiques : âge, sexe, antécédents personnels et familiaux, éventuel facteur déclenchant (vaccination, traitement, infection récente), lieu de prise en charge,
- Les caractéristiques de l'épisode de NOI : date, latéralité, signes cliniques, examen clinique neurologique et ophtalmologique, explorations ophtalmologiques complémentaires,
- Les données biologiques au diagnostic : analyses sanguines et du liquide céphalo-rachidien,
- Les données d'imagerie (IRM en séquences T1 avec injection de gadolinium, Flair et T2) au moment du diagnostic et éventuellement dans le cadre du suivi,
- Le nombre et type de traitements reçus,
- Les dates et résultats des consultations ophtalmologiques de suivi, la date de la première consultation avec récupération de l'acuité visuelle, la date de la première consultation avec normalisation du champ visuel, la date de dernière consultation (date de fin de suivi),
- La présence éventuelle d'une ou plusieurs récurrences et leurs dates,
- Le diagnostic final et le statut final sur le plan ophtalmologique,
- La date du diagnostic de sclérose en plaques le cas échéant.

Les données ont été colligées à l'aide d'un masque de saisie ACCESS. La vérification de l'absence de doublons et les contrôles de dates, délais, cohérences logiques des données quantitatives et qualitatives ont été réalisés par les biostatisticiens. Des corrections ont été apportées en cas de données aberrantes par retour aux dossiers médicaux.

METHODES STATISTIQUES

Le logiciel STATA version 11.2 a été utilisé pour les analyses statistiques.

ANALYSES DESCRIPTIVES

Pour les variables qualitatives, les résultats sont présentés sous la forme :

- Effectif total (N) de données renseignées
- Effectif absolu = nombre de cas (n) pour la modalité concernée
- Effectif relatif = pourcentage ($\% = n/N$) pour la modalité concernée

Pour les variables quantitatives :

- Si elles ont une distribution non gaussienne : médiane (med), intervalle inter-quartiles (p25-p75), minimum (min) et maximum (max)
- Si elles ont une distribution gaussienne : moyenne (m), écart-type (sd)

Les variables pour lesquelles les données manquantes sont supérieures à 20% (N≤81 sur 102) sont signalées (effectif en rouge dans les tableaux de données).

ANALYSES DE SURVIE

Description de la survie : Des courbes de Kaplan-Meier illustrent la survie (délai entre le diagnostic et la guérison, la guérison sans séquelles, la survenue d'un deuxième épisode, le diagnostic de SEP) en fonction de différents facteurs.

La survie est également décrite par la médiane et les quartiles (intervalle interquartiles), ainsi que par le taux de survie avec intervalle de confiance à 95% (IC95%) à plusieurs dates d'intérêt.

Analyses comparatives : Un test du log Rank est réalisé pour comparer les courbes de survie. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme statistiquement significative.

AUTRES ANALYSES COMPARATIVES

Analyses bi-variées de variables qualitatives : Les effectifs sont comparés par le test de Chi2 de Pearson, ou par le test exact de Fisher lorsque les effectifs théoriques sont inférieurs à 5. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme statistiquement significative.

METHODE DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Les recherches de références ont été conduites dans la base de données Medline via le moteur de recherche PubMed à l'aide des mots clés *optic neuritis*, *child* (termes MeSH) ou *pediatric*, et des mots-clés associés en fonction des domaines de recherche (*physiopathology*, *treatment*, *multiple sclerosis*, par exemple). Les références supplémentaires sont tirées des bibliographies de ces articles. Les publications les plus récentes ont été privilégiées.

ETHIQUE

Le fichier de recueil de données a été anonymisé et déclaré à la CNIL sous le n° 1760685.

Le projet de l'étude ne rentrant pas dans le cadre de la recherche biomédicale de par son caractère rétrospectif, son examen par le comité de protection des personnes n'a pas été nécessaire (Accord du président du CPP Sud-Ouest et Outre-Mer II).

IV. RESULTATS

ANALYSE DESCRIPTIVE

CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

134 dossiers ont été examinés, et 102 ont été retenus après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion. Les motifs d'exclusion sont présentés dans le diagramme de flux (figure 15).

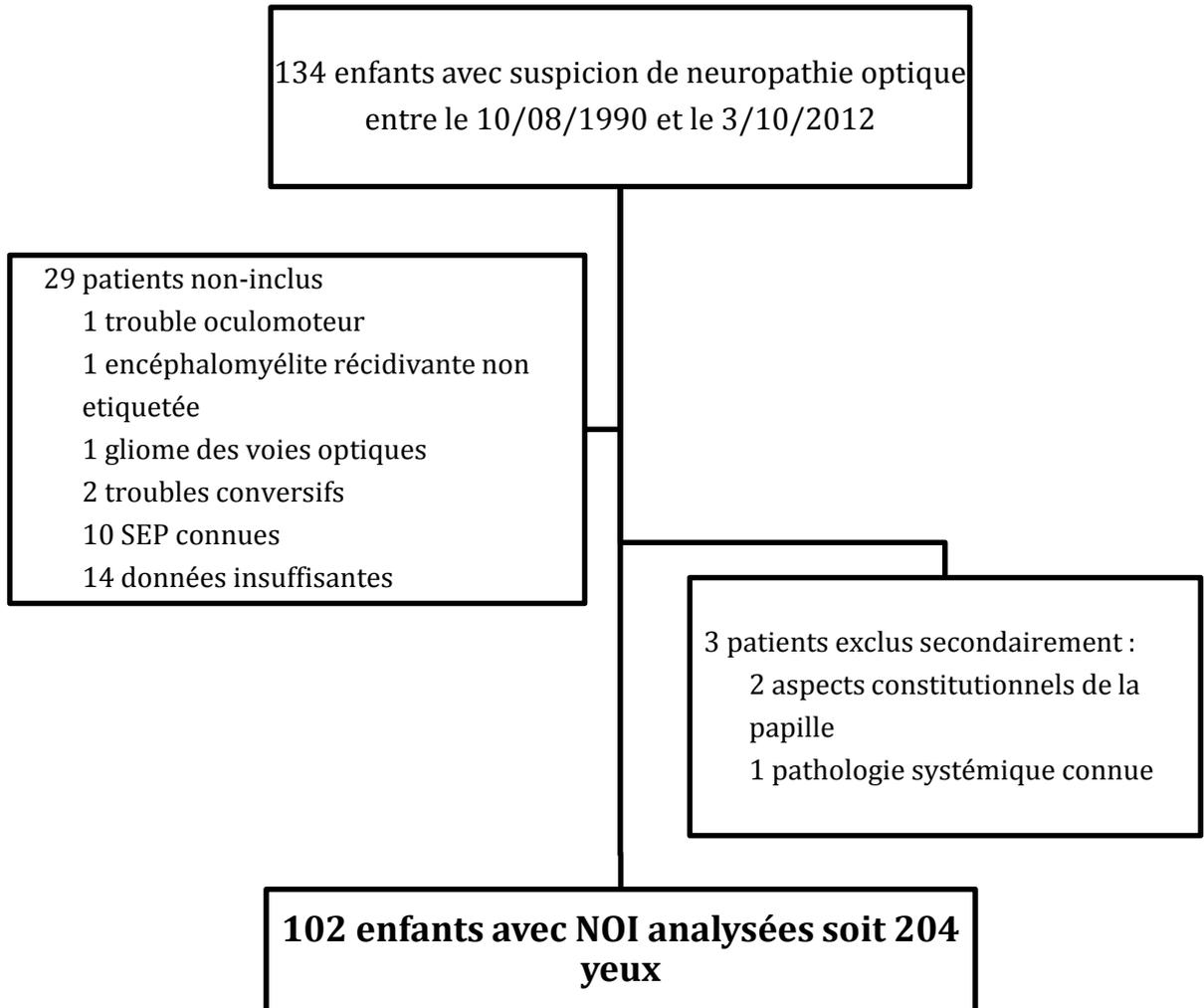


Figure 15. Diagramme de flux

Dans notre série de 102 enfants, 26% étaient toulousains. Les 74% restant provenaient de données colligées au centre de référence de Kremlin-Bicêtre, avec des patients majoritairement de Paris, Montpellier et Tours (figure 16).

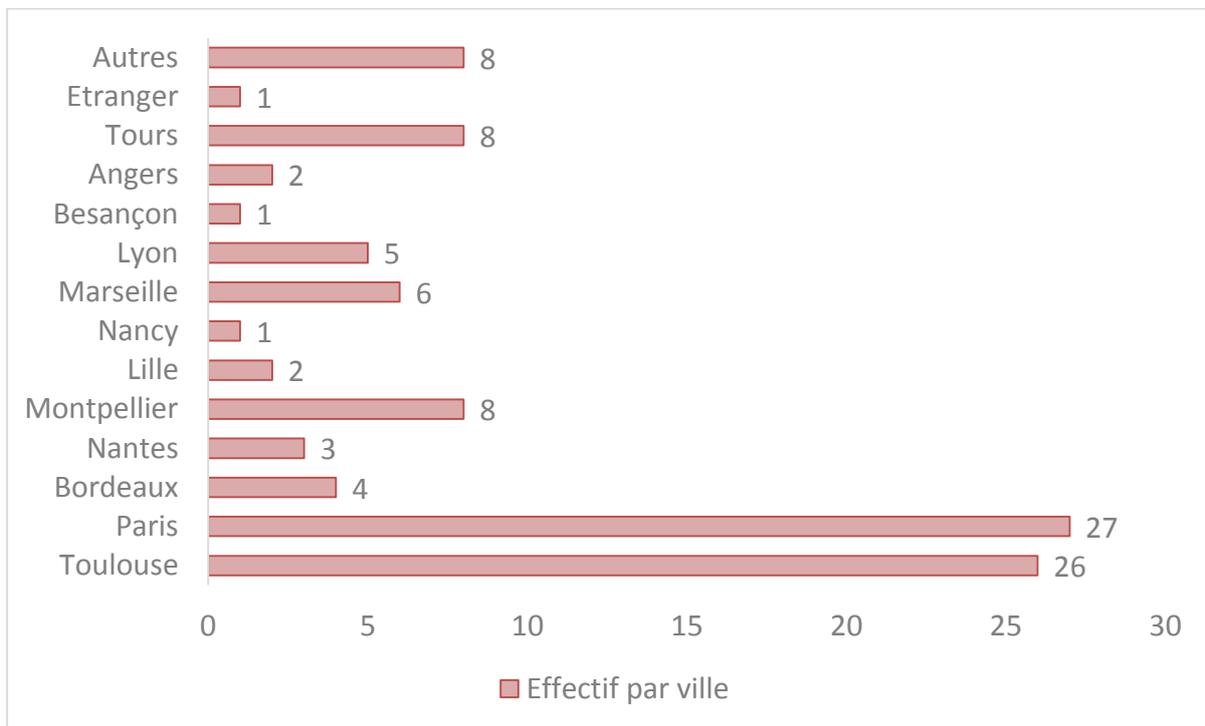


Figure 16. Provenance des patients

L'âge moyen à la survenue de la neuropathie optique était de 10.6 ans (Ecart-type ET=2.8 ans), les extrêmes allant de 3 à 16 ans, avec un âge médian à 11 ans. Un tiers des enfants avait moins de 10 ans, et deux tiers au moins 10 ans (Figure 17 et Tableau 4).

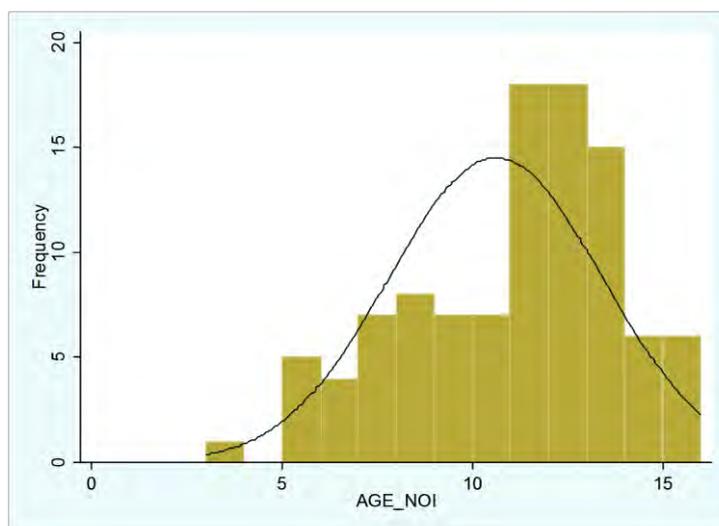


Figure 17. Distribution de l'âge de survenue de l'épisode de NOI

Parmi les 102 patients inclus, le sex-ratio était de près de 2/1, avec 66% de filles contre 34% de garçons. 69% (n=70) avaient plus de plus de 10 ans et 31% (n=32) moins de 10 ans.

On retrouvait des antécédents personnels dans 13 cas (13%), dont 7 antécédents neurologiques : un enfant avec convulsions fébriles, deux enfants avec antécédent de paralysie faciale périphérique survenue six mois avant l'épisode étudié, un antécédent de méningo-encéphalite d'origine non étiquetée, un retard de développement psychomoteur, une maladie de Lyme avec survenue de malaises. Un enfant seulement avait eu un épisode démyélinisant antérieur, révélé par des troubles de la marche. Trois enfants avaient un strabisme connu.

Il existait des antécédents familiaux pour 16 enfants (17% des enfants pour lesquels les dossiers étaient renseignés, n=94). Une sclérose en plaques était connue dans la famille de quatre enfants et six avaient des pathologies inflammatoires rapportées dans leurs apparentés proches.

Concernant le contexte de la survenue de la neuropathie optique, 4 enfants avaient été vaccinés dans le mois précédent (1 ROR, trois vaccinations non précisées) et 7 prenaient un traitement médicamenteux, pour la plupart symptomatique pour une cause virale. Il existait un contexte infectieux récent (dans les 4 semaines précédentes) chez 17% des enfants de notre série.

Peu d'examens ophtalmologiques antérieurs étaient disponibles (n=18) et il s'agissait de troubles de la réfraction classiques pour 90% des examens anormaux.

TABLEAU 6. Caractéristiques des patients

Variables & modalités	N	n	%
Sexe	102		
Filles		67	66%
Garçon		35	34%
Age	102		
<10 ans		32	31%
≥10 ans		70	69%
Antécédents personnels	98		
non		85	87%
oui, neurologiques		7	7%
oui, autres		6	6%
Antécédents familiaux	94		
non		78	83%
oui, SEP		4	4%
oui, neurologiques		3	3%
oui, inflammatoires		6	6%
oui, autres		6	6%
Infection récente	87		
oui		15	17%
non		72	83%
Vaccin récent	42		
oui		4	10%
non		38	90%
Prise d'un traitement récent	69		
non		62	90%
oui, un antibiotique		2	3%
oui, des corticoïdes		0	0%
oui, autre		5	7%
Examen ophtalmologique antérieur	18		
normal		8	44%
anomalie de la réfraction		9	50%
anomalie du fond d'œil		1	6%

CARACTERISTIQUES DE L'EPISODE

DONNEES CLINIQUES

L'épisode de névrite optique était unilatéral dans 63% des cas (n=64) et bilatéral dans 37% des cas (n=38), soit une atteinte de 140 yeux chez 102 enfants. Il existait une baisse d'acuité visuelle dans presque tous les cas (n=98). Pour les quatre enfants restants, il s'agissait d'une découverte fortuite lors d'examen ophtalmologiques programmés.

Une douleur oculaire était présente dans 49% des cas (n=37 pour 75 dossiers renseignés) et des céphalées dans 43% des cas (n=35 sur 82). D'autres symptômes ophtalmologiques étaient associés dans 8% (n=8) des cas avec une photophobie chez 3 enfants, une diplopie chez 3 enfants, un flou visuel chez 2 enfants, une hyperhémie conjonctivale chez un enfant. Des signes généraux avec asthénie, nausées, vomissements étaient retrouvés chez 3 enfants.

Enfin, des symptômes neurologiques étaient présents au diagnostic chez 22 enfants avec un déficit sensitif et/ou moteur chez 9 enfants, une myélite aiguë chez 6 enfants, une atteinte des paires crâniennes chez 5 enfants (deux paralysies faciales et trois atteintes du VI unilatérales dont une survenant dans un tableau d'hypertension intracrânienne), un syndrome cérébelleux chez 4 enfants, des troubles du comportement chez un enfant, une confusion chez un enfant. Ces symptômes pouvaient éventuellement être associés entre eux. Ils sont résumés dans le tableau 7.

TABLEAU 7. Caractéristiques principales de l'épisode

	N	n	%
Latéralité	102		
Unilatéral		64	63%
Bilatéral		38	37%
Baisse d'acuité visuelle	102		
Oui		98	96%
Douleur globe	75		
Oui		37	49%
Céphalées	82		
Oui		35	43%
Autre signe ophtalmologique*		8	8%
Photophobie		3	3%
Diplopie		3	3%
Autre signe neurologique*		22	22%
Déficit sensitif ou moteur		9	9%
Atteinte d'une paire crânienne		5	5%
Confusion, troubles du comportement		2	2%
Symptômes généraux**		3	3%

* Plusieurs symptômes différents peuvent être associés chez un même enfant

** Asthénie, nausées-vomissements

L'examen neurologique au diagnostic, renseigné chez 99 enfants, était le plus souvent normal (78% des cas, n=77) mais objectivait parfois un déficit sensitivo-moteur ou une encéphalite (10%, n=10), dont un tableau d'ADEM (Acute Disseminated Encephalomyelitis ou encéphalomyélite aiguë disséminée). Le diagnostic d'ADEM était basé sur la présence de déficits neurologiques localisés dans plusieurs aires du SNC (démýélinisation polysymptomatique), associés à une encéphalite. Des symptômes de myélite aiguë étaient retrouvés au diagnostic dans 6 cas (6%). Dans 6% des cas (n=6) l'anomalie de l'examen clinique n'était pas liée à l'épisode aigu (strabisme connu, paralysie faciale préexistante...).

L'acuité visuelle de l'œil atteint n'était disponible que pour 64 patients (figure 18).

Parmi eux, 48% (n=31) avaient une acuité visuelle supérieure ou égale à 1 logMAR (inférieure à 1/10^{ème}, seuil de cécité légale). Pour 28% (n=18), l'atteinte était intermédiaire (de 0.3 à 1 logMAR, soit entre 1 et 5/10^{ème}), et pour 23% (n=15) elle restait inférieure à 0,3 logMAR (supérieure à 5/10^{ème}, atteinte modérée).

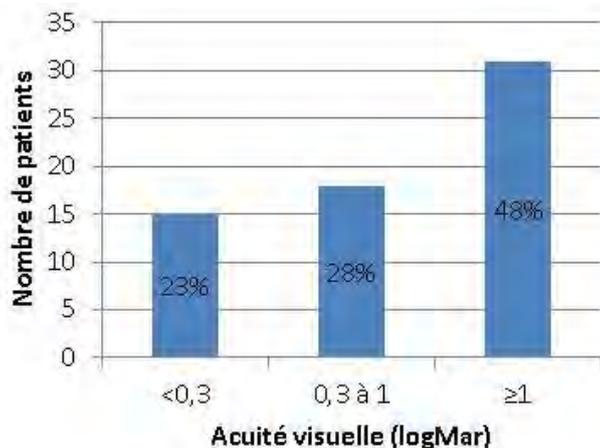


Figure 18. Sévérité de l'épisode

La moyenne de l'acuité visuelle des formes unilatérales était de 0.73 logMAR (soit entre 1.6 et 2/10^{èmes}) tandis qu'elle était de 0.59 logMAR (environ 2.5/10^{èmes}) dans les formes bilatérales.

EXAMENS PARACLIQUES AU DIAGNOSTIC

OPHTALMOLOGIQUES

Les données manquantes étaient trop nombreuses pour interpréter les paramètres de l'examen ophtalmologique initial, cependant il semblait y avoir fréquemment une anomalie de la vision des couleurs (81%, n=25 sur 31 examens), un champ visuel altéré (86%, n=44 sur 51) et des potentiels évoqués visuels anormaux (97%, n=63 sur 65). Lorsqu'elle était réalisée, l'angiographie était le plus souvent anormale (n=8 sur 9).

Bien que l'information ne soit disponible que pour la moitié des patients, 34 enfants (52%) avaient un œdème papillaire au fond d'œil, et sept enfants présentaient déjà une pâleur du nerf optique. Les trois enfants avec une OCT anormale avaient également un œdème papillaire, sans pâleur associée (Tableau 8).

TABLEAU 8. Détails des examens ophtalmologiques

	N	n	%
Réflexe pupillaire	35		
Anormal		19	54%
Normal		16	46%
Vision des couleurs	31		
Anormale		25	81%
Normale		6	19%
Œdème papillaire	65		
Oui		34	52%
Non		31	48%
Pâleur du nerf optique	57		
Oui		7	12%
Non		50	88%
Angiographie	9		
Anormale		8	89%
Normale		1	11%
Champ visuel cinétique	51		
Anormaux		44	86%
Normaux		7	14%
PEV	65		
Anormaux		63	97%
Normaux		2	3%
OCT	9		
Anormale		3	33%
Normale		6	67%

Les 2 enfants avec PEV dits normaux étaient deux filles de 7 et 9 ans, remplissant par ailleurs les critères d'inclusion et pour lesquelles le diagnostic de névrite optique isolée a été néanmoins retenu. La première présentait une baisse d'acuité visuelle avec œdème papillaire unilatéral, méningite lymphocytaire à bilan infectieux négatif, et hypersignal périventriculaire isolé à l'IRM cérébrale. La seconde présentait une baisse d'acuité visuelle unilatérale avec anomalies du champ visuel concordantes avec le diagnostic.

Le champ visuel automatisé n'était disponible que dans deux cas, et était très altéré avec un déficit moyen de 28 dB [22 - 34dB] sur l'œil atteint (patients n°7 et n°11).

BIOLOGIQUES

Les examens biologiques, s'ils étaient réalisés de manière systématique, n'ont pas été consultables dans tous les cas et les données manquantes sont donc nombreuses.

Les résultats sanguins étaient peu contributifs concernant l'étiologie en dehors des données virologiques ou bactériologiques pour 12 enfants : 5 patients ont un examen virologique positif (EBV dans 3 cas, HSV dans 2 cas) et 7 un examen bactériologique positif (Chlamydia pneumoniae : 1 patient, Mycoplasma pneumoniae : 2 patients, Borrelia burgdorferi : 1 patient, Bartonella henselae : 2 patients, Non précisé : 1 patient) (Tableau 9).

97 enfants ont eu une ponction lombaire, qui montrait une méningite dans 29% des cas (n=28). Des bandes oligoclonales étaient retrouvées chez 28% des patients (n=22). La virologie dans le LCR était positive à EBV pour 2 patients, dont 1 était déjà positif sur la biologie sanguine, et à entérovirus pour le dernier patient (Tableau 10).

TABLEAU 9. Résultats des analyses biologiques des prélèvements sanguins

	N	n	%
CRP	74		
Anormale		4	5%
PNN	73		
Anormaux		5	7%
ANCA	51		
Anormaux		4	8%
ECA	48		
Anormale		7	15%
Anti-NMO	8		
Positifs		0	0%
Virologie	80		
Positive		5	6%
Bactériologie	76		
Positive		7	9%
Toxoplasmose	27		
Positive		0	0%

TABLEAU 10. Résultats des analyses de LCR

	N	n	%
Ponction lombaire	97		
Anormale		41	42%
Méningite	96		
Non		68	71%
Oui		28	29%
Hyperleucocytaire à PNN	13	3	
Lymphocytaire		9	
Mixte		1	
Interféron	66		
Anormal		0	0%
Bandes oligoclonales	80		
Présentes		22	28%
Virologie	79		
Anormale		3	4%
Bactériologie	77		
Anormale		0	0%

RADIOLOGIQUES

Une IRM encéphalique a été réalisée au diagnostic de névrite optique chez 95 enfants (93 %), complétée d'une IRM médullaire chez 88 enfants (86%), soit d'emblée, soit dans un second temps.

65% des enfants avaient une imagerie initiale jugée anormale, toutes anomalies confondues. 46% des enfants avaient des hypersignaux de la substance blanche et on constatait 25% de prises de contraste en gadolinium sur ces IRM. Près d'un enfant sur trois présentait un hypersignal du nerf optique. L'IRM médullaire était anormale chez 37 enfants, sans que cette anomalie soit systématiquement parlante cliniquement ou en rapport avec un éventuel processus démyélinisant.

Les critères de McDonald ayant été modifiés après la réalisation de la majorité des IRM de notre série, leur présence a été recherchée à posteriori, sans tenir compte de l'interprétation initiale de l'IRM (cf. tableau 4, page 34). La présence ou l'absence des critères de Barkhof, quant à elle, n'était mentionnée que dans moins de la moitié des cas, et leur recueil manque d'exhaustivité pour être interprétable.

TABLEAU 11. Résultats de l'imagerie

	N	n	%
IRM	95		
Anormale		62	65%
Atteinte du nerf optique	82		
Oui		28	34%
Atteinte encéphalique	93		
Oui		43	46%
Non		50	54%
Atteinte périventriculaire	91	28	31%
Atteinte juxtacorticale	90	27	30%
Atteinte sous-tentorielle	90	21	23%
Gadolinium+	88		
Oui		22	25%
Atteinte médullaire	88		
Oui		37	42%
McDonald Spatial	88		
Oui		28	32%
McDonald Spatial + Gadolinium +	88		
Oui		15	17%

TRAITEMENTS REALISES

La majorité (92%) des patients a bénéficié d'un traitement pour l'épisode de névrite optique. 19 enfants ont eu plus d'une ligne de traitement (2 lignes pour 13 enfants, 3 lignes pour 9 enfants). La première ligne a consisté le plus souvent en un traitement par bolus intraveineux de corticoïdes (93% des cas) durant 3 jours (73 enfants) ou 5 jours (13 enfants). Les posologies variaient de 30mg/kg/j à 500mg/m²/j voire 1g/1.73m² ou 1g par jour pour les plus grands enfants. Parmi ces enfants, 33 (soit 41%) ont bénéficié d'un traitement par corticoïdes per os en relais.

10% des enfants ont reçu un traitement associé à la corticothérapie, par antibiotique (n=6), antiviral (n=2), ou immunomodulateur (Interféron bêta-1a chez une patiente avec un diagnostic de sclérose en plaques, en complément d'une corticothérapie intraveineuse de 5 jours. Cette patiente évoluera favorablement avec une guérison sans séquelles et l'absence de récurrence).

Pour les 19 patients ayant bénéficié d'une seconde ligne de traitement, il s'agissait aussi le plus souvent d'une corticothérapie (79%, n=15). Une patiente avec diagnostic de SEP a bénéficié d'un traitement par interféron bêta-1a, après un bolus de corticoïdes intraveineux de trois jours. L'évolution de cette patiente a été marquée par une récurrence, et l'absence de guérison complète avec persistance de séquelles sur l'acuité et le champ visuel.

Les traitements utilisés en 3^{ème} ligne étaient : Corticoïdes intraveineux en bolus (n=4), réalisation de plasmaphèreses (n=1), méthotrexate (n=1).

TABLEAU 12. Traitements administrés

	N	n	%
Nombre de ligne(s)	100		
Pas de traitement		8	8%
1 seule ligne		73	73%
2		12	12%
3		7	7%
>3		0	0%
1^{ère} ligne de traitement	92		
Corticoïdes PO d'emblée		7	8%
Corticoïdes IV 3 jours		73	79%
Corticoïdes IV 5 jours		13	14%
Antibiotiques		6	7%
Antiviraux		2	2%
Autres (=Avonex)		1	1%
Relais per os à la 1^{ère} ligne*	80		
Oui		33	41%
2^{ème} ligne de traitement	19		
Corticoïdes IV		15	79%
Immunoglobulines IV		1	5%
Traitement antiviral		1	5%
Autres (avonex, azathioprine)		2	11%
3^{ème} ligne de traitement	6		
Corticoïdes IV		4	67%
Autres		2	33%

PO : per os, IV : intraveineux

* Si traitement par corticoïdes intraveineux uniquement (N=86)

DIAGNOSTICS ETIOLOGIQUES RETENUS

REPARTITION DES ETIOLOGIES

Sur les 102 enfants de notre série, 59 ont eu un diagnostic de NOI dite idiopathique soit 58%. Les 43 autres se répartissaient entre des scléroses en plaques (n=22), des neuromyérites optiques (n=5), des CRION (n=6), une origine étiquetée infectieuse (n=5) et des maladies de système (n=5).

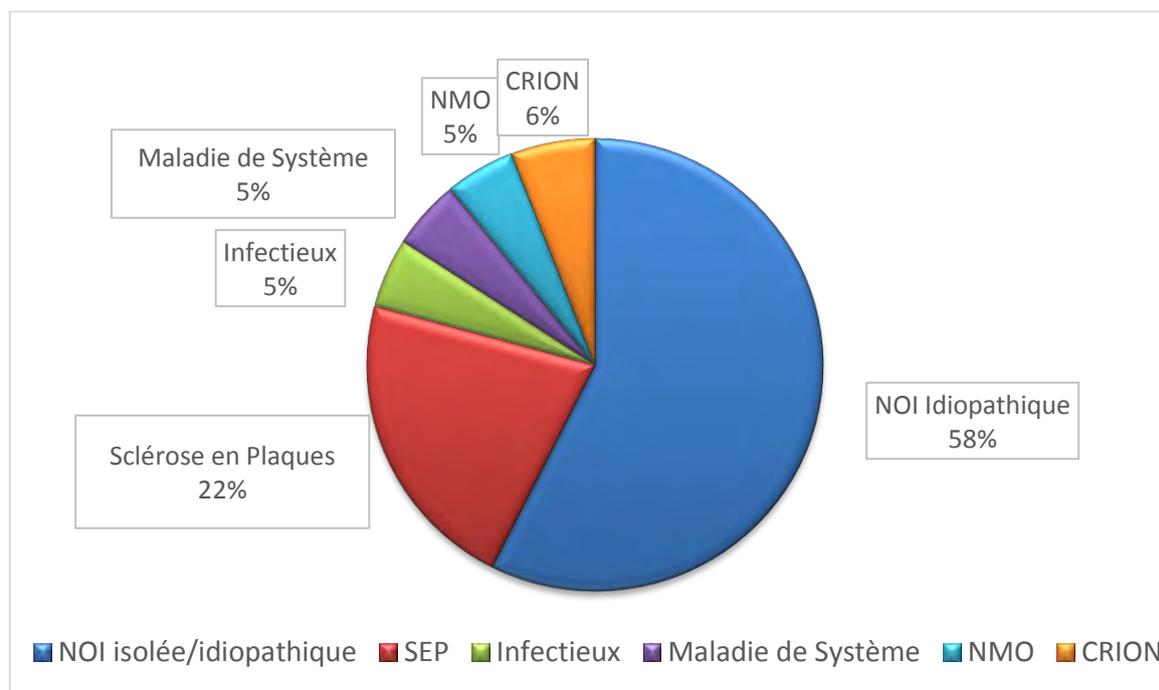


Figure 19. Étiologies des névrites optiques

CRITERES DIAGNOSTIQUES

SCLEROSE EN PLAQUES

Les diagnostics de sclérose en plaques ont été posés :

. Lorsque les enfants présentaient au cours du suivi un second épisode démyélinisant aigu, concernant un autre territoire neurologique (6 patients). Pour un seul enfant, l'épisode de névrite optique étudié était déjà un second événement démyélinisant et permettait de poser le diagnostic. Tous ces enfants ont bénéficié d'une seconde IRM confirmant les critères de dissémination spatiale et temporelle.

. Lorsque les enfants avaient présenté un épisode neurologique (l'épisode de névrite optique), avec des lésions sur l'IRM initiale ne remplissant pas les critères diagnostiques, mais avec une dissémination temporelle et spatiale prouvée par une IRM de contrôle réalisée à distance (6 patients). Pour 6 autres patients, une récurrence de névrite optique a fait réaliser une IRM de contrôle permettant de poser le diagnostic.

. Lorsque les enfants avaient présenté un seul épisode neurologique (l'épisode de névrite optique) et présentaient à l'IRM cérébrale initiale des lésions hyperintenses en T2 dans les territoires habituels de la sclérose en plaques, et au moins une lésion prenant le contraste (2 patients). Pour un dernier patient, le diagnostic a été posé après une récurrence de névrite optique, sans réalisation d'IRM de contrôle.

NEUROMYELITIS OPTIQUE

Les diagnostics de Neuromyélie Optique ont été posés sur l'association de symptômes de névrite optique inflammatoire et de Myélite aiguë. Les anticorps anti-aquaporine 4 (ou anti-NMO) n'étant réalisés en routine que depuis récemment, ces diagnostics n'ont pas été étayés biologiquement.

- . Le patient n°16 présentait au diagnostic des symptômes de myélite aiguë et de névrite optique gauche avec altération des PEV, avec à l'IRM une atteinte médullaire et du nerf optique.
- . Le patient n°28 présentait à la fois une atteinte médullaire et du nerf optique sur l'IRM initiale, sans apparition de nouvelle lésion sur l'IRM de contrôle.
- . Les patients n°59 et n°79 présentaient une névrite optique clinique bilatérale associée à une atteinte médullaire sur l'IRM. D'autres lésions de la substance blanche étaient présentes sur l'IRM initiale mais l'IRM de contrôle n'a pas retrouvé d'apparition de nouvelles lésions.
- . Le patient n°64 présentait des symptômes cliniques de névrite optique unilatérale et de myélite aiguë, avec des hypersignaux médullaires prenant le contraste à l'IRM initiale, Il s'agit du patient présentant de manière concomitante une sérologie et une PCR dans le LCR positives à EBV, mais c'est le tableau clinique et d'imagerie qui a déterminé le cadre diagnostique.

NEVRITES OPTIQUES INFECTIEUSES

Les NOI infectieuses ont été diagnostiquées sur la positivité des analyses biologiques (sanguines et/ou du LCR) à un agent viral ou bactérien.

- . Ainsi, le patient n°1 présentait une papillite droite à HSV1, avec aspect du fond d'œil compatible, sérologie positive en IgG et IgM, et ponction de chambre antérieure positive à HSV1.
- . Le patient n°4 présentait une possible névrite optique à chlamydia pneumoniae avec un œdème papillaire bilatéral et une sérologie positive à ce germe, mais avec un LCR normal.
- . Le patient n° 7 présentait une névrite optique unilatérale à bartonella henselae, avec un syndrome inflammatoire biologique et une sérologie positive.
- . Pour le patient n°18, le diagnostic de névrite optique compliquait un tableau de méningo-encéphalite étiquetée infectieuse, avec des données biologiques et d'imagerie compatibles.
- . Le patient n°51 présentait un tableau d'encéphalite, avec une PCR EBV positive dans le LCR.

Les patients avec infection récente n'ont pas été plus diagnostiqués « NOI infectieuse » que les autres (p=1). Le patient avec PCR positive à entérovirus dans le LCR ne présentait pas un tableau concordant, et c'est le diagnostic de NOI isolée unilatérale qui a été retenu.

CRION

- . Le diagnostic de CRION concernait les patients n°23, n°25 et n°44, ayant tous trois présenté une récurrence de névrite optique inflammatoire, du même côté, respectivement à 10 mois, 3 mois et 6 mois du premier épisode, avec IRM initiale et de contrôle normales.
- . Le patient n° 24 a présenté deux récurrences contralatérales de névrite optique inflammatoire, à 2 mois et 3 mois du premier épisode, avec atteinte initiale du nerf optique sur l'IRM sans autre anomalie, et IRM de contrôle normale.
- . Le patient n°38 présentait des lésions de la substance blanche sus-tentorielles lors de la première IRM, sans nouvelle lésion sur l'IRM de contrôle, avec une récurrence de névrite optique inflammatoire homolatérale à 36 mois du premier épisode.
- . Un dernier patient (n°46) a présenté trois récurrences de névrite optique, à 11 mois, 36 mois et 49 mois de l'épisode initial. Des hypersignaux périventriculaires, sous-tentoriels, et du nerf optique étaient présents sur l'IRM initiale mais l'IRM de contrôle ne retrouvait aucune nouvelle lésion et les autres données clinico-biologiques n'étaient pas en faveur d'une autre étiologie.

MALADIES DE SYSTEME

Les maladies de système ont été diagnostiquées sur un tableau clinico-biologique compatible, avec présence de signes généraux soit dès le diagnostic, soit au cours de l'évolution. Il s'agissait des patients n°8 (névrite optique antérieure unilatérale avec uvéite non granulomateuse associée), n°14 (maladie de Behçet révélée par la névrite optique inflammatoire), n°93 (NOI bilatérale associée à une uvéite), n°99 (NOI révélant une maladie inflammatoire chronique du SNC sur probable vascularite lupique) et n°100 (lupus érythémateux disséminé avec syndrome des anti-phospholipides).

SUIVI DES ENFANTS ET EVOLUTION DE LA PATHOLOGIE

STATUT VISUEL ET NEUROLOGIQUE A LA FIN DU SUIVI

A la date des dernières nouvelles, 72% des enfants étaient considérés comme guéris cliniquement, 66% guéris sans séquelles (normalisation des examens complémentaires). Un tiers des enfants gardaient donc, à la fin du suivi, des séquelles de leur névrite optique, qu'elles retentissent sur l'acuité visuelle (29 enfants) ou uniquement sur le champ visuel (6 enfants).

17% des enfants ont présenté au moins une récurrence au cours du suivi (une seule récurrence pour 14 enfants, deux pour 2 enfants, et trois récurrences pour 1 enfant), avec un délai moyen de survenue de la première récurrence à 13.5 mois (ET=14, étendue : 1 à 46 mois).

16% des enfants ont vu leur histoire émaillée de la survenue d'un autre événement neurologique au cours du suivi. Il s'agissait d'un épisode démyélinisant pour 11 d'entre eux. Sur les 72 patients ayant bénéficié d'une IRM de contrôle, on observe de nouvelles lésions chez 23 patients (32%), dont 18 remplissaient les critères de dissémination spatiale et temporelle selon McDonald.

TABLEAU 13. Statut à la fin du suivi

	N	n	%
Guérison clinique	102		
Oui		73	72%
Non		29	28%
Guérison sans séquelles	102		
Oui		67	66%
Non		35	34%
Récurrences	102		
Oui		17	17%
Autres événements	101		
Oui		16	16%
Épisodes démyélinisants		11	
Céphalées, migraines		3	
Autres		2	
Nouvelles lésions à l'IRM	72		
Oui		23	32%

DUREE DE SUIVI

La durée de suivi varie de un mois à plus de 10 ans (158 mois) avec une durée moyenne de suivi de 24 mois (ET=31). La médiane se situe à 12 mois (p25-p75=5-31).

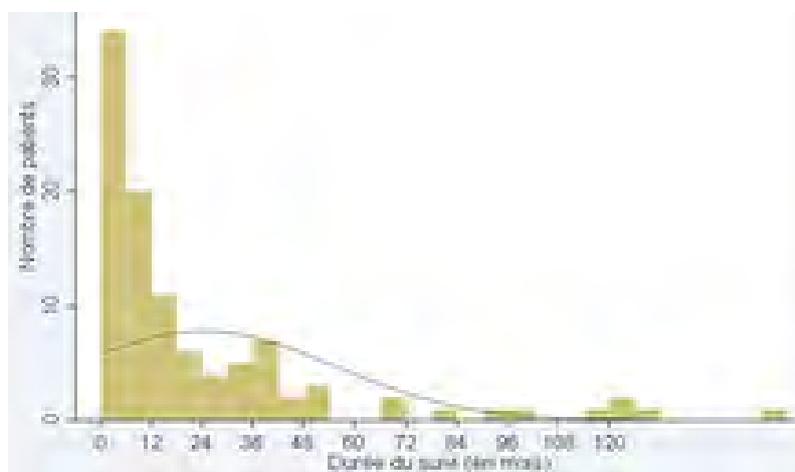


Figure 20. Durée de suivi

ANALYSE COMPARATIVE

CARACTERISTIQUES DES NOI EN FONCTION DE L'AGE DE SURVENUE

CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET PARACLINIQUES

Quel que soit l'âge, il existait dans notre série une prépondérance de filles et cette proportion augmente encore après l'âge de 10 ans jusqu'à 69%.

Les formes bilatérales étaient plus fréquentes avant 10 ans, de 47% contre 33% après 10 ans, sans atteindre le seuil de significativité. La sévérité des épisodes était comparable dans les deux groupes, de même que la proportion d'œdème papillaire et de pâleur du nerf optique à l'examen du fond d'œil.

L'examen neurologique était plus souvent anormal chez les enfants de moins de dix ans ($p=0.04$) avec principalement des tableaux de déficit sensitif et/ou moteur ou d'encéphalite avant 10 ans, et de myélite après 10 ans, mais sans significativité retrouvée.

Sur le plan biologique, la proportion de réaction méningée dans le LCR était la même dans les deux groupes. Il y avait par contre plus de bandes oligoclonales chez les enfants de plus de 10 ans ($p<0.01$) mais les données manquantes sont nombreuses (23%). Les anomalies retrouvées à l'imagerie étaient comparables dans les deux groupes.

TABLEAU 14. Caractéristiques des patients et de l'épisode de névrite optique selon l'âge

	Age < 10 ans (N=32)			Age ≥ 10 ans (N=70)			p
	N	n	%	N	n	%	
Age moyen	7 ans (SD 1.6)			12 ans (SD 1,5)			
Sexe	32			70			0,36 ^C
Fille		19	59%		48	69%	
Garçon		13	41%		22	31%	
Latéralité	32			70			0,17 ^C
Unilatéral		17	53%		47	67%	
Bilatéral		15	47%		23	33%	
Sévérité initiale	20			44			0,73 ^F
<0,3 logMAR		6	30%		9	20%	
0,3-1 logMAR		5	25%		13	30%	
≥1 logMAR		9	45%		22	50%	
Examen du fond d'œil							
Œdème papillaire	23	12	52%	42	22	52%	0,99 ^C
Pâleur du NO	20	2	10%	37	5	14%	1,00 ^F
Examen neurologique*	32			67			
Anormal		10	31%		9	13%	0,04 ^C
DSM/Encéphalite	10	8		7	2		0,06 ^F
Myélite	8	1		8	5		0,12 ^F
Ponction lombaire							
Méningite	32	10	31%	64	18	28%	0,75 ^C
Bandes oligoclonales	26	2	8%	54	20	37%	<0,01 ^C
IRM	27			68			0,44 ^C
Anormale		16	59%		43	68%	
Atteinte encéphalique	27	11	41%	66	32	48%	0,50 ^C
Atteinte de la moelle	26	11	42%	62	26	42%	0,98 ^C
Atteinte du nerf optique	23	5	22%	59	23	39%	0,14 ^C

^C test de Chi2 --- ^F test exact de Fisher (si effectifs théoriques < 5)

* Si séquelles antérieures uniquement, on considère l'examen neurologique comme normal

TRAITEMENTS ADMINISTRES EN FONCTION DE L'AGE

Les traitements administrés pour l'épisode de névrite optique sont comparables pour le type et le nombre de traitements reçus chez les enfants de plus et de moins de 10 ans, sauf en ce qui concerne le relais des bolus intraveineux par une corticothérapie par voie orale. Ce relais semble avoir été plus fréquemment réalisé chez les enfants de moins de 10 ans que chez les enfants de plus de 10 ans ($p=0.02$).

TABLEAU 15. Traitements selon l'âge

Traitement	Age < 10 ans (N=32)			Age ≥ 10 ans (N=70)			p
	N	n	%	N	n	%	
Corticoïdes IV 3 jours	24	21	87%	62	52	84%	1,00 ^F
Corticoïdes IV 5 jours		3	13%		10	16%	
Relais per os*	23	14	61%	57	19	33%	0,02 ^C
Pas de relais per os*		9	39%		38	67%	
1 seule ligne	27	23	85%	65	50	77%	0,37 ^C
2 lignes ou plus		4	15%		15	23%	

^C test de Chi2 --- ^F test exact de Fisher (si effectifs théoriques < 5)

* Seulement si corticoïdes IV initialement (N=86)

ETIOLOGIES EN FONCTION DE L'AGE

Concernant les étiologies, il existait une franche prédominance des causes dites idiopathiques tous âges confondus, mais la proportion passait de 72% avant 10 ans à 51% après 10 ans ($p=0.05$), au profit de l'émergence de 30% de SEP (contre 3% avant 10 ans, $p<0,01$). On observait aussi une augmentation du nombre de maladies de système et de neuromyérites optiques avec l'âge, avec une disparition des causes infectieuses au-delà de 10 ans ($p<0,01$).

TABLEAU 16. Etiologies en fonction de l'âge

Diagnostic final	Age < 10 ans (N=32)			Age > 10 ans (N=70)			p
	N	n	%	N	n	%	
NOI isolée	32	23	72%	70	36	51%	<0,01 ^F
Sclérose en plaques		1	3%		21	30%	<0,01 ^C
NOI infectieuse		5	16%		0	0%	<0,01 ^F
NMO		0	0%		5	7%	0,32 ^F
CRION		2	6%		4	6%	1,00 ^F
Maladie de système		1	3%		4	6%	1,00 ^F

^C test de Chi2 --- ^F test exact de Fisher (si effectifs théoriques < 5)

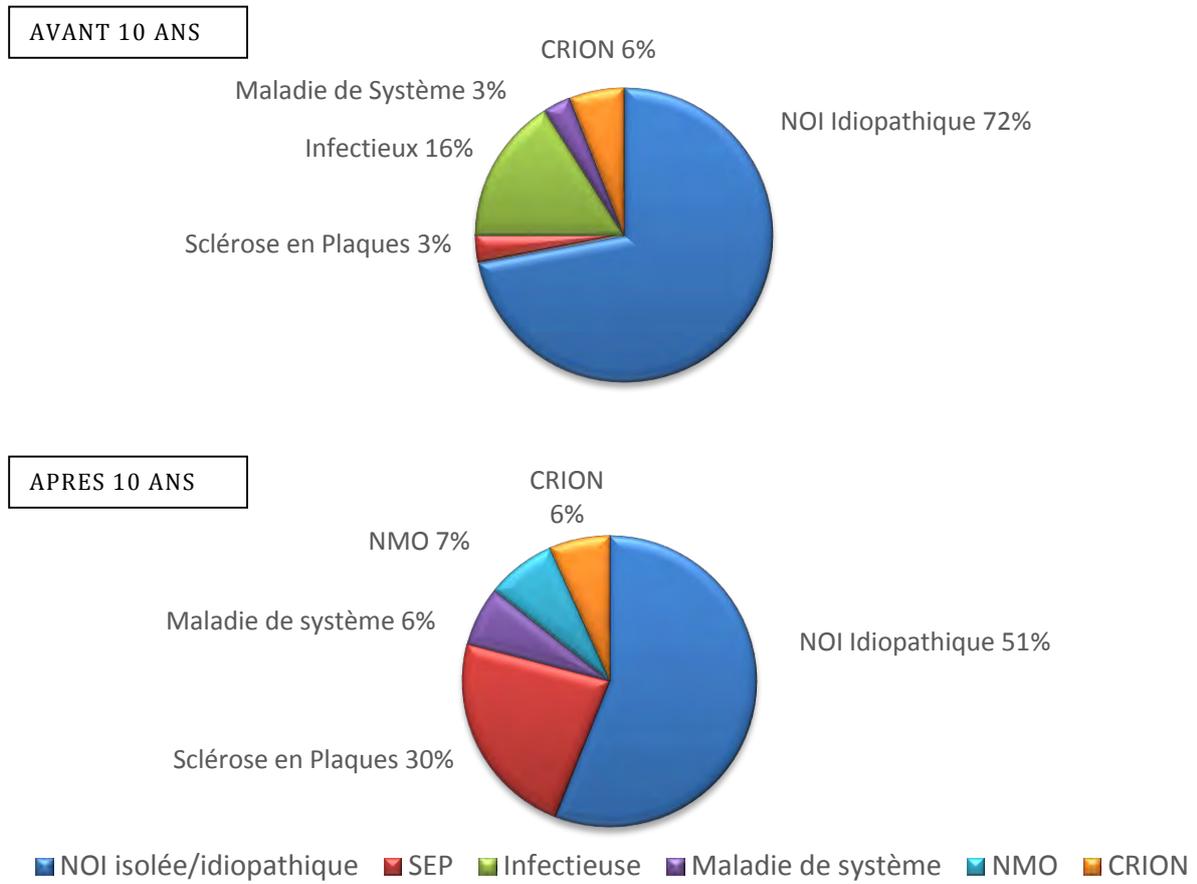


Figure 21. Etiologies des NOI selon l'âge de l'épisode

CARACTERISTIQUES EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE

CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET PARACLINIQUES

Un évènement potentiellement déclenchant de la névrite optique était plus souvent rencontré en cas de névrite optique étiquetée NOI isolée ($p < 0.01$). En effet, ce diagnostic a été posé chez les 4 enfants ayant été vaccinés dans le mois précédent, ainsi que chez 12 enfants parmi les 15 ayant présenté une infection récente.

Les symptômes initiaux associés aux symptômes classiques de la névrite optique concernaient un faible nombre de patients mais semblent significativement différents selon les étiologies initiales. Ainsi, dans notre population, les signes ophtalmologiques sont plus fréquemment rencontrés en cas de névrite optique d'origine infectieuse (3 patients sur 5) que dans les autres étiologies (5 sur 97, $p < 0,01$). Les signes généraux (asthénie, nausées, vomissements) ne sont retrouvés qu'en cas d'évolution vers une sclérose en plaques (3 enfants). Sur le plan neurologique, un déficit sensitif ou moteur est plus souvent rapporté en cas de sclérose en plaques (5/22 contre 4/80, $p = 0.02$) et une myélite plus souvent présente dans les neuromyérites optiques (2/5 contre 4/97, $p = 0.02$).

La proportion de filles, la latéralité ou la sévérité de l'épisode n'étaient pas significativement différentes selon l'étiologie retrouvée (Tableau 17).

On retrouvait plus fréquemment un œdème papillaire à l'examen du fond d'œil en cas de névrite optique isolée ou d'autre diagnostic qu'en cas de sclérose en plaques, sans atteindre le seuil de significativité ($p = 0.13$) et sous réserve d'un manque de données important.

L'examen neurologique au diagnostic, toutes anomalies confondues, n'était pas significativement différent selon les étiologies ($p = 0.24$).

Les examens paracliniques, quant à eux, différaient de manière significative en fonction de l'étiologie. Des bandes oligoclonales étaient observées à l'examen du LCR dans près de 80% des cas (14/18) des enfants évoluant vers une sclérose en plaques contre 9% dans les névrites isolées et 24% dans les autres diagnostics ($p < 0,01$). Une comparaison des variables deux à deux avec utilisation d'une correction de Bonferroni retrouve cette différence significative entre les SEP et les autres étiologies (Tableau 18). Ainsi, près de deux enfants sur trois avec des bandes oligoclonales au diagnostic ont développé une SEP au cours de l'évolution (14/22, 64%).

L'IRM initiale était retrouvée anormale chez 91% des enfants qui ont évolué vers une sclérose en plaques, avec des anomalies encéphaliques et médullaires significativement plus nombreuses que dans les autres étiologies ($p < 0,01$). Inversement, un enfant sur trois avec une IRM initiale anormale, toutes anomalies confondues, a développé une SEP (20 enfants sur 62, 32%).

Les critères McDonald 2010 de dissémination spatiale étaient présents chez 28 enfants, dont la moitié seulement a développé une sclérose en plaques au cours du suivi. L'autre moitié se répartissait entre neuromyérite optique (4 enfants), CRION (2 enfants), maladie de système (1), NOI infectieuse (1) et NOI isolée (6). Parmi ces IRM, 15 mettaient en évidence au moins une lésion prenant le contraste mais 8 seulement ont été classées dans le groupe SEP. Dans notre population et avec un suivi moyen de 2 ans, ces critères de McDonald 2010 pour la dissémination spatiale avaient donc une faible valeur prédictive positive pour l'évolution vers une sclérose en plaques (50%), mais une bonne valeur prédictive négative (87%).

Les atteintes du nerf optique étaient par contre retrouvées en même proportion quel que soit le diagnostic final ($p = 0.95$).

TABLEAU 17. Caractéristiques des patients et de l'épisode de névrite optique selon l'étiologie

	NOI isolée (N=59)			SEP (N=22)			Autres diagnostics (N=21)			p
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
Sexe	59			22			21			0,28 ^c
Fille		35	59%		16	73%		16	76%	
Garçon		24	41%		6	27%		5	24%	
Latéralité	59			22			21			0,70 ^c
Unilatéral		35	59%		15	68%		14	67%	
Bilatéral		24	41%		7	32%		7	33%	
Sévérité	34			17			13			0,30 ^F
<0,3		10	29%		2	12%		3	23%	
0,3-1		6	18%		7	41%		5	38%	
≥1		18	53%		8	47%		5	38%	
Examen du fond d'œil										
Cedème papillaire	42	25	60%	9	2	22%	14	7	50%	0,13 ^F
Pâleur du NO	33	4	12%	13	3	23%	11	0	0%	0,26 ^F
Examen neurologique*	58			21			20			0,24 ^F
Anormal		8	14%		5	24%		6	30%	
Ponction lombaire										
Méningite	57	14	25%	20	7	35%	19	7	37%	0,48 ^c
Bandes oligoclonales	45	4	9%	18	14	78%	17	4	24%	<0,01 ^F
IRM initiale	55			22			18			<0,01 ^c
Anormale		29	53%		20	91%		13	72%	
Atteinte encéphalique	53	13	25%	22	19	86%	18	11	61%	<0,01 ^c
Atteinte de la moelle	53	15	18%	19	15	79%	16	7	44%	<0,01 ^c
Atteinte du nerf optique	48	17	35%	19	6	32%	15	5	33%	0,95 ^c

^c test de Chi2 --- ^F test exact de Fisher (si effectifs théoriques < 5)

*Si séquelles antérieures uniquement, on considère l'examen neurologique comme normal

TABLEAU 18. Comparaison deux à deux des variables pour lesquelles p < 0,05

	NOI isolées versus SEP	SEP versus Autres étiologies	Autres étiologies versus NOI isolées
Bandes oligoclonales	<0,01	0,01	0,12
IRM anormale	<0,01	0,15	0,59
Atteinte encéphalique (IRM)	0,42	<0,01	0,02
Atteinte de la moelle (IRM)	<0,01	<0,01	0,75

Correction de Bonferroni

L'âge, la présence de bandes oligoclonales, et la présence d'une anomalie à l'IRM initiale en dehors d'une atteinte du nerf optique semblent donc être les facteurs principaux associés au diagnostic de sclérose en plaques. L'association de ces facteurs permet d'estimer des valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) dans notre population :

- L'association d'un âge supérieur à 10 ans et de bandes oligoclonales représenterait un risque d'évoluer vers une sclérose en plaques de 78%, avec une exclusion de ce diagnostic si ces critères sont absents dans 90% des cas.
- L'association d'un âge supérieur à 10 ans avec une IRM initiale anormale permet d'augmenter la valeur prédictive positive (86%) aux dépens de la VPN (67%).
- Enfin, l'association de bandes oligoclonales au diagnostic à des anomalies à l'IRM initiale semble la meilleure association dans notre population avec une VPP de 78% pour une VPN de 95%.

TRAITEMENTS EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE

Les traitements administrés n'étaient pas significativement différents selon l'étiologie retrouvée au cours de l'évolution. Les corticoïdes en bolus intraveineux pendant 3 jours restaient le traitement de première intention pour tous les groupes, avec une seule ligne de traitement réalisée pour la majorité des enfants.

Le relais oral du traitement par corticoïdes intraveineux a cependant été moins souvent réalisé dans le groupe « Sclérose en plaques » (4 enfants sur 16, 25%), par rapport aux enfants avec NOI isolée (18 enfants sur 49, 39%) et avec un autre diagnostic (11 enfants sur 18, 61%), sans atteindre le seuil de significativité ($p=0.09$).

TABLEAU 19. Traitements en fonction de l'étiologie

Traitement	NOI isolée (N=59)			SEP (N=22)			Autres diagnostics (N=21)			p
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
Traitement	49			19			18			0,60^F
Corticoïdes IV 3 jours		45	88%		15	79%		15	83%	
Corticoïdes IV 5 jours		6	12%		4	21%		3	17%	
Traitement	46			16			18			0,09^C
Relais per os*		18	39%		4	25%		11	61%	
Pas de relais per os*		28	61%		12	75%		7	39%	
Traitement	52			19			21			0,83^F
1 seule ligne		41	79%		16	84%		16	76%	
2 lignes ou plus		11	21%		3	16%		5	24%	

^C test de Chi2 --- ^F test exact de Fisher (si effectifs théoriques < 5)

* Seulement si corticoïdes IV initialement (N=86)

EVOLUTION EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE

Dans notre étude, la récupération de l'acuité visuelle était complète pour 86% des enfants si la NOI était idiopathique, avec malgré tout 22% d'anomalies persistantes de l'acuité et/ou du champ visuel. Aucune récurrence n'était observée dans ce cas.

Les séquelles les plus importantes se voyaient dans la SEP, dans plus de 68% des cas, mais étaient élevées aussi dans les autres étiologies. Aucune séquelle ou récurrence n'était observée dans les NMO, mais sur un faible effectif. 100% des CRION récidivaient.

L'évolution en terme de guérison, séquelles, et récurrences, était significativement différente entre les enfants avec NOI isolée et les enfants développant une sclérose en plaques (figure 22 et tableau 20, $p<0,01$).

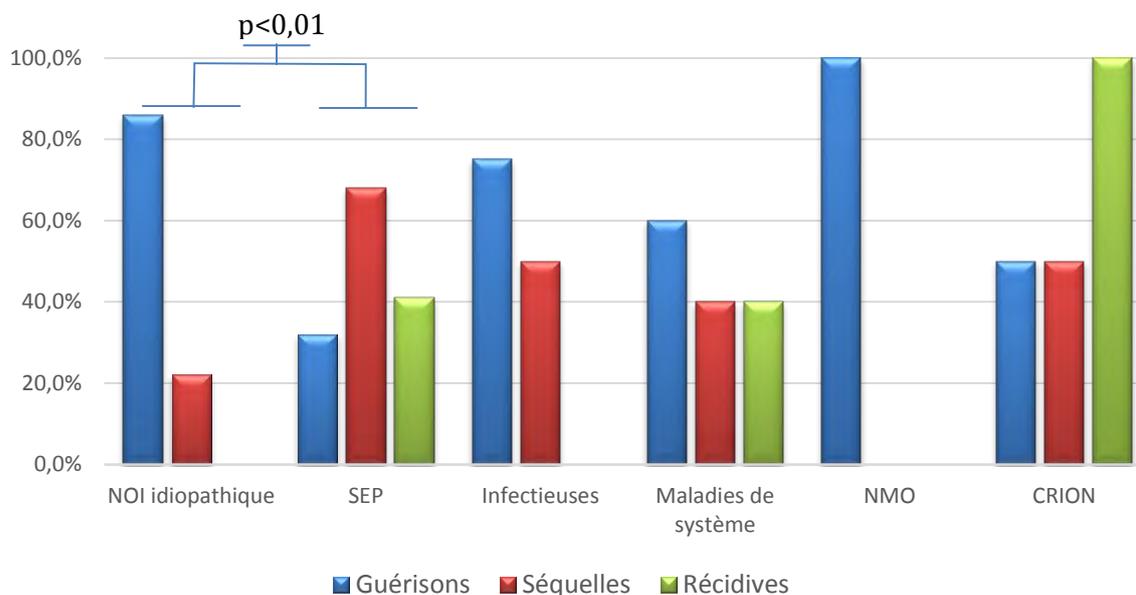


Figure 22. Evolution en fonction de l'étiologie

TABLEAU 20. Evolution en fonction des étiologies principales

	NOI isolée (N=59)			SEP (N=22)			Autre (N=21)			p
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
Guérison	59	51	86%	22	7	32%	21	15	71%	<0,01 ^c
Séquelles	59	13	22%	22	15	68%	21	7	33%	<0,01 ^c
Récidives	59	0	0%	22	9	41%	21	8	38%	<0,01 ^f

^c test de Chi2 --- ^f test exact de Fisher (si effectifs théoriques < 5)

En étudiant les différences d'évolution dans le détail, on remarque que les NOI isolées et les étiologies autres non-SEP ont évolué de manière comparable, alors que la différence était nette entre les NOI et la SEP, et restait significative entre la SEP et les autres étiologies pour la guérison et les récurrences (Tableau 21).

TABLEAU 21. Comparaison deux à deux des variables pour lesquelles p < 0,05

	NOI isolées versus SEP	SEP versus Autres étiologies	Autres étiologies versus NOI isolées
Guérison	<0,01	0,03	0,53
Séquelles	<0,01	0,06	0,91
Récidives	<0,01	<0,01	1,00

Correction de Bonferroni

FACTEURS PREDICTIFS DE L'EVOLUTION

NORMALISATION DE L'ACUITE VISUELLE

TAUX DE « GUERISON » AU COURS DU TEMPS

20 patients (20%), suivis de 5 à 127 mois, ont été exclus de cette analyse du fait de l'absence de date de normalisation de l'acuité visuelle connue. Tous ces patients étaient « guéris ». Le taux de guérison a donc été sous-estimé de façon générale.

Probabilité de guérison

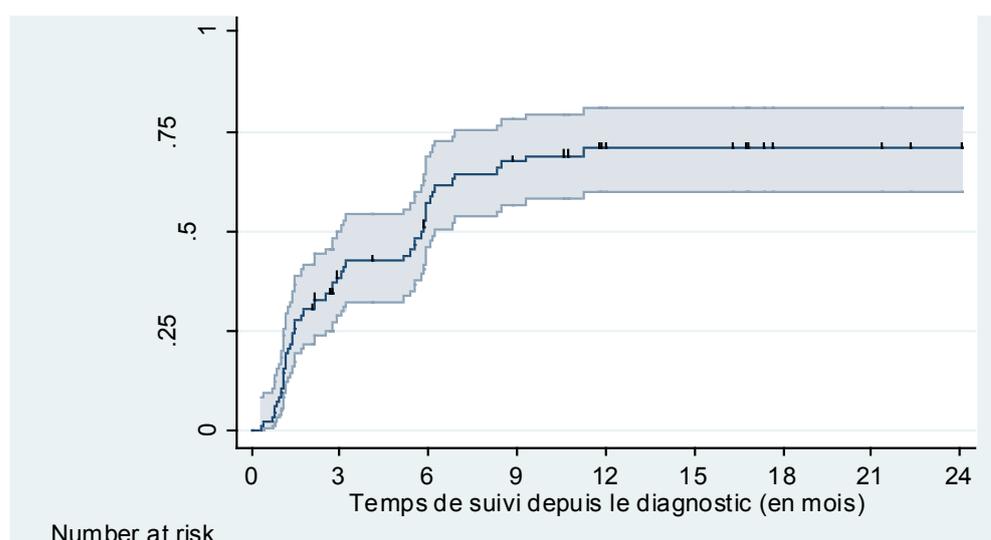


Figure 23. Courbe de Kaplan-Meier, taux de guérison au cours du temps

La médiane de survenue de la guérison (temps au bout duquel 50% des patients ont normalisé leur acuité visuelle) était de 5,8 mois ($p_{25}=1,4$; p_{75} =Non atteint). Le taux de guérison augmentait rapidement dans les premiers mois, il était de 30% [IC95%=22-42%] à 2 mois, de 57% [IC95%=46-69%] à 6 mois et de 71% [IC95%=60-81%] à 1 an et 2 ans. Après un an, aucune récupération supplémentaire n'était constatée. Les taux de guérison sont présentés dans le tableau 22.

TABLEAU 22. Taux de guérison et intervalles de confiance en fonction du temps

Délai	Taux	IC 95%
1 mois	0,10	0,05-0,19
2 mois	0,30	0,22-0,42
3 mois	0,38	0,29-0,50
6 mois	0,57	0,46-0,69
9 mois	0,67	0,57-0,78
12 mois	0,71	0,60-0,81
24 mois	0,71	0,60-0,81

Les délais de guérison sont allongés car la date prise en compte pour définir la date de guérison est celle de la première consultation à laquelle est constatée la normalisation de l'acuité visuelle. Certains patients n'ayant pas consulté de manière rapprochée dans les six premiers mois ont pu voir leur date de guérison prise en compte à 6 mois, alors que la normalisation de l'acuité visuelle pouvait dater de plusieurs semaines ou mois auparavant. Ceci explique également la forme en « S » de la courbe, avec des guérisons concentrées à deux, trois et six mois, selon les délais de consultation de suivi les plus fréquents.

FACTEURS PREDICTIFS DE LA GUERISON

Les taux de guérison étaient significativement différents selon le diagnostic final ($p < 0,01$) avec un taux de seulement 27% [IC95%=12-54%] de normalisation de l'acuité visuelle à 1 an en cas de sclérose en plaques contre 90% [IC95%=79-97%] en cas de NOI isolée (Tableau 23, figure 24).

Il y a trop de données manquantes pour interpréter les autres variables, mais le pronostic semblait moins bon lorsque l'atteinte initiale était de sévérité intermédiaire (0,3 à 1 logMAR, $p < 0,01$). Une atteinte initiale très sévère ($\log\text{MAR} \geq 1$) n'était pas associée de manière significative à un taux de guérison moins important. Le caractère uni ou bilatéral de l'atteinte initiale ne semblait pas non plus être associé à un pronostic différent.

Les enfants ayant bénéficié de deux lignes de traitement ou plus semblaient avoir un taux de guérison moins bon que ceux n'ayant reçu qu'une seule ligne : 54% [IC95%=28-84%] à 1 an versus 75% [IC95%=63-86%], sans que cela ne soit significatif ($p = 0,08$).

TABLEAU 23. Médiane et taux de guérison à un an en fonction des variables explicatives

	N	Médiane	1 an	IC95%	p*
Age	82				0,25
< 10ans	23	5,2	0,83	0,63-0,96	
≥ 10 ans	59	5,9	0,66	0,53-0,79	
Sexe	82				0,70
Fille	54	5,8	0,67	0,53-0,81	
Garçon	28	5,9	0,68	0,48-0,87	
Latéralité	82				0,22
Unilatéral	55	5,3	0,76	0,63-0,87	
Bilatéral	27	5,8	0,60	0,42-0,80	
Sévérité initiale	60				<0,01
<0,3 logMAR	15	1,5	0,92	0,69-0,99	
0,3-1 logMAR	16	NA	0,49	0,27-0,76	
≥1 logMAR	29	5,8	0,76	0,59-0,91	
Ponction lombaire	77				0,37
Méningite	19	5,8	0,66	0,45-0,86	
	66				0,07
Bandes oligoclonales	19	9,3	0,50	0,30-0,75	
Pas de bandes oligoclonales	47	5,2	0,82	0,68-0,92	
Imagerie	75				0,18
Anormale	51	5,9	0,65	0,51-0,78	
Normale	24	3,1	0,76	0,56-0,91	
	65				0,66
Atteinte NO	22	6,1	0,65	0,44-0,85	
Pas d'atteinte du NO	43	5,8	0,72	0,57-0,86	
Traitement	73				0,08
1 ligne de traitement	58	4,1	0,75	0,63-0,86	
2 lignes ou plus	15	11,2	0,54	0,28-0,84	
	68				0,87
Corticoïdes IV 3 jours	57	5,8	0,73	0,60-0,85	
Corticoïdes IV 5 jours	11	5,3	0,67	0,39-0,92	
	64				0,18
Relais per os**	24	5,5	0,83	0,65-0,95	
Pas de relais per os**	40	5,9	0,66	0,50-0,81	
Diagnostic final	82				<0,01
NOI isolé	44	3,1	0,90	0,79-0,97	
SEP	20	NA	0,27	0,12-0,54	
Autres	18	5,5	0,74	0,51-0,92	

NA : non atteint – NO : nerf optique – IV : intraveineux

* Test du log Rank

** Parmi les patients ayant reçu un traitement par corticoïdes IV (N=86)

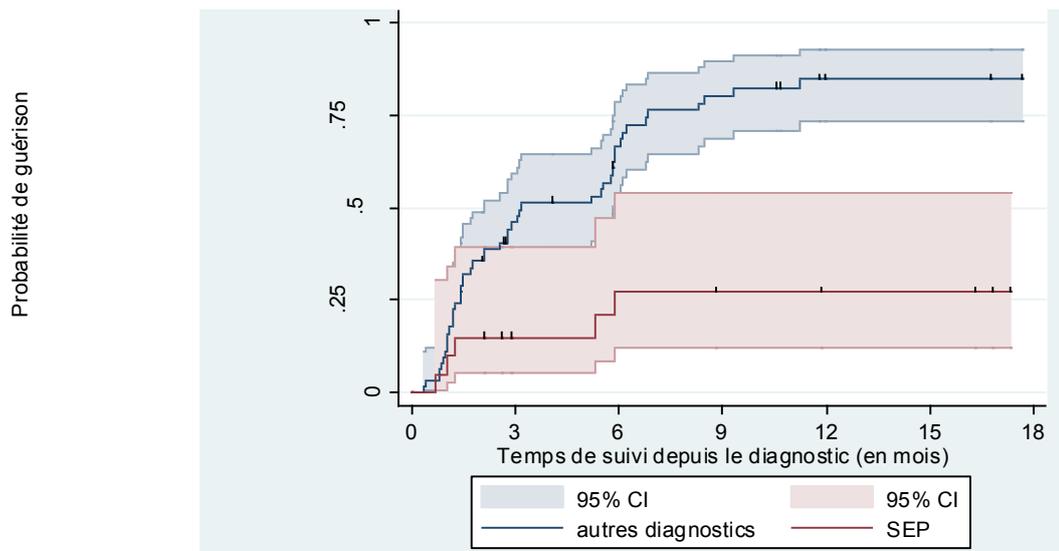


Figure 24. Probabilité de guérison en fonction du diagnostic final

ANALYSE ALTERNATIVE : COMPARAISON BI-VARIEE DES STATUTS A LA FIN DU SUIVI

Lorsque la date de guérison était connue, le délai maximum de guérison était de 11,3 mois. Les patients « non guéris » suivis moins de 11 mois ne pouvaient donc pas être considérés comme définitivement « non guéris », leur statut réel restait inconnu. Ils ont donc été exclus de cette analyse. Au total, 12 patients, suivis de 2 à 11 mois (médiane=2,8 mois) ont été exclus (10%).

On a donc comparé, selon les mêmes variables, tous les patients « guéris » aux patients « non guéris » à la dernière consultation, suivis au moins 11 mois (Tableau 24).

On retrouvait avec l'analyse bivariée les mêmes facteurs prédictifs de l'évolution vers la guérison ou la non-récupération de l'acuité visuelle, en particulier le diagnostic final. En effet, 94% des NOI isolées suivies plus de 11 mois ont récupéré une acuité visuelle normale, contre 39% des NOI dans le cadre de sclérose en plaques ($p < 0,01$). Parmi les autres diagnostics, le pourcentage de guérison à la fin du suivi était de 83%, les 3 enfants ne récupérant pas leur acuité visuelle étant atteints de maladies de système pour deux d'entre eux, et de CRION pour le dernier.

Le jeune âge semblait être associé à une meilleure évolution avec cette analyse ($p = 0,06$). Il ne l'était pas avec la comparaison des taux de guérison (tableau 23), mais l'analyse utilisée excluait un nombre important de patients (20%). Les filles et les garçons avaient une récupération comparable ($p = 0,85$), de même que les névrites optiques uni- ou bilatérales ($p = 0,38$). Malgré de nombreuses données incomplètes, la présence d'un œdème à l'examen du fond d'œil ne paraissait pas associée à une mauvaise évolution, alors que la présence d'une pâleur papillaire dès le diagnostic était associée à une moins bonne récupération visuelle (deux tiers des enfants avec pâleur papillaire gardaient une acuité visuelle anormale, $p < 0,01$).

La sévérité initiale perd de sa significativité avec cette analyse ($p = 0,05$) mais les données manquantes étaient nombreuses dans le groupe « guérison ». On remarque néanmoins que 44% des enfants avec une forme de sévérité intermédiaire initialement ne récupéraient pas une acuité visuelle normale, contre seulement 19% des enfants avec forme sévère au diagnostic, et 7% des enfants avec une forme de sévérité moindre.

La présence de bandes oligoclonales était associée à un moindre taux de guérison, mais ce facteur est fortement lié au diagnostic final, comme décrit précédemment (tableau 17).

L'existence d'anomalies à l'IRM encéphalique initiale était associée à une moins bonne récupération visuelle ($p=0.04$), mais ce facteur était lié au diagnostic initial (sclérose en plaques et diagnostic autres que NOI isolée, tableau 18). La présence d'anomalie du nerf optique au diagnostic n'était pas un facteur de risque d'évolution péjorative ($p=0.75$).

Enfin, la réalisation d'un traitement corticoïde par voie orale, en relais des bolus intraveineux, était associée à un meilleur pronostic avec une guérison à la fin du suivi chez 93% des patients auxquels avait été prescrit ce relais contre 74% dans le cas contraire ($p=0.03$).

TABLEAU 24. Analyse bi-variée de la guérison en fonction des variables explicatives

	Non Guéris (N=17)			Guéris (N=73)			p
	N	n	%	N	n	%	
Age							0,06 ^C
<10ans		2	7%		26	93%	
>10 ans		15	24%		47	76%	
Sexe							0,85 ^C
Fille		11	18%		49	82%	
Garçon		6	20%		24	80%	
Latéralité							0,38 ^C
Unilatéral		9	16%		47	84%	
Bilatéral		8	24%		26	76%	
Examen du fond d'œil							0,69 ^F
Œdème papillaire	7	3	10%	49	28	90%	
Pâleur du NO	8	4	67%	40	2	33%	<0,01 ^F
Examen neurologique*							1,00 ^F
Anormal		3	18%		14	82%	
Normal		13	19%		57	81%	
Sévérité initiale							0,05 ^F
<0,3		1	7%	44	13	93%	
0,3-1		7	44%		9	56%	
≥1		5	19%		22	81%	
Ponction lombaire							0,80 ^F
Méningite		5	19%	72	21	81%	
Bandes oligoclonales	13	8	40%	59	12	60%	<0,01 ^F
Imagerie							0,24 ^C
Anormale		13	24%		41	76%	
Atteinte encéphalique	17	12	30%	65	28	70%	0,04 ^C
Atteinte NO	13	5	21%	58	19	79%	0,75 ^F
Traitement							0,26 ^F
1 seule ligne		12	17%		57	83%	
2 lignes ou plus		4	31%		9	69%	
Corticoïdes IV 3 jours	14	11	17%	63	54	83%	0,45 ^F
Corticoïdes IV 5 jours		3	25%		9	75%	
Relais per os**	13	2	7%	59	28	93%	0,03 ^F
Pas de relais per os**		11	26%		31	74%	
Diagnostic final							<0,01 ^F
NOI isolé		3	6%		51	94%	
SEP		11	61%		7	39%	
Autres		3	17%		15	83%	

^C test de Chi2 --- ^F test exact de Fisher (si effectifs théoriques < 5)

*Si séquelles antérieures uniquement, on considère l'examen neurologique comme normal

** Parmi les patients ayant reçu un traitement par corticoïdes IV (N=86)

PERSISTANCE DE SEQUELLES VISUELLES

TAUX DE « GUERISON SANS SEQUELLES » AU COURS DU TEMPS

23 patients (23%), suivis de 5 à 127 mois, ont été exclus de cette analyse du fait de l'absence de date de normalisation du champ visuel (critère définissant la guérison sans séquelles) connue. Tous ces patients étaient « guéris ». Le taux de guérison a donc été sous-estimé de façon générale.

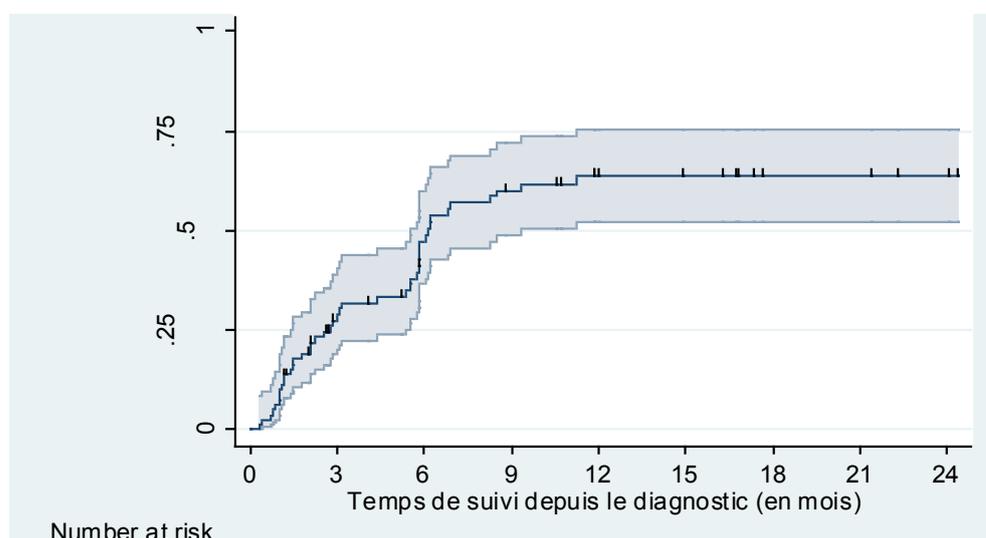


Figure 25. Courbe de Kaplan-Meier, taux de guérison sans séquelles au cours du temps

La médiane de survenue de la guérison sans séquelles (temps au bout duquel le champ visuel est normalisé chez 50% des patients) était de 6,1 mois ($p_{25}=2,75$; $p_{75}=\text{Non Atteint}$). Le taux de guérison était de 48% [IC95%=37%-60%] à 6 mois et de 64% [IC95%=52%-75%] à 1 an et 2 ans (Tableau 25). Après 1 an, aucune récupération supplémentaire n'a été constatée.

TABLEAU 25. Taux de guérison sans séquelles en fonction du temps

Délai	Taux	IC 95%
3 mois	0,29	0,20-0,41
6 mois	0,48	0,37-0,60
9 mois	0,60	0,49-0,72
12 mois	0,64	0,52-0,75
24 mois	0,64	0,52-0,75

Comme pour le taux de guérison, la normalisation du champ visuel était rapide et progressive, principalement sur les six à neuf premiers mois (29% des enfants ont déjà complètement récupéré à 3 mois, IC95%=20%-41%). Les délais semblaient légèrement décalés dans le temps par rapport à la normalisation de l'acuité visuelle.

FACTEURS PREDICTIFS DE LA GUERISON SANS SEQUELLES

Comme pour le taux de guérison, le taux de guérison sans séquelles était significativement différent selon le diagnostic final ($p < 0,01$) avec un taux de guérison sans séquelles de seulement 28% [IC95%=13%-53%] à 1 an en cas de sclérose en plaques contre 80% [IC95%=65%-91%] en cas de NOI isolée et 67% [IC95%=42%-90%] en cas d'autre diagnostic.

Il y a trop de données manquantes pour interpréter de manière fiable les autres variables, mais le pronostic semblait moins bon lorsque l'atteinte initiale était de sévérité intermédiaire (0,3 à 1 logMAR). Le caractère très sévère de l'atteinte ne semblait donc pas être un facteur de risque de séquelles visuelles de l'épisode de névrite optique ($p < 0,01$).

TABLEAU 26. Médiane et taux de guérison sans séquelles à un an selon les variables explicatives

	N	Médiane	1 an	IC95%	p*
Age	79				0,12
< 10ans	23	5,9	0,81	0,60-0,95	
≥ 10 ans	56	6,9	0,58	0,44-0,72	
Sexe	79				0,90
Fille	51	6,2	0,63	0,49-0,77	
Garçon	28	5,9	0,66	0,46-0,84	
Latéralité	79				0,41
Unilatéral	53	6,0	0,67	0,53-0,80	
Bilatéral	26	6,2	0,58	0,39-0,78	
Sévérité initiale	57				<0,01
< 0,3 logMAR	13	2,5	0,91	0,67-0,99	
0,3-1 logMAR	16	NA	0,38	0,18-0,68	
≥ 1 logMAR	28	5,5	0,65	0,46-0,83	
Ponction lombaire	74				0,63
Méningite	55	6,2	0,61	0,39-0,82	
	63				0,12
Bandes oligoclonales	18	NA	0,45	0,24-0,72	
Pas de bandes oligoclonales	45	6,0	0,71	0,56-0,85	
Imagerie	72				0,30
Anormale	21	6,2	0,59	0,45-0,74	
Normale	51	8,3	0,67	0,46-0,87	
	62				0,23
Atteinte du nerf optique	22	6,8	0,50	0,30-0,75	
Pas d'atteinte du nerf optique	40	6,0	0,68	0,52-0,83	
Traitement	70				0,14
1 ligne de traitement	56	6,0	0,65	0,52-0,78	
2 lignes ou plus	14	NA	0,47	0,20-0,82	
	65				0,85
Corticoïdes IV 3 jours	55	6,1	0,64	0,51-0,78	
Corticoïdes IV 5 jours	10	9,3	0,60	0,30-0,90	
	62				0,19
Relais per os**	22	5,8	0,79	0,58-0,94	
Pas de relais per os**	40	8,3	0,56	0,40-0,73	
Diagnostic final	79				<0,01
NOI isolé	43	5,9	0,80	0,65-0,91	
SEP	20	NA	0,28	0,13-0,53	
Autres	16	5,8	0,67	0,42-0,90	

* Test du log Rank -- NA : non atteint

** Parmi les patients ayant reçu un traitement par corticoïdes IV (N=86)

ANALYSE ALTERNATIVE : COMPARAISON BI-VARIEE DES STATUTS A LA FIN DU SUIVI

Lorsque la date de normalisation du champ visuel était connue, le délai maximum était de 11,2mois après l'épisode. Les patients « avec séquelles » suivis moins de 11 mois ne pouvaient donc pas être considérés comme définitivement « non guéris ». Leur statut réel restait inconnu et ils ont été exclus de l'analyse. Au total, 15 patients, suivis de 1 à 11 mois (médiane=2,8 mois) ont été exclus (15%). Nous avons donc comparé, selon ces mêmes variables, tous les patients guéris sans séquelles suivis au moins 11 mois aux patients avec séquelles lors de leur dernière consultation.

TABLEAU 27. Analyse bivariée de la guérison sans séquelles en fonction des variables explicatives

	Séquelles (N=20)			Absence de séquelle (N=67)			p
	N	n	%	N	n	%	
Age	20			67			0,03 ^C
< 10ans		2	8%		24	92%	
≥ 10 ans		18	30%		43	70%	
Sexe	20			67			0,86 ^C
Fille		13	22%		45	78%	
Garçon		7	24%		22	76%	
Latéralité	20			67			0,83 ^C
Unilatéral		12	22%		42	78%	
Bilatéral		8	24%		25	76%	
Examen clinique initial	10			53			1,00 ^C
Œdème papillaire		6	21%		23	79%	
Pâleur du NO	11	5	83%	34	1	17%	<0,01 ^F
Examen neurologique	19			65			1,00 ^F
Anormal*		3	19%		13	81%	
Sévérité initiale	16			38			0,02 ^F
< 0,3 logMAR		1	7%		13	93%	
0,3-1 logMAR		8	53%		7	47%	
≥1 logMAR		7	28%		18	72%	
Ponction lombaire	18			64			0,87 ^C
Méningite		6	23%		20	77%	
Bandes oligoclonales	16	8	42%	51	11	58%	0,05 ^F
Imagerie	20			62			0,22 ^C
Anormale		15	29%		37	71%	
Atteinte encéphalique	19	12	30%	61	28	70%	0,19 ^C
Atteinte du nerf optique	16	7	32%	53	15	68%	0,25 ^C
Traitement	19			60			0,50 ^F
1 seule ligne		15	23%		51	77%	
2 lignes ou plus		4	31%		9	69%	
Corticoïdes IV 3 jours	17	14	22%	57	49	78%	0,71 ^F
Corticoïdes IV 5 jours		3	27%		8	73%	
Relais per os**	16	2	7%	53	26	93%	<0,01 ^C
Pas de relais per os**		14	34%		27	66%	
Diagnostic final	20			67			<0,01 ^F
NOI isolé		6	12%		46	88%	<0,01 ^C
SEP		11	61%		7	39%	<0,01 ^F
Autres		3	18%		14	82%	0,75 ^F

^C test de Chi2 --- ^F test exact de Fisher (si effectifs théoriques < 5)

*Si séquelles antérieures uniquement, on considère l'examen neurologique comme normal

** Parmi les patients ayant reçu un traitement par corticoïdes IV (N=86)

Comme pour la récupération de l'acuité visuelle, la persistance d'anomalies du champ visuel à la fin du suivi semblait fortement liée au diagnostic final avec 12% de séquelles dans le groupe NOI isolée contre 61% dans le groupe SEP et 18% en cas d'autre diagnostic. Dans notre série, l'évolution vers la sclérose en plaques était donc associée à la persistance de séquelles visuelles ($p<0,01$).

Le jeune âge semblait être associé à une meilleure récupération dans cette analyse ($p=0.03$), mais l'âge était fortement lié au diagnostic étiologique, notamment dans le cas de la sclérose en plaques. Le sexe et la latéralité n'étaient pas associés à une évolution différente ($p=0.86$ et $p=0.83$).

De manière prévisible, les enfants ayant déjà une pâleur papillaire lors du diagnostic avaient plus souvent de séquelles que les autres (5 enfants sur 6 avec pâleur papillaire, soit 83%, $p<0,01$). Ce n'était pas le cas pour la présence d'un œdème papillaire à l'examen du fond d'œil, ni pour la présence d'anomalies à l'examen neurologique ($p=1$).

Les anomalies à l'IRM initiales ne semblaient pas être liées à la présence de séquelles ($p=0.22$), même concernant l'atteinte du nerf optique ($p=0.25$).

Les enfants ayant reçu un relais per os souffraient moins fréquemment de séquelles que les autres (7% versus 34%, $p<0.01$), sous réserve d'un manque de données important. Cette différence significative ne peut s'expliquer par les patients exclus de l'analyse pour durée de suivi insuffisante, dont la proportion de relais per os est identique à celle des enfants inclus dans l'analyse (33% versus 32%). Ce relais par voie orale avait été plus souvent prescrit chez les enfants de moins de 10 ans (Tableau 15), ce qui peut être un facteur confondant.

RECIDIVE

SURVENUE D'UN 2ND EPISODE DE NEVRITE OPTIQUE AU COURS DU TEMPS

La figure 26 rapporte la survie sans survenue d'un 2nd évènement (récidive de névrite optique) en fonction du temps. Seule la première récidive a été prise en compte pour cette analyse.

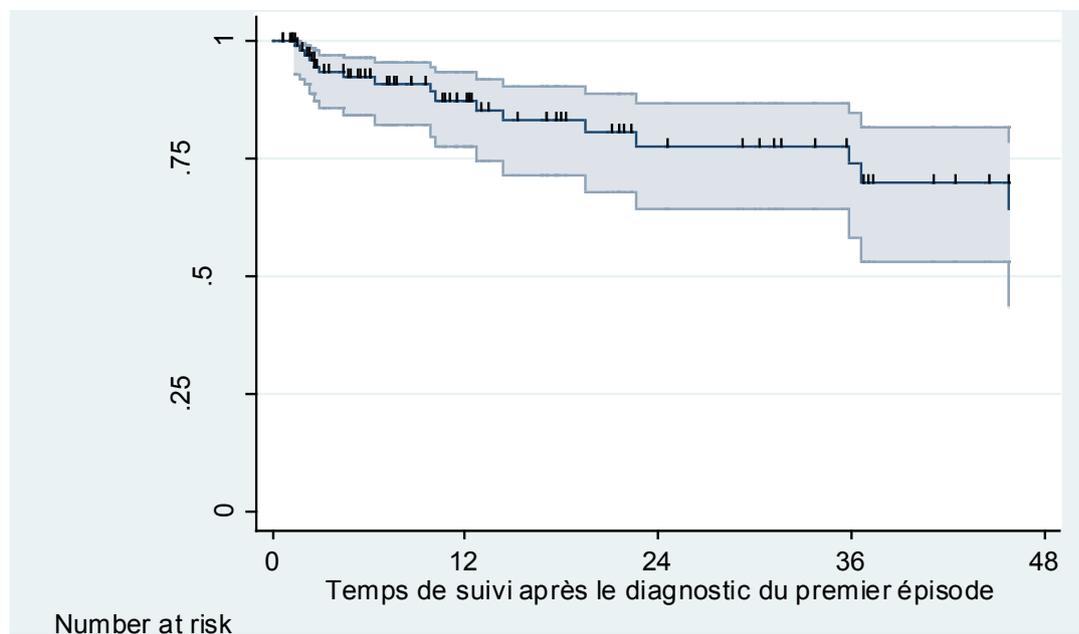


Figure 26. Survie sans survenue d'un 2nd épisode de névrite optique

De nombreux perdus de vue ont été observés dans les premiers mois (46 à 1 an = 46%), expliquant l'élargissement important de l'intervalle de confiance observé au cours du temps. On observait 13% de récurrences à 1 an [IC95%=7%-23%], 36% à 4 ans [IC95%=22%-57%], soit un risque diminuant légèrement avec le temps sans disparaître.

TABLEAU 28. Taux de récurrence et intervalles de confiance en fonction du temps

Délai	Taux	IC 95%
3 mois	0,07	0,03-0,14
6 mois	0,08	0,04-0,16
12 mois	0,13	0,07-0,23
24 mois	0,22	0,13-0,36
48 mois	0,36	0,22-0,57

FACTEURS PREDICTIFS DE LA RECIDIVE

Pour la recherche de facteurs prédictifs de la récurrence, les mêmes variables que précédemment ont été utilisées, sauf quand il existait trop peu d'évènements pour la réalisation de l'analyse (sévérité de l'atteinte au diagnostic, examen neurologique initial, présence d'une pâleur papillaire à l'examen du fond d'œil).

TABLEAU 29. Taux de récurrence à 1 et à 4 ans en fonction des variables explicatives

	N	1 an	IC95%	4 ans	IC95%	p*
Age	102					0,18
<10ans	32	0,10	0,02-0,33	0,16	0,05-0,43	
>10 ans	70	0,14	0,07-0,27	0,45	0,26-0,70	
Sexe	102					0,40
Fille	67	0,14	0,07-0,26	0,44	0,23-0,71	
Garçon	35	0,12	0,03-0,39	0,26	0,10-0,55	
Clinique	102					0,24
Unilatéral	64	0,19	0,10-0,34	0,38	0,21-0,62	
Bilatéral	38	0,03	0,00-0,20	0,33	0,13-0,68	
Examen du fond d'œil	65					0,18
Cedème papillaire	34	--	--	0,13	0,04-0,44	
Pas d'œdème papillaire	31	0,19	0,07-0,43	0,35	0,13-0,73	
Ponction lombaire	96					0,32
Méningite	28	0,17	0,07-0,40	0,52	0,20-0,91	
Pas de méningite	68	0,08	0,03-0,20	0,24	0,12-0,44	
	80					0,02
Bandes oligoclonales	22	0,27	0,12-0,53	0,57	0,30-0,86	
Pas de bandes oligoclonales	58	0,09	0,03-0,22	0,19	0,08-0,42	
Imagerie	95					0,62
Anormale	62	0,14	0,07-0,27	0,42	0,23-0,66	
Normale	33	0,12	0,04-0,33	0,23	0,10-0,47	
	82					0,56
Atteinte NO	28	0,19	0,07-0,45	0,46	0,15-0,91	
Pas d'atteinte du NO	54	0,12	0,05-0,26	0,28	0,15-0,48	
Traitement	92					0,42
1 ligne de traitement	73	0,14	0,07-0,26	0,37	0,20-0,60	
2 lignes ou plus	19	0,16	0,04-0,51	--	--	
	86					0,80
Corticoïdes IV 3 jours	73	0,14	0,07-0,27	0,43	0,24-0,68	
Corticoïdes IV 5 jours	13	0,20	0,05-0,60	0,20	0,05-0,60	
	80					0,69
Relais per os**	33	0,20	0,09-0,43	0,32	0,16-0,58	
Pas de relais per os**	47	0,13	0,05-0,28	0,40	0,19-0,72	
Diagnostic final	102					--
NOI isolé***	59	--	--	--	--	
SEP	22	0,24	0,11-0,49	0,62	0,35-0,89	
M. de système	5	--	--	0,50	0,16-0,94	
CRION	6	0,83	0,48-0,99	--	--	
NOI infectieuse et NMO	10	--	--	--	--	

* Test du log Rank ** Parmi les patients ayant reçu un traitement par corticoïdes IV (N=86)

*** Aucune récurrence en cas de NOI isolée (cf définition)

On retrouvait peu de facteurs associés à la récurrence selon cette méthode. Il pourrait exister une tendance à un moindre taux de récurrence chez les enfants de moins de 10 ans (16% contre 45% à 4 ans, $p=0.18$) et quand il existe un œdème papillaire à l'examen initial du fond d'œil (13% contre 36% de récurrence à 4 ans, $p=0.18$) mais sans significativité.

Les formes unilatérales récidivaient plus à un an que les formes bilatérales (3% contre 19%) mais cette différence s'annulait à 4 ans (38% contre 33%, $p=0.24$).

La présence de bandes oligoclonales à l'examen du LCR était un facteur de risque de récurrence, avec 9% et 19% de récurrences à 1 et 4 ans si absentes contre 27 et 57% si présentes au diagnostic ($p=0.02$, figure 27). Toutefois, les données manquantes étaient nombreuses (22%), et ce paramètre était fortement lié au diagnostic de sclérose en plaques, comme signalé précédemment.

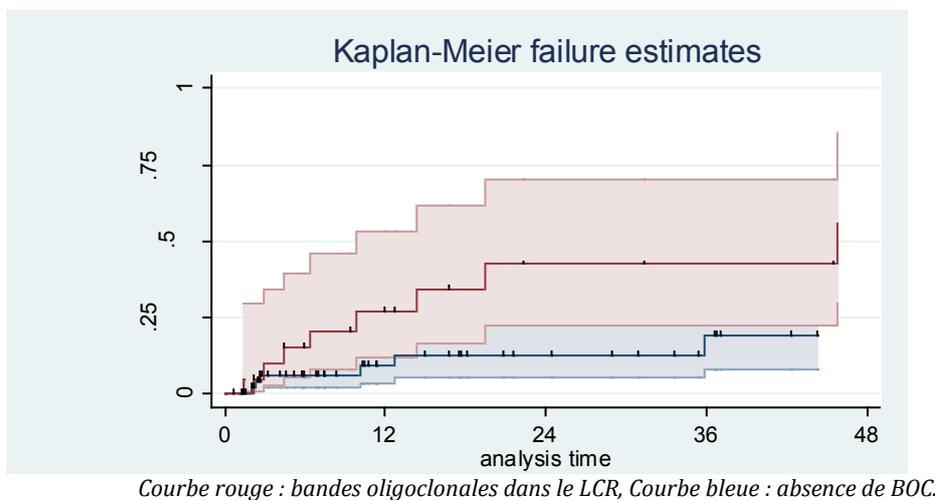


Figure 27. Taux de récurrences en fonction du temps selon la présence de bandes oligoclonales

Les anomalies IRM ne semblaient pas jouer sur le taux de récurrence, tout comme les traitements, avec un taux de récurrence identique quel que soit le nombre de lignes de traitement ($p=0.42$), les modalités d'administration de la corticothérapie (bolus intraveineux de 3 ou de 5 jours, $p=0.80$), et la réalisation ou non d'un relais per os à ces bolus ($p=0.69$).

Enfin, l'influence du diagnostic étiologique sur la récurrence est difficile à étudier, la récurrence faisant partie intégrante du diagnostic de certaines affections (CRION, SEP dans certains cas). De plus, la survenue d'un second épisode de NOI a incité les praticiens à rechercher une affection sous-jacente (maladie de système, CRION ou sclérose en plaques), et aucun des patients ayant récidivé n'a eu un diagnostic final de NOI isolée dans notre étude.

FACTEURS PREDICTIFS DE L'EVOLUTION VERS UNE SEP

TAUX DE DIAGNOSTIC DE SEP AU COURS DU TEMPS

3 patients (sur 22, soit 14%), suivis de 4 à 21 mois, ont été exclus de l'analyse du fait de l'absence de date de diagnostic de sclérose en plaques connue.

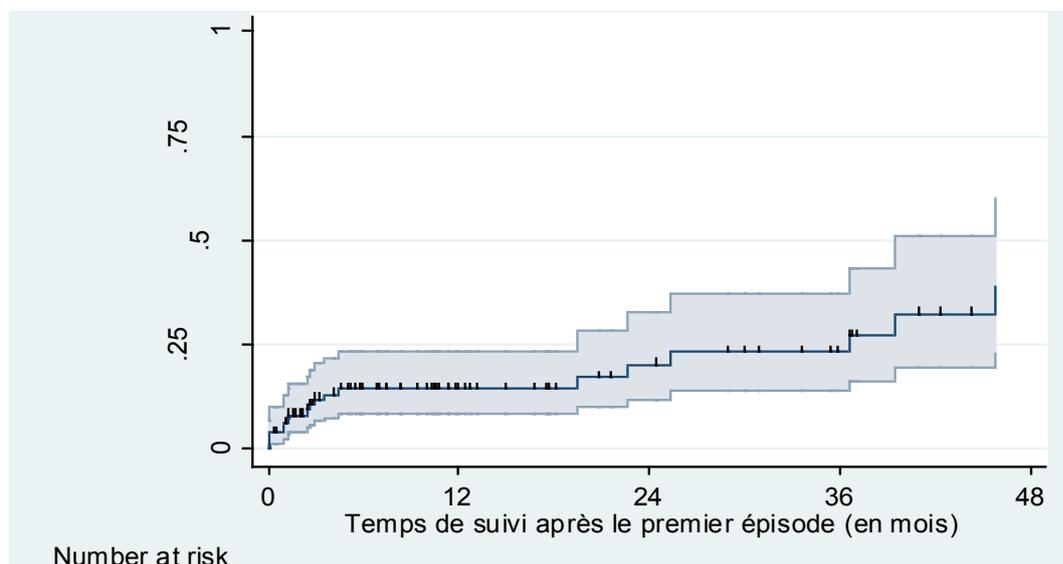


Figure 28. Courbe de Kaplan-Meier, taux de diagnostic de SEP au cours du temps

La plupart des diagnostics ont été posés dans les 3 premiers mois (11/19 patients soit 58%), mais un diagnostic de sclérose en plaques pouvait encore être posé après 2 ans (délai maximal dans notre série de 46 mois soit presque 4 ans). Or de nombreux patients ont été perdus de vue très tôt (45 au total dans la première année), ce qui explique l'élargissement de l'intervalle de confiance avec le temps. Le taux de diagnostic à 6 mois et 1 an était de 14% [IC95%=9%-24%] (tableau 30).

TABLEAU 30. Taux de diagnostic et intervalles de confiance en fonction du temps

Délai	Taux	IC 95%
3 mois	0,12	0,07-0,20
6 mois	0,14	0,09-0,24
12 mois	0,14	0,09-0,24
24 mois	0,20	0,12-0,33
48 mois	0,39	0,23-0,61

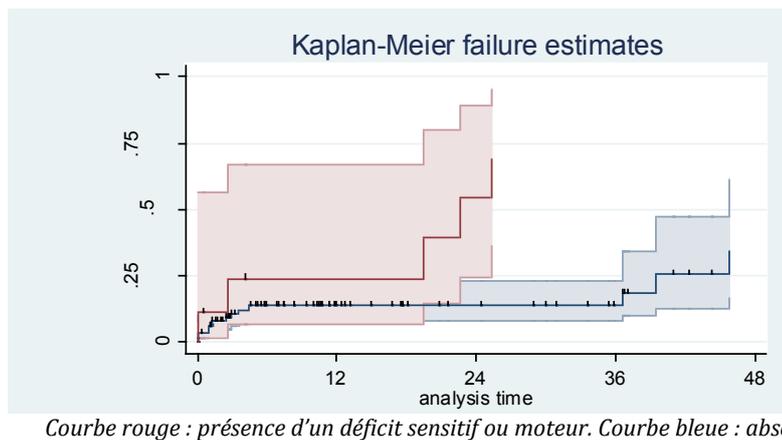
FACTEURS PREDICTIFS DU DIAGNOSTIC FINAL DE SEP

Comme déjà décrit dans le tableau 16, le diagnostic de sclérose en plaques était fortement lié à l'âge. Ici, le taux diagnostique était de 4% [IC95%=1%-23%] à 1 an et 4 ans en cas de névrite optique survenue avant l'âge de 10 ans, contre 20% [IC95%=12%-33%] à 1 an et 58% [IC95%=35%-83%] à 4 ans en cas de névrite optique survenue après 10 ans.

Les filles semblaient avoir un diagnostic de sclérose en plaques plus fréquemment que les garçons, sans significativité ($p=0.14$), mais elles étaient en proportion légèrement plus importante après 10 ans (tableau 14) et ceci peut être un facteur de confusion.

Les antécédents familiaux de sclérose en plaques n'ont pas pu être testés par cette analyse du fait d'un nombre d'évènements trop peu important. En effet, le diagnostic de sclérose en plaques n'a été porté chez aucun des 4 enfants présentant des antécédents familiaux de cette pathologie.

Le caractère uni ou bilatéral et la sévérité de l'atteinte initiale n'étaient pas prédictifs d'un diagnostic de sclérose en plaques ($p=0.34$ et $p=0.38$). En revanche, la présence d'un déficit sensitif ou moteur périphérique (à l'exclusion d'un déficit lié à une myélite aiguë transverse) était prédictive d'une évolution vers la SEP ($p=0.02$, figure 29).



Courbe rouge : présence d'un déficit sensitif ou moteur. Courbe bleue : absence de déficit.

Figure 29 : Taux de diagnostic de SEP selon la présence d'un déficit sensitif ou moteur

A l'inverse, la présence d'un œdème papillaire à l'examen du fond d'œil, témoignant d'une atteinte antérieure de la névrite optique, serait moins évocatrice de sclérose en plaques. En effet, le taux de diagnostic était de seulement 3% [IC95%=0-21%] à 1 et 4 ans en cas d'œdème papillaire, contre 18% [IC95%=8-37%] et 54% [IC95%=22-91%] s'il n'était pas observé ($p=0.03$).

La présence de bandes oligoclonales, comme décrit précédemment, était fortement associée au diagnostic de sclérose en plaques avec un taux de diagnostic de 8% [IC95=3-19%] à 1 et 4 ans si elles sont absentes, contre 41% [IC95%=23-66%] et 79% [IC95%=53-96%] à 4 ans si elles sont présentes ($p<0,01$).

La présence d'anomalies à l'IRM initiale était également prédictive d'une évolution vers la SEP avec un taux de diagnostic à 1 an de 22% [IC95%=13-35%] contre 3% en cas d'IRM normale [IC95%=0-22%], $p<0,01$. Ceci n'était pas retrouvé si l'anomalie concernait uniquement le nerf optique ($p=0.99$).

Les différentes modalités de traitement n'étaient pas associées à un risque supplémentaire d'évolution vers la sclérose en plaques.

TABLEAU 31. Taux de diagnostic de SEP en fonction des variables explicatives

	N	1 an	IC95%	4 ans	IC95%	p*
Age	99					<0,01
< 10ans	32	0,04	0,01-0,23	0,04	0,01-0,23	
≥ 10 ans	67	0,20	0,12-0,33	0,58	0,35-0,83	
Sexe	99					0,14
Fille	66	0,18	0,10-0,31	0,54	0,28-0,85	
Garçon	33	0,07	0,02-0,25	0,24	0,09-0,55	
Latéralité	99					0,34
Unilatérale	62	0,18	0,10-0,32	0,40	0,21-0,67	
Bilatérale	37	0,09	0,03-0,25	0,38	0,15-0,75	
Sévérité initiale	61					0,38
<0,3	15	0,08	0,01-0,46	0,27	0,07-0,76	
0,3-1	17	0,30	0,14-0,58	0,48	0,21-0,83	
≥1	29	0,19	0,08-0,40	0,39	0,14-0,81	
Examen neurologique**	97					0,90
Anormal	19	0,18	0,06-0,45	0,42	0,18-0,78	
Normal	78	0,14	0,08-0,24	0,37	0,20-0,62	
Déficit sensitif ou moteur	99					0,02
Absence de déficit	9	0,24	0,06-0,67	0,70	0,37-0,95	
	90	0,13	0,08-0,23	0,35	0,17-0,61	
Examen du fond d'œil	64					0,03
Cédème papillaire	33	0,03	0,00-0,21	0,03	0,00-0,21	
Pas d'œdème papillaire	31	0,18	0,08-0,37	0,54	0,22-0,91	
Ponction lombaire	93					0,13
Méningite	26	0,08	0,02-0,29	0,31	0,17-0,77	
Pas de méningite	67	0,16	0,09-0,28	0,41	0,15-0,57	
Bandes oligoclonales	78					<0,01
Pas de bandes oligoclonales	20	0,41	0,23-0,66	0,79	0,53-0,96	
	58	0,08	0,03-0,19	0,08	0,03-0,19	
Imagerie	92					<0,01
Anormale	59	0,22	0,13-0,35	0,50	0,31-0,73	
Normale	33	0,03	0,00-0,22	0,20	0,04-0,69	
Atteinte du nerf optique	79					0,99
Pas d'atteinte du NO	27	0,11	0,04-0,31	0,45	0,17-0,85	
	52	0,16	0,09-0,30	0,35	0,18-0,61	
Traitement	89					0,92
1 ligne de traitement	70	0,05	0,00-0,32	0,37	0,12-0,80	
2 lignes ou plus	19	0,14	0,08-0,26	0,37	0,20-0,62	
Corticoïdes IV 3 jours	83					0,36
Corticoïdes IV 5 jours	71	0,11	0,05-0,21	0,39	0,22-0,63	
	12	0,31	0,10-0,70	0,31	0,10-0,70	
Relais per os***	78					0,19
Pas de relais per os***	33	0,07	0,02-0,25	0,28	0,09-0,67	
	45	0,17	0,08-0,33	0,42	0,21-0,72	

* Test du log Rank

** Si séquelles antérieures uniquement, on considère l'examen neurologique comme normal

*** Parmi les patients ayant reçu un traitement par corticoïdes IV analysés ici (N=83)

V. DISCUSSION ET OUVERTURE

PRINCIPAUX RESULTATS

EVOLUTION VISUELLE

De manière générale, l'évolution des enfants de notre série est marquée par une bonne récupération de l'acuité visuelle (72%), proche de la littérature avec des taux de récupération autour de 80% [121, 122]. Dans notre étude, l'acuité visuelle et le champ visuel sont normaux à la fin du suivi chez 66% des enfants, ce qui est également similaire aux données de Kriss et al. avec 65% de champ visuel normal après 8,8 ans de suivi [121].

Les facteurs influençant négativement cette récupération visuelle dans notre étude sont principalement l'âge, mais aussi l'étiologie.

* Ainsi, **l'âge** semble être important concernant le pronostic visuel. Il y a dans notre étude une récupération de l'acuité visuelle initiale chez 93% des enfants de moins de 10 ans au diagnostic, contre 76% des enfants de plus de 10 ans ($p=0.06$), et un nombre de séquelles de 8% avant 10 ans contre 30 % après ($p=0.03$).

* **Le diagnostic** de NOI idiopathique ou isolée est associé à un excellent pronostic dans notre étude avec 86% de récupération d'une acuité visuelle normale ou de l'acuité antérieure. Il persiste malgré tout 22% de séquelles (scotomes centraux ou paracentraux), dont le retentissement peut être variable sur la vie quotidienne.

L'évolution vers une SEP, contrairement à ce qui est discuté par certains auteurs, est associée dans notre population à un mauvais pronostic, avec 32% de récupération visuelle uniquement, et jusqu'à 68% de séquelles. Ceci a été constaté chez l'adulte par l'ONTT, avec des séquelles à 15 ans plus importantes chez les patients ayant évolué vers une sclérose en plaques [67]. Cette constatation n'avait pas été faite jusqu'à présent chez l'enfant, possiblement à cause du trop petit nombre de patients et de leur faible durée de suivi dans les études à ce sujet.

* **La présence d'une pâleur du nerf optique** dès le diagnostic est le reflet d'une atrophie optique déjà installée, soit par retard au diagnostic chez de jeunes enfants exprimant peu leurs symptômes, soit du fait d'épisodes antérieurs passés inaperçus. Sa constatation à l'examen initial du fond d'œil est donc associée, de manière non surprenante, à une absence de récupération d'une acuité visuelle normale chez deux tiers des enfants, et à la persistance d'anomalies du champ visuel chez 5 enfants sur 6. En revanche, la présence ou l'absence d'un œdème papillaire à l'examen du fond d'œil n'est pas associée à une évolution différente sur le plan visuel.

* Enfin, **les modalités de traitement** pourraient avoir un lien, bien que modéré, avec la récupération visuelle. Ainsi, les enfants ayant nécessité une seconde ligne de traitement ont un taux de guérison à un an plus faible que les enfants ayant reçu une seule ligne (54% versus 75%), ce qui peut s'expliquer par une sévérité plus importante de l'épisode ou une récupération plus tardive de l'acuité visuelle. En effet, une seconde ligne de traitement est discutée en cas de récupération insuffisante lors d'une consultation de contrôle, sans que ni le seuil de récupération jugée insuffisante, ni le délai optimal de cette consultation ne soient définis. Chez l'adulte, une mauvaise récupération à un mois est un facteur de mauvais pronostic pour la récupération visuelle finale [117]. Ainsi, une récupération plus lente serait donc associée à un caractère moins complet de la récupération finale, et un second traitement entrepris plus souvent chez ces formes de plus mauvais pronostic, sans avoir un effet suffisant sur la récupération.

Le délai entre le début des symptômes et l'instauration du traitement n'a pas été recueilli dans notre étude. Certains auteurs suggèrent pourtant une amélioration des paramètres visuels si les corticoïdes sont administrés très précocement [123]. Dans une étude rétrospective, l'administration des bolus dans les trois jours après le début des symptômes a permis de limiter l'amincissement de la couche des fibres optiques, mesuré sur l'OCT de patients avec neuromyéélite optique [124].

Après la réalisation des bolus intraveineux, un **relais par voie orale** avec décroissance progressive est parfois proposé. Peu d'hypothèses physiopathologiques ont été formulées pour justifier cette modalité de traitement. C'est pourtant ce qui a été réalisé dans le groupe « traitement intraveineux » de l'ONTT (3 jours de méthylprednisolone en bolus, suivis d'un relais par corticoïdes par voie orale à doses faibles pendant 15 jours) [63]. Ce relais pourrait avoir une influence sur la récupération visuelle avec dans notre étude une récupération de l'acuité visuelle plus fréquente (93% contre 74%) et des séquelles moindres (7% contre 34%). Ces chiffres sont à interpréter avec précaution, d'une part car le nombre de données manquantes est important (32%), d'autre part car l'âge pourrait être un facteur confondant, le relais per os ayant été plus souvent réalisé chez des enfants plus jeunes, donc avec un meilleur pronostic.

Il n'y avait par contre pas d'influence du caractère uni ou bilatéral de l'épisode sur la récupération, ni sur la présence de séquelles infra cliniques.

Comme montré par d'autres études [122], la sévérité du tableau initial n'influe pas sur le pronostic visuel, avec une bonne récupération même pour des formes très sévères au diagnostic.

Enfin, la constatation d'anomalies à l'étage encéphalique sur l'IRM initiale, comme la présence de bandes oligoclonales à l'analyse du LCR, sont des facteurs fortement liés au diagnostic final et ne peuvent donc pas être interprétés comme influençant directement la récupération visuelle.

EVOLUTION NEUROLOGIQUE : RECIDIVES ET EVOLUTION VERS UNE SCLEROSE EN PLAQUES

Le diagnostic de SEP sera porté chez 22 enfants avec un recul de 2 ans, dont 11 présenteront un autre évènement démyélinisant au cours du suivi et 9 présenteront au moins un second épisode de névrite optique. Des récurrences seront également constatées chez 8 enfants avec un autre diagnostic (CRION, maladie de système).

Ce pourcentage d'évolution vers une SEP est comparable à la littérature avec des chiffres compris entre 15% dans une étude portant sur 39 enfants avec un suivi de 8,8 ans [121] et 36% avec 2,4 ans de suivi dans une étude de 36 enfants [22], 29% dans la méta-analyse de Waldman [14].

En dehors de l'étiologie, les facteurs liés à la récurrence dans notre étude semblent être l'âge, l'absence d'œdème papillaire au fond d'œil initial, la présence de bandes oligoclonales dans l'analyse du LCR, mais ces paramètres sont tous associés au diagnostic étiologique et donc probablement source de confusion.

Les anomalies de l'IRM ne sont pas corrélées dans notre étude avec le risque de récurrence, peut-être du fait de l'inclusion de l'ensemble des anomalies IRM retrouvées et non d'un type de lésion spécifique. L'étude du KIDMUS Study Group avait retrouvé une augmentation du risque de récurrence après un premier évènement démyélinisant en cas de lésions de grand axe perpendiculaire au corps calleux (HR 2.89, CI95%=1.65-5.06) mais également avec la seule présence de lésions bien définies (HR 1.71, CI95%=1.29-2.27). Ces critères étaient prédictifs de récurrence et d'évolution vers une sclérose en plaques, plus spécifiques que les critères de Barkhof (100% contre 63%) mais moins sensibles (21% contre 52%) [110].

Les facteurs associés à l'évolution vers une sclérose en plaques sont :

* **Les anomalies de l'examen clinique initial**, principalement la présence d'un déficit sensitif ou moteur, mais également les signes généraux (asthénie, nausées/vomissements), concernent un petit effectif dans notre étude mais sont associées à un risque de diagnostic de sclérose en plaques important.

* Comme retrouvé dans la littérature, **l'âge supérieur à 10 ans** est corrélé au risque d'évolution vers une SEP [14], avec dans notre série 3 % d'évolution vers une SEP lorsque la NOI est survenue avant 10 ans versus 30 % après 10 ans. La méta-analyse de Waldman retrouve une augmentation du risque de SEP avec l'âge indépendamment de la présence d'anomalies à l'IRM, avec un risque augmentant de 32% pour chaque année supplémentaire à la survenue de l'épisode de névrite optique (OR = 1.32, IC95%=1.1-1.6, p=0.005).

* Concernant les données de l'imagerie, la **présence de lésions à l'IRM** est considérée par tous les auteurs comme un fort risque de développer une sclérose en plaques au cours du suivi [14, 122, 125, 126]. La méta-analyse retrouve un risque d'évoluer vers une sclérose en plaques majeur (OR = 27, IC95%=6.3-125.1, p<0.001), après ajustement sur l'âge de survenue de la névrite optique. Dans notre série, la présence d'anomalies à l'IRM initiale, toutes anomalies confondues, est un facteur de risque important de développer une SEP, avec un taux de diagnostic de 50% à 4 ans (IC95%=31-73%, p<0,01).

Dans notre étude, seuls deux enfants avec une IRM normale au diagnostic ont développé une SEP au cours du suivi. Dans l'étude de Wilejto portant sur 35 enfants, aucun des enfants avec une IRM normale n'a développé de SEP avec un recul de 2,4 ans [22]. Il faut cependant garder en mémoire les faibles durées de suivi globales des études pédiatriques. Ainsi, chez l'adulte, dans une étude avec un recul de 20 ans, jusqu'à 21% des adultes avec une IRM normale ont développé une SEP après un premier épisode de syndrome clinique isolé [127].

* Sur le plan biologique, la **présence de bandes oligoclonales** à l'analyse du LCR est fortement associée au diagnostic de sclérose en plaques avec un taux de diagnostic de 8% [IC95=3-19%] à 1 an et 4 ans si elles sont absentes, contre 41% [IC95%=23-66%] à 1 an et 79% [IC95%=53-96%] à 4 ans si elles sont présentes (p<0,01).

L'association de lésions à l'IRM initiale et de bandes oligoclonales au diagnostic est l'association de facteurs la plus prédictive du diagnostic de sclérose en plaques dans notre population. Ceci a été également retrouvé par d'autres études récentes [128].

Dans notre série, on remarque que le sexe féminin n'est pas un facteur de risque d'évolution vers une SEP après un premier épisode de névrite optique, de même que le caractère uni ou bilatéral de l'épisode. Ce dernier paramètre est très controversé dans la littérature. Certains auteurs défendent une association du caractère bilatéral à un moindre risque de développer une SEP, indépendamment de l'âge [22], tandis que d'autres ne retrouvent pas ce lien [129].

Les traitements réalisés n'ont pas été associés à un taux différent de sclérose en plaques selon leurs différentes modalités.

La présence d'un œdème papillaire à l'examen du fond d'œil serait un facteur protecteur du risque de sclérose en plaques, c'est-à-dire plus lié à d'autres mécanismes étiologiques, notamment les causes infectieuses et post-infectieuses.

COMPARAISON AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE

POPULATION ETUDIEE

DONNEES DEMOGRAPHIQUES

Sur le plan démographique, notre cohorte est semblable aux données de la littérature avec un âge moyen de 10,6 ans et 66% de filles. La méta-analyse de Waldman, publiée en 2011, incluait 14 études, avec les données de cohortes canadienne [22], brésilienne [130], turque [131], coréenne [132], anglaise [133] et américaine [126], publiées entre 1961 et 2009, pour un total de 223 enfants. Dans cette étude, l'âge moyen au premier épisode de névrite optique est de 10 ans, avec 59,3% de filles [14]. La comparaison de notre série à cette méta-analyse est résumée au tableau 32.

TABLEAU 32. Comparaison de notre série à la méta-analyse de Waldman et al.

		Notre série	Waldman et al.
		N = 102	N = 223
		n, %	n, %
Age	Moyenne (ET)	10.6 ans (2.8)	10 ans (3.7)
	Etendue	3-16	2-17.8
Sexe		102	182
	Filles	66%	59.3%
Latéralité		102	223
	Bilatéral	37%	49%
IRM cérébrale	Anormale (hors lésion NO)	93 43 (46%)	93 43%
Durée de suivi	Moyenne (ET)	2 ans	6.3 ans
	Etendue	0.1 - 13.2	0.1 - 31
Diagnostic final		102	146
	SEP	22 (22%)	42 (29%)
	NO isolée	59 (58%)	104 (71%)
	Autres diagnostics	21 (21%)	-

ETIOLOGIES

Les étiologies sont des NOI idiopathiques pour la majorité des cas, de mécanisme post-infectieux probable (12 cas retrouvés), parfois post-immunisation vaccinale. On observe également 22% de SEP, 6% de CRION, 5% de NMO, ainsi que 5% de NOI associées à des maladies de système et 5% pour lesquelles une origine infectieuse évolutive a été retrouvée. Ces étiologies sont très liées à l'âge des enfants au moment de l'épisode de névrite optique, avec la prépondérance des causes infectieuses avant 10 ans, et l'augmentation des SEP, neuromyérites optiques et maladies de système au-delà.

PRESENTATION INITIALE

La baisse d'acuité visuelle est le signe d'appel de la névrite optique dans la très grande majorité des cas. Parmi les signes associés, la fréquence de douleurs orbitaires semble plus faible que chez l'adulte, présente chez 49% des enfants pour lesquels cette donnée était disponible, ce qui est similaire à ce qui est rapporté par certains auteurs [23, 130]. Des céphalées sont présentes chez 43% des enfants, et de rares autres signes ophtalmologiques sont observés.

Quelques enfants ont également des symptômes neurologiques ou généraux, qui peuvent, dès cette étape, orienter le praticien dans la recherche étiologique. Ainsi, la notion d'un déficit sensitivo-moteur périphérique doit faire suspecter une sclérose en plaques, la présence d'une myélite transverse orientant plutôt vers une neuromyérite optique.

DONNEES CLINIQUES ET OPHTALMOLOGIQUES

On observe 37% de formes bilatérales dans notre cohorte, ce qui reste dans la fourchette inférieure de la littérature avec 37% dans une étude brésilienne [130], jusqu'à 71% dans une étude française [134], ou 49% dans la méta-analyse. Ces formes semblent plus fréquentes en cas d'âge inférieur à 10 ans, sans significativité cependant dans notre étude.

Sur le plan ophtalmoscopique, la fréquence de l'œdème papillaire est également plus importante que chez l'adulte (52% dans notre cohorte), à mettre possiblement en lien avec une part plus importante des étiologies infectieuses et post-infectieuses chez l'enfant [23, 134].

Il existe un nombre important de données manquantes pour les examens ophtalmologiques, traduisant l'hétérogénéité des pratiques des différents centres, dès le diagnostic. Le jeune âge des enfants pouvait parfois être un facteur limitant, rendant difficile la réalisation des différents tests par difficulté de compréhension des consignes, non adhésion, ou fatigabilité. On peut cependant se poser la question de l'apport diagnostique de ces examens. Ainsi, un nombre important de PEV est réalisé pour 97% de résultats anormaux, mais seulement 51 enfants ont bénéficié d'un champ visuel, 31 d'un test de vision des couleurs, 9 d'un OCT. Le champ visuel et la vision des couleurs sont pourtant des tests discriminants pour le diagnostic de névrite optique, et l'OCT a montré sa pertinence pour l'analyse précise de l'atrophie optique et le suivi de la récupération après l'épisode de NOI. Une étude récente suggère que la mesure de l'épaisseur de la couche des fibres optiques sur l'OCT pourrait également orienter les investigations étiologiques, une neuromyéélite optique étant plus probablement en cause en cas de déficit important de fibres optiques (amincissement > 15µm) [135].

BILANS BIOLOGIQUES

Les examens biologiques sanguins et du LCR ont été peu contributifs pour le diagnostic étiologique dans la plupart des cas. Ils restent intéressants en cas d'étiologie infectieuse ou dysimmunitaire, même s'ils doivent être confrontés aux données de l'examen clinique, de l'imagerie, et à l'évolution.

La présence d'une méningite à l'analyse du LCR n'a pas eu d'influence sur la prise en charge, ni de corrélation avec le diagnostic étiologique. La recherche d'interféron dans le LCR, classiquement réalisée, n'a montré aucune positivité et on peut discuter son intérêt dans ce contexte. La présence de bandes oligoclonales dans le LCR, retrouvée chez 28% des enfants, est fortement corrélée au diagnostic de SEP, avec près de 80% de diagnostic de SEP, indépendamment de l'âge des enfants au diagnostic. Ce profil oligoclonal est plus fréquent chez les enfants âgés de plus de 10 ans dans notre étude (37% contre 8%). Des auteurs ont spécifiquement comparé les anomalies du LCR chez les enfants avec SEP débutant avant et après 11 ans, retrouvant chez les plus âgés un profil différent (cellularité plus faible, plus fréquemment lymphocytaire, et avec une élévation de l'index IgG). Ils attribuent ces modifications à une mise en jeu de composants différents du système immunitaire avec l'âge [136].

DONNEES DE L'IMAGERIE

Dans notre série, 65% des patients présentent une IRM anormale, avec 46% d'hypersignaux au niveau encéphalique et 34% d'anomalies du nerf optique. Nous retrouvons parmi nos patients la même proportion d'hypersignaux encéphaliques que dans la méta-analyse de Waldman.

28 enfants présentent des lésions remplissant les critères McDonald 2010 de dissémination spatiale. Ces critères semblent manquer de spécificité dans notre étude, seulement la moitié de ces enfants évoluant vers une SEP cliniquement définie. Une étude ayant testé ces critères en population pédiatrique retrouve une valeur prédictive positive de 76%, chez les enfants de plus de 11 ans et ne se présentant pas initialement dans un tableau d'ADEM [106]. Chez les enfants de notre série, un tiers ayant moins de 10 ans et un enfant de 13 ans ayant présenté un tableau d'ADEM, ces critères peuvent être moins fiables. Certaines études se sont attachées à définir les lésions plus spécifiques de SEP en population pédiatrique. Elles sont comparées aux études de référence chez l'adulte dans le tableau 33.

TABLEAU 33 : Facteurs de risque de sclérose en plaques selon les données de l'IRM cérébrale

Barkhof [100] (1997)	McDonald [99] (2010)	Callen [109] (2009)	Verhey [108] (2011)	KIDMUS [110] (2004)
3 critères sur 4 :	2 sur 4 :	2 sur 3 :	2 sur 2 :	1 sur 2 :
≥ 9 lésions T2 ou 1 prenant le gadolinium	≥ 1 lésion T2 périventriculaires	≥ 5 lésions T2	≥ 1 lésion en hyposignal T1	. Lésions de grand axe perpendiculaire au corps calleux
≥ 3 périventriculaires	≥ 1 juxtacorticale	≥ 2 périventriculaires	≥ 1 périventriculaire	. Lésions bien définies uniquement
≥ 1 infratentorielle	≥ 1 infratentorielle	≥ 1 du tronc cérébral		
≥ 1 juxtacorticale	≥ 1 médullaire			
Sensibilité 52%	Sensibilité 85-100%	Sensibilité 85-90%	Sensibilité 84%	Sensibilité 21%
Spécificité 78%	Spécificité 80-90%	Spécificité 98%	Spécificité 93%	Spécificité 100%
VPP 75%	VPP 74-96%	VPP 97%	VPP 76%	VPP 100 %
VPN 84%	VPN 46-100%	VPN 90%	VPN 96%	VPN 61 %

VPP : Valeur prédictive positive ; VPN : Valeur prédictive négative

Nous avons dans notre étude un nombre assez important d'atteintes médullaires à l'IRM initiale (n=37, 42%). Ces enfants évoluent pour la plupart vers des scléroses en plaques, mais ce n'est pas systématique (15 enfants, 41%). Une étude pédiatrique française très récente confirme la proportion non négligeable de SEP parmi les enfants se présentant avec une myélite aiguë, même sans épisode de névrite optique associé [137]. Dans notre série, la plupart des autres enfants ont eu un diagnostic de neuromyérites optiques, ou de maladie de système.

TRAITEMENTS

Nous avons pu remarquer une grande disparité de protocoles selon les centres mais le traitement de première intention comportait presque toujours une corticothérapie. Celle-ci est réalisée en bolus de durées variables (3 ou 5 jours) et de posologies variables (30mg/kg, 500mg/m², 1g/j).

La nécessité de réaliser des doses importantes de corticoïdes par voie intraveineuse peut s'expliquer par la nécessité de franchir la barrière hémato-encéphalique pour avoir une action anti-inflammatoire au niveau du site de la réaction auto-immune incontrôlée. Un traitement par voie orale et à doses standards (environ 1mg/kg) n'a pas sa place dans le traitement de la névrite optique, comme ceci a été démontré chez l'adulte dans l'ONTT [74]. Cependant, le traitement par bolus intraveineux, s'il est couramment réalisé actuellement, a montré une efficacité dans la rapidité de récupération, mais l'acuité visuelle finale n'était pas modifiée. Une revue Cochrane des trois études disponibles sur le sujet conclut à des preuves insuffisantes pour ce traitement intraveineux, l'amélioration de l'acuité visuelle, tout comme du champ visuel ou de la sensibilité aux contrastes, n'étant pas statistiquement significative à 6 mois et 1 an [138].

Dans les névrites optiques « atypiques », dont la présentation n'est pas habituelle d'une SEP ou d'un syndrome clinique isolé, les études concernant le traitement sont encore plus rares. Les NOI des neuromyérites optiques semblent répondre aux bolus de corticoïdes [124], mais l'atrophie optique reste souvent importante avec un mauvais pronostic visuel. Dans le cadre d'une maladie de système, les corticoïdes sont également indiqués [139, 140], avec en cas de lupus érythémateux disséminé une combinaison ou une alternative possible avec des bolus de cyclophosphamide [141]. Une revue de la littérature récente recommande de traiter les NOI atypiques de l'adulte avec des bolus suivis d'une corticothérapie per os avec décroissance très progressive sur 4 à 6 mois, et d'envisager des traitements alternatifs en cas de récurrence ou de résistance [47].

Les enfants de notre étude ne reçoivent pour la plupart qu'une seule ligne de traitement. En cas de seconde ligne, il n'y a pas de traitement standardisé. Dans notre série, de nouveaux bolus de corticoïdes ont été réalisés dans la majorité des cas. Des immunoglobulines intraveineuses ont été proposées dans un cas. Elles permettraient également de réduire le processus inflammatoire mais leur intérêt est très controversé : des cas ponctuels et études non randomisées suggèrent une action bénéfique [77, 78] mais deux études randomisées, contre placebo, chez un total de 123 patients, ne retrouvent aucune efficacité clinique ou radiologique avec un recul de 6 mois [79, 80].

Les échanges plasmatiques, utilisés en 3^e intention dans notre série, pourraient être efficaces par le même mécanisme, en agissant sur la part humorale de la réponse immunitaire [81]. Leur efficacité a été rapportée chez l'adulte dans des cohortes rétrospectives [82], avec un bénéfice semblant plus important en cas de réalisation précoce après le début des symptômes, et en cas de neuromyérite optique [83, 142]. Il s'agit d'une méthode d'aphérèse non sélective, avec remplacement de la totalité du plasma, contrairement aux immunoadsorptions, qui permettent l'élimination sélective des anticorps et complexes immuns. Aucune immunoadsorption n'a été réalisée dans notre série, alors que cette technique tend à remplacer les échanges plasmatiques pour le traitement des maladies neurologiques auto-immunes du fait de son efficacité équivalente voire meilleure [84] et d'une excellente tolérance [85].

Les traitements immunosuppresseurs utilisés chez 2 enfants de notre étude (azathioprine, méthotrexate) ont été peu étudiés dans cette indication mais font partie des traitements de seconde intention [47]. Un dosage des concentrations de thiopurine méthyltransférase (TPMT) est nécessaire avant l'introduction d'azathioprine, et le suivi des effets secondaires (numération formule sanguine, bilan hépatique) doit être régulier. Le mycophénolate mofetil peut être proposé également, ainsi que le rituximab. Ce dernier traitement a été bien étudié dans les NMO [143].

Pour les névrites optiques survenant dans le cadre d'une sclérose en plaques, de nombreux essais ont été réalisés avec des traitements immunomodulateurs, ou « disease modifying treatments ». Il s'agit de l'interféron bêta (IFN β) et de l'acétate de glatiramère, qui ont montré une efficacité pour retarder l'évolution vers une sclérose en plaques cliniquement définie après un premier épisode démyélinisant, mais au prix d'effets indésirables peu sévères mais fréquents [87]. De plus, le traitement par IFN β ne semble pas améliorer les paramètres ophtalmologiques (acuité visuelle, champ visuel, épaisseur de la couche des fibres optiques sur l'OCT) après un épisode de NOI [144].

L'interféron bêta 1a a été prescrit chez deux patientes de notre étude, sous forme d'une injection intramusculaire par semaine. C'est le premier traitement immunomodulateur pour lequel on dispose de quelques données chez l'enfant, avec un profil de tolérance semblant bon [89]. Il pourrait ouvrir la voie à d'autres traitements utilisés dans la SEP, avec des modalités d'administration plus simples. Le fingolimod notamment, dont l'utilisation chez l'adulte a été approuvée par la FDA en 2010, est un traitement d'administration orale. Il pourrait donc être particulièrement intéressant chez l'enfant, mais aucune donnée n'est encore disponible en population pédiatrique.

**PROPOSITIONS POUR LA PRISE EN CHARGE :
QUE RETENIR EN PRATIQUE COURANTE ?**

Notre série illustre la diversité des étiologies, modes de prise en charge et évolutions des névrites optiques pédiatriques. Elle met ainsi en évidence la nécessité de référentiels fiables pour harmoniser les pratiques. En cas de suspicion de névrite optique chez un enfant, la prise en charge suivante pourrait être proposée :

SUSPICION DE NEUROPATHIE OPTIQUE INFLAMMATOIRE :

- . Baisse d'acuité visuelle brutale ou progressive sur quelques jours, uni ou bilatérale
- . Eventuellement accompagnée de céphalées ou de douleurs à la mobilisation oculaire
- . Ou constatation d'un œdème papillaire uni ou bilatéral lors d'un examen systématique

URGENCE : CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE, ELIMINATION DES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE par un ophtalmologue référent :

- . Signe de Marcus Gunn (anomalie réflexe pupillaire afférent)
- . Acuité visuelle avec correction.

Attention -> éliminer un trouble somatoforme

- . Champ visuel et vision des couleurs (si > 6-7 ans),
- . OCT (quantifie le déficit en fibre optique, utile pour le suivi)
- . Fond d'œil : aspect de la papille (œdème, pâleur, autre)

Attention -> éliminer un aspect constitutionnel ou des druses

- . Si le doute diagnostique persiste : PEV

IMAGERIE CEREBRALE

. EN URGENCE si œdème papillaire bilatéral, surtout si aspect d'œdème de stase au fond d'œil

. IRM cérébrale au mieux si possible d'emblée, sinon TDM

2^e TEMPS : DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

EXAMEN NEUROLOGIQUE :

- . Antécédents personnels, familiaux
- . Facteurs déclenchants (infection virale dans le mois précédent, vaccination)
- . Signes généraux (asthénie, fièvre, nausées/vomissements), encéphalite ? (confusion, troubles du comportement)
- . Recherche d'un déficit sensitif ou moteur, myélite, examen des paires crâniennes

BILAN BIOLOGIQUE :

- . NFS plaquettes, CRP
- . Sérologies virales (EBV, HSV, sérothèque)
- . Sérologies bactériennes (mycoplasma pneumoniae, chlamydia pneumoniae, borrelia burgdorferi, bartonella henselae) et parasitaire (toxoplasmose)
- . ECA, C3, C4, CH50, ANCA, ACAN, Anticorps anti-NMO
- . Isoélectrofocalisation des immunoglobulines

PONCTION LOMBAIRE :

- . Cellularité (méningite),
- . Profil oligoclonal (isoélectrofocalisation, indice de barrière des IgG)
- . PCR virales (EBV, HSV)

IMAGERIE :

. IRM cérébrale si non faite en urgence, avec coupes spécifiques, hypersignaux substance blanche : nombre, localisation, prise de contraste éventuelle
Coupes centrées sur le NO -> éliminer compression
. +/- IRM médullaire si hypersignaux encéphaliques, signes cliniques évocateurs d'une atteinte médullaire, ou NOI bilatérale très sévère évocatrice de NMO

3^e TEMPS : EVALUATION DU RISQUE DE MAUVAISE RECUPERATION

Histoire naturelle : évolution spontanément favorable, > 70% récupèrent une acuité visuelle normale MAIS : 1/3 de séquelles (acuité et/ou champ visuel), 2/3 si diagnostic de SEP.

=> Repérer les enfants à haut risque ou à bas risque de mauvaise récupération visuelle :

	Profil « haut risque »	Profil « bas risque »
Age	≥ 10 ans	< 10 ans
Baisse d'acuité visuelle	Sévérité intermédiaire (1/10 < acuité visuelle ≤ 5/10)	Forme peu sévère (Acuité visuelle minimale > 5/10)
Symptômes antérieurs ou actuels	Examen neurologique anormal, en particulier si déficit sensitive ou moteur	Pas de symptôme neurologique antérieur ou actuel
Fond d'œil	Pâleur papillaire	Œdème papillaire, uvéite, autres signes
Ponction lombaire	Profil oligoclonal	Normale ou avec une PCR virale positive (NOI infectieuse)
IRM cérébrale	Une ou plusieurs lésions en dehors du nerf optique	Normale ou hypersignal localisé au(x) nerf(s) optique(s)
Evolution	Pas de récupération entre 2 et 4 semaines après le début des symptômes	Récupération rapide, spontanément ou après traitement

4^e TEMPS : TRAITEMENT ET SUIVI

TRAITEMENT INITIAL

- . Bolus de méthylprednisolone (Solumedrol)
- . 30mg/kg/jour -> max 1g/jour
- . Dilution avec NaCl 0.9% à 10mg/ml
- . En intraveineux lent / 2h
- . Sous surveillance scopée,
- . Durée : 3 à 5 jours selon sévérité
- . Relais oral (prednisone ou prednisolone) 1mg/kg pendant 14 jours

SUIVI

- . OPHTALMOLOGIQUE : J15, M1, M3, M6 et M12 avec Acuité Visuelle, Champ visuel jusqu'à récupération complète, OCT
- . NEUROLOGIQUE : M1, M3, M6, M12 puis en fonction de l'évolution
- . IRM de contrôle : A 6 mois ou plus tôt si forte suspicion de SEP (recherche signes de dissémination spatiale et temporelle)

ABSENCE DE RECUPERATION à UN MOIS : 2^e ligne

- . Bolus de méthylprednisolone n°2
 - . Ou échanges plasmatiques
 - . Ou immunoadsorption
 - . Ou traitement en fonction de l'étiologie :
 - Bolus cyclophosphamide si lupus ?
 - Immunosuppresseurs si maladie de système ?
 - Immunomodulateur (interféron bêta, acétate de glatiramère) si diagnostic de SEP ?
- A discuter en équipe, avec les parents et l'enfant
 SI INEFFICACE : 3^e ligne de traitement : mêmes possibilités

Dans tous les cas :

- Accompagnement de l'enfant et de sa famille,
- Evaluer le retentissement fonctionnel au quotidien
- Mesures de réadaptation si nécessaire

LIMITES ET POINTS FORTS DE L'ETUDE

Notre étude représente la première étude de cette importance concernant spécifiquement les neuropathies optiques inflammatoires pédiatriques. C'est également l'une des rares études à s'attacher à rechercher des facteurs de mauvais pronostic visuel ou neurologique, dans l'objectif de proposer le plus tôt possible un traitement adapté aux enfants.

Les limites de cette étude sont bien sûr représentées en premier lieu par son caractère rétrospectif, avec un manque d'exhaustivité des données recueillies dans les dossiers et courriers médicaux. Ceci s'ajoute à la variabilité des prises en charge des patients dans les différents centres avec des bilans diagnostiques et des thérapeutiques non codifiés, rendant les données à recueillir très hétérogènes.

La période d'inclusion importante avec l'ancienneté de certains cas ajoute à cette disparité. En effet, des pathologies comme la neuromyéélite optique de Devic ou les CRION n'ont probablement pas été recherchées dans les années 1990, la description de ces entités et la découverte des anticorps anti-NMO étant trop récentes, sous-estimant potentiellement leur fréquence dans notre série. Au cours de cette période d'inclusion, les techniques d'imagerie se sont progressivement améliorées, avec l'apport des IRM 3 tesla au diagnostic des anomalies intracrânielles et notamment la meilleure détection des hypersignaux de la substance blanche [145]. Il peut donc potentiellement exister une sous-estimation des anomalies encéphaliques chez les patients de notre série ayant des IRM plus anciennes. Les techniques ophtalmologiques ont évolué également avec l'arrivée des OCT et leur disponibilité récente en pratique courante. Enfin, les traitements proposés, s'ils sont pour la plupart connus depuis longtemps, ont évolué avec le temps sur le plan de leurs modalités. En particulier, les bolus intraveineux se sont généralisés après les premiers résultats de l'ONTT, avec diminution des traitements par corticoïdes oraux. Le recours aux immunosuppresseurs et l'administration de traitements spécifiques de la sclérose en plaques si nécessaire ont également connu des changements au cours de ces années.

Le caractère rétrospectif de notre étude explique aussi le nombre de patients perdus de vue, important dès les premiers mois après l'épisode de névrite optique. Ainsi, la moyenne de suivi est de 24 mois, mais la médiane uniquement de 12 mois avec une disparité importante dans les délais de surveillance. La date des dernières nouvelles considérée a été celle de la dernière consultation disponible (dernier courrier contenant des précisions sur l'examen ophtalmologique de l'enfant, critère de jugement principal), et il est possible que la récupération visuelle se soit poursuivie après cette date. Dans certains centres, les dossiers neurologiques et ophtalmologiques étant distincts, la perte d'information pouvait être importante si l'un des deux dossiers était difficile à obtenir. Certains patients ont pu également poursuivre la surveillance ophtalmologique et neurologique hors du centre hospitalier initial (retour à un suivi en centre hospitalier périphérique ou en ambulatoire pour les patients ayant été transférés vers un centre de référence ou de compétence), augmentant le risque de perte d'information et raccourcissant la durée de suivi pour notre étude. Ceci induit un biais dans la définition du diagnostic final des patients, puisque l'on sait que l'évolution vers une sclérose en plaques augmente avec le temps de suivi.

Il existe également un biais de sélection non négligeable pour nos patients. En effet, il est probable que les névrites optiques peu sévères, et jugées idiopathiques a priori soient moins vues à l'hôpital ou moins colligées de façon systématique. A contrario, les pathologies plus rares et plus graves, telles que les CRION ou les neuromyérites optiques, sont adressées de façon systématique dans des centres de référence ou de compétence. La proportion des différentes étiologies peut donc ne pas être représentative de la population réelle.

Malgré tout, un des points forts de notre étude est la taille de notre cohorte et son caractère multicentrique : dans la littérature, la plupart des séries publiées concernent une vingtaine d'enfants en moyenne, et la méta-analyse de Waldman inclut des études anciennes peu comparables en termes de bilan diagnostique et de prise en charge. Certaines études pédiatriques incluent un grand nombre de patients mais en incluant tous les épisodes démyélinisants. Quant à l'ONTT, il ne s'intéressait qu'à la population adulte. Il n'y avait donc aucune étude récente à grande échelle sur les neuropathies optiques dans la population pédiatrique.

Cette étude s'appuie sur des critères d'inclusion précis, permettant d'avoir une population bien définie, comparable à celle retrouvée dans la littérature, et des critères de jugement fiables et reproductibles. Les dossiers litigieux ou avec des données trop insuffisantes n'ont pas été retenus, avec une relecture si besoin par une neuro-ophtalmologiste hospitalière, notamment pour des diagnostics incertains de neuropathie optique.

Ce travail interdisciplinaire entre praticiens neurologues pédiatres, neurologues adultes, neuro-ophtalmologistes et statisticiens a été l'un des points forts de notre travail également, avec un apport de chaque spécialité à chaque étape de l'étude. La collaboration étroite avec le centre de référence a été un atout majeur, permettant l'obtention d'un effectif de patients suffisant pour répondre à la question posée, mais également apportant l'expertise nécessaire sur le sujet.

Diagnostic, bilan étiologique et prise en charge des neuropathies optiques font appel à une prise en charge pluridisciplinaire, avec des neuropédiatres, ophtalmologistes, radiologues, et c'est bien dans ce contexte que s'inscrit cette étude, pour une prise en charge optimale des enfants.

PERSPECTIVES

Ce projet s'inscrit dans une problématique hospitalière de recherche clinique sur les neuropathies optiques inflammatoires de l'enfant, multicentrique et au carrefour de plusieurs spécialités.

Cette étude a permis de mettre en lumière certains facteurs de risque aggravant le pronostic des névrites optiques inflammatoires de l'enfant. Nous nous sommes basés pour notre évaluation sur les critères de récupération visuelle et d'évolution vers le diagnostic de sclérose en plaques. Il est probable que les mêmes facteurs de risque soient à l'origine d'un retentissement fonctionnel plus large, impactant la vie quotidienne des enfants. Le score d'incapacité fonctionnelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) n'a pas été recherché chez les enfants atteints de SEP, de même que le retentissement sur la scolarité et les apprentissages n'a pas été évalué. Il est probable que ceux-ci soient impactés par les épisodes de NOI, comme on peut le voir pour l'ensemble des événements démyélinisants ^[146], et particulièrement par les séquelles visuelles des névrites optiques.

A présent, l'objectif sera de définir la prise en charge thérapeutique optimale pour les enfants, adaptée à leur tableau clinique et à leur risque ophtalmologique et neurologique. Ainsi, cette étude peut être considérée comme une étude préliminaire, pour un projet de recherche clinique à plus grande échelle. Ce projet devrait inclure un recueil plus exhaustif des données cliniques et paracliniques, permettant d'affiner la description de cette population d'enfants, mais surtout aurait pour objectif principal l'évaluation prospective de l'effet de différentes modalités de traitement sur la récupération visuelle des enfants atteints de névrite optique.

VI. CONCLUSION

Les neuropathies optiques inflammatoires de l'enfant, qui diffèrent de l'adulte par leur aspect volontiers plus bilatéral, parfois précédées par un épisode infectieux ou un vaccin, imposent un bilan étiologique large et un suivi rapproché. Si les causes dites idiopathiques sont majoritaires, elles restent un diagnostic d'élimination. Leur caractère isolé n'en fait pas un épisode anodin puisque sur les 102 enfants de cette étude, un tiers a gardé des séquelles visuelles authentifiées. Toutefois, 72% des enfants ont été considérés comme guéris, c'est-à-dire avec une récupération complète de leur acuité visuelle.

L'âge de 10 ans semble être un tournant pour la neuropathie optique, plus à risque d'évoluer vers une sclérose en plaques, mais également avec un risque majoré de séquelles et de récurrences. Après 10 ans, la proportion moindre de causes idiopathiques et infectieuses nécessite de rechercher les autres étiologies rencontrées dans notre cohorte : sclérose en plaques, neuropathie optique inflammatoire chronique récidivante (CRION), neuromyéélite optique de Devic, maladies systémiques, qui conduiraient à éventuellement modifier la prise en charge thérapeutique. La recherche étiologique est cruciale puisqu'elle influence de manière importante le pronostic. Ainsi, s'il existe 22% de séquelles visuelles dans les névrites optiques isolées, ce chiffre atteint 68% chez les enfants de notre série atteints de sclérose en plaques. La mesure de ce phénomène n'avait pas été prise jusqu'à présent, possiblement à cause du trop faible nombre de patients inclus dans les études existant sur le sujet. Elle doit nous pousser à agir pour la récupération visuelle des enfants atteints, en proposant des traitements plus ciblés. Une meilleure connaissance des facteurs de risque de mauvaise évolution visuelle et d'évolution vers la sclérose en plaques après un épisode de névrite optique chez l'enfant devrait permettre d'améliorer leur pronostic à long terme.

L'enjeu actuel est de définir un consensus de bilans étiologiques, paracliniques, de prise en charge thérapeutique et de suivi afin de guider l'ensemble des praticiens confrontés à ces diagnostics. Les questions qui subsistent soulignent la nécessité d'un recueil prospectif de données le plus exhaustif possible, dans le cadre d'un protocole de recherche concernant le traitement de ces névrites optiques pédiatriques.

3. HISTORIQUE PARACLINIQUE

IRM Date :

	T1			T1/Gado			T2/PD/FLAIR			Nombre de lésions		
	Non fait	Négatif	Positif	Non fait	Négatif	Positif	Non fait	Négatif	Positif			
IRM ENCÉPHALIQUE INITIALE <input type="radio"/> NORMALE <input type="radio"/> ANORMALE Supratentoriel Infratentoriel				Total <input type="radio"/> < 9, préciser nbre exact : <input type="text"/> <input type="radio"/> ≥ 9 <input type="checkbox"/> Lésions confluentes			Péri-ventriculaires <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> ≥ 3			Juxta-corticales <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> ≥ 1		
IRM MÉDULLAIRE LA PLUS PATHOLOGIQUE Cervical Dorsolombaire				Total 0 1 ≥ 2 			Lésion ≥ 3 segments vertébraux <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>					
NERF OPTIQUE D G				Clichés vus <input type="radio"/>			Informations CR <input type="radio"/>					
										Cocher si FLAIR fait : <input type="checkbox"/>		

Potentiels évoqués Date :

	Non fait	Normal	Anormal	DROITE	GAUCHE	Non fait	Normal	Anormal
Visuels	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Liquide céphalo-rachidien Date :

Leucocytes	<input type="checkbox"/> Non fait	Nombre exact : <input type="text"/>	PNN, nombre exact : <input type="text"/>
Biochimie	Protéines totales : <input type="text"/> LCR (mg/l) <input type="text"/> Sérum (g/l) Albumine : <input type="text"/> <input type="text"/> IgG : <input type="text"/> <input type="text"/>		Index IgG : <input type="text"/>
Bandes oligoclonales	<input type="radio"/> Non fait <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Ambigu		

Anticorps anti-DNMO Date de prélèvement :

Une recherche des anticorps anti-DNMO a-t-elle été réalisée ? Oui Non

Si oui : Si oui : Non

Résultat : Négatif Positif

Laboratoire :

Technique : IFI / CBA / FIPA / autre / inconnue

Si autre, préciser :

4. HISTORIQUE DES TRAITEMENTS IMMUNOACTIFS

Nom du médicament	Date de début			Date d'arrêt			Raison de l'arrêt	Commentaire
	Jour	Mois	Année	Jour	Mois	Année		
	<input type="text"/>	Arrêt programmé Intolérance locale Intolérance générale Intolérance biologique Absence d'efficacité Convenance personnelle Effet indésirable grave Désir de grossesse et Grossesse Autre(s)						
	<input type="text"/>							
	<input type="text"/>							
	<input type="text"/>							
	<input type="text"/>							
	<input type="text"/>							
	<input type="text"/>							
	<input type="text"/>							
	<input type="text"/>							

ANNEXE II. BILAN REALISE EN CAS DE SYNDROME ISOLE CLINIQUE EN
NEUROLOGIE PEDIATRIQUE A L'HOPITAL DES ENFANTS

PRISE EN CHARGE D'UNE PREMIERE POUSSEE D'UNE MALADIE
DEMYELINISANTE

Critères d'inclusions : **NOI, myélite, adem, sep, rhombencephalite et toute atteinte clinique avec atteinte de la substance blanche à l'IRM**, en dehors des leucopathies métaboliques ou de maladies neuro-inflammatoires connues (LUPUS, Behcet.....)

1^{ère} hospitalisation

Evaluation clinique	oui/non
Score EDSS	oui/non
Fiche info (Kidsep)	oui/non
IRM cérébrale et médullaire	oui/non
Consentement 3 exemplaires (dossier, parents, 1 pour centre de référence)	oui/non

Bilan sang recommandé :

- Iono, CRP, ASAT, ALAT, lactates, NFSpq
- Sérologies : EBV, Mycoplasme, Chlamydia, CMV, Lyme, herpes 1, 2, HHV 6, 8, VZV, Toxoplasme. Si sérologies positives à répéter dans 15 jours
- Electrophorèse des protéines, Triglycérides, Ferritinémie, Vitamine D
- Anticorps anti NMO (laboratoire Pr Delattre, Pitié-Salpêtrière ou Pr Honorat, Lyon)
- 2 tubes héparine (informer 0145213158, Kumaran DEIVA et Pasteur 01 40 61 38 22 ou 06 50 06 68 10 ou 01 40 61 32 30) *ne pas le faire si difficultés d'acheminement*

Ponction Lombaire :

- Cytochimie, biochimie, bactério, lactates, électrophorèse des protéines, lactates
- PCR : Mycoplasme, CMV, Chlamydia, HHV6, 8, entérovirus, EBV
- 1 tube 10 à 20 gouttes pour Pasteur *ne pas le faire si difficultés d'acheminement*

Fond d'œil, champ visuel quand réalisable

Si absence de nouvelle poussée, 2^{ème} hospitalisation 6 mois plus tard.

Bilan neuropsychy	oui/non
Evaluation clinique (Score EDSS)	oui/non
Evaluation Kiné	oui/non
IRM cérébrale et médullaire	oui/non

Bilan sang

2 tubes héparine (informer 0145213158, Kumaran DEIVA et Pasteur 01 40 61 38 22 ou 06 50 06 68 10 ou 01 40 61 32 30) *ne pas le faire si difficultés d'acheminement*

Si 2^{ème} poussée < 6 mois et ou > 6 mois

Faire nouvelle IRM cérébrale et médullaire durant la poussée

2 tubes héparine (informer 0145213158, Kumaran DEIVA et Pasteur 01 40 61 38 22 ou 06 50 06 68 10 ou 01 40 61 32 30) *ne pas le faire si difficultés d'acheminement*

Programmer une nouvelle IRM de contrôle et bilan neuropsychy à 6 mois de la 2^{ème} poussée avec Evaluation clinique (Score EDSS)

Evaluation Kiné

Bilan sang

2 tubes héparine (informer 0145213158, Kumaran DEIVA et Pasteur 01 40 61 38 22 ou 06 50 06 68 10 ou 01 40 61 32 30) *ne pas le faire si difficultés d'acheminement*

ANNEXE III. PROPOSITION DE PROTOCOLE D'EXPLORATION IRM D'UNE PATHOLOGIE DEMYELINISANTE EN PEDIATRIE



Il est bien entendu qu'il s'agit d'une proposition minimale incluant une exploration cérébrale et médullaire réalisée lors d'un examen unique. Ce protocole a été élaboré à partir des données de la littérature concernant l'adulte (A. Tourbah et al, Rev Neurol 2001) et à partir des protocoles réalisés dans différents centres pédiatriques (Bicêtre, Saint Vincent de Paul, Trousseau, Hôpital des enfants de Toulouse).

- **IRM cérébrale :**
 - Vérification de la voie veineuse avant d'installer le patient.
 - Plan de coupe : le plan bicalleux, passant par les bords inférieurs du genou et du splénium, est le plus facile à repérer chez l'enfant et il est assez proche du plan classique bi commissural.
 - Epaisseur de coupes : coupes jointives de 4-5 mm au plus.

- **Séquences :**
 - axial T1 spin écho (de préférence à l'écho de gradient, dans l'optique de répéter cette séquence après injection de contraste)
 - sagittal FLAIR (étude du parenchyme sus tentoriel et du corps calleux)
 - INJECTION DE GADOLINIUM
 - axial T2 TSE (étude de la fosse postérieure plus sensible qu'avec la séquence FLAIR)
 - diffusion avec carte d'ADC
 - axial T1 spin écho avec contraste.

- **IRM médullaire**
 - sagittale T1
 - sagittale T2 TSE.
 - En cas d'images douteuses sur les séquences précédentes, compléter
 - par des coupes axiales T2TSE.

Deiva et al, 22/07/2012

ANNEXE IV. DICTIONNAIRE VARIABLES – NEVRITES OPTIQUES

Données manquantes : 999 (numérique et texte), 01/01/1900 (date) ; Latéralité : pour les formes bilatérales, si une variable n'est renseignée que d'un côté, le côté opposé est considéré comme indemne (et non comme inconnu)

« * » = visibilité conditionnelle (rq : codage 999 pour données non visible); « # » = contrôlée ; « GRIS » = calculée automatiquement.

	ANCIEN NOM	NOM VARIABLE	LEGENDE	CARACTERISTIQUES
1	<i>Nom+prénom</i>	INITIALES #	Code patient (commun toutes tables)	2 lettres nom + 2 lettres prénom + date naissance 2+2+4 (1950 à 2050)
2	<i>N°</i>	NUM	Numéro patient	Numéro automatique
CARACTERISTIQUES AVANT L'EPISODE – FORMULAIRE INITIAL				
5	<i>DDN</i>	DATE_NAISS	Date de naissance	Date [<i>Renseignée à partir du code patient INITIALES</i>]
6	<i>Garçon</i>	SEXE	Sexe	Fille : 0 Garçon : 1 Non renseignée : 999
7	<i>Caucasien</i>	CAUCASIEN	Origine ethnique	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
3	<i>Centre PEC</i>	CENTRE	Centre de prise en charge	Paris : 4 Toulouse : 5 Bordeaux : 6 Montpellier : 7 Autre : 8
4	<i>AUTRE CENTRE</i>	-AUTRE_CENTRE *	Si centre = 8, lequel	Rédactionnel
8	<i>ATCD PERSO</i>	ATCD_PERSO	Antécédents personnels	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
9	<i>NEUROp</i>	-ATCD_PERSO_NEURO *	Maladie neurologique	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
10	<i>Lequel</i>	--ATCD_PERSO_NEURO_LEQUELS *	« si oui lequel »	Rédac
11	<i>INFLAMp</i>	-ATCD_PERSO_INFL *	ATCD inflammatoire	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
12	<i>Lequel</i>	--ATCD_PERSO_INFL_LEQUELS *	« si oui lequel »	Rédac
13		-ATCD_PERSO_AUTRE *	Autres antécédents	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
14		--A TCD_PERSO_AUTRE_LEQUELS *	« si oui lequel »	Rédac
15	<i>ATCD FAM</i>	ATCD_FAM	Antécédents familiaux	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
18	<i>SEPf</i>	-ATCD_FAM_SEP *	Sclérose en plaques	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
16	<i>NEUROf</i>	-ATCD_FAM_NEURO *	Neurologique autre que SEP	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
17	<i>Lequel</i>	--ATCD_FAM_NEURO_LEQUEL*	« si oui lequel »	Rédac
18	<i>INLFAMf</i>	-ATCD_FAM_INFL *	Inflammatoire autre que SEP	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
19	<i>Lequel</i>	--ATCD_FAM_INFL_LEQUEL*	« si oui lequel »	Rédac
20		-ATCD_FAM_AUTRE *	Autres autre que SEP	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
21		--ATCD_FAM_AUTRE_LEQUELS *	« si oui lequel »	Rédac
22	<i>INF</i>	INFECTION_MOIS_PREC	Infection récente (≤ 1 mois)	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
23	<i>VACCIN</i>	VACCINS_RECENT	Vaccins récents (≤ 1 mois)	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
24	<i>TTT</i>	PRISE_TTT_RECENT	Traitements récents (≤ 1 mois)	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
25	<i>ATB</i>	-PRISE_TTTR_ATB *	« si oui lequel », Antibiotiques	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
26	<i>ATV</i>	-PRISE_TTTR_ATV *	« si oui lequel », Antiviraux	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
27	<i>CTCr</i>	-PRISE_TTTR_CTC *	« si oui lequel », Corticoïde	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
28	<i>Opht ant</i>	EXAM_OPH_ANT	Examen ophtalmo antérieur	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
29	<i>REFRACT</i>	-EXAM_OPH_REFR *	Si anormal : Trouble réfraction	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
30	<i>FOant</i>	-EXAM_OPH_FO *	Si anormal : Anomalie du fond d'œil	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
31		--EXAM_OPH_FO_LAT *	Anormal à (latéralité)	Gauche : 5 Droite : 6 Bilatéral : 7 Non renseigné : 999
32	<i>AVant</i>	-EXAM_OPH_AVd * #	Acuité visuelle antérieure	en LogMar, [<i>extrêmes : 2 à -0.3</i>]
33	<i>AVant</i>	-EXAM_OPH_AVd * #	Acuité visuelle antérieure	en LogMAR, [<i>extrêmes : 2 à -0.3</i>]

CARACTERISTIQUES DE L'EPISODE – FORMULAIRE EPISODE			
31	DATE NOI	DATE_NOI	Date de la consultation = épisode
32	AGE	AGE_NOI #	Age au diagnostic
		MO_LATERALITE	Côté de la NOI
		MO_BAV	Baisse Acuité Visuelle au diagnostic
33	BAV	MO_BAV	Baisse Acuité Visuelle au diagnostic
		-MO_BAV_LAT	Coté de la BAV
35	DI GLOBE	MO_DL_GLOBE	Douleur globe au diagnostic
		-MO_DL_GLOBE_LAT	Coté de la douleur oculaire
34	CEPHALEES	MO_CEPHALEES	Céphalées au diagnostic
36	AUTREoph	MO_AUTRE_OPH	Autre symptôme au diagnostic
			Rédac
Examens au moment du diagnostic de la neuropathie optique			
37	EXAM NEUR	MO_EXAM_NEURO	Examen neurologique
38	ENCEPH	-MO_ENCEPHALITE *	« si anormal », encéphalite
39	MYELITE	-MO_MYELITE *	« si anormal », myélite
40	SEQant	-MO_SEQ_ANT *	« si anormal », séquelles <u>non ophtalm.</u>
41	AVD M0	MO_AVD #	Acuité visuelle Droite
42	AVG M0	MO_AVG #	Acuité visuelle Gauche
43	PUPILLES	MO_PUPILLES	Réflexe pupillaire
		-MO_PUPILLES_LAT*	Anormal à (latéralité)
44	COULEURS	MO_COULEURS	Vision des couleurs
46	OEDEME PA	MO_OEDEME_PAP	Cedème papillaire au Fond d'œil
		-MO_OEDEME_PAP_LAT*	Anormal à (latéralité)
47	ASPECT NO	MO_PALEUR_NERF_OPT	Pâleur Nerf optique au Fond d'œil
		-MO_PALEUR_NERF_OPT_LAT*	Anormal à (latéralité)
50	ANGIO	MO_ANGIOGRAPHIE	Angiographie
		-MO_ANGIOGRAPHIE_LAT*	Anormal à (latéralité)
48	CVa OD M0	MO_CV_AUTO_OD	Perte moyenne, MD CV Automatique
49	CVa OG M0	MO_CV_AUTO_OG	Perte moyenne, MD CV Automatique
51	CVc	MO_CV_CINETIQUE	Champ Visuel Cinétique de Goldman
		-MO_CV_CINETIQUE_LAT*	Anormal à (latéralité)
52	PEV	MO_PEV	Potentiels Evoqués Visuels
		-MO_PEV_LAT*	Anormal à (latéralité)
53	OCT	MO_OCT	Tomographie Cohérence Optique
		-MO_OCT_LAT*	Anormal à (latéralité)
Biologie au moment du diagnostic de la neuropathie optique			
54	CRP	MO_CRP	CRP

55	Valeur CRP	MO_VALEUR_CRP	Valeur précise en mg/L	Rédac
56	PNN	MO_PNN	Polynucléaires Neutrophiles	non fait : 2 normal (1500-7500): 3 anormal : 4 non r. : 999
57	ACAN	MO_ACAN	Anticorps antinucléaires	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
58	ECA	MO_ECA	Enzyme Conversion Angiotensine	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
59	Anti-NMO	MO_ANTI_NMO	Anticorps anti-NMO	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
60	Viro	MO_VIRO	Sérologies virales	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
61	Si anormal	-MO_VIRO_LEQUEL *	Si anormal quelle anomalie	Rédac
62	Bactério	MO_BACTERIO	Examen bactériologique sanguin	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
63	MYCOP	-MO_MYCOP*	Si anormal : mycoplasme ?	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
64	LYME	-MO_LYME*	Si anormal : Lyme ?	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
65	BARTON	-MO_BARTON*	Si anormal : Bartonella ?	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
66	CHLAMY	-MO_CHLAMY*	Si anormal : Chlamydia ?	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
67	TOXO	MO_TOXO	Toxoplasmose	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
68	PL	MO_PL	Ponction lombaire	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
69	MENING	-MO_MENINGITE*	Si PL faite, méningite	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
70	Si Méningite	--MO_MENINGITE_TYPE *	Si méningite, Type	Hyperleucocytaire à PNN : 1 lymphocytaire : 2 mixte : 3 non r. 999
71	INFR	-MO_INTERFERON_LCR *	Si PL faite, Interféron	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
72	BOC	-MO_BOC_LCR*	Si PL faite, Bande oligo-clonale	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
73	VIRO LCR	-MO_VIRO_LCR*	Si PL faite, Virologie du LCR	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
74	Si anormal	--MO_VIRO_LEQUEL_LCR *	Si anormal, quel virus	Rédac
75	BACT LCR	-MO_BACTERIO_LCR*	Si PL faite, Bactériologie du LCR	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
76	MYCOP	--MO_MYCOP_LCR*	Si anormal : mycoplasme ?	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
77	LYME	--MO_LYME_LCR*	Si anormal : Lyme ?	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
78	BARTON	--MO_BARTON_LCR*	Si anormal : Bartonella ?	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
79	CHLAMY	--MO_CHLAMY_LCR*	Si anormal : Chlamydia ?	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
Imagerie au moment du diagnostic de la neuropathie optique				
80	IRM	MO_IRM	IRM cérébral/moelle	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
81	ENCEPH	-MO_ATEINTE_ENCEPH*	<u>Si IRM faite</u> , Encéphalite	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
82	MOELLE	-MO_ATEINTE_MOELLE*	<u>Si IRM faite</u> , Myélite	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
83	T2 sus-tentorial	-MO_HYPERT2_SUSTENT*	<u>Si IRM faite</u> , Hypert2 sus-tentorial	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
84	PERIVENT	-MO_HYPERT2_PERIV*	<u>Si IRM faite</u> , Hypert2 péri-ventriculaire	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
85	JUXTACORT	-MO_HYPERT2_JUSTACORT*	<u>Si IRM faite</u> , Hypert2 juxta-cortical	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
86	gado+	-MO_GADO*	<u>Si IRM faite</u> , Gadolinium positif	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
87	T2 SOUS-T	-MO_HYPERT2_SOUSTENT*	<u>Si IRM faite</u> , Hypert2 sous-tentorial	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
88	MAC DO +	-MO_MC_DO_SPATIAL*	<u>Si IRM faite</u> , Mac Donald + spatial	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
89	BARKHOF	-MO_BARKHOF*	<u>Si IRM faite</u> , Critères de Barkhof	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
90	NO	-MO_ATEINTE_NO*	<u>Si IRM faite</u> , Atteinte Nerf optique	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999

TRAITEMENT DE L'EPISODE – FORMULAIRE EPISODE				
91	<i>TTT NOI</i>	M0_TTT_1	TTT instauré au moment du diagnostic	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
92	<i>CTC 3J</i>	-M0_CTC_IV_3J_1 *	Bolus Corticoïdes IV pendant 3J	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
93	<i>CTC 5J</i>	-M0_CTC_IV_5J_1 *	Bolus Corticoïdes IV pendant 5j	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
94	<i>POSO CTC IV</i>	-M0_POZO_CTC_1 *	Posologie IV = à 30 mg/kg	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
95	<i>POSO EXACTE</i>	--M0_POCO_CTC_EXACTE_1 *	Si non, quelle posologie	Rédac
96	<i>CTC PO 1</i>	-M0_CTC_PO_1 *	Corticoïdes per os d'emblée	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
97	<i>CTC PO Relais</i>	-M0_CTC_RELAIS_1 *	Corticoïdes per os en relais	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
98	<i>Autre TTT1</i>	-M0_TTT_AUTRE_1 *	Autre ttt de première intention	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
99	<i>ATB1</i>	--M0_TTT_AUTRE_ATB_1 *	Si oui : Antibiotique	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
100	<i>ATV1</i>	--M0_TTT_AUTRE_ATV_1 *	Si oui : Antiviral	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
101	<i>Autre</i>	--M0_TTT_AUTRE_LEQUEL_1 *	Si oui : Autre	Rédac
102	<i>Ttt 2</i>	M0_TTT_2	2 ^{ème} ligne de traitement	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
103	<i>CTC2</i>	-M0_CTC_IV_2 *	Si oui : Corticoïdes IV	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
104	<i>IgIV 2</i>	-M0_IgIV_2 *	Si oui : Immunoglobuline IV	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
105	<i>Autre ttt 2</i>	-M0_TTT_AUTRE_2 *	Si oui : Autre	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
106	<i>lequel</i>	--M0_TTT_AUTRE_LEQUEL_2 *	Si autre : lequel	Rédac
107	<i>TTT 3</i>	M0_TTT_3	3 ^e ligne de traitement	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
108	<i>CTC3</i>	-M0_CTC_IV_3 *	Si oui : Corticoïdes IV	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
109	<i>IgIV 3</i>	-M0_IgIV_3 *	Si oui : Immunoglobuline IV	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
110	<i>Autre ttt 3</i>	-M0_TTT_AUTRE_3 *	Si oui : Autre	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
111	<i>lequel</i>	--M0_TTT_AUTRE_LEQUEL_3 *	Si autre : lequel	Rédac
112	<i>TTT 4</i>	M0_TTT_4	4 ^e ligne de TTT	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
113	<i>lequel</i>	-M0_TTT_LEQUEL_4 *	Si oui, lequel	Rédac
114	<i>TTT 5</i>	M0_TTT_5	5 ^e ligne de traitement	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
115	<i>lequel</i>	-M0_TTT_LEQUEL_5 *	Si oui,lequel	Rédac
116	<i>TTT 6</i>	M0_TTT_6	6 ^e ligne de ttt	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
117	<i>lequel</i>	-M0_TTT_LEQUEL_6 *	Si oui, lequel	Rédac
118	<i>TTT 7</i>	M0_TTT_7	7 ^e ligne de ttt	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
119	<i>lequel</i>	-M0_TTT_LEQUEL_7 *	Si oui,lequel	Rédac

FORMULAIRE SUIVI				
Suivi à 1 mois				
120	<i>DATE M1</i>	M1_DATE #	Date exacte visite M1	[délai contrôlé 15 à 60 jours]
121	<i>AVD M1 logMar</i>	M1_AVD #	Acuité visuelle droite à M1	en LogMar, [extrêmes : 2 à -0.3]
122	<i>AVG M1 logMar</i>	M1_AVG #	Acuité visuelle gauche à M1	en LogMar, [extrêmes : 2 à -0.3]
123	<i>CVa OD M1</i>	M1_CVD	Perte moyenne MD CV automatisé OD	Rédac, valeur numérique en dB
124	<i>CVa OG M1</i>	M1_CVG	Perte moyenne MD CV automatisé OG	Rédac, valeur numérique en dB
126	<i>CVc M1</i>	M1_CV_CINETIQUE	Champ visuel cinétique de Goldman	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999

		-M1_CV_CINETIQUE_LAT*	Anormal à (latéralité)	Gauche : 5 Droite : 6 Bilatéral : 7 Non renseigné : 999
125	PEV M1	M1_PEV	Potentiel évoqués visuel	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
		-M1_PEV_LAT*	Anormal à (latéralité)	Gauche : 5 Droite : 6 Bilatéral : 7 Non renseigné : 999
127	OCT M1	M1_OCT	Tomographie cohérence optique	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
		-M1_OCT_LAT*	Anormal à (latéralité)	Gauche : 5 Droite : 6 Bilatéral : 7 Non renseigné : 999
Suivi à 3 mois				
128	DATE M3	M3_DATE #	Date exacte visite M3	[délai contrôlé de 60 à 150 jours]
129	AVD M3 logMar	M3_AVD #	Acuité visuelle droite à M3	en LogMar, [extrêmes : 2 à -0.3]
130	AVG M3 logMar	M3_AVG #	Acuité visuelle gauche à M3	en LogMar, [extrêmes : 2 à -0.3]
131	CVa OD M3	M3_CVD	Perte moyenne MD CV automatisé OD	Rédac, valeur numérique en dB
132	CVa OG M3	M3_CVG	Perte moyenne MD CV automatisé OG	Rédac, valeur numérique en dB
135	CVc M3	M3_CV_CINETIQUE	Champ visuel cinétique de Goldman	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
		-M3_CV_CINETIQUE_LAT*	Anormal à (latéralité)	Gauche : 5 Droite : 6 Bilatéral : 7 Non renseigné : 999
	PEV M3	M3_PEV	Potentiel évoqués visuel	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
		-M3_PEV_LAT*	Anormal à (latéralité)	Gauche : 5 Droite : 6 Bilatéral : 7 Non renseigné : 999
134	OCT M3	M3_OCT	Tomographie cohérence optique	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
135		-M3_OCT_LAT*	Anormal à (latéralité)	Gauche : 5 Droite : 6 Bilatéral : 7 Non renseigné : 999
Suivi à 6 mois				
136	DATE M6	M6_DATE #	Date exacte visite M6	[délai de 150 à 240]
137	AVD M6 logMar	M6_AVD #	Acuité visuelle droite à M6	en LogMar, [extrêmes : 2 à -0.3]
138	AVG M6 logMar	M6_AVG #	Acuité visuelle gauche à M6	en LogMar, [extrêmes : 2 à -0.3]
139	CVa OD M6	M6_CVD	Perte moyenne MD CV automatisé OD	Rédac, valeur numérique en dB
140	CVa OG M6	M6_CVG	Perte moyenne MD CV automatisé OG	Rédac, valeur numérique en dB
	CVc M6	M6_CV_CINETIQUE	Champ visuel cinétique de Goldman	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
		-M6_CV_CINETIQUE_LAT*	Anormal à (latéralité)	Gauche : 5 Droite : 6 Bilatéral : 7 Non renseigné : 999
	PEV M6	M6_PEV	Potentiel évoqués visuel	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
141		-M6_PEV_LAT*	Anormal à (latéralité)	Gauche : 5 Droite : 6 Bilatéral : 7 Non renseigné : 999
142	OCT M6	M6_OCT	Tomographie cohérence optique	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
143		-M6_OCT_LAT*	Anormal à (latéralité)	Gauche : 5 Droite : 6 Bilatéral : 7 Non renseigné : 999
Suivi à 12 mois				
144	DATE M12	M12_DATE #	Date exacte visite M12	[délai de 300 à 400]
145	AVD M12 logMar	M12_AVD #	Acuité visuelle droite à M12	en LogMar, [extrêmes : 2 à -0.3]
146	AVG M12 logMar	M12_AVG #	Acuité visuelle gauche à M12	en LogMar, [extrêmes : 2 à -0.3]
147	CVa OD M12	M12_CVD	Perte moyenne MD CV automatisé OD	Rédac, valeur numérique en dB
148	CVa OG M12	M12_CVG	Perte moyenne MD CV automatisé OG	Rédac, valeur numérique en dB
	CVc M12	M12_CV_CINETIQUE	Champ visuel cinétique de Goldman	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
		-M12_CV_CINETIQUE_LAT*	Anormal à (latéralité)	Gauche : 5 Droite : 6 Bilatéral : 7 Non renseigné : 999
	PEV M12	M12_PEV	Potentiel évoqués visuel	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
149		-M12_PEV_LAT*	Anormal à (latéralité)	Gauche : 5 Droite : 6 Bilatéral : 7 Non renseigné : 999
150	OCT M12	M12_OCT	Tomographie cohérence optique	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
151		-M12_OCT_LAT*	Anormal à (latéralité)	Gauche : 5 Droite : 6 Bilatéral : 7 Non renseigné : 999
Suivi à une autre date				

152	DATE AUTRE	AUTRE_DATE	Date exacte autre visite	Date
153	Délai autre	AUTRE_DELAI #	Délai en mois	[Calculé : AUTRE_DATE-DATE_NOI, contrôlé de 1 à 120 mois]
154	AVD AUTRE logMar	AUTRE_AVD #	Acuité visuelle droite	en LogMar, [extrêmes : 2 à -0.3]
155	AVG AUTRE logMar	AUTRE_AVG #	Acuité visuelle gauche	en LogMar, [extrêmes : 2 à -0.3]
156	CVa OD AUTRE	AUTRE_CVD	Perte moyenne MD CV automatisé OD	Rédac, valeur numérique en dB
157	CVa OG AUTRE	AUTRE_CVG	Perte moyenne MD CV automatisé OG	Rédac, valeur numérique en dB
	CVc AUTRE	AUTRE_CV_CINETIQUE	Champ visuel cinétique de Goldman	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
		-AUTRE_CV_CINETIQUE_LAT*	Anormal à (latéralité)	Gauche : 5 Droite : 6 Bilatéral : 7 Non renseigné : 999
	PEV AUTRE	AUTRE_PEV	Potentiel évoqués visuel	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
158		-AUTRE_PEV_LAT*	Anormal à (latéralité)	Gauche : 5 Droite : 6 Bilatéral : 7 Non renseigné : 999
159	OCT AUTRE	AUTRE_OCT	Tomographie cohérence optique	non fait : 2 normal : 3 anormal : 4 non renseigné : 999
160		-AUTRE_OCT_LAT*	Anormal à (latéralité)	Gauche : 5 Droite : 6 Bilatéral : 7 Non renseigné : 999
FORMULAIRE SUIVI - FINAL				
161	DDD	FINAL_DDD	Date des dernières données	Date
162	SUIVI	FINAL_DUREE_SUIVI #	Durée du suivi	[DDD-DATE_NOI, extrêmes 1 mois à 120 mois]
163	GUERISON	FINAL_GUERISON	Récupération de l'AV antérieure	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
164	SEQ NO	FINAL_SEQUELLES	Perte d'acuité visuelle ou de CV	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
		-FINAL_SEQ_AV_LAT*	Si séquelle, latéralité séquelle AV	Gauche : 5 Droite : 6 Bilatéral : 7 Non renseigné : 999
		-FINAL_SEQ_CV_LAT*	Si séquelle, latéralité séquelle AV	Gauche : 5 Droite : 6 Bilatéral : 7 Non renseigné : 999
165	RECIDIVES	FINAL_RECIDIVE	Récidive	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
166	NOI 2	-FINAL_DATE_NOI_2 *	Si oui, date d'un 2e épisode	Date
167	DELAI NOI 2	-FINAL_DELAI_NOI_1_2 * #	Délai calculé, en mois	[DATE_NOI_2-DATE_NOI, extrêmes 1 mois à 120 mois]
		-FINAL_NOI_2_LAT *	Côté de la récurrence (2 ^{ème} épisode)	Gauche : 5 Droite : 6 Bilatéral : 7 Non renseigné : 999
168	NOI 3	-FINAL_NOI_3 *	Si oui, 3 ^{ème} épisode ?	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
169	DATE NOI 3	--FINAL_DATE_NOI_3 * #	Si oui, date 3 ^{ème} épisode	Date [Délai avec noi_2 de 1 à 120 mois]
		--FINAL_NOI_3_LAT *	Côté de la récurrence (3 ^{ème} ép)	Gauche : 5 Droite : 6 Bilatéral : 7 Non renseigné : 999
170	NOI 4	-FINAL_NOI_4 *	Si oui, 4 ^{ème} épisode ?	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
171	DATE NOI 4	--FINAL_DATE_NOI_4 * #	Si oui, date 4 ^{ème} épisode	Date [Délai avec noi_3 de 1 à 120 mois]
		--FINAL_NOI_4_LAT *	Côté de la récurrence (4 ^{ème} ép)	Gauche : 5 Droite : 6 Bilatéral : 7 Non renseigné : 999
172	EVT NEURO	FINAL_AUTRE_NEURO	Autre évènement neurologique	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
173	EP DEMYEL	-FINAL_AUTRE_EPDEM *	Si oui, épisode démyélinisant ?	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
174	Autre	-FINAL_AUTRE_NEURO_LEQUEL *	Si oui, quoi d'autres ?	Rédac
175	Surv IRM	FINAL_IRM	Contrôle IRM	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
176	Nvl LESIONS	-FINAL_NVL_LESIONS *	Si oui : nouvelles lésions ?	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
177	MAC DO +	-FINAL_MAC_DO *	Mac do positif ?	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
178	SEP	FINAL_DIAG_SEP	Diagnostic final de Sclérose En Plaques	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
179	NMO	FINAL_DIAG_NMO	Diagnostic final de Neuromyéélite Optique	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
180	CRION	FINAL_DIAG_CRION	"" de NOI Chronique Récidivante	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
181	NOI ISOLEE	FINAL_NOI_ISOLEE	"" de NOI isolée	oui : 1 non : 2 non communiqué : 999
182	DIAG AUTRE	FINAL_DIAG_AUTRE	Autre diagnostic final	Rédac
183	Remarques	REMARQUES	Commentaires divers	Rédac

VIII. ARTICLE

VERSION DE TRAVAIL AVANT SOUMISSION

Pediatric optic neuritis: visual recovery and multiple sclerosis progression in 102 children

M. Mizzi¹, D. Averseng-Peureaux², H. Colineaux³, M.C. Pera⁵, L. Mahieu⁴, E. Berard³, K. Deiva⁵, E. Cheuret¹

INTRODUCTION

Optic neuritis (ON), an acute inflammation of the optic nerve, typically presents with sudden unilateral vision loss and periocular pain in young adults, where it is a common initial manifestation of multiple sclerosis. Atypical forms exist, more frequent in children, with bilateral-onset and particular fundoscopic features, and can be due to several different causes (demyelinating lesions, autoimmune disorders, infectious conditions...) [1].

Adults presenting with isolated optic neuritis have high rate of recovery, up to 72% of affected eyes with a normal visual acuity ($\geq 20/20$ on a decimal scale) at 15-years follow-up [2]. The reported rate of multiple sclerosis diagnosis is of 50% at 15 years, which increases to over 80% in those in whom brain MRI shows clinically silent white matter lesions [3]. A higher rate of complete visual recovery and a lower risk of subsequent diagnosis of multiple sclerosis are expected in children. However, studies which report these findings were mostly based on case series limited by short duration of clinical observation or by limited number of patient. Most studies aimed at determining the risk of developing multiple sclerosis after a first optic neuritis occurrence, included the recent meta-analysis on pediatric optic neuritis [4], but the authors didn't study specifically visual recovery of these children, as well as differential diagnoses.

Visual recovery is yet of major importance in children. Learning outcomes, quality of life, educational and social prospects are influenced by visual abilities [5, 6]. Among childhood-onset demyelinating disorders, optic neuritis is a cause of disability at pediatric age [7]. In 2001,

the World Health Organization reported that, among causes of severe visual impairment and blindness in children, 25% was due to optic nerve condition in countries with high socioeconomic status [8].

Visual recovery is often spontaneous, but visual improvement was found to begin significantly sooner in patient treated with intravenous methylprednisolone infusions in the optic neuritis treatment trial (ONTT), a randomized control study in adult population [9]. Intravenous corticosteroids have since become the standard treatment of optic neuritis, despite the findings of a Cochrane review of no conclusive evidence of benefit in terms of recovery to normal visual acuity or visual field at six months and one year follow-up [10]. In adult population, other treatments are used in second or third line when optic neuritis is non-responsive to corticosteroids (plasma exchange, immunoadsorption) or in particular etiologies (disease modifying drugs in multiple sclerosis related optic neuritis, cyclophosphamide in lupus erythematosus). In children however, we failed to identify data on how and when to intensify the pharmacological treatment.

The primary aim of our study was to determine the predictors of a pejorative evolution after a first optic neuritis occurrence in children (incomplete visual recovery). The secondary aim was to determine prognostic factors of developing subsequent multiple sclerosis.

We hypothesized that determining factors of poor visual recovery could help us to identify children in need to further treatment at an early

stage of the disease, and then improving their final recovery.

METHODS

The design of this study was a multicentric retrospective cohort of pediatric patients after a first-time optic neuritis. We reviewed medical records of children aged below 18 with a first diagnosis of optic neuritis, treated by pediatric neurologists or ophthalmologists, and referred to the French National Referral Center for Neuro-Inflammatory Diseases in Children between August 1990 and December 2012.

The inclusion criteria were: an acute loss of vision at presentation, with one or more of the following: relative afferent pupillary defect (RAPD), visual field deficit or scotoma, impaired color vision, optic disc oedema or abnormal visual evoked potentials (VEP). Patients could also have no loss of vision on ophthalmologic examination but fulfilling two or more of the latter criteria. Exclusion criteria were the evidence of a metabolic, toxic, vascular or compressive etiology, a previous diagnosis of multiple sclerosis or any other inflammatory disease known to cause optic neuritis, non-previously diagnosed amblyopia. Every file with uncertain diagnosis was reviewed with a specialized ophthalmologist and a pediatric neurologist.

Demographic data collected for each patient included gender, age at onset and place of diagnosis and treatment. We recorded family history of multiple sclerosis or other inflammatory or neurological disease, and any recent vaccination, treatment or infection in the month before first-time ON. Regarding symptoms of optic neuritis, we recorded pain with ocular movement, presence of other neurological symptoms, time from ON assessed by a neurologist or ophthalmologist. We also recorded details of the initial ophthalmologic and neurologic examination, including visual acuity in each eye, pupillary reaction, presence of RAPD, visual field assessment, color vision test and VEP results when realized. Visual acuity was recorded in logarithm of the minimum angle of resolution, LogMAR, conversely related to decimal unit. The ON

event was said severe when visual acuity at onset was below the legal threshold in France for blindness definition, $\leq 1/10$ (≥ 1 logMAR), mild when above the legal threshold for driving allowance in France, which is $>5/10$ (< 0.3 logMAR), and intermediate between these values. When bilateral, the worst visual acuity was accounted.

We also recorded biological finding including blood and cerebrospinal fluid analysis, with evidence of viral or bacteriological infection. Imaging data included results of cerebral and medullar MRI when realized, with presence and localization of T2 lesions, gadolinium-enhancing lesions, and McDonald criteria for dissemination in space was recorded [11]. The presence of abnormal signal or enhancement of the optic nerve was recorded separately.

The follow-up data included ophthalmological examination at one, three, six and twelve month, at the end of the entire follow-up for each patient, the date of visual acuity recovery, the date of visual field normalization, and the date(s) of further episode(s) of optic neuritis in case of recurrence. We also recorded any new demyelinating event, data from control MRI(s) if needed, and the date of diagnosis of either MS, Devic's neuromyelitis optica (NMO), Chronic Relapsing Inflammatory Optic Neuropathy (CRION), dysimmunitary condition or infectious optic neuritis. If none of these diagnoses was set, ON was said isolated.

Our primary outcome was recovery of a normal visual acuity (10/10 on a decimal scale) or recovery of prior visual acuity if abnormal before the ON occurrence. Secondary outcome were: persistence of visual deficit (absence of recovery of a normal visual acuity and visual field), recurrence of ON, and diagnosis of multiple sclerosis. Analyses were performed per patient: when ON was bilateral, a recovery of visual acuity of both eyes was needed to fulfill the principal judgment criteria. Recovery of a normal visual acuity and persistence of a visual deficit were not mutually exclusive, as some patients could have normal visual acuity but present scotoma or other visual field defect that impact their quality of life.

Categorical data were compared with χ^2 test or Fisher's exact test. We compared survival curves (Kaplan-Meier plots) with the log-rank test. Patients with unknown date of visual recovery or multiple sclerosis diagnosis status were excluded from the log-rank analysis. A p value < 0.05 was considered as statistically significant. Statistical analyses were performed with Stata 11.2 Statistical software (Stata Corp, College Station, TX).

Hospital ethics committee was consulted and approved the study design. Our data file is registered to the Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL), the French data protection agency, under the number 1760685.

RESULTS

We analyzed the records of one hundred and two children with a first ON occurrence (Flow chart, fig. 1). Patients were referred from 14 different hospitals in France. Children were aged 3 to 16 years old at ON onset (mean 10,6, median 11). Sex ratio was two girls for one boy. Four children had a familial history of multiple sclerosis and six had a first- or second-degree relative with another inflammatory disease. Four children received a vaccination in the month before ON, and sixteen had suffered a recent viral infection.

Optic neuritis was unilateral in 63% of the children, bilateral in 37%. At ON onset, worst visual acuity documented has a median of 0.8 logMAR (1.6/10 on decimal scale) with severe visual loss in 48% of children. Clinical and ophthalmological features are reported in table 1. Data of ophthalmologic exam were not available in numerous cases, but fundoscopy revealed disc swelling in 52% of children, and VEP were abnormal in 97%.

Laboratory findings were available for eighty children. Anti-NMO antibodies (anti-aquaporin 4) were tested in only eight children, all negative. Cerebrospinal fluid analysis results were available for 97 children, showing meningitis in 29%, oligoclonal banding in 28%. Two children had viral PCR positive for EBV in cerebrospinal fluid.

Brain MRI at ON onset was performed in 95 children, and medullar MRI in 88 children. 43 brain T2 lesions were recorded (46% of total population), including periventricular, juxtacortical and infratentorial lesions. McDonald 2010 criteria for dissemination in space were fulfilled in 28 children. Abnormal signal or enhancement of one or both optic nerves was detected in 28 children. A medullar lesion was seen in 37 children.

Most patients (92%) had received one or more treatment for the optic neuritis. First medication was intravenous (IV) methylprednisolone for three (79%) or five days (14%), with reported doses as various as 500mg/m², 30mg/kg or 1g per day. Among those receiving methylprednisolone, 43% had oral prednisolone for a few weeks following IV infusions. Second treatment line was a second IV methylprednisolone infusion for 79% of children. Other second line treatments included IV immunoglobulin, azathioprine, or interferon- β 1a for two patients. Medications used in third line included methotrexate or plasma exchange (one patient both).

The mean duration of follow-up is 24 months (1-158, standard deviation (SD) = 31). At the end of their follow up period, 22 of the 102 children (22%) had been diagnosed with multiple sclerosis, 5 with Devic neuromyelitis optica (NMO), 6 with chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION), 5 with inflammatory disease (including lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, Behçet and non granulomatous uveitis from unknown origin). Children aged 10 years or more developed more frequently multiple sclerosis, whereas we found more frequent infectious-related ON and isolated ON in children below 10 years (p<0,01). There was no difference for the other diagnoses (fig. 2).

1/ VISUAL ACUITY RECOVERY

At last follow-up, 73 children (72% of the study population) had a complete visual acuity recovery. The median time to recovery was 5.8 months (IQR = 1.4 - not achieved). At 6 months, the recovery rate was 57% [CI95%=46-69%]

and 71% [CI95%=60-81%] at one year (Supplementary fig. 1). No recovery was recorded at more than 12 months follow-up. At last follow-up, 35 children (34% of the study population) suffered a persistent visual deficit, reporting either both visual acuity loss and visual field defects (29 children), or only visual field defect (6 children).

Visual recovery was associated with a subsequent diagnosis of multiple sclerosis, with one-year recovery rate of 27% [CI95%=12-54%] in children with multiple sclerosis related ON, versus 90% [CI95%=79-97%] in children with isolated ON (fig. 3). Among children with a subsequent diagnosis of multiple sclerosis, 68% remained with a visual deficit, versus 22% among those with an isolated ON ($p<0.01$).

Gender, uni- or bilateral eye involvement, the severity of the initial visual loss, or the presence of any lesion of the optic nerve on MRI were not associated with visual recovery (Supplementary table 1). Pallor of the optic disc at the first fundoscopy was associated with a 83% chance of persistence of visual defect ($p<0.01$). Age above 10 years seems to be moderately associated with poor recovery (93% complete visual acuity recovery when age <10 years, 76% when age ≥ 10 years, $p=0.06$). Oligoclonal banding and brain T2 lesions on MRI are associated with recovery (p -values respectively $p<0.01$ and $p=0.04$).

We found no association between the administration of one or more treatment, or the realization of 3 days or 5 days of intravenous methylprednisolone, and the rate of visual recovery. Oral treatment following intravenous infusions was associated with 93% of complete recovery when realized, and 34% of persistence of visual deficit when not realized ($p<0,01$), but oral treatment has been more prescribed in children below 10 years in our cohort (61% versus 33% after 10 years, $p=0.02$), and it could be a confounding factor.

2/ RECURRENCE AND MULTIPLE SCLEROSIS DIAGNOSIS

Among the whole study population, 17% of children experienced one or more ON recurrence

during follow-up, and 11% had another demyelinating event. The mean time to the first recurrence was 14 months (SD = 14). A control MRI was performed in 72 children, with new lesions in 23 patients (32%), and eighteen fulfilling McDonald criteria of dissemination in time and space. At the end of their follow-up period, 22 patients (22%) were diagnosed with multiple sclerosis. Kaplan-Meier curves with time-to-diagnosis are shown in figure 5.

More than half of the multiple sclerosis diagnosis were made in the first three months (58%), but multiple sclerosis progression could still be observed after 2 years of follow-up (maximum time-to-diagnosis in our cohort was 46 months). Diagnosis rate at 6 months and at one year was 14% [CI95%=9-24%].

The main risk factor we identified for developing multiple sclerosis was the age of first-time ON onset, with only one patient on 32 below 10 years (3%) diagnosed with multiple sclerosis, versus 21 patients (30%) after ten years. The diagnosis rate below 10 years was 4% [CI95%=1-23%] at one and at four years. After the age of 10, this rate increased up to 20% [CI95%=12-33%] at one year, and 58% [CI95%=35-83%] at four years ($p<0,01$).

Girls did not have a greater risk of developing multiple sclerosis ($p=0.14$). No association was found between a subsequent multiple sclerosis diagnosis and uni- or bilateral eye involvement ($p=0.34$) or the severity of visual loss at ON onset ($p=0.38$). Disc edema at first fundoscopy was associated with a lower rate of multiple sclerosis diagnosis ($p=0.03$).

Neurologic abnormalities at initial examination were associated with a subsequent diagnosis of multiple sclerosis, especially sensory-motor deficits ($p=0.02$). Oligoclonal banding on CSF analysis was also associated with a subsequent diagnosis of multiple sclerosis ($p<0,01$). Abnormalities on first brain MRI were strongly associated with risk of MS, with a diagnosis rate of 3% [CI95%=0-22%] a one year and 20% [CI95%=4-69%] at four years if absent, versus 22% [CI95%=13-35%] at one year and 50% [CI95%=31-73%] at four years if present ($p<0,01$). The presence of any optic nerve

lesion was not associated with a subsequent multiple sclerosis diagnosis ($p=0.99$).

Finally, we found no association between different treatment modalities and diagnosis of multiple sclerosis.

DISCUSSION

Overall, children presented with a good visual recovery rate in our study with 72% of complete visual acuity recovery at the end of follow up, similar to other study with recovery rates about 80% [12, 13]. Despite these results, visual field abnormalities persisted in 34% of our patients, similar to the findings of Kriss et al. (35% after 8,8 years of follow-up [12]). Visual impairment has significant impact on children's learning and quality of life and we cannot consider this as a positive finding.

Age above ten years, optic disc pallor at fundoscopy, absence of corticosteroid oral treatment following intravenous infusions and multiple sclerosis subsequent diagnosis were the main factors associated with poor visual recovery. Age above 10 years, abnormal neurological examination at ON onset, abnormal brain MRI and oligoclonal banding on cerebral spinal fluid analysis were associated with multiple sclerosis evolution.

Current study results, combined with available literature data allow us to propose a definition of low-risk and high-risk profile for visual recovery after childhood-onset optic neuritis (Table 3).

In our cohort, multiple sclerosis was diagnosed in 22 children with a 2-years follow-up. This multiple sclerosis conversion rate is identical in literature, with rate between 15% with 8,8 years of follow-up [12] and 36% with 2,4 years of follow-up [14], 29% in Waldman et al. meta-analysis [4]. In this study, influence of age and MRI abnormalities on subsequent multiple sclerosis diagnosis were also highlighted. Authors found that, for every one-year increase in age, the odds of developing multiple sclerosis after isolated optic neuritis increased by 32%, adjusted for the presence of MRI lesions. In this study, an abnormal MRI, with white matter

lesions outside the optic nerves and chiasm using T2-weighted and FLAIR sequences, significantly increased the risk of multiple sclerosis (OR = 27, adjusted for age, CI 6.27-125.14, $p<0.001$). In the study by Wilejto et al. including 35 children, no child with a normal brain MRI was diagnosed with multiple sclerosis with a 2.4 years follow-up [14]. We should keep in mind that pediatric studies are usually conducted in a short period of time, and that the actual rate of subsequent multiple sclerosis could be underestimated. In the optic neuritis treatment trial, the aggregate cumulative probability of developing multiple sclerosis by the 15-year examination was 50% (95%CI = 44-56%) and strongly related to presence of lesions on the baseline brain MRI. The probability of developing subsequent multiple sclerosis was 25% (95%CI = 18-32%) for patients with no lesions and 72% (95%CI = 63-81%) for patients with one or more lesions.

Biological findings in our study were also consistent with previous studies, with oligoclonal banding on CSF analyses associated with multiple sclerosis.

In multiple sclerosis, visual loss was severe with a one-year recovery rate of only 27%, and persistence of visual field defects in 68% of children. Previous studies didn't show similar significant results, but this may be due their limited number of included subjects. The optic neuritis treatment trial found the same correlation between impaired visual function tests post first-time ON and multiple sclerosis [2]. Pallor of the optic disc at the first fundoscopy may be a sequela of previous undetected episodes, which could explain its association with persistence of visual defect visual recovery. Female gender, unilateral or bilateral eye involvement or lesion of optic nerve on MRI were not associated with visual recovery. Patients with a severe visual loss at diagnosis could have a good recovery, as reported by other studies [13].

In our study, treatment modalities had a moderate impact on visual recovery. Children with more than one treatment line seem to have a lower recovery rate (54% versus 75%). The

severity of the disease could explain that finding, with a slower and poorer recovery leading the physician to administrate second and third line of treatment. Delay between optic neuritis onset and beginning of the intravenous infusions has not been reported in our study, although some authors suggest visual improvement with an early administration [15, 16]. Few pathogenesis findings supports the administration of an oral treatment following IV methylprednisone infusions. Oral treatment was given to patients in the intravenous group from the optic neuritis treatment trial, but was not compared with a group without oral relay [9]. Our data showed a better visual recovery in children receiving oral relay treatment, but age could be a confounding factor since most patients in that case were less than ten years old. A proper randomized controlled trial is needed to answer this question.

In our cohort, female gender is not a risk factor for multiple sclerosis in children, as well as the uni- or bilateral presentation of optic neuritis. This finding is still controversial, some study defending an association between unilateral optic neuritis and multiple sclerosis, as it may sometimes be observed in adults [14], and larger studies founding this relationship not significant [4, 17]. Conversely, presence of a papillary oedema at initial fundoscopy seems to be a protective factor for developing multiple sclerosis. Anterior optic neuritis (with papillitis) seems to be associated with other etiological mechanisms, as infectious and post-infectious diseases.

Our study is the first recent national cohort reporting data on a large number of children with a first optic neuritis occurrence. Only the 2011 meta-analysis from Waldman et al. [4], gathering Canadian [14], Bresilian [18], Turkish [19], Korean [20], English [21] and American [22] studies, collect data on 223 children with optic neuritis. Our population is similar in demographical data (Table 3).

We report different etiologies, probably more representative of usual causes of optic neuritis in children than in previous studies. Among them, 12 may be of a post-infectious

mechanism, and 4 post-immunization. None of these children developed multiple sclerosis during follow up.

At optic neuritis onset, visual loss is the most frequent presenting symptom, associated with ocular pain in 49% of children and headaches in 43%, as previously found by other studies [18, 23]. 37% of children had bilateral optic neuritis, close to findings of some studies [18] but less than expected by others (up to 71% [24]). In our study, these bilateral forms are not more frequent in younger children.

Missing ophthalmological data are numerous, reflecting diversity of practices in different children hospitals, from the moment of the diagnosis. A young age could be a limitation (most of the ophthalmological tests are not interpretable before the age of six or seven years). We could also question the contribution of some of these tests to the diagnosis. Thus, 97% of VEP are found abnormal, their realization could be reserved to uncertain diagnosis. Conversely, only 9 OCT was realized, while this non-invasive method could be useful for diagnosis and follow-up, as neuronal loss can be quantified by measuring the retinal nervous fiber layer thickness [25].

Biological data mostly helped us for the diagnosis of infectious diseases. Anti-NMO antibodies have not been researched in most patient because of their recent availability. In CSF analysis, findings of meningitis had no impact on diagnosis or treatment, and show no association with any outcomes in statistical analysis. Only oligoclonal banding had a significant impact on diagnosis and evolution, with 80% of multiple sclerosis progression in our study if present, regardless of children's age. They are more frequent in older children in our findings (37% in children after ten years, 8% before). Some authors suggest that age could change CSF profile in inflammatory disease, by a different involvement of a developing immune system [26].

In our children, neuroimaging data reveal 46% of brain lesions, and 34% of optic nerve T2 hypersignal. 28 children fulfilled the McDonald

2010 criteria for dissemination in space, and 15 dissemination in space and time. However, we observed that only a half of children who meet de dissemination in space criteria was diagnosed with multiple sclerosis. The other half is distributed between neuromyelitis optica, CRION and inflammatory disorder. One recent study have tested the McDonald 2010 criteria in pediatric population, and found a predictive positive value of 76% in children older than eleven years and without an ADEM at presentation [27]. In our population, with one third of less than 10-years-old children and one ADEM in a 13-years-old boy, this criteria could be less specific. Several authors have tried to define other criteria predictive of multiple sclerosis evolution in pediatric population [28-30], but studies in larger children population are still needed to clarify their use in daily practice.

Finally, we have noticed a vast heterogeneity in treatment and follow-up protocols. Corticosteroids were mostly used in first and second-line treatment, but without consensus on doses (30 mg/kg/d, 1g/d or 500mg/m²/d) and duration of administration (three or five days). An oral corticosteroid relay was sometimes prescribed, with no study supporting its use. Our findings of a possible better recovery with oral corticosteroids following intravenous infusions have to be confirmed by prospective interventional studies.

Some treatment were scarcely used in our study, but have to be considered as second or third-line therapy. First, there is plasma exchange, which could affect humoral immune response [31], and seem to be effective in adult cohorts [32], mostly with optic neuritis due to neuromyelitis optica [33]. Immunoabsorption, a selective apheresis method, could be more effective with a same safety profile [34, 35]. Secondly, when optic neuritis leads to a multiple sclerosis diagnosis, some disease-modifying treatments have been proposed in children. Beta interferon was used in two girls with multiple sclerosis in our study. This is the first disease-modifying therapy with some data in children, where it seems to reduce relapse rate while being well tolerated [36]. But early

treatment with beta interferon in optic neuritis appears to have no influence on visual recovery and retinal nerve fiber layer thinning [37]. In the near future, children may have access to other immunomodulatory treatments with easier administration, like the fingolimod, an oral-route sphingosine 1-phosphate receptor modulator, approved by the US FDA in 2010 for the first-line treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in adults. Neuroprotective treatments are actually under study, like erythropoietin or simvastatin [38, 39]. Their aim is to reduce axonal loss in central nervous system lesions, but despite promising results, the development of effective neuroprotection in optic neuritis is still experimental [1].

Limitations of our study include different practices across the 14 centers of the study. Lack of consensus for diagnosis and treatments results in a vast heterogeneity in collected data, especially in the ophthalmological examination and the administrated treatments. Combining this with the duration of inclusion period add to the disparity. Indeed, neuromyelitis optica and chronic relapsing inflammatory optic neuritis was not described in the early 1990's, and availability of anti-NMO antibodies is recent. Neuroimaging has also improved in this time, with an increase in detection of white-matter abnormality with 3.0 tesla MRI [40]. Some brain lesion could have been underestimated in the oldest patients. In ophthalmological examination, the contribution of OCT for diagnosis and follow-up after an optic neuritis occurrence is still recent. At last, new treatments and modalities have been studied, with generalization of intravenous corticosteroids after the optic neuritis treatment trial and a reduction in oral corticosteroid therapy.

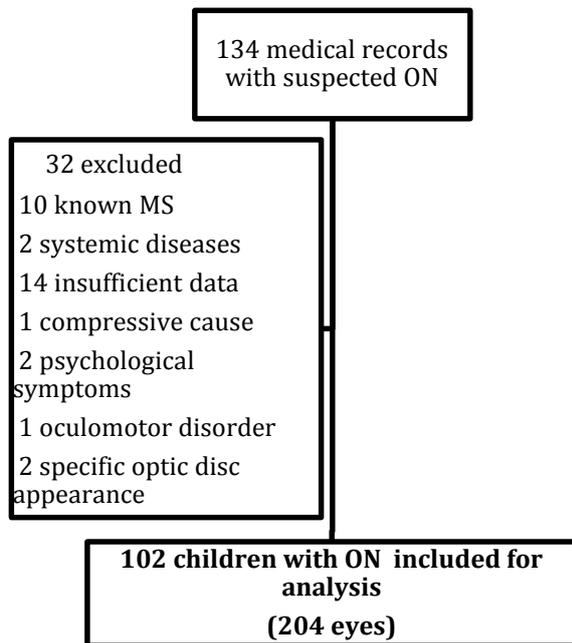
The retrospective design of this study is an important limitation, with a lot of patients with short duration follow-up. Only the date of a neurological and/or ophthalmological examination has been accounted as the date of last follow-up, and it is possible that sometimes, visual recovery continued to improve after this date. Some patients with moderate severity of visual loss or early recovery could have been

followed by an ophthalmologist outside the local hospital where were performed the treatment, and thus patients lost for follow-up could have less severe forms. Contrarily, patients with severe diseases and absence of recovery are referred to a specialized department and more likely to be reported to the National Referral Center.

Despite these facts, our study report the largest recent cohort of first optic neuritis, and give some new information about this rare condition in children. Finding prognostic factors and defining low-risk and high-risk profile of children presenting with optic neuritis has implications for initiation of a treatment as well as for future studies. Indeed, large prospective controlled therapeutic series are still needed in the pediatric population.

DISCLOSURES

Fig. 1 : Flow Chart



ON: Optic Neuritis, MS: Multiple Sclerosis

Table 1. Clinical and Ophthalmological features

	N*	n	%
Number of patient	102		100
Gender			
Female		67	66%
Male		35	34%
Age at ON onset			
<10 years		32	31%
≥10 years		70	69%
Eye involvement			
Unilateral		64	63%
Bilateral		38	37%
Associated symptoms			
Pain with ocular movements		50	49%
Headaches		44	43%
Severity of visual loss	64		
Mild (logMAR < 0.3)		15	23%
Intermediate (0.3 ≤ logMAR < 1)		18	28%
Severe (logMAR ≥ 1)		31	48%
Neurologic exam	99		
Normal		77	78%
Sensory-motor deficit, encephalitis		10	10%
Including ADEM		1	1%
Myelitis		6	6%
Preexisting abnormality		6	6%
Color vision	36		
Abnormal		25	81%
Fundoscopy	65		
Disc edema		34	52%
Disc pallor		7	11%
Visual fields	51		
Abnormal		44	86%
VEP	65		
Abnormal		63	97%
OCT	9		
Abnormal		3	33%

* Number of patient is given when not =102.

Table 2. Comparison to the metaanalysis

	Our cohort	Waldman et al.
	(N = 102)	(N = 223)
	n, %	n, %
Age		
Mean, years (SD)	10.6 (2.8)	10.0 (3.7)
Range	3-16	2-17.8
Gender	102	182
Female	65.7%	59.3%
Eye involvement		
Bilateral	37%	49%
Brain MRI	93	93
Lesion present*	46%	43%
Follow-up duration		
Mean, years (SD)	2	6.3
Range	0.1 – 13.2	0.1 – 31
Diagnosis	102	146
Multiple sclerosis	22, 22%	49, 29%
Isolated ON	59, 58%	104, 71%
Others	21, 21%	

SD : Standard Deviation, * Excluding lesions of the visual system

Table 3. Low-risk and high-risk profile for visual recovery after childhood-onset optic neuritis

	High-risk profile	Low-risk profile
Age	≥ 10 years	< 10 years
Visual loss	Intermediate severity (1 < Visual acuity ≤ 5/10 on a decimal scale)	Mild (Visual acuity > 5/10)
Previous or associated symptoms	Abnormal neurological examination, especially sensory or motor deficit	No previous or associated symptom
Fundoscopy	Disc pallor	Disc oedema or other papillitis signs, uveitis
CSF analysis	Oligoclonal banding	Normal or positive viral PCR (infectious ON)
Brain MRI	T2 hypersignal except of the optic nerve	Normal or only optic nerve abnormality
Follow-up	Absence of recovery from 2 to 4 weeks after the symptoms onset	Prompt recovery with or without corticosteroid treatment

CSF : Cerebrospinal Fluid. ON : Optic Neuritis

Fig. 2. Optic neuritis etiologic diagnoses

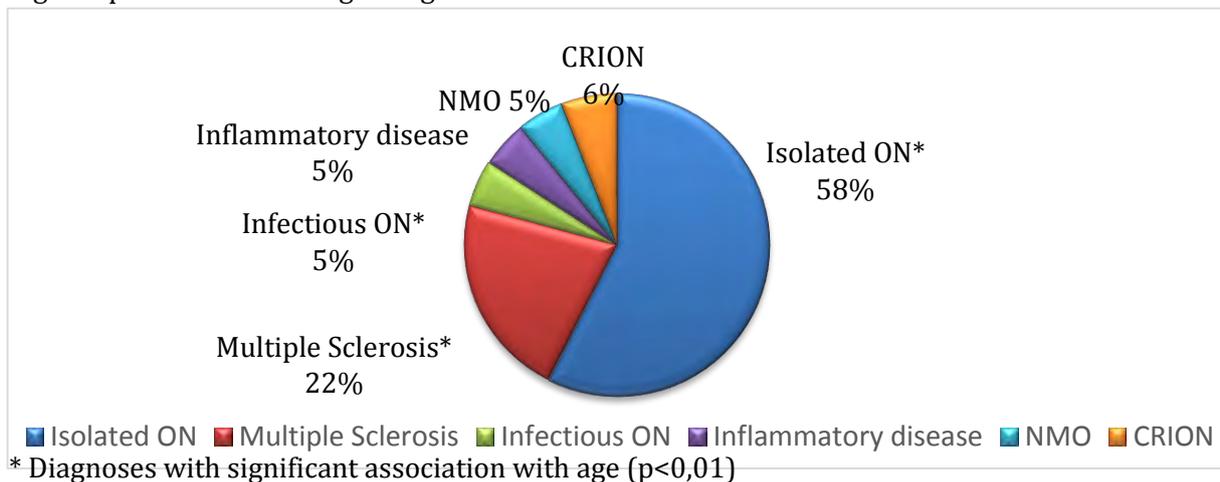


Fig. 3. Kaplan-Meier analysis, visual acuity recovery rate with diagnosis of MS

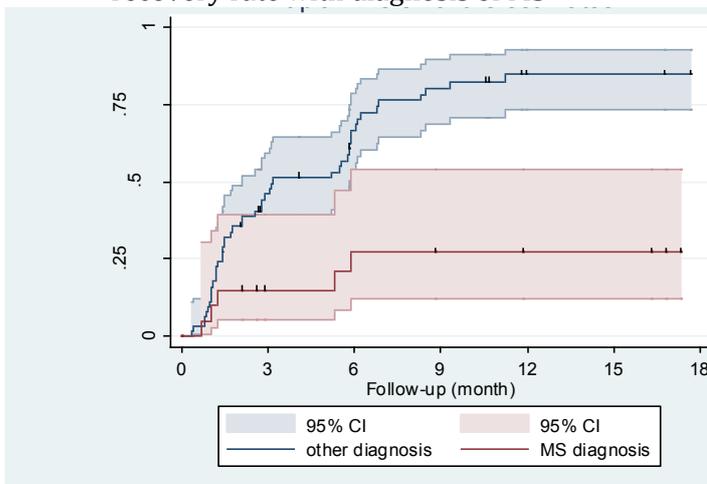
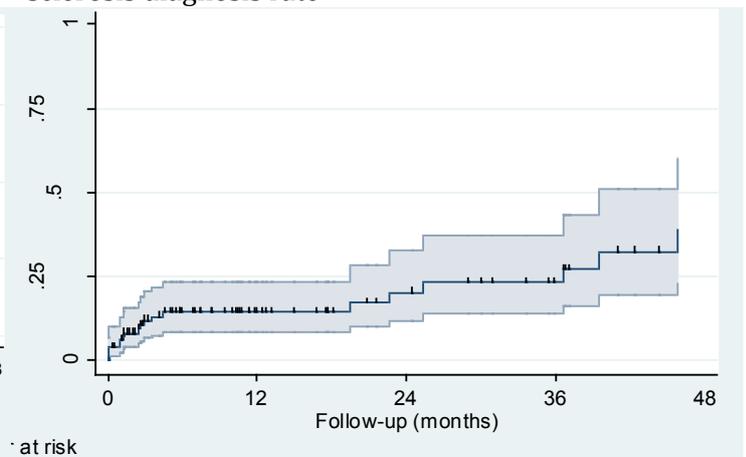


Fig. 4. Kaplan-Meier analysis, multiple sclerosis diagnosis rate



IX. BIBLIOGRAPHIE

1. Volpe, N.J., *Optic neuritis: historical aspects*. J Neuroophthalmol, 2001. **21**(4): p. 302-9.
2. El-Dairi, M.A., F. Ghasia, and M.T. Bhatti, *Pediatric optic neuritis*. Int Ophthalmol Clin, 2012. **52**(3): p. 29-49, xii.
3. Jin, Y.P., et al., *Incidence of optic neuritis in Stockholm, Sweden 1990-1995: I. Age, sex, birth and ethnic-group related patterns*. J Neurol Sci, 1998. **159**(1): p. 107-14.
4. MacDonald, B.K., et al., *The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK*. Brain, 2000. **123 (Pt 4)**: p. 665-76.
5. Rodriguez, M., et al., *Optic neuritis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota*. Neurology, 1995. **45**(2): p. 244-50.
6. Taylor, B.V., et al., *Latitudinal variation in incidence and type of first central nervous system demyelinating events*. Mult Scler, 2010. **16**(4): p. 398-405.
7. Wakakura, M., et al., *[Incidence of acute idiopathic optic neuritis and its therapy in Japan. Optic Neuritis Treatment Trial Multicenter Cooperative Research Group (ONMRG)]*. Nihon Ganka Gakkai Zasshi, 1995. **99**(1): p. 93-7.
8. Storoni, M., et al., *Optic neuritis in an ethnically diverse population: higher risk of atypical cases in patients of African or African-Caribbean heritage*. J Neurol Sci, 2012. **312**(1-2): p. 21-5.
9. Lucas, R.M., et al., *Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination*. Neurology, 2011. **76**(6): p. 540-8.
10. Jin, Y., et al., *Seasonal patterns in optic neuritis and multiple sclerosis: a meta-analysis*. J Neurol Sci, 2000. **181**(1-2): p. 56-64.
11. Lucas, R.M., et al., *Current and past Epstein-Barr virus infection in risk of initial CNS demyelination*. Neurology, 2011. **77**(4): p. 371-9.
12. Mikaeloff, Y., et al., *Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children*. Brain, 2007. **130**(Pt 10): p. 2589-95.
13. Tuwir, I., et al., *The relationship between HLA-DRB1 alleles and optic neuritis in Irish patients and the risk of developing multiple sclerosis*. Br J Ophthalmol, 2007. **91**(10): p. 1288-92.
14. Waldman, A.T., et al., *Pediatric optic neuritis and risk of multiple sclerosis: meta-analysis of observational studies*. J aapos, 2011. **15**(5): p. 441-6.
15. Collinge, J.E. and D.T. Sprunger, *Update in pediatric optic neuritis*. Curr Opin Ophthalmol, 2013. **24**(5): p. 448-52.
16. Roed, H., et al., *Systemic T-cell activation in acute clinically isolated optic neuritis*. J Neuroimmunol, 2005. **162**(1-2): p. 165-72.
17. Loma, I. and R. Heyman, *Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment*. Curr Neuropharmacol, 2011. **9**(3): p. 409-16.
18. Soderstrom, M., et al., *Optic neuritis and multiple sclerosis: anti-MBP and anti-MBP peptide antibody-secreting cells are accumulated in CSF*. Neurology, 1993. **43**(6): p. 1215-22.
19. Barten, L.J., et al., *New approaches in the management of multiple sclerosis*. Drug Des Devel Ther, 2010. **4**: p. 343-66.
20. Vargas-Lowy, D. and T. Chitnis, *Pathogenesis of pediatric multiple sclerosis*. J Child Neurol, 2012. **27**(11): p. 1394-407.
21. *Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up*. Arch Neurol, 2008. **65**(6): p. 727-32.
22. Wilejto, M., et al., *The clinical features, MRI findings, and outcome of optic neuritis in children*. Neurology, 2006. **67**(2): p. 258-62.
23. Lucchinetti, C.F., et al., *Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis*. Neurology, 1997. **49**(5): p. 1413-8.

24. Brazis, P.W., H.R. Stokes, and F.R. Ervin, *Optic neuritis in cat scratch disease*. J Clin Neuroophthalmol, 1986. **6**(3): p. 172-4.
25. Rothermel, H., T.R. Hedges, 3rd, and A.C. Steere, *Optic neuropathy in children with Lyme disease*. Pediatrics, 2001. **108**(2): p. 477-81.
26. Sibony, P., et al., *Reactive Lyme serology in optic neuritis*. J Neuroophthalmol, 2005. **25**(2): p. 71-82.
27. Norazizah, M.A., et al., *Isolated optic neuritis secondary to presumed tuberculosis in an immunocompetent child*. Med J Malaysia, 2012. **67**(1): p. 102-4.
28. Roelandt, V., et al., *[Retrolbulbar optic nevritis and chicken pox: a case report in a child]*. Arch Pediatr, 2005. **12**(3): p. 278-80.
29. Straussberg, R., et al., *Epstein-Barr virus infection associated with encephalitis and optic neuritis*. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 1993. **30**(4): p. 262-3.
30. Cansu, A., et al., *Bilateral isolated acute optic neuritis in a child after acute rubella infection*. Jpn J Ophthalmol, 2005. **49**(5): p. 431-3.
31. Herroelen, L., J. de Keyser, and G. Ebinger, *Central-nervous-system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine*. Lancet, 1991. **338**(8776): p. 1174-5.
32. Stevenson, V.L., et al., *Optic neuritis following measles/rubella vaccination in two 13-year-old children*. Br J Ophthalmol, 1996. **80**(12): p. 1110-1.
33. Yen, M.Y. and J.H. Liu, *Bilateral optic neuritis following bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccination*. J Clin Neuroophthalmol, 1991. **11**(4): p. 246-9.
34. ten Tusscher, M.P., et al., *Bilateral anterior toxic optic neuropathy and the use of infliximab*. BMJ, 2003. **326**(7389): p. 579.
35. Wei, W., et al., *Bilateral optic neuritis in pediatric systemic lupus erythematosus associated with antiphospholipid antibodies and neuromyelitis optica immunoglobulin*. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 2010. **47 Online**: p. e1-4.
36. Frigui, M., et al., *Optic neuropathy as a presenting feature of systemic lupus erythematosus: two case reports and literature review*. Lupus, 2011. **20**(11): p. 1214-8.
37. Palejwala, N.V., H.S. Walia, and S. Yeh, *Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literature*. Autoimmune Dis, 2012. **2012**: p. 290898.
38. Delalande, S., et al., *Neurologic manifestations in primary Sjogren syndrome: a study of 82 patients*. Medicine (Baltimore), 2004. **83**(5): p. 280-91.
39. DeBroff, B.M. and S.P. Donahue, *Bilateral optic neuropathy as the initial manifestation of systemic sarcoidosis*. Am J Ophthalmol, 1993. **116**(1): p. 108-11.
40. Cross, S.A., *Rethinking neuromyelitis optica (Devic disease)*. J Neuroophthalmol, 2007. **27**(1): p. 57-60.
41. Wingerchuk, D.M., et al., *Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica*. Neurology, 2006. **66**(10): p. 1485-9.
42. Ghezzi, A., et al., *Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica*. J Neurol, 2004. **251**(1): p. 47-52.
43. Lennon, V.A., et al., *A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis*. Lancet, 2004. **364**(9451): p. 2106-12.
44. Papais-Alvarenga, R.M., et al., *Clinical course of optic neuritis in patients with relapsing neuromyelitis optica*. Arch Ophthalmol, 2008. **126**(1): p. 12-6.
45. Kidd, D., et al., *Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION)*. Brain, 2003. **126**(Pt 2): p. 276-84.
46. Hayati, A.A., et al., *Optic neuritis in a child with biotinidase deficiency: case report and literature review*. Clin Ophthalmol, 2012. **6**: p. 389-95.
47. Toosy, A.T., D.F. Mason, and D.H. Miller, *Optic neuritis*. Lancet Neurol, 2014. **13**(1): p. 83-99.
48. Rougier, M.B., *[Diagnosing bilateral papilledema]*. J Fr Ophtalmol, 2010. **33**(6): p. 424-9.
49. Khonsari, R.H., et al., *[Optic disc drusen or true papilledema?]*. Rev Neurol (Paris), 2010. **166**(1): p. 32-8.

50. Davis, P.L. and W.M. Jay, *Optic nerve head drusen*. Semin Ophthalmol, 2003. **18**(4): p. 222-42.
51. Hickman, S.J., et al., *Management of acute optic neuritis*. Lancet, 2002. **360**(9349): p. 1953-62.
52. Morales, D.S., et al., *Optic neuritis in children*. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 2000. **37**(5): p. 254-9.
53. Keltner, J.L., et al., *Baseline visual field profile of optic neuritis. The experience of the optic neuritis treatment trial*. Optic Neuritis Study Group. Arch Ophthalmol, 1993. **111**(2): p. 231-4.
54. Biousse, V., et al., *Multiple sclerosis associated with uveitis in two large clinic-based series*. Neurology, 1999. **52**(1): p. 179-81.
55. *The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial*. Optic Neuritis Study Group. Arch Ophthalmol, 1991. **109**(12): p. 1673-8.
56. Lightman, S., et al., *Retinal venous sheathing in optic neuritis. Its significance for the pathogenesis of multiple sclerosis*. Brain, 1987. **110** (Pt 2): p. 405-14.
57. Fraser, C.L., et al., *Multifocal visual evoked potential analysis of inflammatory or demyelinating optic neuritis*. Ophthalmology, 2006. **113**(2): p. 323 e1-323 e2.
58. Naismith, R.T., et al., *Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis*. Neurology, 2009. **73**(1): p. 46-52.
59. Trip, S.A., et al., *Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis*. Ann Neurol, 2005. **58**(3): p. 383-91.
60. Siger, M., et al., *Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy*. J Neurol, 2008. **255**(10): p. 1555-60.
61. Pulicken, M., et al., *Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis*. Neurology, 2007. **69**(22): p. 2085-92.
62. Noval, S., et al., *Optical coherence tomography versus automated perimetry for follow-up of optic neuritis*. Acta Ophthalmol Scand, 2006. **84**(6): p. 790-4.
63. Beck, R.W., et al., *A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group*. N Engl J Med, 1992. **326**(9): p. 581-8.
64. Beck, R.W., P.A. Cleary, and J.C. Backlund, *The course of visual recovery after optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial*. Ophthalmology, 1994. **101**(11): p. 1771-8.
65. Smith, K.J. and W.I. McDonald, *The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 1999. **354**(1390): p. 1649-73.
66. Brusa, A., S.J. Jones, and G.T. Plant, *Long-term remyelination after optic neuritis: A 2-year visual evoked potential and psychophysical serial study*. Brain, 2001. **124**(Pt 3): p. 468-79.
67. *Visual function 15 years after optic neuritis: a final follow-up report from the Optic Neuritis Treatment Trial*. Ophthalmology, 2008. **115**(6): p. 1079-1082.e5.
68. Fang, J.P., R.H. Lin, and S.P. Donahue, *Recovery of visual field function in the optic neuritis treatment trial*. Am J Ophthalmol, 1999. **128**(5): p. 566-72.
69. Cleary, P.A., et al., *Visual symptoms after optic neuritis. Results from the Optic Neuritis Treatment Trial*. J Neuroophthalmol, 1997. **17**(1): p. 18-23; quiz 24-8.
70. Cole, S.R., et al., *The National Eye Institute Visual Function Questionnaire: experience of the ONTT. Optic Neuritis Treatment Trial*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000. **41**(5): p. 1017-21.
71. Perkin, G.D. and F.C. Rose, *Uhthoff's syndrome*. Br J Ophthalmol, 1976. **60**(1): p. 60-3.
72. Pirko, I., et al., *The natural history of recurrent optic neuritis*. Arch Neurol, 2004. **61**(9): p. 1401-5.
73. Mikaeloff, Y., et al., *First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability*. J Pediatr, 2004. **144**(2): p. 246-52.
74. Beck, R.W. and R.L. Gal, *Treatment of acute optic neuritis: a summary of findings from the optic neuritis treatment trial*. Arch Ophthalmol, 2008. **126**(7): p. 994-5.

75. Volpe, N.J., *The optic neuritis treatment trial: a definitive answer and profound impact with unexpected results*. Arch Ophthalmol, 2008. **126**(7): p. 996-9.
76. Reynolds, J., et al., *Chickenpox and steroid cards. Amended card is used in Oxford*. BMJ, 1996. **312**(7046): p. 1608-9.
77. Spalice, A., et al., *Intravenous immunoglobulin and interferon: successful treatment of optic neuritis in pediatric multiple sclerosis*. J Child Neurol, 2004. **19**(8): p. 623-6.
78. Tselis, A., et al., *Treatment of corticosteroid refractory optic neuritis in multiple sclerosis patients with intravenous immunoglobulin*. Eur J Neurol, 2008. **15**(11): p. 1163-7.
79. Roed, H.G., et al., *A double-blind, randomized trial of IV immunoglobulin treatment in acute optic neuritis*. Neurology, 2005. **64**(5): p. 804-10.
80. Noseworthy, J.H., et al., *A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis*. Neurology, 2001. **56**(11): p. 1514-22.
81. Keegan, M., et al., *Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange*. Lancet, 2005. **366**(9485): p. 579-82.
82. Ruprecht, K., et al., *Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients*. Neurology, 2004. **63**(6): p. 1081-3.
83. Roesner, S., et al., *Treatment of steroid-unresponsive optic neuritis with plasma exchange*. Acta Neurol Scand, 2012. **126**(2): p. 103-8.
84. Koziolok, M.J., et al., *Immunoabsorption therapy in patients with multiple sclerosis with steroid-refractory optical neuritis*. J Neuroinflammation, 2012. **9**: p. 80.
85. Klingel, R., A. Heibges, and C. Fassbender, *Neurologic diseases of the central nervous system with pathophysiologically relevant autoantibodies--perspectives for immunoabsorption*. Atheroscler Suppl, 2013. **14**(1): p. 161-5.
86. Kinkel, R.P., et al., *IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event*. Neurology, 2006. **66**(5): p. 678-84.
87. Filippini, G., et al., *Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **6**: p. CD008933.
88. Pohl, D., et al., *Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a*. Neurology, 2005. **64**(5): p. 888-90.
89. Johnston, J. and T.Y. So, *First-line disease-modifying therapies in paediatric multiple sclerosis: a comprehensive overview*. Drugs, 2012. **72**(9): p. 1195-211.
90. Suhs, K.W., et al., *A randomized, double-blind, phase 2 study of erythropoietin in optic neuritis*. Ann Neurol, 2012. **72**(2): p. 199-210.
91. Tsakiri, A., et al., *Simvastatin improves final visual outcome in acute optic neuritis: a randomized study*. Mult Scler, 2012. **18**(1): p. 72-81.
92. Kennedy, C. and S. Carter, *Relation of optic neuritis to multiple sclerosis in children*. Pediatrics, 1961. **28**: p. 377-87.
93. Rizzo, J.F., 3rd and S. Lessell, *Risk of developing multiple sclerosis after uncomplicated optic neuritis: a long-term prospective study*. Neurology, 1988. **38**(2): p. 185-90.
94. Boiko, A., et al., *Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study*. Neurology, 2002. **59**(7): p. 1006-10.
95. Ruggieri, M., et al., *Multiple sclerosis in children under 10 years of age*. Neurol Sci, 2004. **25 Suppl 4**: p. S326-35.
96. Poser, C.M., et al., *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols*. Ann Neurol, 1983. **13**(3): p. 227-31.
97. McDonald, W.I., et al., *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. Ann Neurol, 2001. **50**(1): p. 121-7.
98. Polman, C.H., et al., *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria"*. Ann Neurol, 2005. **58**(6): p. 840-6.
99. Polman, C.H., et al., *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria*. Ann Neurol, 2011. **69**(2): p. 292-302.

100. Barkhof, F., et al., *Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis*. Brain, 1997. **120 (Pt 11)**: p. 2059-69.
101. Krupp, L.B., B. Banwell, and S. Tenenbaum, *Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders*. Neurology, 2007. **68(16 Suppl 2)**: p. S7-12.
102. Dalton, C.M., et al., *Brain lesion location and clinical status 20 years after a diagnosis of clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis*. Mult Scler, 2012. **18(3)**: p. 322-8.
103. Tintore, M., et al., *Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis*. AJNR Am J Neuroradiol, 2000. **21(4)**: p. 702-6.
104. Sedani, S., et al., *Paediatric multiple sclerosis: examining utility of the McDonald 2010 criteria*. Mult Scler, 2012. **18(5)**: p. 679-82.
105. Tantsis, E.M., et al., *Risk of multiple sclerosis after a first demyelinating syndrome in an Australian Paediatric cohort: clinical, radiological features and application of the McDonald 2010 MRI criteria*. Mult Scler, 2013. **19(13)**: p. 1749-59.
106. Sadaka, Y., et al., *2010 McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis*. Ann Neurol, 2012. **72(2)**: p. 211-23.
107. Kornek, B., et al., *Evaluation of the 2010 McDonald multiple sclerosis criteria in children with a clinically isolated syndrome*. Mult Scler, 2012. **18(12)**: p. 1768-74.
108. Verhey, L.H., et al., *MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study*. Lancet Neurol, 2011. **10(12)**: p. 1065-73.
109. Callen, D.J., et al., *MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis*. Neurology, 2009. **72(11)**: p. 961-7.
110. Mikaeloff, Y., et al., *MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood*. Brain, 2004. **127(Pt 9)**: p. 1942-7.
111. Krupp, L.B., et al., *International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions*. Mult Scler, 2013. **19(10)**: p. 1261-7.
112. Renoux, C., et al., *Natural history of multiple sclerosis with childhood onset*. N Engl J Med, 2007. **356(25)**: p. 2603-13.
113. Amato, M.P., et al., *Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up*. Neurology, 2010. **75(13)**: p. 1134-40.
114. Chitnis, T., et al., *Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis*. Mult Scler, 2012. **18(1)**: p. 116-27.
115. Tenenbaum, S.N., et al., *Subcutaneous interferon Beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study*. J Child Neurol, 2013. **28(7)**: p. 849-56.
116. Ghezzi, A., et al., *Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience*. Neurol Sci, 2009. **30(3)**: p. 193-9.
117. Kupersmith, M.J., et al., *Visual function at baseline and 1 month in acute optic neuritis: predictors of visual outcome*. Neurology, 2007. **69(6)**: p. 508-14.
118. Brady, K.M., et al., *Optic neuritis in children: clinical features and visual outcome*. J aapos, 1999. **3(2)**: p. 98-103.
119. Deschamps, R., et al., *[Acute optic neuritis: clinical and MRI prognostic factors. Study of fifty patients]*. Rev Neurol (Paris), 2002. **158(4)**: p. 446-52.
120. Waldman, A.T., et al., *Parent and medical professional willingness to enroll children in a hypothetical pediatric optic neuritis treatment trial*. Front Neurol, 2011. **2**: p. 75.
121. Kriss, A., et al., *Recovery after optic neuritis in childhood*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1988. **51(10)**: p. 1253-8.
122. Jo, D.H., et al., *The clinical characteristics of optic neuritis in Korean children*. Korean J Ophthalmol, 2011. **25(2)**: p. 116-20.

123. Plant, G.T., N.A. Sibtain, and D. Thomas, *Hyperacute corticosteroid treatment of optic neuritis at the onset of pain may prevent visual loss: a case series*. *Mult Scler Int*, 2011. **2011**: p. 815068.
124. Nakamura, M., et al., *Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010. **248**(12): p. 1777-85.
125. Absoud, M., et al., *Childhood optic neuritis clinical features and outcome*. *Arch Dis Child*, 2011. **96**(9): p. 860-2.
126. Bonhomme, G.R., et al., *Pediatric optic neuritis: brain MRI abnormalities and risk of multiple sclerosis*. *Neurology*, 2009. **72**(10): p. 881-5.
127. Fisniku, L.K., et al., *Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis*. *Brain*, 2008. **131**(Pt 3): p. 808-17.
128. Heussinger, N., et al., *Predicting multiple sclerosis following isolated optic neuritis in children*. *Eur J Neurol*, 2013. **20**(9): p. 1292-6.
129. Alper, G. and L. Wang, *Demyelinating optic neuritis in children*. *J Child Neurol*, 2009. **24**(1): p. 45-8.
130. Lana-Peixoto, M.A. and G.C. Andrade, *The clinical profile of childhood optic neuritis*. *Arq Neuropsiquiatr*, 2001. **59**(2-b): p. 311-7.
131. Cakmakli, G., et al., *Childhood optic neuritis: the pediatric neurologist's perspective*. *Eur J Paediatr Neurol*, 2009. **13**(5): p. 452-7.
132. Hwang, J.S., et al., *Clinical characteristics of multiple sclerosis and associated optic neuritis in Korean children*. *J AAPOS*, 2007. **11**(6): p. 559-63.
133. Dale, R.C., et al., *Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children*. *Brain*, 2000. **123 Pt 12**: p. 2407-22.
134. de Leersnyder, H., et al., *[Optic neuritis in children. Clinical aspects and evolution in 14 patients (author's transl)]*. *Arch Fr Pediatr*, 1981. **38**(8): p. 563-8.
135. Ratchford, J.N., et al., *Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies*. *Neurology*, 2009. **73**(4): p. 302-8.
136. Chabas, D., et al., *Younger children with MS have a distinct CSF inflammatory profile at disease onset*. *Neurology*, 2010. **74**(5): p. 399-405.
137. Meyer, P., et al., *Partial acute transverse myelitis is a predictor of multiple sclerosis in children*. *Mult Scler*, 2014.
138. Gal, R.L., S.S. Vedula, and R. Beck, *Corticosteroids for treating optic neuritis*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **4**: p. Cd001430.
139. Goodwin, J., *Autoimmune optic neuropathy*. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2006. **6**(5): p. 396-402.
140. Pawate, S., H. Moses, and S. Sriram, *Presentations and outcomes of neurosarcoidosis: a study of 54 cases*. *QJM*, 2009. **102**(7): p. 449-60.
141. Galindo-Rodriguez, G., et al., *Cyclophosphamide pulse therapy in optic neuritis due to systemic lupus erythematosus: an open trial*. *Am J Med*, 1999. **106**(1): p. 65-9.
142. Bonnan, M. and P. Cabre, *Plasma exchange in severe attacks of neuromyelitis optica*. *Mult Scler Int*, 2012. **2012**: p. 787630.
143. Greenberg, B.M., et al., *Rituximab dosing and monitoring strategies in neuromyelitis optica patients: creating strategies for therapeutic success*. *Mult Scler*, 2012. **18**(7): p. 1022-6.
144. Suhs, K.W., et al., *Retinal nerve fibre layer thinning in patients with clinically isolated optic neuritis and early treatment with interferon-beta*. *PLoS One*, 2012. **7**(12): p. e51645.
145. Nielsen, K., et al., *Magnetic resonance imaging at 3.0 tesla detects more lesions in acute optic neuritis than at 1.5 tesla*. *Invest Radiol*, 2006. **41**(2): p. 76-82.
146. Mikaeloff, Y., et al., *School performance in a cohort of children with CNS inflammatory demyelination*. *Eur J Paediatr Neurol*, 2010. **14**(5): p. 418-24.

NEVRITES OPTIQUES DE L'ENFANT : FACTEURS PRONOSTIQUES D'UNE EVOLUTION PEJORATIVE

RESUME

Peu de données pédiatriques existent sur les neuropathies optiques inflammatoires (NOI), affection rare chez l'enfant mais pouvant être source de séquelles ophtalmologiques.

Nous rapportons une étude multicentrique rétrospective dont l'objectif principal était de déterminer les facteurs pronostiques de mauvaise évolution des NOI, sur le plan ophtalmologique (séquelles visuelles), ou neurologique (diagnostic de sclérose en plaques).

102 enfants atteints de NOI entre 1990 et 2012, ont été suivis en moyenne pendant 24 ± 31 mois. 66% étaient des filles, l'âge médian était de 11ans (3-16). Les étiologies principales étaient les NOI isolées (58%) et la sclérose en plaques (SEP) (22%). On retrouvait 27% de guérison à 1 an en cas de SEP contre 90% pour une NOI isolée ($p < 0,01$). Avoir plus de 10 ans était fortement associé à une évolution vers la SEP (30% vs 3%, $p < 0,01$).

Notre cohorte est la plus importante des NOI de l'enfant à ce jour. Etiologie et âge semblent être les facteurs pronostiques les plus significatifs. Une étude prospective nationale est nécessaire pour harmoniser les prises en charge diagnostique, thérapeutique et le suivi de ces enfants.

CHILDREN OPTIC NEURITIS: PROGNOSTIC FACTORS FOR VISUAL RECOVERY AND MULTIPLE SCLEROSIS DIAGNOSIS

ABSTRACT :

Optic neuritis is a rare condition in children, which can lead to poor visual recovery. Some children are also at risk of multiple sclerosis. Identifying these children could help the physician to intensify treatments in a high-risk children population. We report a multicentric retrospective study, aiming to determine the prognostic factors of poor visual recovery in pediatric optic neuritis.

102 children aged 3 to 16 years old, with a first acute episode of optic neuritis between 1990 and 2012 were followed during 24 months (+/-31). Mean age was 11 years old, 66% were girls. Most optic neuritis were isolated (58%), 22% of children developed multiple sclerosis. Complete visual recovery rate was 57% at 6 months and 71% at 1 and 2 years for all children, but only 27% in children with MS ($p < 0.01$). Age, optic disc pallor at funduscopy, absence of corticosteroid oral relay after intravenous infusions and multiple sclerosis evolution were the principal risk factors for poor visual recovery. Age > 10 years, abnormal brain MRI at onset, oligoclonal banding on cerebral spinal fluid analysis are the principal risk factors for multiple sclerosis evolution.

We report here a large children-onset optic neuritis cohort. Heterogeneity of practices highlights the need of consensus in diagnosis and treatment, and the lack of a prospective interventional treatment study.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée Clinique

MOTS-CLES : Névrites optiques, enfant, sclérose en plaques, facteurs pronostiques

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier - Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
35 Allées Jules Guesde BP 7202-31073 Toulouse Cedex 7

Directeur de thèse : Mr Le Docteur Emmanuel CHEURET