

# SCLEROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie génétique associant des manifestations neurologiques et extra neurologiques (phacomatose) marquée par le développement de tumeurs bénignes qui peuvent toucher différents organes, la peau, le cerveau, les reins ainsi que les yeux, le cœur, les dents et les poumons. Cette maladie se caractérise par la grande diversité de ses manifestations avec atteinte variable d'une personne à l'autre et également en fonction de l'âge.

Son incidence est de 1/6000 à 1/7000 naissances. La transmission est autosomique dominante à pénétrance élevée mais à expressivité variable. Environ 60% des cas sont sporadiques. La STB est liée aux gènes TSC1 et TSC2 codant deux protéines, Hamartine et Tubérine. Ces 2 gènes forment un complexe qui inhibe la voie m-Tor, une voie impliquée dans la division cellulaire et dans l'angiogénèse.

## I- Critères diagnostiques

Proposés par Gomez, ces critères ont été revus lors de la conférence internationale de consensus sur la STB qui s'est tenue à Washington en juin 2012 (Northrup et al., 2013).

Le diagnostic de STB est connu comme:

- 1- **Définitif** si présence de 2 critères majeurs OU 1 critère majeur ET 2 critères mineurs
- 2- **Possible** si 1 critère majeur OU deux critères mineurs

*Le terme probable a été enlevé de la classification pour éviter des questionnements inutiles du médecin ainsi que des patients et de leurs familles.*

## Les critères de diagnostic cliniques actuellement retenus (Washington, 2012):

Critères majeurs	Critères mineur
<b>Cutanés</b> 3 ou plus Angiofibromes faciaux ou plaques fibreuses sur le front	Lésions en confetti
2 ou plus Fibromes unguéaux et périunguéraux (tumeur de Koenen)	
3 ou plus taches achromiques de plus de 5 mm de diamètre	
Plaques peau de chagrin	X
<b>Oculaires :</b> Multiples hamartomes rétiens	Tache rétinienne achromique (30% des patients)
<b>Cérébraux :</b> Dysplasie corticale (regroupe les tubers et les anomalies de la substance blanche)	
Nodules sous-épendymaires	2 ou plus fibromes gingivaux
Astrocytomes à cellules géantes sous-épendymaires	3 ou plus trous dans l'émail dentaire
<b>Cardiaques :</b> Rhabdomyome cardiaque (quel que soit le nombre)	

## **Pulmonaires**

### **Lymphangioliéiomyomatose pulmonaire**

#### **Rénaux :**

2 angiomyolipomes ou plus

Kystes rénaux multiples

Hamartome non rénal

#### **Autres organes :**

2 angiomyolipomes ou plus

## **II-Présentation clinique :**

La STB est une pathologie à expression variable qui peut toucher un ou plusieurs systèmes précités avec une sévérité variable d'un sujet à l'autre même dans la même famille (variabilité intra et interfamiliale). Toutefois cette atteinte est aussi fonction de l'âge du patient voire du sexe.

### **1- Atteinte cardiaque :**

L'atteinte cardiaque est anténatale, est souvent diagnostiquée grâce à la surveillance échographique anténatale. Elle est généralement asymptomatique et auto résolutive. Dans de rares cas, elle peut causer des troubles du rythme cardiaque et plus rarement des signes d'insuffisance cardiaque. Un avis spécialisé est nécessaire et le suivi (échographie cardiaque) s'arrête souvent dans les premières années de vie.

### **2- Atteinte neurologique :**

Elle est en cause des morbidités majeures de la STB et de la mortalité dans l'enfance. Elle comporte les épilepsies, la déficience intellectuelle, les troubles du comportement et les pathologies psychiatriques. Les atteintes cérébrales visibles à l'imagerie cérébrale comportent surtout les dysplasies corticales incluant les tubers, les nodules sous épendymaires et les astrocytomes à cellules géantes (SEGA).

- a. **Les crises épileptiques** sont fréquentes et se rencontrent chez 60 à 80 % des personnes atteintes. Elles peuvent survenir très tôt dans la vie, chez le nourrisson, où elles se manifestent souvent par des spasmes infantiles et/ou des crises focales. Les crises peuvent aussi commencer plus tard dans la vie, y compris chez l'adulte avec souvent des tableaux de crises focales. Le lien avec les tubers est important, mais la présence de tuber n'est pas synonyme d'épilepsie.
- b. **Troubles des apprentissages et déficit intellectuel** : Les chiffres ne sont pas épidémiologiques car souvent rapportés dans des cohortes rétrospectives biaisées aussi par le recrutement des centres de neuropédiatrie. Les difficultés d'apprentissage touchent environ 40% des enfants. Le déficit intellectuel n'est pas constant mais il peut être sévère chez un tiers des patients, surtout chez les patients ayant présenté une épilepsie précoce, en particulier des spasmes infantiles. Toutefois, tous les enfants ayant présenté un syndrome de West n'ont pas forcément de déficience intellectuelle.

- c. Des troubles psychopathologiques sont parfois associés, exagérés aussi par l'épilepsie précoce et probablement par les traitements : hyperactivité avec déficit de l'attention dans 30 à 60% des cas, une anxiété dans 15 à 40% des cas, et une dépression dans 15 à 20%.
- d. Un Trouble du Spectre Autistique est retrouvé dans 17 à 60% des cas, caractérisé par des troubles des interactions sociales, des troubles de la communication verbale et non verbale, des intérêts restreints et des stéréotypies, s'accompagnant parfois d'une intolérance aux changements et à une hypersensibilité sensorielle. Ce trouble aussi est majoré par l'épilepsie précoce surtout de type spasmes infantiles.
- e. SEN et SEGA ou astrocytomes à cellules géantes : Les nodules sous épendymaires (SEN) et les SEGA (astrocytomes à cellules géantes) sont des tumeurs cérébrales bénignes situés sur les bords des ventricules cérébraux. Les nodules, en particulier ceux situés autour du trou de Monro, peuvent grossir sous forme d'astrocytomes à cellules géantes, bloquer la circulation du LCR et engendrer une hypertension intra-crânienne et causer des lésions irréversibles voire le décès.

### 3- Atteinte cutanée :

Elle est fréquente et même si elle ne met pas en jeu la vie du patient et son pronostic, elle peut être inesthétique et être source de stigmatisation pour les patients.

a. Les angiofibromes ou adénomes de Pringle sont présents chez 85 % des personnes atteintes. Ils apparaissent surtout après l'âge de deux ans. Ce sont de petits boutons arrondis, de couleur rouge brunâtre, situés sur le visage (aspect d'acné sévère). L'exposition solaire favorise leur apparition et leur accentuation. Elles peuvent subir une nette accentuation au moment de l'adolescence.

b. La plaque fibreuse du front est une lésion caractéristique, présente chez 25 % des personnes atteintes. Elle peut apparaître tôt dans la vie. C'est une lésion surélevée, rouge.

c. Les taches achromiques ou hypomélaniques sont très fréquentes et retrouvées chez 80 % des personnes atteintes. Elles apparaissent souvent précocement, dès la première année de vie. Ce sont des taches de la peau de couleur blanche, de taille variable. Cependant, elles ne sont pas spécifiques et peuvent se voir chez des personnes n'ayant pas de STB. Par ailleurs, elles peuvent être difficiles à voir en lumière normale et nécessiter, pour être mises en évidence, un éclairage particulier en lumière de Wood (lumière ultra-violette). Cet examen doit être réalisé dans une pièce noire. La tache reflète alors la lumière.

d. Les plaques « peau de chagrin » sont présentes chez 20 à 40 % des personnes. Elles peuvent être présentes à la naissance mais surviennent souvent plus tard. Il s'agit d'une région de peau un peu épaissie et décolorée, située souvent dans le bas du dos.

e. Les fibro-kératomes unguéaux ou tumeurs de Koenen se voient chez 50 % des personnes. Ils apparaissent assez tardivement et sont donc rarement présents chez l'enfant. Ce sont des petites excroissances de chair, de la taille d'un grain de blé,

apparaissant à la jonction de la peau et des ongles des pieds ou des mains. Ces fibromes peuvent grossir et devenir gênants car ils peuvent s'accrocher et saigner.

f. Les *molluscum pendulum* sont des tuméfactions cutanées bénignes, se présentant sous la forme de petites excroissances de « chair ». On les trouve chez 30 % des personnes atteintes. Non spécifiques de la STB, ils se distinguent chez les patients STB toutefois de par leur grand nombre et leur localisation à l'arrière du cou et des épaules.

#### **4- Atteinte rénale**

Cette atteinte est assez fréquente, surtout après l'âge de 10 ans et chez l'adulte où elle devient la première cause de morbidité et surtout de mortalité. Elle consiste en la présence de tumeurs rénales bénignes, les angiomyolipomes. Ces tumeurs ne donnent le plus souvent aucune manifestation et sont alors découvertes à l'occasion d'un examen systématique. Mais elles peuvent être à l'origine de douleurs abdominales ou d'hémorragie. L'atteinte des reins peut évoluer vers une insuffisance rénale. De plus, le risque d'apparition de tumeurs malignes du rein (sarcomes) et de reins polykystiques est augmenté dans cette maladie.

#### **5- Atteinte de l'œil**

Elle consiste en des tumeurs bénignes de la rétine ou phacomes rétiniens, présents chez environ la moitié des personnes ayant une STB. Ces lésions n'entraînent le plus souvent aucune gêne visuelle. Elles sont visibles au fond d'œil et peuvent saigner rarement.

#### **6- Atteinte pulmonaire**

Cette atteinte touche presque exclusivement la femme adulte et consiste en la présence dans les poumons de multiples kystes donnant une lymphangioléiomyomatose ou LAM. Cette atteinte peut entraîner un mauvais fonctionnement respiratoire avec essoufflement ou, en cas de rupture dans la plèvre un pneumothorax ou une hémoptysie. L'évolution des kystes pulmonaires peut entraîner dans certains cas une insuffisance respiratoire chronique éventuellement sévère. Le scanner du poumon permet de faire le diagnostic de cette atteinte pulmonaire, y compris chez les personnes qui n'ont pas de symptômes.

#### **7- Atteinte dentaire :**

Des tuméfactions au niveau des gencives sont possibles et elles peuvent être source de saignement. De plus, de très fines dépressions dans l'émail dentaire peuvent se produire, sans risque accru rapporté de caries.

#### **8- Autres atteintes**

D'autres organes peuvent être touchés comme le tube digestif, les os... Ces atteintes sont rares et apparaissent chez l'adolescent et l'adulte.

### **III- Démarche diagnostique et suivi:**

Elle comprend deux volets :

**1- Confirmer le diagnostic s'il est suspecté :** Devant la découverte d'un critère majeur ou mineur de STB, il faut compléter le bilan afin de confirmer le diagnostic dans un premier temps. Par ailleurs, la découverte de la mutation d'une des 2 gènes, TSC1 ou TSC2, confirme à elle seule le diagnostic et doit être recherchée chez tout patient avec un diagnostic possible ou confirmé de STB selon les critères cliniques.

#### **2- Evaluer et suivre les atteintes des différents organes en cas de STB confirmée**

##### **a. Sur le plan cardiaque :**

- - En cas de diagnostic anténatal, échographies cardiaques et ECG à faire à la naissance et proposer un suivi par le spécialiste selon la lésion et ses répercussions
- pour les enfants de moins de 3 ans : échographie cardiaque et ECG
- pour les enfants de plus de 3 ans : l'échographie n'est pas indispensable, l'ECG est recommandé pour détecter d'éventuels troubles du rythme

##### **b. Sur le plan neurologique :**

- Examen clinique neurologique et suivi de l'épilepsie : Le suivi de l'épilepsie avec l'évaluation régulière des crises est à l'aide d'EEG vidéo de longue durée au besoin est nécessaire comme il est de règle chez les patients avec épilepsie afin d'apporter la meilleure prise en charge. Pour le cas particulier du diagnostic ante- natal ou de diagnostic précoce dans les premiers mois de vie et vu le risque élevé de spasmes et/ou de crises focales, il est important de réaliser une éducation parentale pour leur permettre de reconnaître les crises, de réaliser un suivi EEG de surveillance pour identifier les crises subtiles et infracliniques et initier le traitement.

- Evaluation du développement cognitif et des troubles du comportement. Un bilan neuropsychologique initial au diagnostic est préconisé puis aux âges de transition (3 ans, 6 ans, 10 ans, 14 ans, 18-20 ans). Un bilan standard a été élaboré (TAND : TSC Associated Neuropsychiatric Disorders) pour évaluer en l'absence de bilan neuropsychologiques plus spécifiques les troubles du comportement, le décalage psychomoteur, les traits autistiques, l'agitation et les difficultés scolaires. Ces bilans ont pour but de déterminer la nécessité de rééducation spécifique et de mettre en place les aides nécessaires. Le niveau du handicap doit être ainsi déterminé et déclaré.

- a.- Examen neuroradiologique : L'imagerie cérébrale (IRM) est obligatoire quel que soit l'âge de diagnostic. Elle peut être remplacée si besoin par un scanner. Le but étant de rechercher les lésions cérébrales et de suivre leur évolution en particulier les SEGA. La surveillance doit se faire en particulier jusqu'à la 2<sup>ème</sup> décennie (apparaissent et augmentent de volume en particulier chez l'enfant et l'adolescent) afin de proposer un traitement précoce avant l'apparition des signes d'HTIC. Ce suivi est préconisé de façon régulière tous les 2 à 3 ans et jusqu'à l'âge de 25 ans. Le spécialiste et en fonction des résultats des IRM et des signes cliniques peut augmenter ou diminuer la fréquence de ce suivi.

##### **c. Sur le plan rénal :**

- Evaluation de la fonction rénale : prise de la TA, calcul du taux de filtration glomérulaire de façon régulière dès les premières consultations.

- Echographie rénale afin de dépister et de suivre les angiomyolipomes. Ce suivi est régulier et doit être fait tous les 2-3 ans dès l'âge de diagnostic. L'apparition d'angiomyolipome nécessite l'avis spécialisé en néphrologie ou urologie afin de décider du traitement à préconiser.

**d. Sur le plan pulmonaire :**

- Faire un CT Scanner de haute résolution dans le cadre de ce dépistage chez toutes les femmes adultes porteuses de STB, et chez toute personne atteinte de STB se plaignant d'essoufflement.
- Evaluation de la fonction pulmonaire avec un test de marche et des EFR chez la femme de plus de 18 ans même asymptomatique ou en cas d'apparition de signes pulmonaires.

**e. Sur le plan dermatologique :**

- Faire un examen dermatologique détaillé avec la lampe de Wood.
- suivre les lésions cutanées dans un milieu spécialisé afin de proposer le cas échéant les traitements.

**f. Sur le plan ophtalmologique :**

- examen ophtalmologique complet avec FO au diagnostic. S'il n'y a pas de lésion vues sur la première évaluation, le suivi n'est pas nécessaire, l'examen sera refait si signe clinique.
- Nécessité d'un suivi du champ visuel en cas de traitement par Vigabatrin

**g. Sur le plan dentaire :**

- Suivi selon recommandation de la population générale pour les contrôles réguliers et l'hygiène dentaire.

**Tableau récapitulatif des examens préconisés lors du suivi :**

<b>Imagerie cérébrale IRM et si pas possible, scanner</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-IRM au diagnostic et quelque soit l'âge</li> <li>-IRM tous les 1 à 3 ans chez les patients asymptomatiques de moins de 25 ans.</li> </ul> <p><b>Le rythme de la surveillance</b> dépend de l'emplacement des SEN, de la dynamique de l'évolutivité des SEGA et de l'état du patient (patient avec autisme et/ou retard mental non des signes précoces d'HTIC tel les céphalées. Ce suivi doit être fait avec l'équipe de neurochirurgie.</p> <p>Par exemple,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si nodule proche des trous de Monroe et &gt; 12mm ou augmentant de volume : rapprocher la surveillance à 1 fois par an surtout chez les patients avec autisme et RM.</li> </ul>
<b>Imagerie rénale (échographie et si possible IRM)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Echographie au diagnostic et quelque soit l'âge</li> <li>- Surveillance échographique (ou IRM si possible) tous les 1 à 3 ans dès l'âge de 7-8 ans ou dès la première échographie qui montre un angiomyolipome.</li> <li>- Surveillance annuelle de la fonction rénale et prise de la TA</li> </ul>
<b>Echographie cardiaque</b>	- A faire au diagnostic avec un ECG

- Répéter en cas de découverte de rhabdomyome et jusqu'à sa disparition totale  
les 6 mois à 1 an et selon l'avis du cardiologue

**Scanner thoracique**

- CT Scanner à 18 ans ou dès l'apparition de signes cliniques – Tous  
les 5 à 10 ans chez les patientes asymptomatiques  
- En cas de lésions kystiques : suivi selon avis spécialisé