

# La sclérose tubéreuse de Bourneville: pathogénèse, clinique et nouvelles options thérapeutiques

Andreas Serra<sup>a</sup>, Olivier Bonny<sup>b</sup>, Sarah Bürki<sup>c</sup>, Thomas Dorn<sup>d</sup>, Daniel Fuster<sup>e</sup>, Raphael Guzman<sup>f</sup>, Günther Hofbauer<sup>g</sup>, Benoit Jenny<sup>h</sup>, Christian Kätterer<sup>i</sup>, Barbara Plecko-Startinigi<sup>j</sup>, Lisa Weibel<sup>g,i</sup>, Patrick Roth<sup>k</sup>, Maja Steinlin<sup>c</sup>, Gabriele Wohlrab<sup>l</sup>, Patricia E. Dill<sup>l</sup>

## Quintessence

- La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie multisystémique à hérédité autosomale dominante caractérisée par la croissance d'hamartomes et d'autres tumeurs dans différents organes tels que le cerveau, les reins, la peau, le cœur, l'intestin, le foie, la rétine et les poumons.
- Cette maladie est rare, avec une prévalence d'env. 1:6000 naissances vivantes. Quelque 1300 personnes en Suisse (extrapolation) ont une sclérose tubéreuse.
- Le diagnostic est posé cliniquement selon des critères bien établis.
- La morbidité et la mortalité de la sclérose tubéreuse sont considérables. Les connaissances sur le rôle de la voie de signalisation de la *mammalian Target Of Rapamycin* (mTOR) dans la pathogénèse de cette maladie font qu'actuellement les inhibiteurs de la voie mTOR peuvent être utilisés avec succès dans le traitement de certaines de ses manifestations organiques.
- Son traitement est complexe et doit donc être entrepris dans un contexte pluridisciplinaire et spécialisé. SwissTSCnetwork.ch est un réseau suisse des différentes disciplines intervenant dans ce traitement et dont le but est d'assurer une prise en charge optimale de ces patients.

laire. Chez env. 70% des patients, l'anamnèse familiale de STB est négative, ce qui veut dire que cette maladie résulte d'une mutation de novo.

L'implication de la voie de signalisation *mammalian Target Of Rapamycin* (mTOR) joue un grand rôle dans la pathogénèse de la maladie. Dans la STB, l'inhibition du complexe mTOR est désactivée, ce qui provoque une prolifération cellulaire incontrôlée menant aux tumeurs caractéristiques. Il s'agit la plupart du temps d'hamartomes, qui ne font pas de métastases, mais dont la morbidité et la mortalité peuvent être considérables en fonction de leur localisation. Les hamartomes glioneuronaux et ailleurs dans le cerveau peuvent être la cause d'une épilepsie sévère se manifestant dans la petite enfance déjà. Les astrocytomes à cellules géantes peuvent provoquer une hydrocéphalie potentiellement fatale. Chez l'adulte, en plus des tumeurs cérébrales, les hamartomes rénaux (angiomyolipomes) et l'atteinte pulmonaire (lymphangioliéiomyomatose) réduisent l'espérance de vie. Les hamartomes peuvent être composés de plusieurs types cellulaires selon les organes au sein desquels ils se développent.

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), Tuberous Sclerosis Complex (TSC) dans la littérature anglo-saxonne, est une maladie rare, multisystémique, à transmission autosomale dominante. Elle se manifeste de plusieurs manières par la croissance d'hamartomes dans différents organes, dont notamment le cerveau, les reins, le cœur, l'intestin, la peau, les poumons, la rétine et le foie. La STB peut se manifester en prénatal déjà ou seulement à l'âge adulte. Sa gravité est très variable même au sein de la même famille. Autrefois, les possibilités thérapeutiques étaient limitées au traitement symptomatique de ses complications [1]. Depuis peu, les patients peuvent profiter de nouveaux traitements médicamenteux très prometteurs.



Andreas Serra


## Epidémiologie, génétique et pathogénèse

La STB est une maladie autosomale dominante dont la prévalence est de 1:6000 naissances vivantes [2]. On estime que quelque 1300 personnes en Suisse sont atteintes de cette maladie considérée comme rare ou orpheline. La sclérose tubéreuse de Bourneville est due à des mutations du gène *TSC1* (hamartine) sur le locus 9q34 ou du gène *TSC2* (tubérine) sur le locus 16p13 [3]. Ces gènes font partie d'un complexe suppresseur de tumeur contrôlant la mitose et la multiplication cellu-



Patricia Dill

## Symptomatologie par organes

Les symptômes et manifestations organiques de la STB diffèrent en fonction de l'âge des patients (fig. 1 ). Les symptômes cardiaques, dermatologiques et cérébraux peuvent se manifester chez le nourrisson et le petit enfant déjà, les complications rénales et pulmonaires se développent la plupart du temps dès l'âge adulte.

<sup>a</sup> Klinik für Nephrologie, UniversitätsSpital, Zürich

<sup>b</sup> Service de Néphrologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

<sup>c</sup> Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital Bern

<sup>d</sup> Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich

<sup>e</sup> Universitätsklinik für Nephrologie und Hypertonie und klinische Pharmakologie, Inselspital, Bern

<sup>f</sup> Neurochirurgische Klinik, Universitätsspital, Basel

<sup>g</sup> Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital, Zürich

<sup>h</sup> Service de Neurochirurgie, Hôpitaux Universitaires de Genève

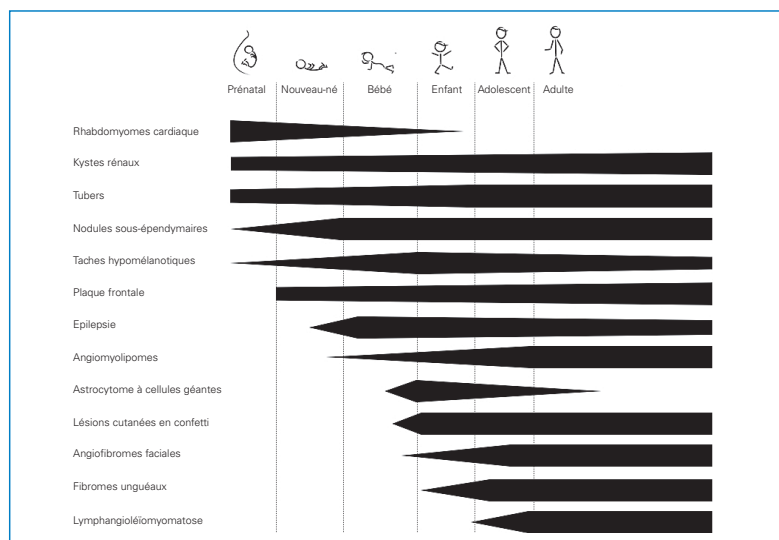
<sup>i</sup> REHAB Basel, Basel

<sup>j</sup> Universitäts-Kinderkliniken-Eleonorenstiftung, Kinderspital, Zürich

<sup>k</sup> Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital, Zürich

<sup>l</sup> Abteilung für Neuro- und Entwicklungspädiatrie, Universitäts-Kinderspital beider Basel, Universität Basel

Andreas Serra: Consultant Novartis, unrestricted education grant de Novartis; Thomas Dorn: honoraires de la maison Novartis pour conseils; Patricia E. Dill: subvention pour Advisory boards, conférences organisées par Novartis.



**Figure 1**  
Symptômes et manifestations d'organes de la sclérose tubéreuse à différentes phases de la vie.

### Manifestations cérébrales

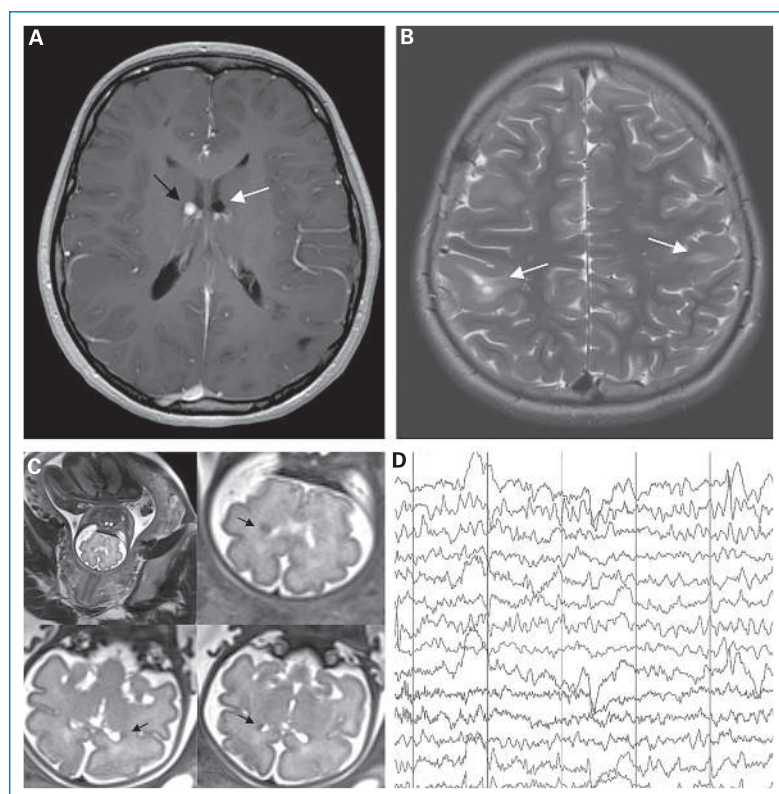
Parmi les pathologies intracérébrales associées à la STB figurent les hamartomes glioneuronaux (tubers corticaux), de même que les nodules sous-épendymaires et les astrocytomes à cellules géantes (fig. 2 [6]). Dans un modèle murin, ces hamartomes et astrocytomes semblent être apparentés histologiquement et expriment aussi bien des marqueurs neuronaux que gliaux, raison pour laquelle on pense qu'une différenciation aberrante de précurseurs neurogliaux en est à l'origine. Toutefois, on ne sait pas exactement pourquoi les nodules sous-épendymaires peuvent dégénérer en astrocytomes à cellules géantes, mais pas les hamartomes glioneuronaux [4].

Plus de 80% des patients ont des hamartomes glioneuronaux, pouvant être déjà présents peu après la naissance. Selon leur localisation et leur taille, ils deviennent symptomatiques et peuvent déclencher des crises épileptiques, des déficits neurologiques centraux et focaux, de même que des déficits cognitifs plus ou moins importants. À l'examen neuropsychologique, ces patients ont souvent des troubles fonctionnels partiels, surtout du langage, un déficit d'attention et des troubles comportementaux de type autisme [5]. Quelque 85% des cas ont une épilepsie, qui est réfractaire chez env. 70% [6, 7]. Les premières manifestations épileptiques surviennent en général au cours de la première année de vie sous forme de spasmes infantiles, mais les crises focales peuvent les précéder. Plus les crises apparaissent tôt, plus les risques de troubles du développement neuronal et de problèmes cognitifs sont élevés.

Chez 5–15% des patients, les nodules sous-épendymaires asymptomatiques peuvent dégénérer en astrocytomes à cellules géantes (appelés subependymal giant cell astrocytoma ou SEGA), qui peuvent devenir symptomatiques dans l'enfance ou au début de l'adolescence [8]. Ils sont souvent localisés dans la fosse caudothalamique, à proximité des trous de Monro, et progressent généralement lentement. Mais avec le temps, ils peuvent obstruer les trous de Monro et provoquer une hydrocéphalie avec pression intracrânienne de plus en plus élevée. Les enfants et les personnes ayant d'importants déficits cognitifs courent le risque que les signes d'hypertension intracrânienne, tels que la diminution du champ visuel, l'ataxie ou les céphalées, exigeant une intervention neurochirurgicale en urgence, ne soient pas diagnostiqués correctement à temps.

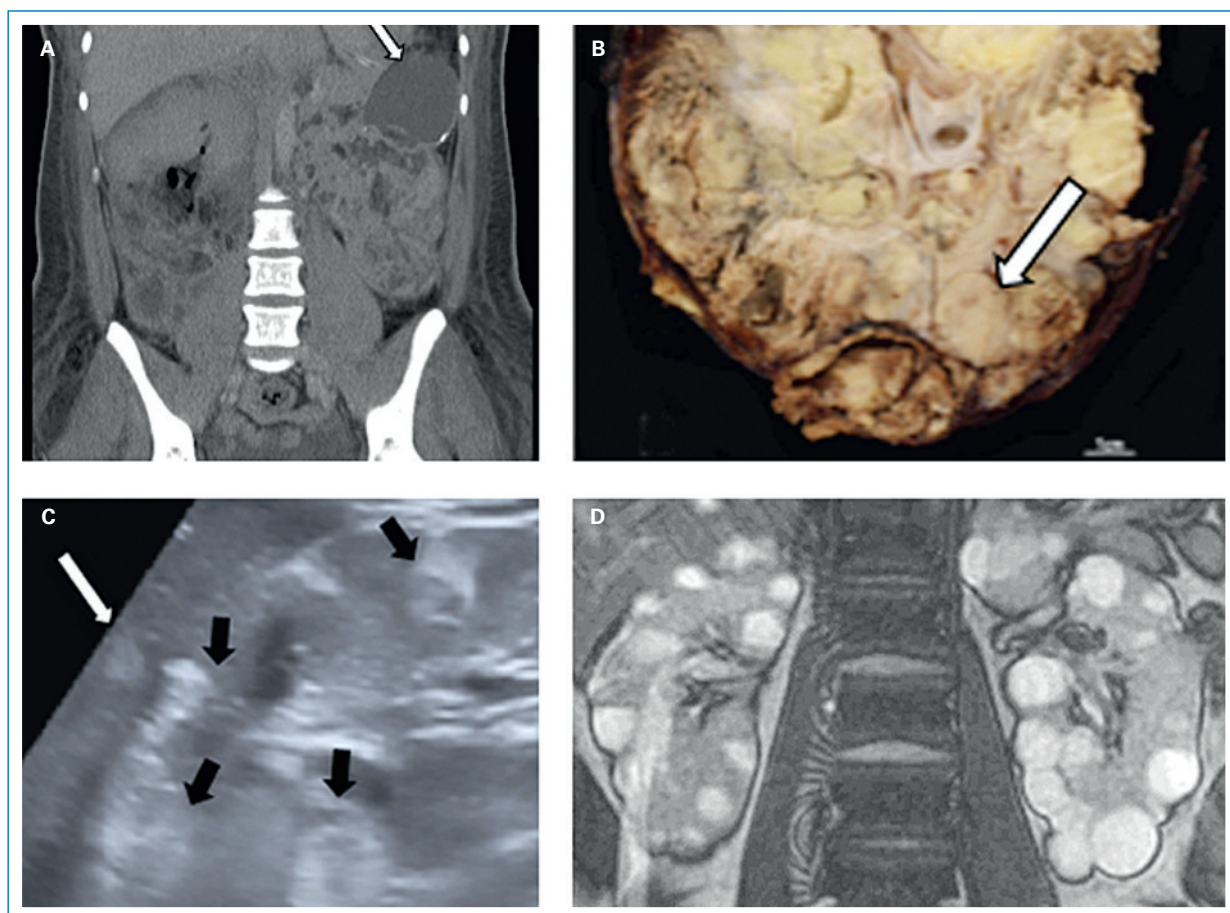
### Manifestations rénales

Au niveau des reins, la STB se manifeste par des angiomyolipomes, une néphropathie polykystique et des cancers (fig. 3 [6]). Des angiomyolipomes rénaux peuvent être mis en évidence chez quelque 80% des patients. Cette forme d'hamartome se compose de cellules musculaires lisses, d'une proportion variable de graisse et de vaisseaux sanguins, que des microanévrismes rendent particulièrement fragiles. Alors que les angiomyolipomes rénaux sont généralement asymptomatiques dans l'enfance, leurs complications chez l'adulte sont graves avec hémorragies intrarénales ou -péritonéales associées à des douleurs abdominales,



**Figure 2**  
Manifestations cérébrales de la sclérose tubéreuse.  
**A:** Nodules sous-épendymaires à droite (flèche noire) et à gauche (flèche blanche) près du trou de Monro chez une patiente de 10 ans (IRM pondérée T1 avec gadolinium, coupe axiale). La lésion située à droite mesure 5 mm de diamètre et capte le produit de contraste, évoquant un éventuel petit astrocytome à cellules géantes.  
**B:** Tubers sous-corticaux pariétaux bilatéraux (flèches), partiellement avec dégénérescence cystoïde chez la même patiente.  
**C:** Nodules sous-épendymaires (flèches) au niveau de la corne antérieure droite chez un fœtus à la 31<sup>e</sup> semaine de grossesse, avec rhabdomyomes cardiaques à l'échographie, ayant permis de poser le diagnostic de sclérose tubéreuse selon les critères de Gomez.  
**D:** EEG d'une fillette de 7 ans ayant une sclérose tubéreuse et une épilepsie symptomatique: pointes multifocales et Sharp Slow Waves avec maximaux pariétal gauche, droite et centrofrontal gauche.





**Figure 3**

Manifestations rénales de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

**A:** TC avec reins agrandis des 2 côtés, avec angiomyolipomes multiples et important hématome sous-capsulaire (flèche) dans le rein gauche d'une patiente de 18 ans.

**B:** Cliche macroscopique du rein gauche après néphrécomie: angiomyolipomes multiples et cancer du rein (flèche) au pôle inférieur.

**C:** Echographie avec multiples foyers ronds très échogènes dans le rein droit (flèche foncée) et un foyer rond échomorphologiquement semblable dans le foie (flèche claire), échomorphologiquement compatible avec des angiomyolipomes chez une patiente souffrant de sclérose tubéreuse.

**D:** L'IRM pondérée T2 montre un rein polykystique chez une patiente de 14 ans ayant une mutation prouvée du gène *TSC2*.

une hématurie et un choc hypovolémique. Les hémorragies d'angiomyolipomes rénaux représentent la complication la plus fréquente de la STB, qui peut même mener au décès de patients adultes.


Vingt pourcent des patients ont des kystes rénaux simples, uniques ou multiples. Ces kystes n'ont la plupart du temps aucune importance clinique et peuvent disparaître avec le temps. Moins de 5% des patients ont une néphropathie polykystique. Les manifestations rénales de la STB peuvent être à l'origine d'une hypertension artérielle ou d'une insuffisance rénale terminale.

Fait intéressant, les gènes *TSC2* et *PKD1* – le gène impliqué dans la polykystose autosomale dominante, sont voisins sur le chromosome 16p13.3. Si les deux gènes sont touchés ou emportés dans une même délétion, les patients présentent un phénotype particulièrement sévère avec néphropathie polykystique congénitale [9]. On parle alors de syndrome des gènes contigus *TSC2/PKD1*.

Les cancers du rein sont présents chez moins de 1% des patients et peuvent être bilatéraux. Ces cancers se dé-

veloppent et font des métastases lentement, et sont souvent histologiquement difficilement classables. Même en IRM, il peut être très difficile, voire impossible, de différencier un cancer du rein d'un angiomyolipome avec peu de tissu graisseux.

#### Manifestations dermatologiques

Des études de cohortes montrent que 81% des patients ont des lésions cutanées caractéristiques [10], comprenant les macules hypopigmentées (en feuilles de sorbier), les angiofibromes de la face, les plaques en «peau de chagrin», les plaques fibreuses du front et les fibromes péri-unguéaux (tumeurs de Koenen), qui sont définis comme critères majeurs (fig. 4 ). Les macules hypopigmentées, nettement visibles à la lumière ultraviolet (de Wood), de même que les plaques fibreuses du front, peuvent être les premiers indices bien reconnaissables d'une STB chez les nourrissons ou les petits enfants.

Les angiofibromes de la face sont composés de tissu conjonctif et de vaisseaux et se voient la plupart du temps dans l'enfance. En règle générale, ils appa-



**Figure 4**

Manifestations cutanées de la sclérose tubéreuse.

**A:** Angiofibromes au niveau du nez, **B:** Plaque fibreuse frontale, **C:** Taches hypopigmentées sur le dos du pied et le tronc, **D:** Navus conjonctival lombaire (Shagreen Patch), **E:** Fibromes periungueaux (tumeurs de Koenen).

raissent d'abord sur les joues et plus tard sur le menton, comme de très nombreux petits nodules rouges ou jaunâtres. Mais ils peuvent aussi être absents jusqu'à tard dans l'évolution de la maladie. Les plaques fibreuses en «peau de chagrin» sont dans la plupart des cas localisées au niveau du dos et des flancs. Les nombreux angiofibromes et les plaques fibreuses du front peuvent être stigmatisantes et psychologiquement difficile à supporter. Parmi les critères secondaires de la STB figurent également les taches dépigmentées en confetti.

#### Manifestations cardiaques

Les rhabdomyomes cardiaques se développent typiquement déjà *in utero* et sont parfois découverts à l'échographie prénatale. Ils peuvent provoquer des arythmies ou, s'ils deviennent trop volumineux, faire obstruction. Une association avec le syndrome de Wolff-Parkinson-White a également été décrite [11]. Ces rhabdomyomes régressent dans la plupart des cas spontanément dans l'enfance.

#### Manifestations pulmonaires

Une lymphangioléiomyomatose symptomatique du poumon est présente chez quelque 5% des patients, presque exclusivement chez les femmes. Cette manifestation de la ST est dans la plupart des cas découverte à l'âge adulte et cause une perte progressive du volume pulmonaire, avec difficultés respiratoires. La lymphangioléiomyomatose peut en outre être associée à des lésions emphysémateuses et, si des bulles se rompent, se compliquer d'un pneumothorax. Une certaine diminution de la fonction pulmonaire peut être mesurée chez 50% des femmes souffrant de STB, mais

elle n'est que rarement symptomatique. Une lymphangioléiomyomatose peut être isolée ou associée à des angiomyolipomes rénaux.

#### Diagnostic

Le diagnostic de la STB est posé sur la base de la clinique en appliquant les critères majeurs et mineurs de Gomez (tab. 1 [12]). La présence de rhabdomyomes cardiaques à l'échographie prénatale ou de spasmes infantiles doit découler sur une recherche minutieuse de taches dépigmentées à la lumière de Wood. A l'âge adulte, les angiomyolipomes rénaux peuvent être découverts fortuitement: s'il y en a 2 ou plus il faut penser à la STB. Les angiofibromes faciaux peuvent être confondus avec un rhinophyme, une rosacée ou un acné. En cas de présomption élevée, basée sur la présence de signes cutanés, un bilan comportant une IRM cérébrale, une échographie rénale, une échocardiographie et un examen du fond d'œil permettra de confirmer le diagnostic. Chez les femmes, ce bilan comprendra en outre un examen des fonctions pulmonaires et un CT-scanner pulmonaire. Les critères de Gomez ont fait l'objet d'une révision en juin 2012, incluant désormais un test génétique positif (montrant la présence d'une mutation) comme critère diagnostique indépendant. L'addition de ce critère est une aide certaine au diagnostic, en particulier au sein de familles dont le spectre phénotypique est très large et comme les nouveaux cas sont en majorité dus à des mutations de novo. Mais il faut relever que les méthodes d'analyse génétiques actuelles, n'identifient que 85% des cas dans lesquels une STB est probable ou possible sur la base des critères cliniques.

**Tableau 1**

Critères diagnostiques revus de la sclérose tubéreuse selon Gomez [12].

|   |   |
|---|---|
| <b>Diagnostic définitif:</b>  | 2 critères majeurs <i>ou</i> 1 critère majeur plus 2 critères secondaires   |
| <b>Diagnostic probable:</b>   | 1 critère majeur et 1 critère secondaire  |
| <b>Diagnostic possible:</b>   | 1 critère majeur <i>ou</i> ≥2 critères secondaires  |
| <b>Critères majeurs</b>   | <b>Critères secondaires</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Angiofibromes (≥3) ou plaque frontales</li> <li>– Taches hypomélanotiques (≥3)</li> <li>– Fibromes unguéaux (≥3)</li> <li>– Shagreen Patch ou collagenomes multiples</li> <li>– Multiples hamartomes rétiniens</li> <li>– Dysplasies corticales (y c. tubers et lignes de migration radiale de la substance blanche cérébrale)</li> <li>– Nodules sous-épendymaires (SEN)</li> <li>– Astrocytome à cellules géantes sous-épendymaire (SEGA)</li> <li>– Rhabdomyome cardiaque</li> <li>– Lymphangioliéiomyomatose (LAM)</li> <li>– Angiomyolipomes rénaux (AML) (≥2)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Défauts de l'émail dentaire (&gt;3)</li> <li>– Fibromes intraoraux (≥2)</li> <li>– Hamartomes non rénaux</li> <li>– Taches rétiniennes achromatiques</li> <li>– Lésions cutanées en confetti</li> <li>– Multiples kystes rénaux</li> </ul> |

**Test génétique**

Une mutation pathogène des gènes *TSC1* ou *TSC2* suffit pour le diagnostic définitif d'une sclérose tubéreuse. Est définie comme mutation pathogène une variante séquentielle empêchant nettement la production des protéines *TSC1* ou *TSC2*. Certaines mutations compatibles avec une production de protéines (par ex. altérations missense) se sont en outre avérées pathogènes et suffisantes pour un diagnostic définitif. Les autres variantes doivent être analysées avec prudence.

\* La combinaison de LAM et AML sans autres critères ne remplit pas les conditions requises pour un diagnostic définitif.

**Traitement**

Les possibilités de traitement se limitaient jusqu'à récemment au traitement des crises par antiépileptiques, aux interventions neurochirurgicales ou à l'exérèse chirurgicale de tumeurs devenant compressives, et qui récidivent souvent d'ailleurs. Des études de phases II et III récemment publiées ont pu montrer que des médicaments inhibant la voie de signalisation mTOR non seulement diminuent le volume des astrocytomes à cellules géantes et des angiomyolipomes rénaux, mais stabilisent aussi les fonctions pulmonaires et réduisent l'importance des angiofibromes de la face. La STB peut ainsi maintenant être traitée de manière causale, comme une maladie congénitale, sur la base des connaissances de la biologie moléculaire.

**Inhibiteurs de la voie mTOR**

Le complexe mTOR existe dans toutes les cellules humaines et règle leur prolifération, leur taille, leur différenciation, leur dégénérescence et leur mort. Cette voie de signalisation est désinhibée dans la STB, ce qui provoque la formation d'hamartomes et d'autres tumeurs. Les inhibiteurs sélectifs de la voie mTOR comme le sirolimus (également appelé rapamycine) et l'évérolimus sont utilisés depuis des années pour prévenir les réactions de rejet après transplantation d'organes. Ces molécules ont une structure de type macrolide et ont été initialement testées comme antibiotiques, mais leurs effets immunosuppresseurs et antiprolifératifs ont été rapidement découverts. Le puissant effet antiprolifératif est d'ailleurs utilisé en clinique pour imprégner les stents coronariens. Ces agents pharmacologiques sont aussi utilisés dans le traitement systémique de certaines tumeurs malignes. Les inhibiteurs de la voie mTOR ont une fenêtre thérapeutique étroite et nécessitent un contrôle par dosage de leur concentration plasmatique (therapeutic drug monito-

ring, TDM). Leur spectre d'effets indésirables est large, certains pouvant être très sérieux. Il est donc nécessaire que l'équipe qui suit le traitement de ces patients ait une expérience suffisante de l'emploi clinique du sirolimus et de l'évérolimus. Les effets indésirables les plus fréquents des inhibiteurs de la voie mTOR sont la stomatite, l'acné, les diarrhées, les céphalées, les dyslipidémies, la formation de kystes ovariens et l'apparition de troubles du cycle menstruel [13, 14]. A relever que la plupart de ces effets sont dépendants de la dose utilisée.

**Astrocytomes à cellules géantes sous-épendymaires**

Il n'y avait jusqu'à récemment aucune option thérapeutique pour les astrocytomes à cellules géantes sous-épendymaires inopérables. Le recours aux inhibiteurs de la voie mTOR a ici ouvert une large brèche. Une étude prospective de phase II, non contrôlée, a montré que les patients porteurs d'astrocytomes à cellules géantes bénéficient d'un traitement par évérolimus [15]. Sur les 28 patients inclus, âgés de 3 à 34 ans, 21 ont montré une diminution d'au moins 30% du volume de leur tumeur et 9 une diminution d'au moins 50% du volume en l'espace de 6 mois. L'évérolimus a globalement été bien toléré dans cette étude. Ses effets indésirables les plus fréquents ont été la présence de stomatite et des infections des voies respiratoires.

EXIST-1, une étude multicentrique de phase III randomisée et contrôlée contre placebo, a traité des patients d'âge pédiatriques ayant une progression confirmée d'un astrocytome à cellules géantes sous-épendymaire (SEGA) par évérolimus (n = 78) ou par placebo (n = 39) [16]. Dans le groupe évérolimus, le volume de la tumeur a diminué d'au moins 50% alors qu'aucun patient du groupe placebo n'a atteint ce critère principal. Le traitement a été globalement bien toléré et aucun patient n'a arrêté prématurément son traitement d'évérolimus en raison d'effets indésirables.



L'évérolimus est admis depuis mai 2011 en Suisse pour le traitement des astrocytomes à cellules géantes sous-épendymaires pour lesquels un traitement chirurgical n'est pas indiqué.

### Epilepsies

Plus tôt l'épilepsie peut être contrôlée dans la STB, plus grandes sont les chances de développement cognitif normal. Une étude a montré que les enfants traités par vigabatrine immédiatement après l'apparition d'une activité de type onde aiguë à l'EEG, présentaient une meilleure performance cognitive que ceux chez lesquels des crises épileptiques s'étaient déjà manifestées cliniquement [17]. Il est donc actuellement recommandé d'enregistrer un EEG tous les mois jusqu'au 6<sup>e</sup> mois chez les nourrissons ayant une STB cliniquement confirmée, et à intervalles réguliers jusqu'au 24<sup>e</sup> mois de vie. Dès que des anomalies typiques d'épilepsie apparaissent, un traitement anticonvulsivant doit être initié [7]. Les parents surtout doivent bien apprendre à reconnaître les crises épileptiques de leur enfant.

Pour les spasmes infantiles et les crises focales qui se manifestent au cours des 12 premiers mois, la vigabatrine constitue également le traitement de choix. Chez les enfants, tout comme les adultes, le choix du médicament est fonction du type d'épilepsie, surtout s'il s'agit de crise focale ou généralisée. Il n'y a malheureusement que peu d'évidence de l'efficacité des autres anti-épileptiques, à l'exception du topiramate et de la carbamazépine recommandés chez l'enfant de plus de 12 mois. Chez l'adulte, il semble que l'association valproate et lamotrigine pourrait être une option efficace, par analogie avec les épilepsies difficiles à traiter. Si le traitement par 2 antiépileptiques ne permet pas d'obtenir un bon contrôle de l'épilepsie, les recommandations actuelles préconisent d'envisager rapidement un traitement chirurgical. En cas d'échec du traitement, d'autres options thérapeutiques alternatives s'offrent, comme le régime cétoène et la stimulation du nerf vague, qui selon certains rapports épisodiques pourraient améliorer la situation. Sont également porteuses d'espoir, les observations de l'étude de phase II de Krueger et al. montrant une réduction de la fréquence des crises comitiales sous évérolimus [15].

### Angiomyolipomes rénaux

Les petits angiomyolipomes rénaux asymptomatiques étaient jusqu'ici suivis périodiquement par échographie. Le traitement de première intention des angiomyolipomes douloureux ou hémorragiques consistait, jusqu'à récemment, en l'embolisation artérielle percutanée. En seconde intention venait le traitement chirurgical conservateur, épargnant le plus possible la masse néphronique. L'algorithme de prise en charge thérapeutique va substantiellement être modifié avec l'apparition des inhibiteurs de la voie mTOR, qui font rapidement et efficacement diminuer de volume les angiomyolipomes rénaux. EXIST-2, une étude de phase III randomisée et contrôlée contre placebo, a traité par évérolimus (n = 79) ou placebo (n = 39) des patients adultes pour la plupart, qui

avaient au moins un angiomyolipome dont le diamètre était de 3 cm ou plus. Dans le groupe évérolimus, 43 (55%) patients ont montré une réduction de 50% au moins du volume de leur tumeur, alors qu'aucun patient du groupe placebo n'a atteint ce critère principal [18].

Toutefois, deux points doivent être gardés en tête dans l'interprétation de ces données. D'une part, des études préalables de phase II ont montré qu'après la fin d'un traitement par sirolimus, les angiomyolipomes reprennent rapidement leur taille originale (effet rebond) [19]. Cela implique que les inhibiteurs de la voie mTOR devront probablement être pris sans interruption pour conserver leur efficacité. D'autre part, il s'agit encore de montrer si la diminution seule du volume des angiomyolipomes diminue aussi les hémorragies de ces tumeurs. Les études EXIST ont par contre montré l'efficacité de cette approche thérapeutique et l'on peut envisager que des doses même faibles d'inhibiteurs de la voie mTOR puisse bloquer la croissance des angiomyolipomes, ce qui pourrait aller de pair avec une meilleure tolérance et des coûts de traitement inférieurs [20]. Cette option thérapeutique alternative n'a cependant de sens que si le diagnostic est posé tôt et si seuls de très petits angiomyolipomes, à faible risque hémorragique, sont traités. Les interventions chirurgicales à répétition ou étendues peuvent amputer la fonction rénale et doivent donc être évitées.

L'évérolimus est approuvé en Suisse depuis Août 2013 pour le traitement de angiomyolipomes.

### Angiofibromes faciaux

Les angiofibromes faciaux étendus peuvent être esthétiquement très dérangeants, peuvent aussi facilement s'enflammer et saigner et peuvent mener à une stigmatisation ou à stress psychique. Jusqu'à récemment, les méthodes de choix pour leur traitement incluaient le laser, la dermabrasion ou lacryochirurgie [21, 22]. Avec l'introduction des inhibiteurs de la voie mTOR pour le traitement systémique des astrocytomes à cellules géantes et des angiomyolipomes rénaux, une amélioration des angiofibromes faciaux a pu être observée chez de nombreux patients traités [15, 16, 18, 23]. Chez les patients pour lesquels un traitement systémique n'est pas indiqué, des études ont été entreprises avec le sirolimus topique en onguent [8, 24, 25]. Dans la plupart des cas décrits jusqu'ici, une amélioration nette a pu se voir déjà après 3–6 mois de traitement, avec une tolérance généralement bonne. La concentration optimale de sirolimus et la fréquence d'administration ne sont pas encore déterminées, pas plus que leurs effets à long terme. Le remboursement du traitement topique n'est actuellement pas garanti.

### Lymphangioliéomyomatose du poumon

Certaines patientes ayant une lymphangioliéomyomatose du poumon répondent à un traitement de progestérone, bien qu'il n'y ait aucune donnée scientifique indubitable à ce sujet. Les premiers résultats de l'emploi du sirolimus dans la lymphangioliéomyomatose semblent prometteurs [26].

## Contrôle de la progression de la maladie

L'espérance de vie des patients ayant une STB est influencée par l'épilepsie, l'importance des tumeurs cérébrales en rapport avec développement d'une hydrocéphalie, de même que par la progression des angiomyolipomes avec hémorragies ou de la lymphangiomyomatose avec diminutions significatives des fonctions pulmonaires. Des examens de contrôle réguliers sont donc indiqués à vie pour en découvrir les complications potentiellement dangereuses le plus rapidement possible. La Tuberous Sclerosis Association recommande des contrôles au moins annuels pour suivre les problèmes médicaux déjà connus, focalisés sur l'épilepsie et les problèmes neurologiques, les symptômes cardiaques, sur le comportement et le développement des enfants, sur les lésions cutanées, les complications rénales et pulmonaires, sans oublier les problèmes psychologiques des adultes [27]. Vous trouverez sous [SwissTSCnetwork.ch](http://SwissTSCnetwork.ch) les dernières recommandations pour le suivi des patients atteints de STB.

## Swiss TSC Network

Les patients souffrant de STB sont en général suivis en collaboration par des médecins de famille et des spécialistes des différentes disciplines (neuropédiatres, néphrologues, neurologues, neurochirurgiens, urologues, cardiologues, dermatologues, psychiatres, pneumologues, etc.). Une collaboration étroite de ces partenaires est absolument essentielle pour assurer une prise en charge coordonnée et optimale de ces patients et la mise en place et le suivi d'un traitement. C'est pour créer et assurer le bon fonctionnement d'un tel réseau qu'a été fondé le *Swiss TSC Network*, composé de représentants des différentes disciplines de toute la Suisse. Pour la prise en charge spécifique des patients STB, un réseau de spécialistes organisé autour de centres de référence est prévu. La création d'un registre de patients STB a été discutée. Un tel registre est déjà en voie de réalisation pour les patients pédiatriques. De plus, la plateforme *Swiss TSC Network* souhaite favoriser la collaboration entre le corps médical, les soignants, les associations de patients, les assureurs, et l'industrie pharmaceutique. Elle espère aussi améliorer la connaissance de cette rare maladie auprès du public. De plus amples informations sont disponibles sous [SwissTSCnetwork.ch](http://SwissTSCnetwork.ch).

## Résumé et perspectives

La STB est une maladie à multiples facettes et symptômes. Elle touche des patients de toutes classes d'âge. La prise en charge coordonnée et continue de ces patients pose de grands défis et nécessite une étroite collaboration interdisciplinaire. Un diagnostic précoce de la STB, associé à un suivi régulier de ses complications

par un réseau de spécialistes et la mise en place d'un traitement individuel adapté peut en influencer favorablement l'évolution clinique.

En plus des traitements symptomatiques, la découverte du rôle de la voie de signalisation mTOR dans la pathogenèse de la STB, et les données récentes sur l'efficacité des inhibiteurs de la voie mTOR, ont ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques. Le traitement optimal (dose, durée, indications, bénéfice sur les paramètres durs) par sirolimus ou évérolimus n'est pas encore connu et il faudra encore attendre les résultats de plusieurs études pour en définir le périmètre précis. Le suivi des études EXIST-1 et EXIST-2 sera important pour déterminer à long terme la sécurité et l'efficacité de l'évérolimus chez des patients ayant des astrocytomes à cellules géantes ou des angiomyolipomes. De plus, l'efficacité de ce traitement sur l'épilepsie et les déficits cognitifs des patients souffrant de STB sera évaluée dans ces études et est porteur d'espoir. Des études sont en outre en cours pour tester l'efficacité du sirolimus, comme traitement topique des angiofibromes faciaux d'une part, et comme traitement oral des angiomyolipomes rénaux et de la lymphangioliomyomatose pulmonaire, d'autre part.

D'autres voies de signalisation en relation avec la voie mTOR font actuellement l'objet de recherches fondamentales, qui ouvriront peut-être de nouvelles options thérapeutiques à l'avenir.

### Remerciements

Nous remercions la Dr Therese Schwender pour son aide lors de la rédaction du manuscrit.

### Correspondance:

PD Dr Andreas Serra, MPH  
Oberarzt  
Klinik für Nephrologie  
UniversitätsSpital  
CH-8091 Zürich  
[andreas.serra\[at\]jusz.ch](mailto:andreas.serra[at]jusz.ch)

Dr Patricia E. Dill  
Oberärztin  
Abteilung für Neuro- und Entwicklungspädiatrie  
Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB)  
CH-4031 Basel  
[patricia.dill\[at\]ukbb.ch](mailto:patricia.dill[at]ukbb.ch)

### Références recommandées

- Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med.* 2006;355(13):1345–56.
- Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9861):125–32.
- Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioliomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013. doi:pii: S0140-6736(12)61767-X. 10.1016/S0140-6736(12)61767-X. [Epub ahead of print]

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références sous [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).