

Mémoire de Maîtrise en médecine N2457

Sclérose tubéreuse de Bourneville, recensement cantonal

Etudiante

Olivia Nicod

Tuteur

Dr. Christian Wider
Service de neurologie, CHUV

Expert

Prof. Olivier Bonny
Service de néphrologie, CHUV

Lausanne, août 2015

Abstract, LAUSANNE, 2015

Titre : Tuberous sclerosis complex : cantonal census

Contexte : La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie génétique dont la majorité des cas est dûe à des mutations de novo. Son incidence est approximativement de 1/6'000 nouveau-nés. Elle est causée par des mutations inactivant un des gènes suppresseurs de tumeur : *TSC1* ou *TSC2*. Cette anomalie génétique provoque la croissance de multiples tumeurs bénignes. Les organes les plus souvent atteints sont le cerveau, les reins, les poumons et la peau. Les patients souffrent fréquemment de retard mental, d'épilepsie, de troubles du spectre autistique ainsi que d'autres dysfonctions d'organes.

Objectifs : Recenser les patients souffrant de sclérose tubéreuse de Bourneville dans le canton Vaud et réaliser une base de données en fonction des génotypes et phénotypes de ces patients.

Méthodes : Nous avons tout d'abord extrait les dossiers des patients atteints de STB ayant été traités au CHUV. Afin d'identifier certains patients n'étant pas traités au CHUV, nous avons contacté les médecins référents de certaines institutions vaudoises. Nous avons ensuite réalisé une base de données contenant les principales caractéristiques de ces malades. Les critères d'inclusion ont été tous les patients atteints de STB selon les nouveaux critères diagnostiques de 2012.

Résultats : Nous avons créé une base de données Access contenant les informations principales des malades atteints de STB dans le canton de Vaud. Nous avons identifié 52 patients dans le canton, leurs phénotypes sont divers et leur prévalence correspond majoritairement aux données trouvées dans la littérature. Les manifestations pulmonaires, rénales ainsi que les troubles autistiques sont sous-diagnostiqués dans notre cohorte de patients.

Conclusion : Ce travail permet une meilleure caractérisation des patients atteints de STB dans le canton de Vaud. Il pourrait s'agir d'une première étape sur la route d'un registre cantonal, voire national de STB qui permettra aussi de mieux identifier les malades pouvant bénéficier de nouveaux traitements avec des inhibiteurs de la cascade mTOR.

Mots-clés : *TSC*- Bourneville- mTORi- hamartomes

Table des matières

- **Introduction**
 - a. **Historique**
 - b. **Critères diagnostiques**
 - c. **Traitements et avancées**
- **Objectifs**
- **Méthode**
- **Résultats**
- **Discussion**
- **Remerciements**
- **Bibliographie**

Introduction

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie multi-systémique dont les mécanismes physiopathologiques ne sont que partiellement compris. C'est le neurologue français Désirée-Magloire Bourneville qui, en 1880, la décrit le premier (1). C'est en l'honneur de ce médecin que l'on nomme cette maladie « sclérose tubéreuse de Bourneville ».

La STB est une maladie génétique. Deux tiers des cas sont dus à des mutations de novo (2) mais elle peut également être transmise héréditairement selon un mode autosomal dominant. Sa prévalence est de 1/6'000 nouveau-nés (3). On estime qu'un million de personnes sont atteintes de STB à travers le monde (3).

Respectivement en 1987 et 1992 ont été découverts les deux gènes impliqués dans la STB : *TSC1* et *TSC2* (1). Une mutation sur un des deux gènes modifie la fonction d'une protéine : hamartine ou tubérine. Chez un individu sain, ces deux protéines forment un dimère. Elles régulent ainsi, par l'intermédiaire du complexe mTOR, la croissance et la prolifération cellulaire. Dans la STB, l'une de ces protéines n'est plus capable d'assurer sa fonction. La cascade mTOR est constitutivement activée, ce qui résulte en la formation de tumeurs bénignes, aussi appelées hamartomes, dans de nombreux organes (4).

Les diverses localisations des mutations sur les gènes *TSC1* ou *TSC2* sont associées à différents phénotypes. Par exemple, les mutations touchant *TSC2* sont plus fréquentes (70-80%) et causent généralement des manifestations plus sévères. La sévérité de la maladie dépend également du taux d'expression du gène *TSC* muté par rapport au gène *TSC* normal (3). On observe généralement une forme partielle de la maladie ; il est rare que tous les phénotypes possibles de la maladie s'expriment chez un patient donné (5).

La STB est une maladie dont la morbidité est importante et pour laquelle il n'existait, jusqu'à récemment, que des traitements symptomatiques. Les antiépileptiques ou les traitements chirurgicaux diminuent certaines manifestations de la STB mais n'agissent pas directement sur les processus physiopathologiques impliqués.

Grâce aux avancées de la recherche, nous comprenons mieux les mécanismes impliqués dans la maladie, ce qui permet d'y chercher un remède : une thérapie causale. L'Évérolimus, une molécule anti-cancéreuse, est le premier traitement médicamenteux approuvé pour certaines manifestations cérébrales et rénales qui cible directement le mécanisme pathogénique de la maladie (3).

Afin que les patients puissent bénéficier de ce nouveau type de traitement, il est important d'effectuer une évaluation de la situation actuelle. Combien de personnes sont touchées, à quel degré de sévérité et avec quel type de prise en charge ? C'est pourquoi nous avons décidé de créer une base de données recensant les patients atteints de STB dans le canton de Vaud. Ce travail a comme objectif l'amélioration de la prise en charge des patients atteints de STB dans le canton, grâce à l'identification des patients pour lesquels un nouveau traitement serait indiqué. De plus, l'établissement d'une base de données vaudoise est une première étape facilitant ensuite la création d'un registre régional et son intégration à une structure nationale.

Historique : découvertes et avancées majeures

En raison de sa grande variété phénotypique, la STB a longtemps été considérée comme de multiples entités séparées et non comme un tout (6). La première évocation de l'un de ces symptômes remonte à 1835, lorsque le dermatologue parisien Rayer dessine dans « L'atlas des maladies cutanées » un patient atteint d'angiofibromes faciaux, appelés à l'époque « végétations angiofibromateuses » (7). En 1862, le pathologue allemand von Recklinghausen effectue une description plus complète de multiples tumeurs cardiaques accompagnées d'anomalies cérébrales chez un nourrisson mort peu après sa naissance (7). C'est néanmoins le neurologue français Bourneville, en 1880, qui caractérise plus précisément la maladie, employant les termes de « sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales » (7) et considérant ces lésions comme source probable de crises d'épilepsie. La STB est donc classée comme un sous-type d'épilepsie (6). Une année plus tard, il ajoute les tumeurs rénales aux manifestations possibles de la maladie (6).

En 1908, le neurologue allemand Vogt regroupe trois symptômes : l'épilepsie, le retard mental ainsi que les angiofibromes faciaux. Les tumeurs rénales et cardiaques sont considérées comme des complications de la STB (8).

C'est en 1913 que le médecin Berg évoque une maladie génétique en parlant de son mode de transmission héréditaire. En 1920, la STB est classée dans le groupe des phacomatoses avec la neurofibromatose ainsi que la maladie de von Hippel-Lindau (6).

La deuxième moitié du vingtième siècle est riche en avancées techniques dans le domaine médical. L'imagerie médicale se développe, elle permet d'observer les organes internes du vivant des patients. La génétique moléculaire permet l'identification et le séquençage des gènes clés de la STB, permettant ainsi l'établissement d'un test diagnostique. Finalement, les progrès dans le domaine de l'immunologie permettent la réalisation de transplantations d'organes, notamment de reins et de poumons pour les patients atteints de STB (6). C'est grâce à ces avancées technologiques que le docteur Gomez décrit en 1979 la STB telle qu'elle est connue de nos jours (8).

Un tournant important dans l'histoire de cette maladie, et plus particulièrement de son traitement, se produit en 2006 avec la publication de nombreux articles relatant le succès du traitement d'astrocytomes dans la STB avec des inhibiteurs de la voie mTOR (9).

Les récentes découvertes concernant le mécanisme d'action de la STB permettent actuellement la recherche d'un traitement causal et non plus uniquement symptomatique (1).

Critères diagnostiques (1998 et 2012)

Les premiers critères diagnostiques de la STB sont établis en 1992. Dès lors, ils ne cessent d'évoluer. Une première révision a lieu en 1998, prenant en compte de nouvelles constatations cliniques. L'existence de signes pathognomoniques de la STB est supprimée. Les chercheurs ont en effet constaté qu'aucun symptôme n'a une sensibilité parfaite, c'est-à-dire qu'aucune manifestation n'est présente chez chaque malade. A l'opposé, aucun symptôme n'est totalement spécifique à la STB ; chaque entité peut être présente chez des personnes saines ou atteintes d'un trouble différent. C'est donc l'association d'au moins deux lésions de type différent dans des organes distincts qui permet de poser le diagnostic. Les critères diagnostiques sont séparés en deux catégories : mineurs ou majeurs selon leur spécificité à la maladie (10).

Le diagnostic posé peut être sûr, probable ou possible selon les critères réunis.

Les critères eux-mêmes sont également modifiés. Certains sont supprimés pour cause d'une spécificité trop faible à la STB. D'autres sont regroupés sous une entité commune après la découverte d'une origine commune, par exemple les dysplasies corticales focales et les lignes de migration radiaire de la matière blanche. Pour finir, chaque type de tumeurs cérébrales compte comme un critère à part entière.

Le diagnostic moléculaire est envisagé pour confirmer le diagnostic de STB (10).

En 2012 a lieu une nouvelle conférence internationale de STB afin d'actualiser et de simplifier les critères diagnostiques existants. La modification la plus importante consiste en l'inclusion du test génétique. Une mutation pathogénique sur un des gènes *TSC1* ou *TSC2*, c'est-à-dire une mutation empêchant la synthèse, modifiant ou inactivant le produit de ce gène suffit à poser le diagnostic de STB. Néanmoins, dix à vingt-cinq pourcents des patients atteints de STB ne montrent aucune des mutations connues. Un test génétique négatif n'exclut donc pas la maladie. La valeur prédictive négative de ce test est ainsi limitée (11).

Des chercheurs se réunissent pour évaluer la sensibilité et la spécificité des différents critères afin d'en réduire le nombre. En 1998 on comptait 11 critères majeurs et 9 mineurs, il n'en reste plus que 11 majeurs et 6 mineurs en 2012 (11). Voici les critères diagnostiques actuellement utilisés :

Critères diagnostiques révisés pour la STB, 2012
A. Critères diagnostiques génétiques
B. Critères diagnostiques cliniques
<p>Critères majeurs:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Macules hypomélaniques (>3, au moins 5mm de diamètre) 2. Angiofibromes (>2) ou plaque fibreuse céphalique 3. Fibromes unguéaux ou tumeurs de Koenen (>1) 4. Peau de chagrin 5. Multiples hamartomes rétiniens 6. Dysplasies corticales * 7. Nodules subépendymaux (SEN) 8. Astrocytomes sous-épendymaux à cellules géantes (SEGA) 9. Rhabdomyomes cardiaques 10. Lymphangioléiomyomatose (LAM)[°] 11. Angiomyolipomes (AML)(>1)[°]
<p>Critères mineurs:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lésions cutanées « en confettis » 2. Lésions de l'émail dentaire (>3) 3. Fibromes intraoraux (>1) 4. Patchs achromiques de la rétine 5. Multiples kystes rénaux 6. Hamartomes non-rénaux <p>Diagnostic sûr : Deux critères majeurs ou un critère majeur associé à deux critères mineurs</p> <p>Diagnostic possible: Soit un critère majeur soit deux critères mineurs</p> <p>* Inclut les tubers et les lignes de migration radiaire de la matière blanche cérébrale</p> <p>[°] La combinaison des deux critères de diagnostic clinique (LAM et angiomyolipomes) sans autre critère ne suffit pas pour un diagnostic sûr.</p>

Tableau 1 Critères diagnostiques de la STB, 2012 (11)

Description et commentaires sur les critères majeurs : (11)

1. Macules hypomélaniques : elles sont présentes chez 90% des patients et apparaissent précocement. Elles sont fréquemment présentes dans la population saine mais rarement en grand nombre. C'est pourquoi elles ne constituent un critère que lorsqu'il y en a trois ou plus. La poliose, décoloration blanchâtre d'une partie des cheveux, compte également dans cette catégorie.
2. Angiofibromes ou plaques fibreuses céphaliques : présents chez 75% des patients. Ces lésions ne sont suspectes que si leur nombre est supérieur à 2. De plus, afin de remplir un critère majeur, elles doivent apparaître pendant l'enfance. Les plaques fibreuses céphaliques représentent une des caractéristiques les plus spécifiques de la STB.
3. Fibromes unguéaux ou tumeurs de Koenen : leur étiologie peut être traumatique, ainsi ils doivent être multiples pour constituer un critère majeur. Ils sont présents, en moyenne, chez 20% des patients mais apparaissent souvent tardivement.
4. Peau de chagrin dans le bas du dos : ce critère est retrouvé chez 50 % des malades et a un haut degré de spécificité. Les lésions peuvent également se trouver sur le torse mais sont alors moins spécifiques.
5. Hamartomes rétiniens : ils doivent être minimum 2 et sont observés chez 30 à 50 % des patients. Ils sont comparables histologiquement aux tubers corticaux. Ces lésions causent rarement des problèmes de vision.
6. Dysplasies corticales : elles sont causées par un trouble de la migration des neurones pendant le développement. Ce terme regroupe les tubers corticaux, présents chez 90% des patients avec STB, et les lignes de migration radiaire de la matière blanche cérébrale. Ces anomalies causent fréquemment des épilepsies et des difficultés d'apprentissage. Les manifestations cérébrales de la STB représentent la première cause de mortalité.
7. Nodules sous-épendymaires (« subependymal nodules » - SENs) : tumeurs bénignes congénitales se développant le long des ventricules latéraux et du troisième ventricule. Elles touchent 80 % des patients.

8. Astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes (« subependymal giant cell astrocytomas » - SEGAs) : ils sont plus rares, touchant environ 20% des STB selon de récentes estimations (3). Ces tumeurs grandissent après la naissance et peuvent causer une hydrocéphalie obstructive lorsqu'elles se situent à proximité du foramen de Monroe.
9. Rhabdomyomes cardiaques : ces tumeurs à haute spécificité pour la STB, trouvées chez 34% des malades, ont la particularité d'apparaître tôt lors de la vie foétale et, très souvent, de régresser durant l'enfance. Elles peuvent causer des arythmies mais rarement de graves manifestations.
10. Lymphangioliéiomyomatose (« Lymphangiomyomatosis » - LAMs): c'est une infiltration du poumon entier par des cellules musculaires lisses. Les symptômes se présentent de préférence après l'enfance et chez les femmes. Ils consistent en des dyspnées ou des pneumothorax récurrents. Cette lésion se présente également chez des individus sains, souvent accompagnée d'angiomyolipomes rénaux. C'est pourquoi lorsque ces deux critères sont remplis lors d'une suspicion de STB, ils ne comptent que comme un critère majeur.
11. Angiomyolipomes (AML): ces tumeurs sont en majorité rénales mais peuvent également se retrouver dans d'autres organes, tel le foie. Elles sont composées de tissu vasculaire, adipeux et musculaire. Les angiomyolipomes rénaux sont une cause importante de mortalité chez les patients atteints de STB et sont très fréquents avec une prévalence de 80%.

Traitements et avancées

Pendant de nombreuses années, le traitement préconisé pour la STB était une surveillance clinique et radiologique, la chirurgie pour réduire le volume des tumeurs ainsi qu'un traitement médicamenteux symptomatique (12). Cependant, récemment, les mécanismes moléculaires impliqués dans la maladie ont été en partie élucidés.

Chez un individu sain, les produits des gènes *TSC1* et *TSC2*, c'est-à-dire les protéines hamartine et tubérine, se combinent en dimère et régulent ainsi l'activation du complexe mTOR (mTORC1) (voir Figure 1). La cascade de signalisation activée par mTORC1 orchestre, entre autre, la prolifération et la différenciation cellulaire. Chez les individus atteints de STB, l'une de ces protéines est déficiente. Le dimère ne peut donc pas se former et la cascade de mTORC1 est constitutivement activée. Cela conduit à une prolifération incontrôlée et à la formation d'hamartomes dans différents organes (4).

Grâce à cette découverte, des dérivés de la rapamycine, Evérolimus et Sirolimus, sont envisagés comme traitement causal de la STB. En effet, ces médicaments offrent une thérapie ciblée en se liant à mTORC1 et en inhibant ce dernier (13). De nombreuses études cliniques sont en cours afin d'établir les risques et les bénéfices de ce nouveau traitement sur les diverses manifestations de la STB. Nous allons établir ici un résumé de la situation actuelle et des recommandations de traitement.

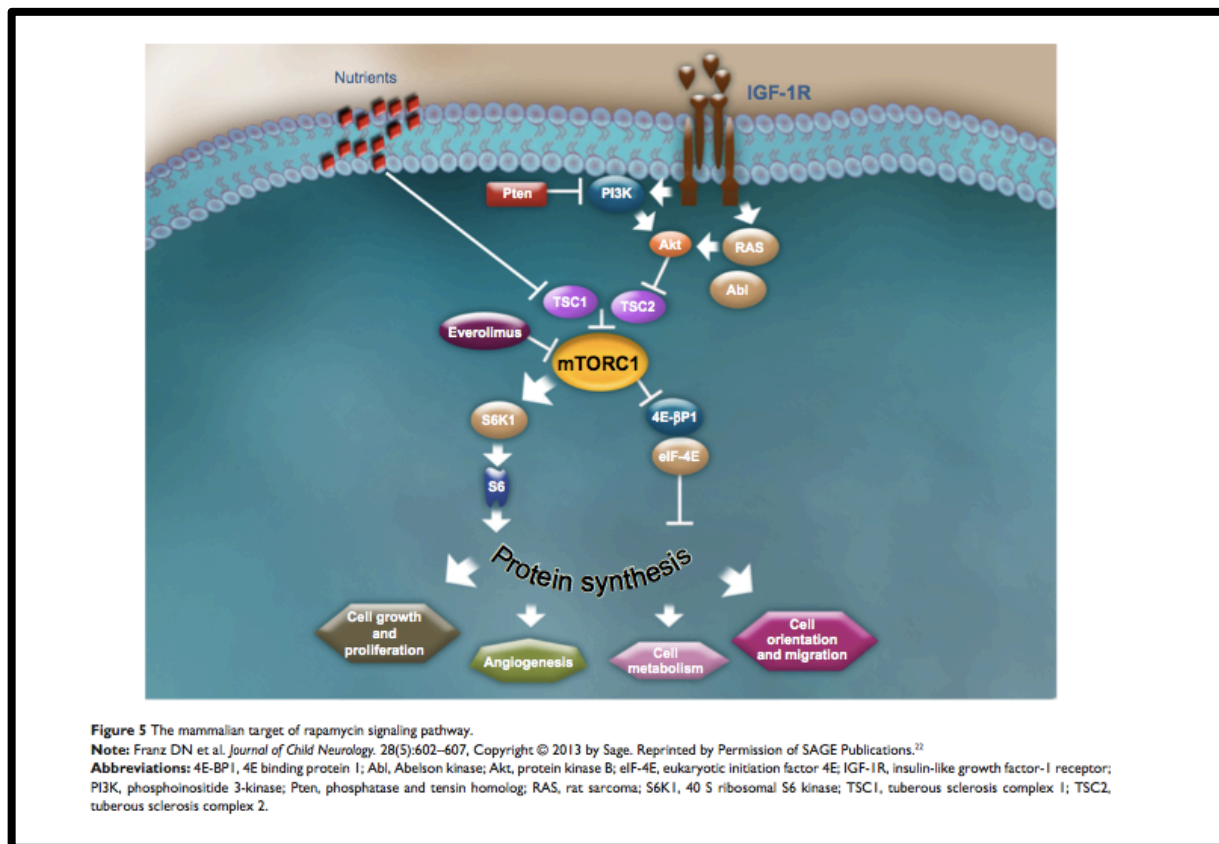


Figure 1 Cible chez les mammifères de la cascade de signalisation de la rapamycine, image tirée de l'article (3)

Les SEGAs sont une des causes majeures de morbidité et mortalité dans la STB. La surveillance à l'aide d'IRM cérébrales est importante afin de déterminer si la tumeur croît ou non (14). Dans le cas d'une croissance significative constatée sur les IRM de surveillance ou lors de l'apparition de symptômes causés par la tumeur, une chirurgie est la procédure standard recommandée (13). Dans environ 50% des chirurgies, on constate des complications post-opératoires sous la forme de céphalées, d'hydrocéphalies, de troubles de la vision ou d'hémi-parésies. De plus, si la totalité de la tumeur n'a pas été réséquée, les récurrences sont très fréquentes (15).

L'alternative à la chirurgie, lorsque celle-ci est déconseillée pour cause de risques trop élevés ou lorsque la tumeur est invasive, bilatérale, qu'il y a de multiples foyers ou que la résection totale semble impossible, est l'usage d'Évérolimus systémique (15). Ce dernier fait l'objet d'une recommandation chez tous patients de plus de trois ans (13).

Cette thérapie provoque la régression de la tailles des SEGAs mais doit être effectuée à long terme car dès son arrêt, la tumeur croît à nouveau. Ce médicament provoque des effets indésirables, mais en majorité d'intensité faible ou moyenne (grade 1 ou 2) telles des stomatites ou des infections des voies respiratoires supérieures causées par l'effet immunosuppresseur de l'Évérolimus. Quelques effets secondaires de grade 3 ont été notés et, très rarement, des événements sévères, par exemple des convulsions (9).

La présence d'angiomyolipomes rénaux constitue la deuxième recommandation actuelle pour l'utilisation de l'Évérolimus. Les traitements antérieurs par embolisation artérielle ou par néphrectomie n'empêchaient pas la forte mortalité engendrée par les tumeurs rénales. L'efficacité de l'Évérolimus a été prouvée dans la réduction de tailles des angiomyolipomes (3).

Les SEGAs et les angiomyolipomes rénaux sont actuellement les deux seules recommandations officielles pour l'usage d'Évérolimus mais ce traitement a déjà démontré des effets positifs sur d'autres aspects de la maladie, notamment l'épilepsie réfractaire (3).

L'utilisation de Sirolimus topique sur des tumeurs cutanées a apporté un bénéfice. Les données concernant l'utilisation d'Évérolimus systémique sont moins nombreuses mais il semblerait également que l'on puisse observer une diminution des angiofibromes faciaux (12). Avant les inhibiteurs de mTORC1, les lésions cutanées étaient uniquement traitées par curettage, dermabrasion, cryochirurgie ou excision au laser. Mais ces techniques provoquent douleurs et cicatrices et doivent souvent être répétées pour cause de récives. L'utilisation d'inhibiteurs de mTORC1, seuls pour de petites lésions ou combinés avec une excision au laser lors de tumeurs plus importantes, présente donc une alternative intéressante à la chirurgie.

Les études préliminaires concernant l'épilepsie réfractaire ont montré des résultats encourageants, mais une étude large et randomisée, dont les résultats définitifs seront bientôt connus, est actuellement en cours. Des études réalisées sur des

animaux ont néanmoins démontré une réduction des crises chez les animaux déjà épileptiques lorsqu'on leur administre un traitement d'Évérolimus (16).

On a également constaté chez l'humain traité par Evérolimus une diminution du nombre de crises et une augmentation des jours sans crises d'épilepsie (17). Des essais cliniques cherchant à prouver ces faits sont en cours. Cela apporterait un grand bénéfice aux patients qui souffrent très souvent d'épilepsie réfractaire aux traitements, nécessitant une polymédication et parfois, le recours à la chirurgie (18).

Récemment, ce traitement a également été expérimenté chez des enfants souffrant de rhabdomyomes cardiaques symptomatiques, chez lesquels on ne pouvait pas se permettre d'attendre une régression spontanée. Là encore, une régression de la tumeur a été observée mais il n'y a actuellement aucune recommandation officielle (19).

Les LAMs pulmonaires étaient jusqu'ici traités à l'aide de bronchodilatateurs, d'oxygène, et d'antagonistes aux oestrogènes. Ce traitement a montré une faible efficacité et, très souvent, les patients doivent subir une transplantation pulmonaire (3). Une diminution des LAMs a été observée sous Evérolimus mais il n'y a, pour l'instant, pas d'indication officielle à ce médicament dans ce contexte (20). En revanche, dans de récentes études, un traitement par sirolimus des LAMs cause une stabilisation de la fonction pulmonaire, une diminution des symptômes ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie. Grace à ces résultats, l'utilisation de Sirolimus a été approuvée, au niveau international, dans le traitement des LAMs (21), (22).

En Suisse en revanche, les deux seules indications retenues par les instances régulatrices pour un traitement par mTORi sont : les SEGAs ne nécessitant pas de chirurgie immédiate ainsi que les AML rénaux ne nécessitant pas de chirurgie immédiate chez tous les patients de plus de dix-huit ans (23).

Les inhibiteurs de mTORC1 ne remplacent pas tous les traitements actuels utilisés pour la STB mais ils présentent une alternative intéressante à la chirurgie et ont l'avantage d'agir sur plusieurs manifestations. Ils sont donc d'autant plus utiles lorsque les patients souffrent d'une STB multi-organique (20).

Objectifs

L'objectif principal de ce travail est d'effectuer un recensement des patients atteints de la STB dans le canton de Vaud. Nous nous intéressons, entre autre, à leur genre, âge, âge d'apparition de la maladie, génotype, phénotype, et leurs traitements. Nous réalisons une base de données Access regroupant toutes ces informations. Ce regroupement de données pourra ensuite faciliter la corrélation entre le génotype des patients et leur phénotype ainsi que l'identification de patients pouvant bénéficier d'un nouveau traitement. De plus, nous avons l'ambition, à travers ce travail, d'ouvrir la voie à une base de donnée plus élargie, et l'intégration à une base de données nationale.

Méthode

La première étape de notre travail consiste à extraire les dossiers des patients atteints de STB actuellement traités ou ayant été traités au CHUV. Pour cela, nous avons contacté et/ou consulté :

- Dr. Florence Fellmann, spécialiste en génétique médicale
- Dr. Christian Wider, spécialiste en neurologie et neurogénétique
- Dr. Andrea Rossetti, spécialiste en neurologie et épileptologie
- Dr. Olivier Bonny, spécialiste en néphrologie
- Dr. Sébastien Lebon, spécialiste en neurologie pédiatrique
- Dr. Romain Lazor, spécialiste en pneumologie
- Le CAM, centre de codage et d'archivage médical
- SOARIAN (système de dossiers électroniques du CHUV)

Afin d'identifier également certains patients n'étant pas traités au CHUV, nous avons contacté les médecins référents de certaines institutions vaudoises : Institution de Lavigny (Dresse Malin Maeder et Dr Giovanni Foletti, neurologues et épileptologues) ; Fondation Eben-Hézer ; Institution l'Espérance ; Fondation Perceval ; Fondation Echaud.

La deuxième étape de notre travail est l'analyse des dossiers des patients satisfaisant aux critères d'inclusion et l'extraction de certaines informations afin de réaliser une base de données résumant les principales caractéristiques de ces patients. Les items que nous documentons incluent notamment (liste non exhaustive) : genre, âge, ethnie, génotype, âge d'apparition, âge de diagnostic, première manifestation de la maladie, organes touchés, manifestations cliniques, traitements.

Critères d'inclusion : Patients atteints de STB selon les nouveaux critères diagnostiques de 2012 et traités dans le canton de Vaud.

Critères d'exclusions : Patients ne remplissant pas les critères diagnostiques de la STB.

Résultats

Notre recensement des patients atteints de STB dans le canton de Vaud a identifié un total de 52 patients correspondant aux critères diagnostiques actuels de STB. Nous allons maintenant analyser les caractéristiques de ce groupe. Pour commencer, quelques informations démographiques sur nos patients : leur moyenne d'âge au moment de notre étude est de 25 ans avec un écart-type de 16 ans et la majorité des patients sont des femmes (60%). Les premières manifestations de STB observées le plus fréquemment sont l'épilepsie, les rhabdomyomes cardiaques ainsi que les angiofibromes (voir Figure 2). Elles sont constatées en moyenne à l'âge de 3 ans avec un écart-type de 6 ans.

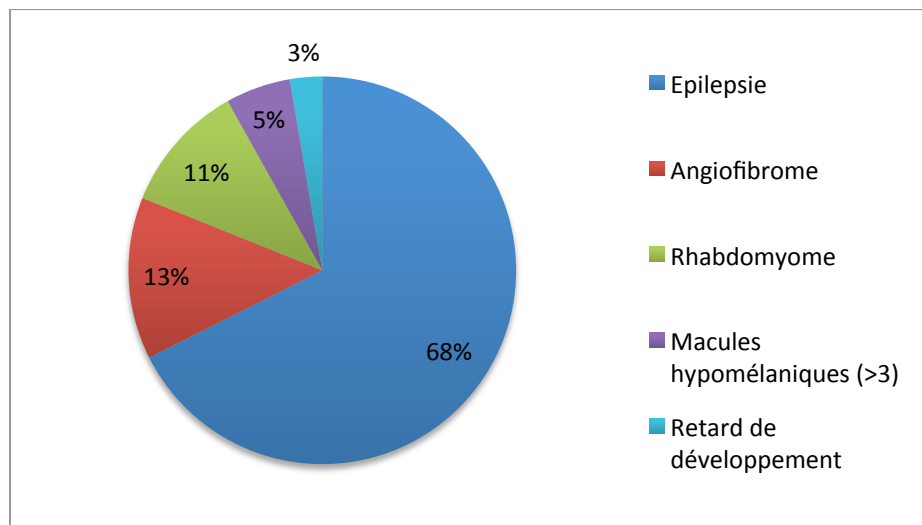


Figure 2 Premières manifestations de la STB

Le premier diagnostic est posé à l'âge de 4 ans et demi avec un écart-type de 6 ans et demi. Dans 59% des cas ce sera celui de STB. Dans 41% des cas on diagnostiquera en premier lieu une épilepsie. La moyenne d'âge du diagnostic définitif de STB est à 7 ans et 3 mois avec un écart-type de 8 ans et demi. Sur les 52 patients recensés, on ne trouve nulle mention d'un décès dû à la STB dans le dossier médical du CHUV.

Dans notre cohorte, on observe 15% de formes familiales de STB (au moins un parent et un enfant diagnostiqués dans une même famille) auxquelles nous pouvons ajouter 10% de patients comptant au moins un membre de leur famille atteint d'épilepsie, ce qui évoque la possibilité d'une STB non diagnostiquée. On atteindrait ainsi près de 25% de formes familiales.

Dix pourcents de nos patients ont des enfants, 80% d'entre eux ont été testés génétiquement, le test est revenu positif pour 25% des enfants.

Nous allons maintenant nous intéresser au domaine génétique. 56% des patients ont eu recours à un test génétique, 17% de ces derniers sont revenus négatifs. Un test est dit négatif lorsqu'aucune mutation causale n'est trouvée lors du séquençage des exons et des jonctions intron-exon des gènes *TSC1* et *TSC2*. Lorsqu'une mutation a été trouvée, il s'agit dans 65% de mutation sur le gène *TSC2* et 35% sur *TSC1*. Un

« syndrome des gènes contigus » dans lequel la délétion commune de *TSC2* et *PKD1* cause, en plus de la STB, une polykystose rénale, est retrouvé dans 21% des tests génétiques effectués. En-dehors de cette particularité, on retrouve 15 mutations différentes.

Voici ensuite un tableau résumant les phénotypes majeurs de la STB, le pourcentage de patients en souffrant ainsi que l'âge moyen d'apparition de ces manifestations.

Manifestations	Pourcentages de patients atteints (%)	Âges moyens d'apparition (années) +/- écart-type (années)
Retard de développement	54	n.d. *
Troubles autistiques	10	n.d. *
Epilepsie	69	1.5 +/- 2
Tubers	79	7 +/- 9
SENs	52	7 +/- 9
SEGAs	19	7 +/- 9
Macules hypomélaniques	69	4 +/- 6.5
Angiofibromes	69	7 +/- 5.5
Peau de chagrin	25	10 +/- 8.5
Tumeurs de Koenen	21	14 +/- 4.5
Rhabdomyomes cardiaques	46	1.5 +/- 3
LAM	10	30 +/- n.c. [°]
Angiomyolipomes rénaux	40	9 +/- 4.5
Polykystose rénale	10	n.d. *
Autres hamartomes	8	n.d. *

* : n.d. = informations non disponibles dans les dossiers des patients

° : n.c. = non calculable car un seul âge disponible

Tableau 2 Phénotypes majeurs, leur pourcentage ainsi que l'âge d'apparition

Les manifestations cérébrales sont les plus fréquentes, suivies des manifestations cutanées, des troubles de développement, des rhabdomyomes cardiaques et, finalement, des angiomyolipomes.

Si l'on s'intéresse de plus près à l'épilepsie, première cause de morbidité neurologique (17), on constate une forte prévalence avec une majorité de patients souffrant de crises partielles et 30% souffrant de plusieurs type de crises (voir Figure 3). Peu d'épilepsies sont entièrement contrôlées malgré leur traitement (environ 40%).

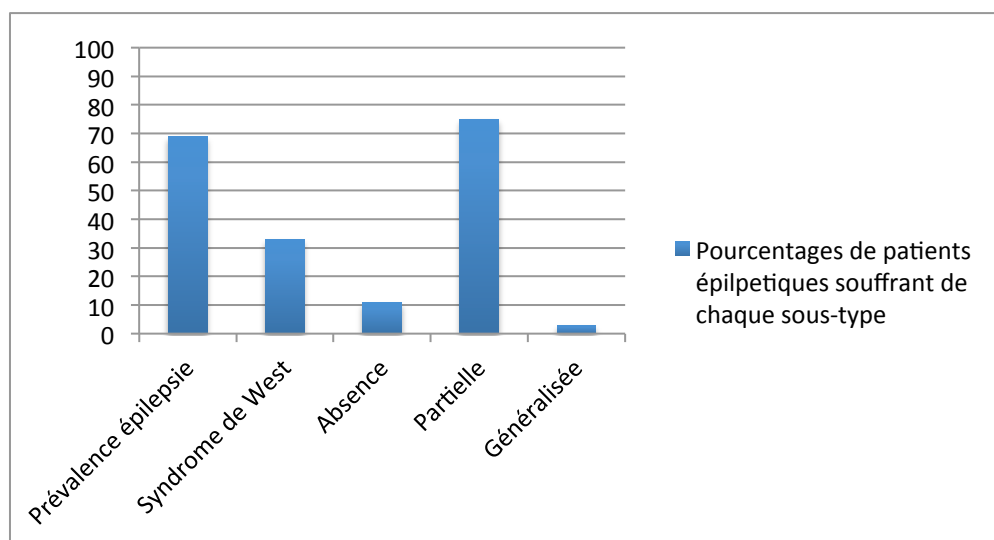


Figure 3 Prévalence de l'épilepsie et répartition des différents sous-types d'épilepsie

On remarque aussi que près de 80% des patients présentent des anomalies cérébrales (voir Figure 4). Les tubers sont toujours présents, les SENs et SEGAs plus rarement.

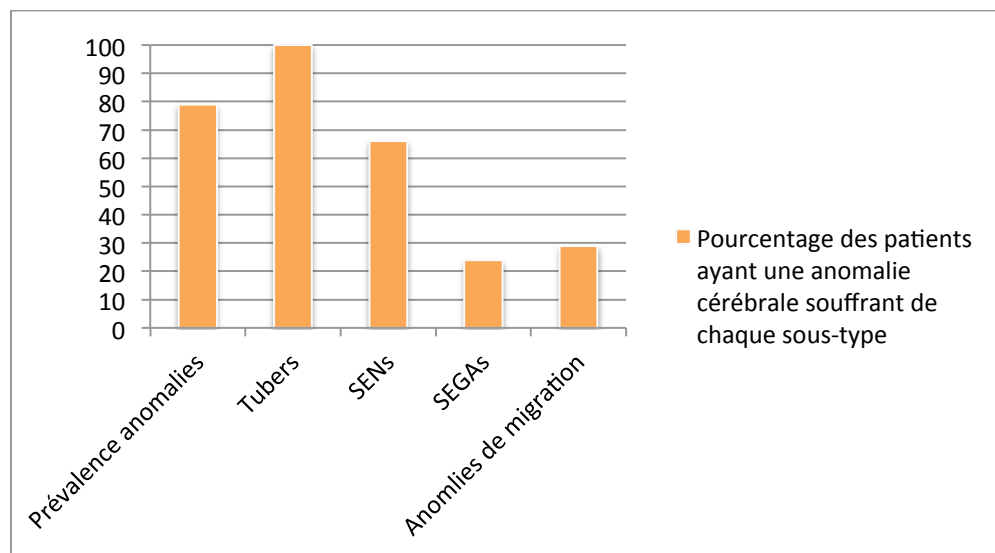


Figure 4 Prévalence des anomalies cérébrales et répartition des différents sous-types d'anomalies cérébrales

Les manifestations les moins fréquentes de la STB sont, dans notre registre : au niveau rénal, 13% d'hypertension artérielle, 12% d'insuffisance rénale chronique et 6% de macrohématurie. Sur le plan pulmonaire : 4% de kyste pulmonaire et 2% de pneumothorax. Les manifestations pulmonaires sont apparues tardivement vers l'âge de 30 ans. On peut citer également les atteintes rétinienne, orales, hépatiques et spléniques qui complètent le tableau phénotypique de notre cohorte de patients.

Pour terminer nous avons également étudié les traitements proposés aux malades.

Type de traitement	Pourcentage de patients recevant ce traitement
Antiépileptiques	58
mTORi topiques	31
mTORi systémiques	4
Laser sur lésions cutanées	27
Excisions des lésions cutanées	6
Embolisation rénale	6
Néphrectomie	10
Toutes chirurgies confondues pour STB	38

Tableau 3 Types de traitement et leur pourcentage d'utilisation

Discussion

En se basant sur les statistiques vaudoises officielles (24), la population du canton de Vaud en 2014 était de 755'000 personnes. La prévalence de la STB rapportée dans la littérature est de 1/6'000 naissances (25). On s'attend donc à trouver 126 malades dans le canton. Hors il n'y en a que 52 qui ont été recensés. Ceci s'explique en premier lieu par le fait que plus de la moitié des patients ne sont pas diagnostiqués (souvent les formes légères) et que la prévalence des STB diagnostiquées pourrait être plus faible qu'imaginée : de l'ordre de 1/10'000 à 1/30'000 (26). Ceci supposerait donc, dans le canton de Vaud, 25 à 75 patients portant le diagnostic de STB. Nous sommes donc dans la cible. Le biais de recrutement joue également un rôle : les formes légères, qui ne sont pas suivies au CHUV mais par des médecins installés (dermatologues, pneumologues, néphrologues), n'ont pas été recensées par notre travail. Certains patients vaudois peuvent aussi être traités hors du canton et avoir ainsi échappé à notre recherche. C'est pourquoi le recensement effectué est non-exhaustif et a été effectué à but informatif.

Nos données démographiques correspondent aux données internationales qui rapportent une épilepsie comme première manifestation dans 61% des cas, suivie par les rhabdomyomes cardiaques avec 14% (27). Le retard entre le premier diagnostic et le diagnostic final de STB se retrouve aussi dans la littérature. En effet, la littérature mentionne un diagnostic probable de STB posé souvent précocement mais confirmé plus tardivement, lors de l'apparition de plus nombreuses manifestations (27).

Le pourcentage de formes familiales trouvé dans le canton correspond aux données attendues car la littérature mentionne 75-80% de mutation de novo (27)(2) (75% dans notre cohorte). Par contre, la transmission parent-enfant est plus faible que dans la littérature avec 25% obtenus contre 50% attendus (2). Il faut savoir que nous sommes basés sur 5 patients ayant eu des enfants pour calculer ce pourcentage, il est donc compréhensible qu'il ne soit pas représentatif de tous les patients. De plus, certains cas familiaux échappent au recrutement car les parents

sont légèrement atteints et donc non diagnostiqués ou, dans de plus rares occasions, les parents peuvent être atteints de mosaïques germinales et transmettre la maladie à leurs enfants sans en souffrir eux-mêmes.

Le plus grand nombre de patients présentant une mutation du gène *TSC2* (65%) par rapport à ceux mutés sur *TSC1* correspond aux chiffres publiés dans la littérature, bien que ceux-ci montrent une différence encore plus grande avec 80% de mutations sur *TSC2*. Les 17% de tests revenus négatifs sont proches des données trouvées dans la littérature. On y parle de 10 à 25% de patients atteints de STB chez lesquels on ne trouve aucune mutation (27).

Nous allons maintenant nous intéresser à la comparaison entre la prévalence des différentes manifestations dans notre groupe de patients et les chiffres attendus d'après la littérature.

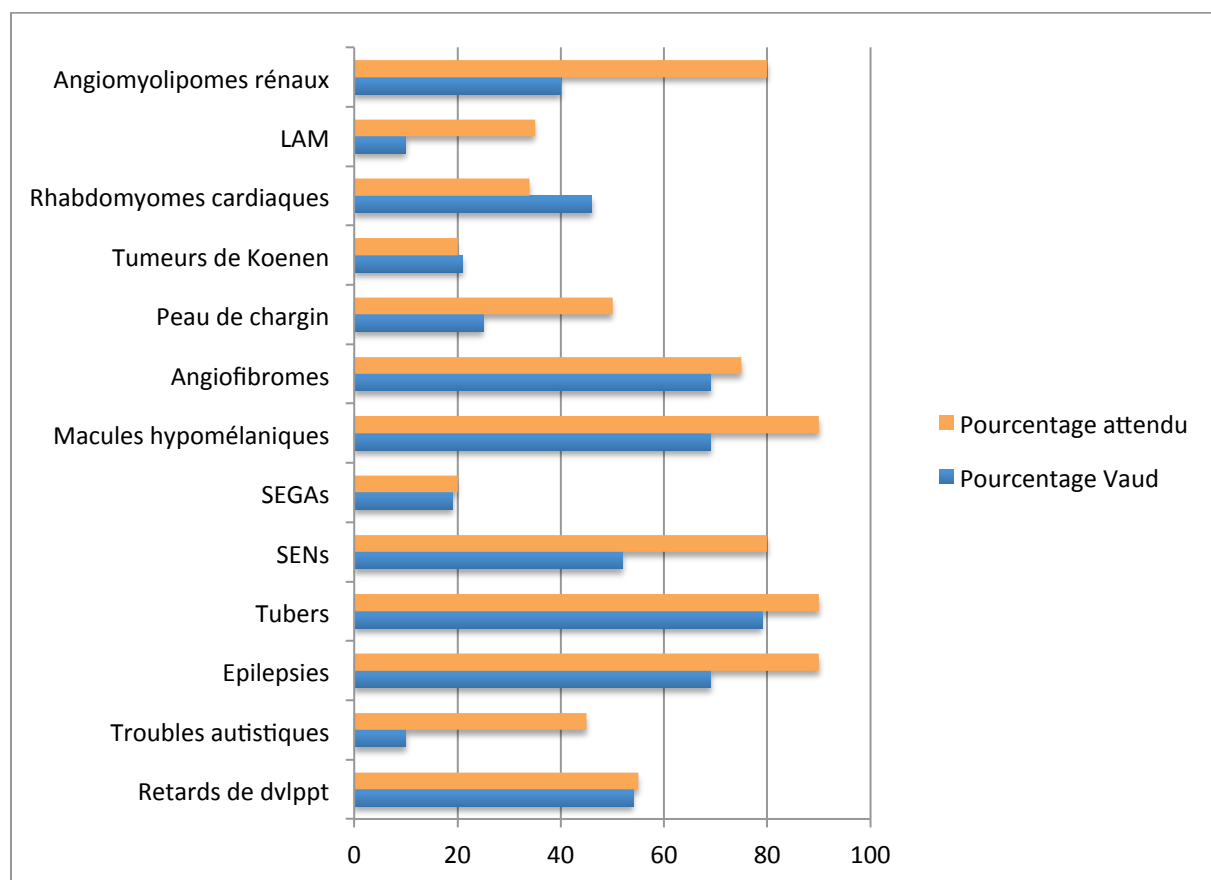


Figure 5 Comparaison des phénotypes obtenus avec les phénotypes attendus. Chiffres attendus tirés des articles (11), (4) et (3).

Pour la plupart des manifestations, les pourcentages que nous avons obtenus correspondent aux données attendues. Cela est moins vrai pour les manifestations pulmonaires, rénales, la peau de chagrin et les troubles autistiques. Les LAM, tout comme les autres manifestations pulmonaires, sont souvent asymptomatiques. Un manque de screening chez nos patients pourrait donc expliquer leur sous-diagnostic (11). Une fois le diagnostic posé, par contre, une bonne prise en charge pourrait expliquer l'absence de transplantation pulmonaire chez nos patients. Les troubles autistiques sont très souvent présents, mais peu recherchés. Le sous-diagnostic des manifestations pulmonaires, rénales et des troubles autistiques montre une faille dans la prise en charge des patients. Une modification de prise en charge devrait être instituée, avec un screening systématique pour toutes ces manifestations souvent asymptomatiques ou dont le diagnostic est souvent manqué. On remarque également que les pathologies présentes dès l'âge pédiatriques sont mieux détectées et donc traitées. Au passage à l'âge adulte, les contrôles se font moins fréquents et les manifestations d'apparition plus tardive sont donc souvent manquées. Il y aurait, là aussi, des progrès à réaliser dans la prise en charge de la transition entre âge pédiatrique et âge adulte.

Il faut ajouter que les pourcentages trouvés dans la littérature varient d'un pays à l'autre selon les techniques d'imageries utilisées pour rechercher les manifestations et évoluent avec les différentes études publiées. En Suisse, par exemple, la prévalence des SEGAs est assez élevée car beaucoup d'IRM de surveillance sont effectuées.

On constate dans notre travail l'importance d'un suivi adéquat. Pour les traitements épileptiques, par exemple, il est important de poser un diagnostic précoce. On peut ainsi administrer rapidement un traitement et améliorer le pronostic cognitif et développemental des individus atteints (4).

Deux des patients suivis au CHUV ont récemment commencé un traitement de mTORi systémique dans le cadre d'une STB multi-organique avec notamment des manifestations neurologiques et rénales. Il est encore trop tôt pour évaluer son

impact positif ou ses effets indésirables. En revanche, déjà plus de 30% sont sous traitement de mTORi topique pour des lésions cutanées. Ce traitement semble être très efficace et bien toléré. De manière plus générale, plus de 60% des malades identifiés ici n'ont pas eu besoin d'opération dans le cadre de leur STB.

Comme mentionné au chapitre précédent, aucun décès n'est recensé dans les dossiers des 52 patients identifiés par notre recherche. Dans la littérature, on trouve peu de chiffres se rapportant à la mortalité de la STB. Une étude réalisée aux Pays-Bas de 1990 à 2012 rapporte le décès de 29 patients sur un total de 351 (8%). Cela correspond à une mortalité cinq fois plus élevée que dans un groupe de néerlandais de même âge et de même sexe, pris au hasard (28). Si l'on se réfère à ce chiffre de 8% de mortalité dans un groupe de patients atteints de STB, on s'attendrait à 4 décès dans notre cohorte. Hors, il n'y en a pas. Cela peut s'expliquer soit par un biais d'information : les décès des patients n'auraient pas été enregistré dans les dossiers ; soit par une haute qualité des prestations médicales en Suisse, résultant en une mortalité diminuée des patients.

Les données obtenues au cours de ce travail sont assez proches de celles auxquelles nous nous attendions. Pour expliquer les différences, nous allons passer en revue les quelques biais de notre travail. Pour commencer, il faut garder en tête que notre échantillonnage de patients est limité. On peut donc s'attendre à ce que les pourcentages obtenus ne correspondent pas aux données récoltées dans des cohortes de taille plus importante.

Ensuite, notre étude est uniquement rétrospective. Certaines informations manquant dans les dossiers n'ont donc pas pu être complétées avec l'aide des patients. Il nous manque également des informations longitudinales, notamment sur l'évolution des nombreux patients actuellement en âge pédiatrique. Pour terminer, nous avons, de par notre méthodologie, introduit un biais de sélection. En effet, les patients souffrant de manifestations légères, dermatologiques par exemple, et ne nécessitant ni de suivi au CHUV, ni d'institutionnalisation n'ont pas été recrutés par notre recherche.

Perspectives

Ce travail a permis de recenser et de mieux définir les caractéristiques de certains patients atteints de STB dans le canton de Vaud. Dans un contexte général de recensement des maladies rares en Suisse, il pourrait s'agir d'une première étape sur la route de la réalisation d'un registre cantonal voire national des malades souffrant de STB. Comme mentionné précédemment, il faut tout de même garder à l'esprit le biais de recrutement de ce travail. Ce recensement ne se veut pas exhaustif et permet uniquement de donner une idée approximative du nombre de malades. Les statistiques réalisées sur la base du phénotype de nos patients sont également biaisées car elles ne prennent pas en compte les patients légèrement atteints et ne nécessitant pas de suivi en institution ou au CHUV.

A l'heure où les indications de traitement par des inhibiteurs de la cascade mTOR s'étendent, ce recensement permettra également de mieux identifier les malades pouvant bénéficier de ces nouveaux traitements.

Au niveau de la prise en charge, notre travail a révélé deux points nécessitant une amélioration. Tout d'abord, certaines manifestations pouvant bénéficier d'un traitement précoce sont encore manquées par manque de screening. Il faudrait donc mettre en place un screening systématique de tous les organes cibles chez tous les patients lors d'un diagnostic de STB. Les manifestations pédiatriques devraient être recherchées au moment du diagnostic mais un screening plus tardif, chez l'adulte, à la recherche de nouvelles manifestations ne devrait pas être oublié. Il faudrait pour cela garantir une bonne transition des enfants atteints de STB des médecins pédiatriques vers les médecins pour adultes.

Remerciements

Je voudrais remercier le Docteur Christian Wider pour son aide tout au long de la réalisation de ce travail. Je tiens également à remercier tous les médecins du CHUV ainsi que ceux des institutions vaudoises qui ont accepté de me recevoir pour

discuter de leurs patients atteints de STB. Enfin, les médecins du groupe STB- VHL- NF m'ont été d'une grande aide au moment de préciser la méthodologie à utiliser pour la réalisation de ce travail ainsi que pour déterminer les items de la base de données.

Bibliographie

1. Rott H-D, Mayer K, Walther B, Wienecke R. Zur Geschichte der Tuberösen Sklerose; zusammengestellt zum 20-jährigen Jubiläum 2005 des Tuberöse Sklerose Deutschland e.V. Tuberöse sklerose Deutschland; 2005.
2. Orphanet: Sclérose tubéreuse de Bourneville [Internet]. [cité 7 juill 2015]. Disponible sur: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=805
3. Franz DN. Everolimus in the treatment of subependymal giant cell astrocytomas, angiomyolipomas, and pulmonary and skin lesions associated with tuberous sclerosis complex. *Biol Targets Ther.* 2013;7:211-21.
4. Tran LH, Zupanc ML. Long-Term Everolimus Treatment in Individuals With Tuberous Sclerosis Complex: A Review of the Current Literature. *Pediatr Neurol.* juill 2015;53(1):23-30.
5. Gupta A, Singh SK, Phulambrikar T, Kumar S, Roy S. Tuberous Sclerosis. *J Clin Diagn Res JCDR.* avr 2015;9(4):ZJ01-2.
6. Chronik | Tuberöse Sklerose Deutschland e.V. [Internet]. [cité 24 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.tsdev.org/deutsch/47/15/10/92001/design1.html>
7. Jansen FE, Nieuwenhuizen O van, Huffelen AC van. Tuberous sclerosis complex and its founders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 5 janv 2004;75(5):770-770.
8. Histoire de la Maladie | Sclérose Tubéreuse de Bourneville - Tuberous Sclerosis [Internet]. [cité 24 juill 2015]. Disponible sur: <http://sclerose-tubereuse.com/histoire-de-la-maladie/>
9. Franz DN, Leonard J, Tudor C, Chuck G, Care M, Sethuraman G, et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol.* mars 2006;59(3):490-8.
10. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference: Revised Clinical Diagnostic Criteria. *J Child Neurol.* 12 janv 1998;13(12):624-8.
11. Northrup H, Krueger DA. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* oct 2013;49(4):243-54.
12. Dill PE, De Bernardis G, Weber P, Lösch U. Topical everolimus for facial angiofibromas in the tuberous sclerosis complex. A first case report. *Pediatr Neurol.* juill 2014;51(1):109-13.
13. Curatolo P, Moavero R. mTOR Inhibitors in Tuberous Sclerosis Complex. *Curr*

Neuropharmacol. déc 2012;10(4):404-15.

14. Krueger DA, Northrup H. Tuberous Sclerosis Complex Surveillance and Management: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* oct 2013;49(4):255-65.
15. Kotulska K, Borkowska J, Roszkowski M, Mandra M, Daszkiewicz P, Drabik K, et al. Surgical treatment of subependymal giant cell astrocytoma in tuberous sclerosis complex patients. *Pediatr Neurol.* avr 2014;50(4):307-12.
16. Kotulska K, Chmielewski D, Borkowska J, Jurkiewicz E, Kuczyński D, Kmiec T, et al. Long-term effect of everolimus on epilepsy and growth in children under 3 years of age treated for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* sept 2013;17(5):479-85.
17. Wiegand G, May TW, Ostertag P, Boor R, Stephani U, Franz DN. Everolimus in tuberous sclerosis patients with intractable epilepsy: a treatment option? *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* nov 2013;17(6):631-8.
18. Saxena A, Sampson JR. Epilepsy in Tuberous Sclerosis: Phenotypes, Mechanisms, and Treatments. *Semin Neurol.* juin 2015;35(03):269-76.
19. Mlczoch E, Hanslik A, Luckner D, Kitzmüller E, Prayer D, Michel-Behnke I. Prenatal diagnosis of giant cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis complex: a new therapeutic option with everolimus. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* mai 2015;45(5):618-21.
20. Moavero R, Coniglio A, Garaci F, Curatolo P. Is mTOR inhibition a systemic treatment for tuberous sclerosis? *Ital J Pediatr.* 2013;39:57.
21. Freitas CSG, Baldi BG, Araújo MS, Heiden GI, Kairalla RA, Carvalho CRR. Use of sirolimus in the treatment of lymphangiomyomatosis: favorable responses in patients with different extrapulmonary manifestations. *J Bras Pneumol Publicação Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia.* juin 2015;41(3):275-80.
22. Radzikowska E. Lymphangiomyomatosis: New Treatment Perspectives. *Lung.* août 2015;193(4):467-75.
23. Votubia® - compendium.ch [Internet]. [cité 16 nov 2015]. Disponible sur: <http://compendium.ch/mpro/mnr/22421/html/fr#7100>
24. STATISTIQUE VAUD - Statistique annuelle de la population vaudoise au 31.12.2014 [Internet]. [cité 26 juill 2015]. Disponible sur:

<http://www.scris.vd.ch/Default.aspx?DocID=7837>

25. Roth J, Roach ES, Bartels U, Jóźwiak S, Koenig MK, Weiner HL, et al. Subependymal Giant Cell Astrocytoma: Diagnosis, Screening, and Treatment. Recommendations From the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. *Pediatr Neurol.* déc 2013;49(6):439-44.
26. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex [Internet]. [cité 7 juill 2015]. Disponible sur: http://www.uptodate.com/contents/renal-manifestations-of-tuberous-sclerosis-complex?source=see_link
27. Tuberous sclerosis complex: Genetics, clinical features, and diagnosis [Internet]. [cité 6 juill 2015]. Disponible sur: <zotero://attachment/4/>
28. Eijkemans MJC, van der Wal W, Reijnders LJ, Roes KCB, van Waalwijk van Doorn-Khosrovani SB, Pelletier C, et al. Long-term Follow-up Assessing Renal Angiomyolipoma Treatment Patterns, Morbidity, and Mortality: An Observational Study in Tuberous Sclerosis Complex Patients in the Netherlands. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 10 juill 2015;