

# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Sclérose Tubéreuse de Bourneville**

**Centres de Référence des Epilepsies Rares du CHU de Lille et  
de Necker Enfants Malades, APHP, Paris**

**Septembre 2021**



## Sommaire

<b>Liste des abréviations (classement alphabétique).....</b>	<b>5</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>7</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>8</b>
<b>Synthèse à destination du médecin traitant.....</b>	<b>11</b>
<b>Texte du PNDS.....</b>	<b>13</b>
<b>1 Introduction .....</b>	<b>13</b>
<b>2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....</b>	<b>14</b>
<b>3 Diagnostic et évaluation initiale .....</b>	<b>14</b>
3.1 Objectifs	14
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	15
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	16
3.4 Confirmation du diagnostic	17
3.4.1 Les critères de diagnostic	18
3.4.2 Lésions cérébrales	20
3.4.3 Lésions rénales	26
3.4.4 Lésions dermatologiques	28
3.4.5 Lésions buccales	36
3.4.6 Lésions pulmonaires	38
3.4.7 Lésions cardio-vasculaires	41
3.4.8 Lésions ophtalmiques	43
3.4.9 Lésions osseuses	46
3.4.10 Autres lésions retrouvées dans la STB	47
3.5 Bilan d'extension de la maladie et surveillance à long terme	48
3.5.1 Récapitulatif du bilan initial d'extension de la maladie	48
3.5.2 Neurologie	52
3.5.2.1 Bilan initial	52
3.5.2.2 Surveillance à long terme	54
3.5.3 Néphrologie	57
3.5.3.1 Bilan initial	57
3.5.3.2 Surveillance à long terme	57
3.5.4 Dermatologie	58
3.5.4.1 Bilan initial	58
3.5.4.2 Surveillance à long terme	58
3.5.5 Odontologie /stomatologie	59
3.5.5.1 Bilan initial	59
3.5.5.2 Surveillance à long terme	59
3.5.6 Pneumologie	59
3.5.6.1 Bilan initial	59
3.5.6.2 Surveillance à long terme	60
3.5.7 Cardiologie	60
3.5.7.1 Bilan initial	60
3.5.7.2 Surveillance à long terme	61
3.5.8 Ophtalmologie	61
3.5.8.1 Bilan initial	61
3.5.8.2 Surveillance à long terme	61
3.5.9 Génétique	63
3.5.10 Autres	64

3.6	Annnonce du diagnostic et information du patient	64
3.7	Conseil génétique	66
<b>4</b>	<b>Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>68</b>
4.1	Objectifs	68
4.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	68
4.3	Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	68
4.3.1	Traitement systémique	68
4.3.2	Neurologie	72
4.3.2.1	L'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes	72
4.3.2.2	L'épilepsie	73
4.3.2.3	Troubles neuropsychiatriques associés (TAND)	76
4.3.3	Néphrologie	77
4.3.4	Dermatologie	78
4.3.5	Odontologie / stomatologie	79
4.3.6	Pneumologie	79
4.3.6.1	Prise en charge générale	79
4.3.6.2	Traitement pharmacologique	80
4.3.6.3	Traitement du pneumothorax	80
4.3.6.4	Transplantation pulmonaire	81
4.3.7	Cardiologie	81
4.3.8	Ophthalmologie	81
4.3.9	Autres prises en charge	82
4.4	En cas de traitement œstroprogestatif ou de projet de grossesse	82
4.5	Accompagnement psycho-social, transition enfant-adulte et éducation thérapeutique tout au long de la vie	83
4.6	Recours aux associations de patients	84
4.6.1	Historique, objectifs, services et missions	84
4.6.2	Valeurs et missions	84
4.6.3	Actions et services développés	85
4.6.4	Public concerné et zone d'intervention :	86
4.6.5	Organisation	86
4.6.6	Contact	86
<b>5</b>	<b>Suivi .....</b>	<b>87</b>
5.1	Objectifs	87
5.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	87
5.3	Rythme et contenu des consultations	88
<b>6</b>	<b>Annexe 1. Liste des participants .....</b>	<b>94</b>
<b>7</b>	<b>Annexe 2. Coordonnées utiles .....</b>	<b>97</b>
<b>8</b>	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>99</b>

## Liste des abréviations (classement alphabétique)

ACTH	Adrénocorticotrophine
AML	Angiomyolipomes
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASL	Arterial spin labeling
ASTB	Association française sclérose tubéreuse de Bourneville
CPDPN	Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal
CRéER	Centre de référence des épilepsies rares
CVF	Capacité vitale forcée
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DLCO	Capacité de diffusion pulmonaire pour le monoxyde de carbone
ECG	Electrocardiogramme
EEG	Electroencéphalogramme
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
ERG	Electrorétinogramme
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
HAS	Haute autorité de santé
HTIC	Hypertension intracrânienne
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LAM	Lymphangioléiomyomatose pulmonaire
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MMPH	Hyperplasie micronodulaire multifocale pneumocytaire
mTOR	Mammalian target of rapamycin
OCT	Optical Coherence Tomography (tomographie par cohérence optique)
PKD	Polykystose rénale autosomique dominante
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RNFL	Retinal Nerve Fiber Layer (épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes)
SEGA	Subependymal giant cell astrocytomas (astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes)
SEN	Subependymal nodules (nodule sous-épendymaire)
STB	Sclérose tubéreuse de Bourneville
TA	Tension artérielle
TAND	TSC associated neuropsychiatric disorders (troubles neuropsychiatriques associés à la STB)

TEP	Tomographie par émission de positons
TSC	Tuberous sclerosis complex (= STB)
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde

## Liste des tableaux

**Tableau 1.** Critères diagnostiques de la Sclérose Tubéreuse de Bourneville selon les recommandations internationales de 2012 (1) révisées en 2021 (2).

**Tableau 2.** Synthèse des recommandations par spécialité concernant le bilan d'extension initial.

**Tableau 3.** Tableau récapitulatif adapté des suivis nécessaires par spécialité médicale et en fonction de l'âge du patient.

## Liste des figures

**Figure 1.** Coupe axiale du cerveau d'un enfant en IRM (séquence T2 Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) pour la figure 1a et séquence 3D FLAIR pour la figure 1b) mettant en évidence des dysplasies corticales et des anomalies radiaires de la substance blanche (cf. flèches), des kystes intra-parenchymateux (cf. cercle).

**Figure 2.** Coupe axiale du cerveau en IRM (séquence T1 et produit de contraste) mettant en évidence des nodules sous-épendymaires (SEN, figure 2A, cf. flèches à gauche) et un astrocytome à cellules géantes sous-épendymaire avec un effet de décompression et de dilatation de la corne ventriculaire antérieure gauche (SEGA, figure 2b, cf. flèche à droite).

**Figure 3.** Classification des troubles neuropépsiatriques associés à la STB (TAND), (adaptée de Curatolo et al. 2015 (3) et <https://tandconsortium.org/about/>).

**Figure 4.** Tomodensitométrie abdominale axiale (à gauche) et longitudinale (à droite) sans injection de produit de contraste mettant en évidence de multiples angiomyolipomes bilatéraux. Les régions les plus sombres (hypodenses) correspondent à du tissu angiomyolipomateux riche en graisse.

**Figure 5.** Macule hypochromique ou hypomélanique (cf. flèche, crédits : CHU d'Angers).

**Figure 6.** Angiofibromes du visage débutants (cf. flèche, crédits : CHU d'Angers).

**Figure 7.** Angiofibromes du visage (cf. flèche pointillée) et plaque fibreuse temporale (cf. flèche pleine, crédits : CHU d'Angers).

**Figure 8.** Angiofibromes du visage étendus (cf. flèche, crédits : CHU d'Angers).

**Figure 9.** Angiofibromes du visage ayant perdu leur caractère angiomateux (cf. flèche, crédits : CHU d'Angers).

**Figure 10.** Plaque fibreuse malaire (cf. flèche, crédits : CHU d'Angers).

**Figure 11.** Plaque fibreuse temporale (cf. flèche, crédits : CHU d'Angers).

**Figure 12.** Fibrome unguéal digital (cf. flèche, crédits : CHU d'Angers).



**Figure 13.** Fibromes unguéaux des orteils (cf. flèches, crédits : CHU d'Angers).

**Figure 14.** Panaris compliquant un fibrome unguéal (cf. flèche, crédits : CHU d'Angers).

**Figure 15.** Macules hypochromiques « en confettis » (crédits : CHU d'Angers).

**Figure 16.** Puits de l'émail dentaire (cf. flèche, crédits : CHU d'Angers).

**Figure 17.** Scanner thoracique en coupes millimétriques montrant un aspect caractéristique de lymphangioléiomyomatose (crédits : Pr. Rémy-Jardin : CHU de Lille).

**Figure 18.** Scanner thoracique en coupes millimétriques révélant une hyperplasie multinodulaire multifocale pneumocytaire profuse chez une patiente suivie pour sclérose tubéreuse de Bourneville (crédits : Pr. Rémy-Jardin : CHU de Lille).

**Figure 19.** Echocardiographie fœtale à 28 semaines en incidence des 4 cavités montrant de multiples rhabdomyomes disséminés dans les ventricules et au niveau de la cloison inter-atriale (cf. flèches). Abréviations : od = oreillette droite, og = oreillette gauche, vd = ventricule droit, vg = ventricule gauche.

**Figure 20.** Hamartomes astrocytaires rétiniens plans multiples (cf. flèches).

**Figure 21.** Hamartome exophytique en « caviar de grenouille » sur la tête du nerf optique (cf. flèche).

**Figure 22.** Tomographie à cohérence optique des hamartomes astrocytaires plans (cf. flèches) développés aux dépens de la couche des fibres nerveuses rétiniennes (cf. carrés).

**Figure 23.** Tache achromique rétinienne et hamartome astrocytaire plan (cf. flèches).

**Figure 24.** Récapitulatif adapté des recommandations européennes de surveillance EEG et du traitement pharmacologique antiépileptique durant les deux premières années de vie (4) et proposition à partir des nouvelles données sur le traitement pharmacologique antiépileptique préventif (5).

**Figure 25.** Représentation schématique de la voie mammalian target of rapamycin (mTOR).

**Figure 26.** Réduction de la saillance des angiofibromes du visage sous traitement par la rapamycine topique (crédits : CHU d'Angers).

## Synthèse à destination du médecin traitant

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie génétique qui touche de nombreux organes. Elle se transmet de façon autosomique dominante, mais les mutations de novo sont les plus fréquentes (70 %). Ses conséquences cliniques sont très variables d'un patient à l'autre, y compris dans une même famille et au cours du temps. Son diagnostic peut être fait à tout âge, en anténatal (détection de tumeurs cardiaques en échographie), dans les premiers mois (épilepsie avec crises focales ou syndrome des spasmes infantiles), dans l'enfance (macules hypochromiques, épilepsie, troubles du neuro-développement), à l'adolescence (angiofibromes du visage) ou à l'âge adulte (angiomyolipomes rénaux, enquête génétique après diagnostic d'un cas index, atteinte pulmonaire chez les femmes, épilepsie focale débutante).

Le mécanisme physiopathologique (atteinte de gènes suppresseurs de tumeurs) explique l'évolutivité de l'atteinte avec l'âge, la variabilité et l'indépendance d'atteinte des différents organes, et l'intérêt des effets systémiques de traitements récents (inhibiteurs de mTOR). Il s'agit de tumeurs bénignes mais dont la localisation ou la taille peuvent exceptionnellement mettre en jeu le pronostic vital (hydrocéphalie aiguë sur tumeur intraventriculaire, hémorragie sur tumeur rénale ou pulmonaire, insuffisance respiratoire terminale). Cela justifie le recours à des consultations spécialisées, au moment du diagnostic, pour le suivi ou le dépistage des lésions et à des moments clés (grossesse, conseil génétique, transition...). La multiplicité des organes potentiellement concernés nécessite l'intervention de nombreux spécialistes qu'il est nécessaire de coordonner quand ils ne sont pas organisés en équipe pluridisciplinaire. Le rôle du médecin traitant est important dans cette coordination pour accompagner le suivi.

Les atteintes rénales et pulmonaires sont majoritairement responsables de la mortalité à l'âge adulte. Toutefois, les atteintes neurologiques sont les plus sévères surtout quand elles sont responsables d'épilepsies précoces et souvent pharmaco-résistantes (70 %), et de conséquences neuro-développementales (déficience intellectuelle, trouble du spectre autistique) et sociales à long terme. Des troubles neuropsychiatriques (TAND : TSC associated neuropsychiatric disorders = troubles neuropsychiatriques associés à la STB) peuvent être associés à la STB dès le plus jeune âge. Leur diagnostic, leur évaluation et la mise en œuvre de soins spécifiques (prise en charge psychiatrique) sont essentiels pour permettre une meilleure qualité de vie au malade et sa famille. En effet, la gestion des TAND constitue actuellement la difficulté principale pour les malades et leur entourage. Des mesures d'accompagnement de la scolarité et du parcours social sont indispensables tout au long de la vie (scolarité adaptée, recours à la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH), etc.) pour la majorité des patients. Toutefois, près de la moitié des

patients n'ont pas de déficience intellectuelle et peuvent mener une vie « normale » avec une surveillance médicale adaptée.

## Texte du PNDS

### 1 Introduction

Décrite pour la première fois en 1862 par le médecin allemand Friedrich Daniel Von Recklinghausen, puis en 1880 par le psychiatre Désiré Magloire Bourneville, la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie génétique appartenant au groupe des phacomatoses. Elle est caractérisée par la possibilité d'un trouble précoce du développement du cortex cérébral avec consitution de tubers, et par le développement de tumeurs bénignes dans divers organes, principalement : la peau, le système nerveux central, les reins, les yeux, les os, le cœur et les poumons.

La prévalence de la maladie n'est pas connue avec exactitude ; elle est estimée entre 1 sur 8 000 et 1 sur 15 000. La STB est de transmission autosomique dominante et touche aussi bien les femmes que les hommes, quelle que soit leur origine géographique. Il existe une grande variabilité d'expression et d'évolution de la maladie d'une personne à l'autre et en fonction de l'âge, allant de formes pauci-symptomatiques à des formes pluri-symptomatiques sévères y compris au sein d'une même famille. Elle survient *de novo* dans environ 70 % des cas.

La STB est due à des mutations du gène *TSC1*, (*Tuberous Sclerosis Complex*, localisé sur le chromosome 9) ou du gène *TSC2* (localisé sur le chromosome 16). Ces deux gènes font partie de la famille des gènes dits « suppresseurs de tumeurs ». Ils permettent respectivement la production de l'hamartine et de la tubérine, deux protéines qui s'associent pour réguler la croissance et la prolifération cellulaires en inhibant la voie de signalisation mTOR (de l'anglais *mammalian Target Of Rapamycin*, cible de la rapamycine chez les mammifères). Si l'une de ces deux protéines est absente ou anormale à la suite d'une mutation sur l'un des deux gènes, le complexe hamartine-tubérine ne peut se former ou est inefficace : il en résulte une sur-activation de mTOR qui mène au développement de tumeurs bénignes.

La fréquence et la gravité des manifestations de la maladie diffèrent selon la mutation génétique. Les formes liées à *TSC2* seraient statistiquement plus sévères que les formes liées à *TSC1*, avec de nombreuses exceptions individuelles. Les mutations des gènes *TSC1* et *TSC2* sont nombreuses et peuvent être difficiles à mettre en évidence ; ainsi il se peut que chez environ 15 % des personnes aucune mutation ne soit détectée malgré un diagnostic clinique certain.

## 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins d'un patient atteint d'une Sclérose Tubéreuse de Bourneville. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS et la liste des actes et prestations (LAP) qui lui est adjointe peuvent servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie), en concertation avec le médecin spécialiste. Cela permet notamment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut pas recouvrir tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Il devra être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS) : <https://www.has-sante.fr/>).

## 3 Diagnostic et évaluation initiale

### 3.1 Objectifs

Lorsqu'une STB est suspectée chez un patient, il est nécessaire de :

- Pouvoir confirmer ou infirmer le diagnostic. Un « diagnostic possible » peut être posé dans certains cas.
- Rechercher les atteintes d'organe pour une prise en soin pluridisciplinaire et un suivi régulier. La surveillance à long terme dépendra de l'âge du patient ainsi que des lésions trouvées. Un bilan initial complet à la recherche de lésions caractéristiques de la STB doit donc être réalisé.
- Annoncer le diagnostic et informer le patient et/ou ses parents sur la maladie, son évolution, la nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire et d'un suivi régulier.

- Mettre en place un accompagnement parental s'il s'agit d'un enfant. Sensibiliser les parents et l'entourage à la détection de l'apparition de nouveaux signes cliniques (ex : épilepsie).
- Proposer un conseil génétique. Expliquer l'importance de l'analyse génétique et la nécessité d'examiner les apparentés.
- Informer le patient, sa famille et son entourage sur les différentes prestations et démarches administratives en lien avec la compensation de la situation de handicap (à réaliser auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH)).
- Informer le patient, sa famille et son entourage sur l'existence d'une association nationale de malades dont les missions sont l'information des malades et des familles, la mobilisation des dispositifs de santé, la contribution à la recherche internationale.

### **3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)**

En raison du caractère multisystémique de la maladie, de nombreuses spécialités sont impliquées dans le diagnostic et l'évaluation initiale. Les principaux professionnels intervenant à cette étape sont :

- Obstétriciens et généticiens pour le diagnostic anténatal / Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN)
- Pédiatres / médecins généralistes
- Généticiens
- Neuropédiatres / neurologues, en lien avec les neuroradiologues, neurochirurgiens
- Pédopsychiatres / psychiatres
- Néphropédiatres / néphrologues, en lien avec urologues et radiologues
- Pneumo-pédiatres / pneumologues en lien avec radiologues
- Biochimistes et anatomopathologistes
- Dermato-pédiatres / dermatologues
- Cardio-pédiatres / cardiologues, en lien avec radiologues
- Ophtalmologue pédiatres / ophtalmologues
- Dentistes et stomatologues
- Professionnels paramédicaux : neuropsychologues, psychologues cliniciens, orthophonistes, ergothérapeutes, psychomotriciens, infirmières de coordination ou infirmières en pratique avancée (pathologie chronique)

A ces professionnels peuvent s'ajouter selon les cas :

- Gastroentéro-pédiatres / gastroentérologues, rhumatologues, oncologues, gynécologues, etc.

Le praticien qui pose ou qui suspecte un diagnostic de STB oriente le patient vers les consultations spécialisées nécessaires à la réalisation du bilan initial et l'oriente pour une consultation au sein d'un centre de référence ou de compétence (cf. liste et cartographie des centres de référence et de compétence des épilepsies rares, prenant en charge les patients avec une STB sur le site de la filière de santé maladies rares Défiscience : <http://www.defiscience.fr/filiere/cartographie/>).

### 3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Les circonstances de découverte diffèrent en fonction de l'âge du patient.

#### En période anténatale :

- Découverte fortuite de rhabdomyomes cardiaques lors du suivi échographique de la grossesse au deuxième ou troisième trimestre, ou plus rarement de kystes rénaux (dans le cas particulier de la délétion au locus *TSC2-PKD1* responsable d'un syndrome des gènes contigus avec l'association d'une STB et d'une polykystose rénale autosomique dominante) ;
- Diagnostic prénatal moléculaire (sur prélèvement de villosités choriales ou de liquide amniotique) lorsque la maladie familiale est connue avec un variant génétique identifié ;
- Diagnostic prénatal radiologique lorsque la maladie familiale est connue mais que le variant génétique n'est pas identifié : mise en évidence de rhabdomyomes cardiaques à l'échographie, et/ou mise en évidence de nodules sous-épendymaires ou tubers corticaux à l'imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cérébrale fœtale.

#### Chez le nouveau-né ou le nourrisson :

- Insuffisance cardiaque, souffle précordial ou trouble du rythme à la naissance révélant des rhabdomyomes symptomatiques passés inaperçus pendant la grossesse ;
- Epilepsie débutante, syndrome des spasmes infantiles notamment, avec découverte de tubers corticaux lors de la réalisation de l'IRM cérébrale, +/- macules hypochromiques multiples à l'examen clinique ;
- Plus rarement, macules hypochromiques multiples isolées.



**Chez l'enfant :**

- Epilepsie ;
- Signes cutanés (angiofibromes du visage) ;
- Signes d'hypertension intracrânienne (HTIC) révélant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) ;
- Troubles du neuro-développement ;
- Lésions rénales possibles, angiomyolipomes (AML) et kystes.

**Chez l'adolescent et l'adulte :**

- Découverte d'une atteinte rénale fortuite ou de signes cliniques menant à la réalisation d'une imagerie rénale (douleurs abdominales, syndrome de masse rénale, hémorragie rétropéritonéale, hypertension artérielle (HTA), insuffisance rénale chronique (IRC) modérée) ;
- Chez la femme, découverte d'une lymphangioléiomyomatose pulmonaire (LAM), de façon fortuite ou devant un tableau de dyspnée progressive, de pneumothorax récidivants ou de chylothorax ;
- Epilepsie débutante (rare) ;
- Signes cutanés non diagnostiqués antérieurement (angiofibromes du visage pris pour une acnée rebelle, macules hypochromiques, plaque fibreuse du front ou du tronc, etc.) ou de survenue tardive (tumeurs de Koenen...).

**A tout âge :**

- Signes cutanés ;
- Découverte fortuite de tubers corticaux sur une IRM cérébrale réalisée dans une autre indication ;
- Enquête familiale après diagnostic chez un cas index.

### 3.4 Confirmation du diagnostic

La STB se caractérise par la formation multisystémique d'hamartomes. Les organes les plus fréquemment touchés sont le cerveau, la peau, les reins, l'œil, les os, les poumons et le cœur. Le diagnostic repose sur des critères cliniques, radiologiques, histopathologiques et sur des critères génétiques (l'identification des mutations). Les critères en vigueur sont ceux énoncés par les recommandations internationales (1).

### 3.4.1 Les critères de diagnostic

**Tableau 1. Critères diagnostiques de la Sclérose Tubéreuse de Bourneville selon les recommandations internationales de 2012 (1) révisées en 2021 (2).**

#### **A. Critère diagnostique génétique**

L'identification d'un variant pathogène du gène *TSC1* ou du gène *TSC2* dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) extrait de tissus normaux est suffisante pour établir un diagnostic définitif de STB, indépendamment des signes cliniques. Un variant est défini comme pathogène s'il inactive la fonction des protéines *TSC1* et *TSC2* ou empêche leur synthèse (par exemple dans le cas de variants non-sens, de variants entraînant un décalage du cadre de lecture ou de grandes délétions), ou s'il s'agit d'un variant faux-sens dont l'effet pathogène sur la fonction de la protéine a été fonctionnellement établi. Les variants des gènes *TSC1* et *TSC2* dont l'effet fonctionnel est incertain ne sont pas définis comme pathogènes et ne permettent pas d'établir un diagnostic définitif de STB. Des arguments supplémentaires peuvent aller dans le sens de la pathogénicité : ségrégation cohérente, absence dans les bases de données en population générale et inversement variant déjà identifié chez des patients. L'analyse moléculaire s'avère négative ou incertaine dans une part non négligeable (15 à 20 %) des patients présentant une STB clinico-radiologique. Un test normal ne permet donc pas d'exclure le diagnostic de STB et ne remet pas en cause le diagnostic clinique lorsqu'il est établi sur les critères suivants.

#### **B. Critères diagnostiques cliniques**

**Diagnostic définitif : deux critères majeurs ou un critère majeur associé à  $\geq 2$  critères mineurs.**

**Diagnostic possible : soit un critère majeur, soit  $\geq 2$  critères mineurs.**

##### **Critères majeurs**

1. Macules hypochromiques ( $\geq 3$  ; d'au moins 5mm de diamètre)
2. Angiofibromes du visage ( $\geq 3$ ) ou plaque fibreuse céphalique
3. Fibromes unguéaux ( $\geq 2$ )
4. Plaque "peau de chagrin"
5. Hamartomes rétiniens multiples
6. Tubers corticaux multiples et/ou anomalies radiaires de la substance blanche
7. Nodule sous-épendymaire (SEN)
8. Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA)

9. Rhabdomyome cardiaque 10. Lymphangioliomyomatose (LAM) <sup>t</sup> 11. Angiomyolipomes (≥2) <sup>t</sup>
<b>Critères mineurs</b> 1. Lésions cutanées hypochromiques "en confettis" 2. Puits de l'émail dentaire (≥3) 3. Fibromes intra-oraux (≥2) 4. Tache achromique rétinienne 5. Kystes rénaux multiples 6. Hamartomes non rénaux 7. Lésions osseuses de type ostéosclérose
<sup>t</sup> La présence de ces deux critères majeurs (LAM et angiomyolipomes) sans autre manifestation ne permet pas de poser un diagnostic définitif de STB

**Concernant les analyses génétiques**, le rendement du diagnostic moléculaire est très dépendant des techniques utilisées. L'analyse moléculaire s'avère négative ou incertaine dans une part non négligeable des patients présentant une STB clinico-radiologique. Un test normal ne permet donc pas d'exclure le diagnostic de STB et ne modifie pas le diagnostic clinique. Avec les techniques conventionnelles de biologie moléculaire, l'analyse génétique s'avère négative chez environ 15 % des patients. L'avènement des techniques de séquençage haut-débit a permis ces dernières années d'augmenter ce rendement diagnostique, en particulier grâce à l'identification de mosaïques somatiques ou de variants dans les régions non codantes des gènes *TSC1* ou *TSC2* (6,7). La détection d'une forme en mosaïque peut éventuellement nécessiter l'analyse de tissu atteint (absence de mutation dans le sang). Il peut être difficile pour les mosaïques faibles d'être certain qu'il ne s'agit pas d'artéfact, surtout lorsqu'elle est retrouvée dans un seul tissu. De façon étonnante, l'existence d'un mosaïcisme n'est pas toujours corrélée à une forme moins sévère de la maladie, même si on les identifie plus souvent dans les formes peu ou pas neurologiques (8). Les recommandations internationales (2021) préconisent donc une surveillance identique aux formes complètes et un conseil génétique (2).

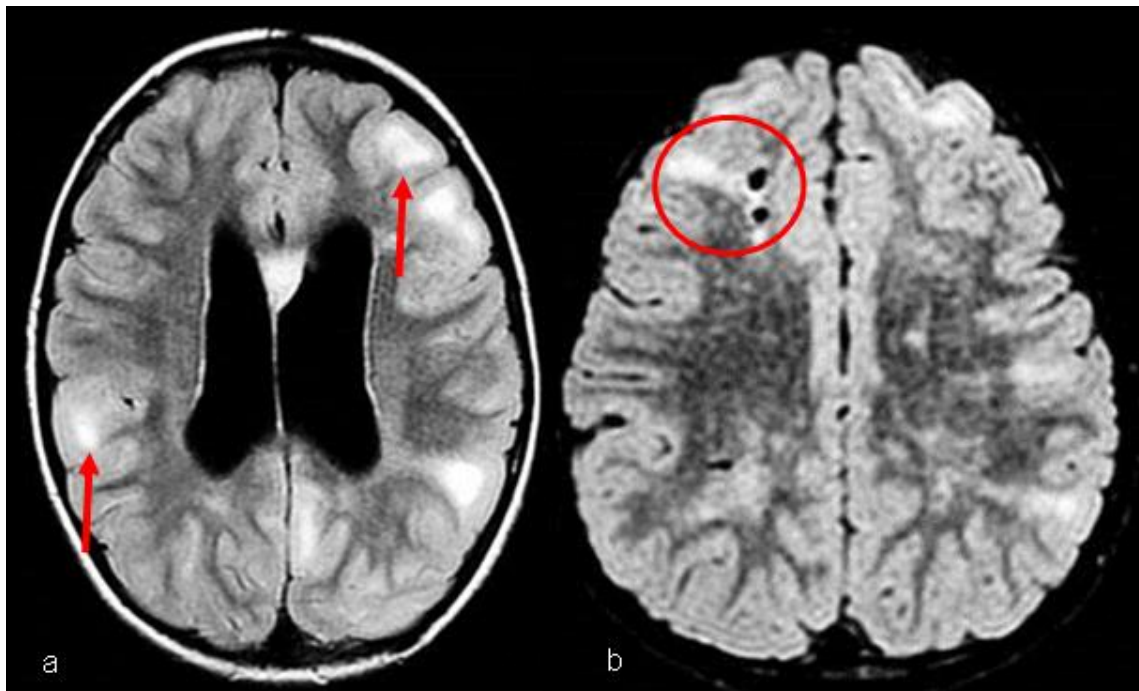
**Concernant la clinique**, les critères diagnostiques selon les recommandations internationales (2021) comportent 11 critères majeurs et 7 critères mineurs (2). Un **diagnostic certain** peut être posé en présence de deux critères majeurs ou en présence d'un critère majeur associé à au moins deux critères mineurs. Un **diagnostic possible** peut être posé en présence d'un critère majeur ou en présence d'au moins deux critères mineurs.

### 3.4.2 Lésions cérébrales

On distingue d'une part les dysplasies corticales représentées par les tubers et les anomalies radiaires de la substance blanche et d'autre part les nodules sous-épendymaires (SEN) et les astrocytomes à cellules géantes (SEGA).

#### – Tubers et anomalies radiaires de la substance blanche

Les dysplasies corticales sont des anomalies congénitales causées par une anomalie prédominante de la prolifération (dysplasies corticales avec cellules géantes multinucléées « balloons cells », et tubers) ou de l'organisation (dysplasies sans balloon cells) (9). Les tubers (Figure 1a) sont des masses lisses et fermes cortico-sous-corticales et constituées de neurones dysplasiques, de larges astrocytes et de cellules géantes multinucléées (« balloon cells »). Ils sont observés dans environ 82 % des cas de STB (10). Dans de rare cas, on peut observer des malformations du développement cortical plus complexe pouvant aller jusqu'à l'hémimégalencéphalie. Les anomalies radiaires de la substance blanche (Figure 1b) sont retrouvées chez 20 % des patients présentant une STB (10). Deux types de lésions ont été décrits au niveau de la substance blanche. Des zones linéaires hyperintenses T2 reliant la corne ventriculaire à la surface corticale au niveau du tuber correspondent probablement à des zones désorganisées de substance blanche par la migration de neurones dysplasiques. La substance blanche morphologiquement normale autour des tubers semble avoir un coefficient de diffusion augmenté témoignant de troubles de la myélinisation (11). Ces deux types de dysplasie corticale sont étroitement liés à des manifestations neurologiques telles que l'épilepsie, les troubles cognitifs et psycho-comportementaux. Notons toutefois que ce lien n'est pas systématique. Le diagnostic différentiel de ces anomalies est la dysplasie corticale focale isolée.



**Figure 1.** Coupe axiale du cerveau d'un enfant en IRM (séquence T2 Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) pour la figure 1a et séquence 3D FLAIR pour la figure 1b) mettant en évidence des dysplasies corticales et des anomalies radiaires de la substance blanche (cf. flèches), des kystes intra-parenchymateux (cf. cercle).

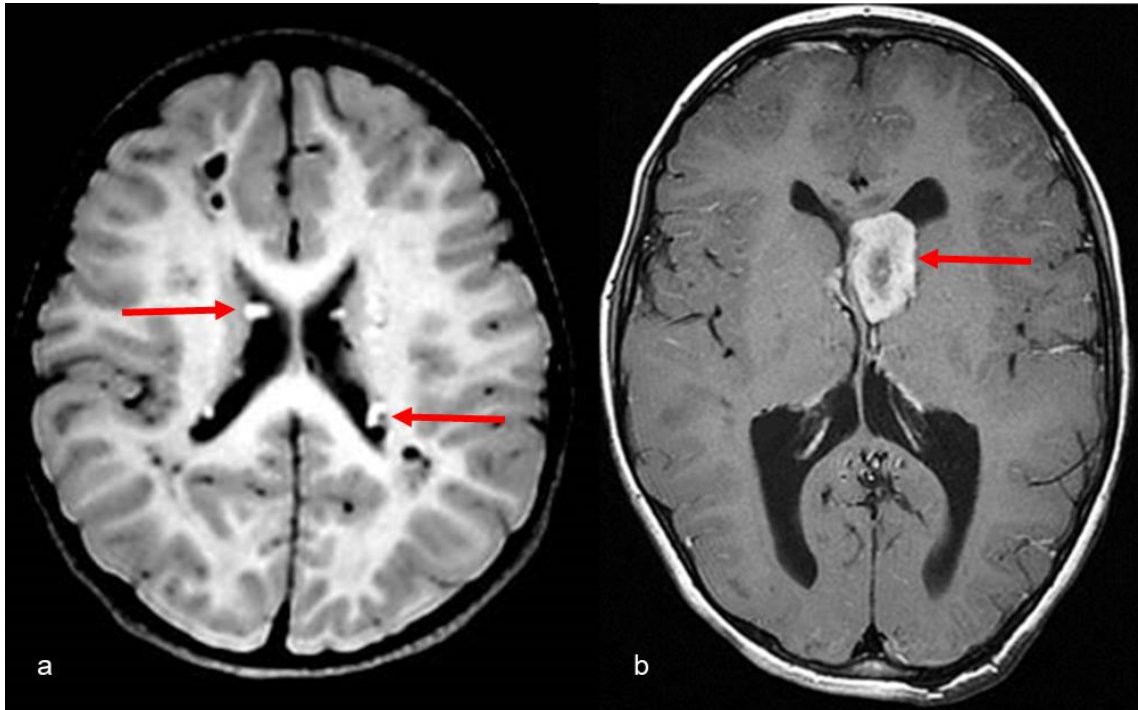
– **Nodules sous-épendymaires et astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes**

Les SEN (Figure 2a) et les SEGA (Figure 2b) représentent chacun un critère diagnostique majeur de la STB. Ces deux lésions sont histologiquement similaires et sont relativement spécifiques de la STB.

Les SEN touchent près de 80 % des patients STB (10). Il s'agit de lésions néoplasiques bénignes d'origine glioneuronale souvent multiples, bilatérales et calcifiées, se développant le long des parois des ventricules. Ils peuvent être détectés en anténatal ou après la naissance. Leur taille varie de 1 à 10 mm et peut augmenter lentement. Ils peuvent se calcifier suite à un phénomène de mort cellulaire. Il semble y avoir une relation positive entre la taille des tubers et la taille des nodules sous-épendymaires (12), ainsi qu'entre le nombre de tubers et le nombre de nodules (13). Les nodules sous-épendymaires sont vus au scanner cérébral quand ils sont calcifiés. A l'IRM cérébrale, chez le nouveau-né et le nourrisson avant 3 mois, ils sont hyper-intenses en séquence T1 et hypo-intenses en T2 (14). A partir de 3 mois, les nodules sous-épendymaires sont hypo-intenses en T1 et T2.

Les SEGA sont observés chez 10 à 24 % des patients STB (10). Ils apparaissent le plus souvent dans l'enfance ou à l'adolescence et ne surviennent que très rarement après l'âge de 20 ans.

Les SEN et SEGA sont identiques histologiquement, mais les SEGA se distinguent par leur situation proche des trous de Monro et leur potentiel évolutif (d'autant plus important qu'ils sont peu calcifiés et qu'ils fixent intensément le gadolinium). Ainsi, bien que bénins et d'évolution lente, les SEGA peuvent entraîner de graves troubles neurologiques tels que l'hydrocéphalie obstructive. Ils ne sont pas épileptogènes mais peuvent contribuer à aggraver une épilepsie préexistante quand ils grossissent. Ce sont des lésions qui nécessitent une surveillance radiologique régulière. Les SEN et les SEGA peuvent se calcifier progressivement au fil du temps.



**Figure 2.** Coupe axiale du cerveau en IRM (séquence T1 et produit de contraste) mettant en évidence des nodules sous-épendymaires (SEN, figure 2A, cf. flèches à gauche) et un astrocytome à cellules géantes sous-épendymaire avec un effet de décompression et de dilatation de la corne ventriculaire antérieure gauche (SEGA, figure 2b, cf. flèche à droite).

– **Les conséquences cliniques des lésions neurologiques :**

Parmi les conséquences cliniques neurologiques associées à la STB, on peut citer l'épilepsie, les troubles neuro-développementaux et l'hypertension-intracrânienne.

**1. L'épilepsie**

La survenue d'une épilepsie est l'un des risques majeurs liés à la STB, touchant 60 à 90 % des patients à début précoce, c'est-à-dire dans la première année de vie dans 2/3 des cas (15). Les patients qui ont une mutation dans le gène *TSC2* ont un risque plus important de développer une épilepsie et qu'elle soit pharmaco-résistante que ceux ayant une mutation

dans le gène *TSC1* (15–18). La plupart des patients auront plusieurs types de crises, les crises focales et le syndrome des spasmes infantiles étant les plus fréquents. Aussi, l'épilepsie est pharmaco-résistante (signifiant un échec d'au moins deux traitements antiépileptiques bien conduits, pris en mono- ou bithérapie) dans 60 à 75 % des cas (3).

Chez le nourrisson, les spasmes épileptiques sont le type de crise le plus fréquent et concernent 30 à 40 % des patients atteints de STB (19). Les spasmes surviennent dans les premiers mois de vie, sont diagnostiqués souvent entre 3 et 6 mois, et sont souvent intriqués avec des crises focales. Les spasmes sont régulièrement un mode de révélation de la maladie, ils sont en flexion ou en extension, ils peuvent être asymétriques, avec une déviation de la tête, des yeux, une contraction tonique asymétrique des membres. La STB est retrouvée chez 7 à 25 % des nourrissons débutant un syndrome des spasmes infantiles ou syndrome de West (20).

L'intrication avec des crises focales (avant ou après la salve de spasmes) est fortement évocatrice de STB. Ces dernières ont pu précéder l'apparition des spasmes mais sont souvent passées inaperçues, car de manifestations parfois subtiles : crises cloniques ou toniques impliquant un membre ou la face, une déviation transitoire brève de quelques secondes de la tête et des yeux, une fixité du regard et une suspension brève du contact souvent banalisées par l'entourage.

L'électroencéphalogramme (EEG) inter-critique peut montrer une hypersarrythmie (moins fréquente que dans les autres causes de spasmes épileptiques) ou des anomalies multifocales lentes et paroxystiques sur un rythme de fond correct.

La réponse au traitement par vigabatrin est meilleure que dans les autres étiologies du syndrome des spasmes infantiles mais le contrôle initial des spasmes n'exclut pas la persistance ou l'apparition d'autres types de crises.

Par la suite, en grandissant les patients présentant une STB peuvent avoir de multiples types de crises, focales ou multifocales dont la sémiologie dépend de la localisation des tubers, mais aussi des crises généralisées (absences atypiques, crises toniques, tonico-cloniques, myocloniques et atoniques). Chez 25 à 30 % des patients, et particulièrement après un syndrome des spasmes infantiles, il y a une évolution vers un syndrome de Lennox-Gastaut avec plusieurs types de crises généralisées et une déficience intellectuelle (15).

L'épilepsie peut aussi débuter chez l'adulte (8 à 12 % des adultes atteints de STB) et même après 60 ans (15,21). Il s'agit d'épilepsies focales, généralement unifocales (22), moins sévères que celles débutant dans l'enfance. Une épilepsie focale peut apparaître après un long intervalle libre chez un adulte ayant eu un syndrome des spasmes infantiles

qui avaient bien répondu au traitement. La déficience intellectuelle est moins fréquente et moins sévère dans ce groupe de patients. Cependant, même en l'absence de déficience intellectuelle, des troubles neuropsychologiques sont habituels.

Les données chez l'enfant montrent l'intérêt diagnostique de l'EEG systématique pour le dépistage précoce des sujets à risque de développer une épilepsie et notamment du syndrome des spasmes infantiles (23–25). *A contrario*, il n'y a à ce jour aucune étude montrant que l'EEG systématique chez l'adulte atteint de STB a une valeur prédictive de la survenue d'une épilepsie.

L'épilepsie liée à la STB est liée à la présence de tubers cérébraux. Les cas d'épilepsie sans tuber cérébral visible sont exceptionnels. Cependant, ce lien est complexe, et la probabilité de survenue d'une épilepsie n'est pas strictement corrélée au nombre de tubers cérébraux ou à leur localisation.

## **2. Les troubles neuropsychiatriques associés**

Les troubles neuropsychiatriques associés à la STB ou « TAND » (TSC associated neuropsychiatric disorders) sont très fréquents. Ces troubles sont divers (figure 3) : déficience intellectuelle, troubles du spectre de l'autisme, troubles des apprentissages scolaires, du comportement et de l'humeur.... Ces manifestations fonctionnelles et cliniques interdépendantes des dysfonctionnements cérébraux courants dans la STB sont plus sévères en cas d'épilepsie précoce et pharmaco-résistante. Les TAND constituent la plus grande difficulté à gérer au quotidien pour les malades et leurs aidants. Leur diagnostic et leur prise en charge précoce est un point central afin de limiter l'impact sur la qualité de vie et alléger le fardeau de la maladie. Les familles sont globalement très démunies pour faire face à ce type de problématique.



<p style="text-align: center;"><b>Niveau comportemental</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agression</li> <li>• Crises de colère</li> <li>• Anxiété</li> <li>• Humeur dépressive</li> <li>• Auto-agressivité/mutilation</li> <li>• Inattention</li> <li>• Hyperactivité</li> <li>• Impulsivité</li> <li>• Retard de langage</li> <li>• Mauvais contact visuel</li> <li>• Troubles du sommeil</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Niveau psychiatrique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trouble du spectre autistique</li> <li>• Trouble déficitaire de l'attention</li> <li>• Trouble anxieux</li> <li>• Trouble dépressif</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Niveau intellectuel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trouble du spectre autistique</li> <li>• ADHD</li> <li>• Trouble anxieux</li> <li>• Trouble dépressif</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Niveau scolaire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lire</li> <li>• Ecrire</li> <li>• Orthographe</li> <li>• Mathématiques</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Niveau neuropsychologique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Attention soutenue</li> <li>• Double tâche</li> <li>• Attention divisée</li> <li>• Rappel mnésique</li> <li>• Mémoire de travail spatiale</li> <li>• Flexibilité cognitive</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Niveau psycho-social</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estime de soi</li> <li>• Auto-efficacité</li> <li>• Stress parental</li> <li>• Difficultés relationnelles</li> </ul>

**Figure 3.** Classification des troubles neuropsychiatriques associés à la STB (TAND), (adaptée de Curatolo et al. 2015 (3) et <https://tandconsortium.org/about/>).

Une déficience intellectuelle est présente chez environ la moitié des patients atteints de STB (26). Une étude issue du registre TOSCA a mis en évidence, chez 885 patients STB ayant eu une évaluation neuropsychologique, un QI normal chez 44,4 % d'entre eux, une déficience intellectuelle légère chez 28,1 %, moyenne chez 15,1 %, sévère chez 9,3 % et profonde chez 3,1 % des patients. Dans cette même étude portant sur plus de 2000 patients, des troubles du spectre de l'autisme ont été diagnostiqués chez 21 % des patients, un déficit d'attention avec hyperactivité chez 19 %, un trouble anxieux chez 9 % et un trouble dépressif chez 6 %. Des symptômes comportementaux sont très fréquents (hyperactivité 45 %, impulsivité 42 %, anxiété 33 %, sautes d'humeur 30 %, agressivité 24 % etc.), de même que les troubles du sommeil (44 %). Des différences liées à l'âge sont observées : chez les enfants une symptomatologie hyperactive et impulsive est plus fréquente tandis que chez les adultes prédominent les troubles anxio-dépressifs et les symptômes hallucinatoires. Des difficultés scolaires sont rapportées chez environ 60 % des patients, des déficits neuropsychologiques (attention, mémoire de travail, flexibilité etc.) chez 55 %.

En pratique, les données neuro-développementales de la STB permettent de distinguer deux populations posant des problématiques différentes en termes de pronostic, d'évaluation et de prise en charge (27) :

- La première population est celle des patients vus précocément, à l'occasion d'une épilepsie débutant dans la première année de vie (souvent sous forme de spasmes épileptiques), et qui ont, en cas de pharmaco-résistance, un risque élevé de déficience

intellectuelle, de troubles du comportement et des interactions sociales. L'enjeu est celui de l'évaluation et de la prise en charge précoce des troubles des interactions sociales, et de l'accompagnement d'une déficience intellectuelle potentiellement sévère.

- La deuxième population est celle des patients présentant une épilepsie généralement à début plus tardif, moins sévère, ou ayant présenté des spasmes épileptiques isolés rapidement contrôlés, voire des patients STB non épileptiques, aux fonctions cognitives bien préservées. Dans ce cas, l'enjeu est le diagnostic de troubles cognitifs plus spécifiques avec ou sans trouble du comportement, pouvant handicaper la scolarité et l'insertion professionnelle.

### **3. L'hypertension intracrânienne**

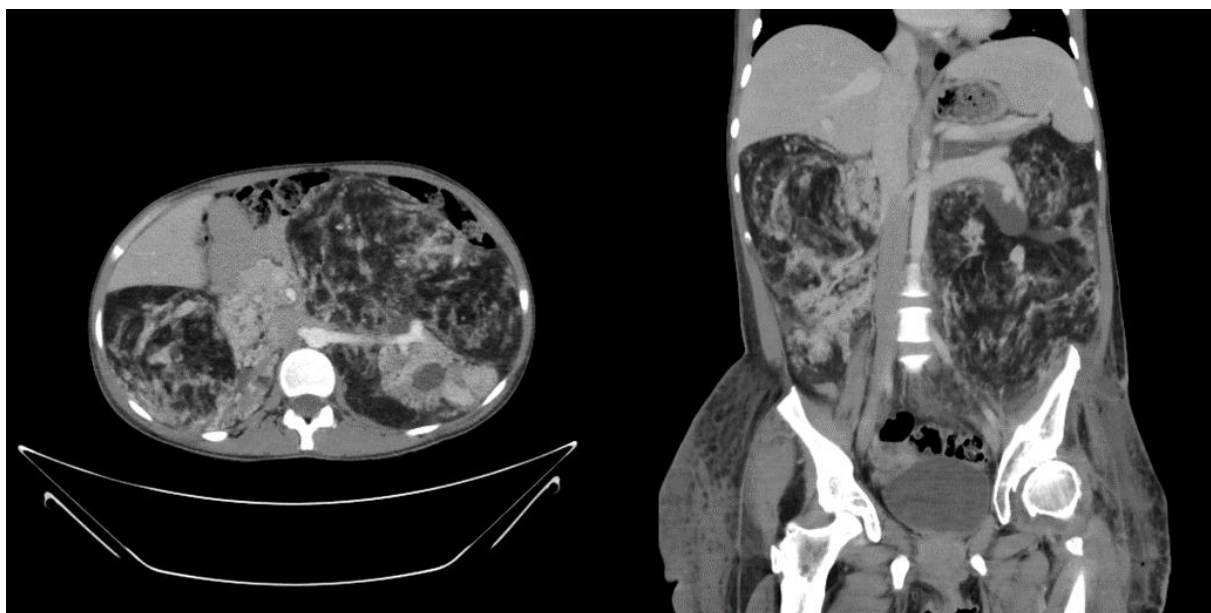
L'hypertension intracrânienne (HTIC) par hydrocéphalie obstructive secondaire à l'obstruction du foramen de Monro est une complication résultant de l'évolution naturelle de SEGA non traités. Dans les formes avancées le tableau peut être bruyant avec céphalées et vomissements, dégradation neurologique, retentissement visuel et risque d'engagement brutal si une intervention chirurgicale n'est pas réalisée rapidement. Le risque chirurgical est toutefois plus élevé en cas d'hydrocéphalie symptomatique (28). Une hydrocéphalie avec ou sans signes de résorption trans-épendymaire est alors présente à l'imagerie cérébrale. La croissance des SEGA étant lente, l'HTIC peut également évoluer longtemps à bas bruit avec troubles du sommeil, difficultés scolaires, exacerbation des difficultés comportementales, céphalées non typées ou être même asymptomatique, visible seulement en imagerie (29). L'œdème papillaire n'est alors pas systématiquement retrouvé dans ces formes frustes. Le risque de survenue d'une hydrocéphalie obstructive justifie donc une surveillance radiologique régulière (tous les 1 à 3 ans avant 25 ans puis plus espacée) de la taille des SEGA et de la survenue d'une dilatation ventriculaire (l'évolutivité des lésions doit rapidement faire envisager une chirurgie ou la mise en route d'un inhibiteur de mTOR, efficace pour réduire la taille des SEGA ou stabiliser leur croissance ((30) ; cf. chapitre 4. Prise en charge thérapeutique).

#### **3.4.3 Lésions rénales**

Si les avancées médicales ont permis de diminuer la mortalité en lien avec les manifestations rénales, celles-ci restent une source importante de morbidité et constituent un important fardeau médical pour les patients atteints de STB. L'atteinte rénale est retrouvée dans 80 % des cas à l'âge adulte (31).

### – Angiomyolipomes

Les angiomyolipomes (AML) sont des tumeurs bénignes qui font partie du groupe des PEComes (PEC : Perivascular Epithelioid Cell), caractérisées par une prolifération de cellules épithélioïdes périvasculaires qui coexpriment les marqueurs musculaires lisses et mélanocytaires (dont HMB45). Les AML contiennent typiquement trois contingents cellulaires : cellules épithélioïdes, tissu adipeux et vaisseaux. On retrouve également des AML avec une composante graisseuse faible, ce qui ne doit pas faire éliminer le diagnostic (figure 4). Chez les patients atteints de STB, les AML s'observent le plus souvent dans les reins mais peuvent aussi se trouver dans d'autres organes, comme le foie. Les AML sont une manifestation relativement spécifique de la STB dont ils constituent un critère majeur de diagnostic dès lors qu'on en compte deux ou plus. Les AML augmentent de taille au cours de l'existence. Ils sont le plus souvent mis en évidence vers 10 ans (32). Des études observationnelles indiquent que le risque de rupture augmente avec trois facteurs principaux : (1) la taille (plus de 4 cm), (2) la présence d'anévrismes de plus de 5 mm, (3) l'exposition aux oestrogènes (grossesse, traitement hormonal) (33–36). Les AML dont la taille dépasse 4 cm deviennent symptomatiques (i.e. à l'origine de douleur, pesanteur, compression urinaire et hématurie) dans 70 à 80 % des cas (37). Ils peuvent parfois mesurer plus de 20 cm.



**Figure 4.** Tomodensitométrie abdominale axiale (à gauche) et longitudinale (à droite) sans injection de produit de contraste mettant en évidence de multiples angiomyolipomes bilatéraux. Les régions les plus sombres (hypodenses) correspondent à du tissu angiomyolipomateux riche en graisse.

Le taux de rupture des AML est de 5 à 6% par an (35,38,39). La rupture d'une AML peut mettre en jeu le pronostic vital par la survenue d'un choc hémorragique, nécessitant une prise en charge en radiologie interventionnelle par radio-embolisation (préventive ou secondaire), voire chirurgicale par néphrectomie. La taille de ces angiomyolipomes est également délétère sur la fonction rénale, en raison de la destruction du parenchyme rénal restant, pouvant mener à une IRC également favorisée par les embolisations ou chirurgies rénales itératives (10). L'insuffisance rénale terminale requérant la dialyse est rare (40).

#### – **Kystes rénaux multiples**

Les kystes rénaux multiples ne sont pas couramment observés dans la population générale, mais peuvent être observés chez les patients atteints de STB qui présentent une mutation de *TSC1* ou *TSC2*, ou dans le cadre d'un syndrome des gènes contigus, à savoir une délétion impliquant les gènes *TSC2* et *PKD1*. Les gènes *TSC2* et *PKD1* sont immédiatement adjacents et transcrits dans des directions opposées au locus 16p13.3. Les délétions impliquant les deux gènes ont été décrites chez certains patients atteints de STB qui présentent le phénotype STB ainsi qu'une polykystose rénale sévère. En dehors de cette association rare (STB-PKR), des kystes rénaux sont retrouvés dans 30 à 45 % des cas. Ils sont généralement non évolutifs (37).

#### – **Les carcinomes rénaux**

Ils sont rares, décrits chez 2 à 5 % des patients mais plus fréquents que dans la population générale. L'âge de leur diagnostic est d'environ 30 ans mais ils peuvent être découvert dès l'adolescence (41). Ils sont le plus fréquemment de type carcinome à cellules claires mais des carcinomes papillaires sont également décrits ainsi que des tumeurs plus bénignes comme les oncocytomes (41).

#### – **Les lithiases rénales**

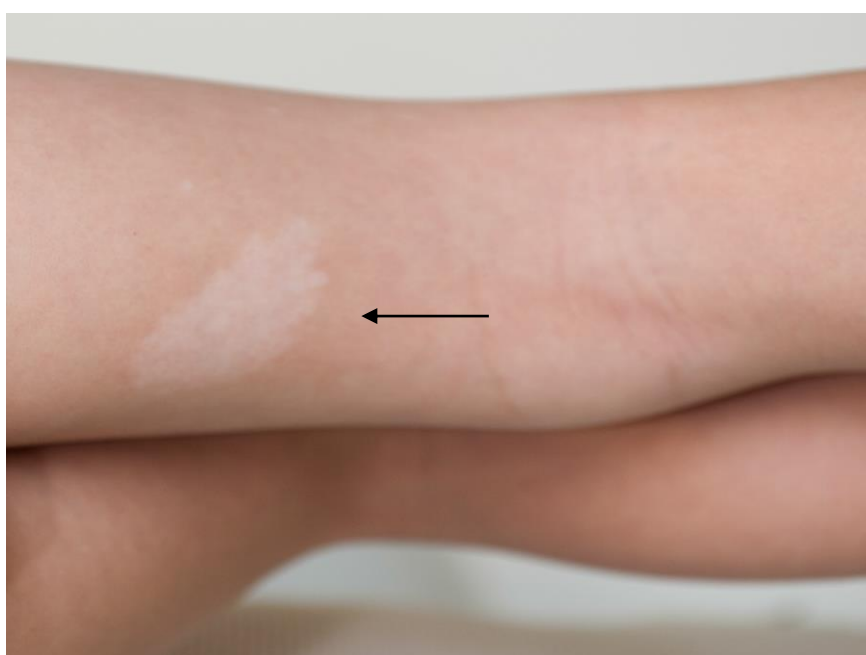
Elles sont également retrouvées de manière inconstante (42,43).

### **3.4.4 Lésions dermatologiques**

Près de 100 % des patients avec une STB présentent des manifestations cutanées ou buccales qui sont facilement détectables lors d'un examen clinique (1). Ces manifestations sont importantes à relever et doivent mener à compléter l'examen clinique. Elles sont d'apparition progressive et additionnelle chez le nourrisson, l'enfant ou l'adulte.

#### – Les macules hypochromiques

Les macules hypochromiques (aussi appelées macules hypomélaniques ; figure 5) sont observées chez environ deux tiers des personnes atteintes de STB (10). Elles sont visibles à l'examen clinique et peuvent être réhaussées par l'utilisation de la lampe de Wood. Elles sont présentes à la naissance et deviennent visible avec les modifications habituelles de la pigmentation cutanées liées à l'interaction environnementale. La présence d'au moins 3 macules hypomélaniques d'au moins 5 millimètres de diamètre constitue un critère majeur de STB. Il n'y pas de topographie particulière. Ainsi, la poliose qui correspond à zone circonscrite de cheveux hypopigmentés est comptabilisé parmi les macules hypomélaniques. Leur nombre et leur localisation ne préjuge en rien de la sévérité ou du pronostic de la STB.



**Figure 5.** Macule hypochromique ou hypomélanique (cf. flèche, crédits : CHU d'Angers).

#### – Les angiofibromes du visage et plaques fibreuses céphaliques

Les angiofibromes du visage (Figures 6 à 9) sont présents chez environ 60% des patients atteints de STB et apparaissent généralement durant l'enfance et l'adolescence (10). La présence d'au moins 3 angiofibromes du visage constitue un critère diagnostique majeur de STB. Les angiofibromes du visage mesurent habituellement quelques millimètres de diamètre, mais certains sont de plus grande taille, en particulier chez l'adulte. La présentation clinique se modifie avec l'âge. Le caractère « angiomateux » est plus fréquent chez l'enfant. Il correspond à l'aspect érythémateux des papules. Le diagnostic différentiel d'acné est écarté par l'aspect monomorphe des lésions. Chez l'adulte, les angiofibromes du visage sont plus volontiers « fibreux ». Les papules sont de couleur chair ou légèrement

pigmentées. Le nombre d'angiofibromes du visage est très variable. Ils sont le plus souvent localisés dans les sillons naso-géniens, sur le nez et le menton.

Les angiofibromes multiples du visage sont également décrits au cours du syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) et de la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1). Dans ce cas, ils débutent à l'âge adulte. Ainsi l'apparition d'angiofibromes du visage chez l'adulte ne constitue qu'un critère mineur de STB. Une biopsie cutanée pour confirmation diagnostique peut s'avérer utile.

Les plaques fibreuses céphaliques (figures 7,10,11) sont décrites chez 15% des patients environ (10). Souvent localisées sur le front ou les joues, elles peuvent être décrites sur d'autres parties du visage ou sur le cuir chevelu. Elles sont présentes dès la naissance et plus volontiers décrites chez les filles. Les plaques fibreuses céphaliques sont probablement la manifestation cutanée la plus spécifique de la STB.



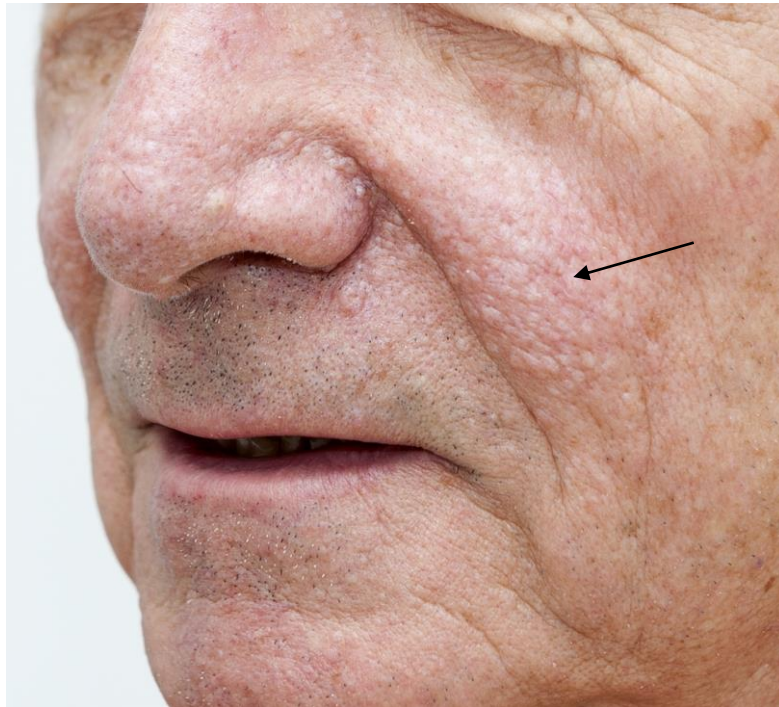
**Figure 6.** Angiofibromes du visage débutants (cf. flèche, crédits : CHU d'Angers).



**Figure 7.** Angiofibromes du visage (cf. flèche pointillée) et plaque fibreuse temporale (cf. flèche pleine, crédits : CHU d'Angers).



**Figure 8.** Angiofibromes du visage étendus (cf. flèche, crédits : CHU d'Angers).



**Figure 9.** Angiofibromes du visage ayant perdu leur caractère angiomeux (cf. flèche, crédits : CHU d'Angers).



**Figure 10.** Plaque fibreuse malaire (cf. flèche, crédits : CHU d'Angers).





**Figure 11.** Plaque fibreuse temporale (cf. flèche, crédits : CHU d'Angers).

Les angiofibromes du visage sont le plus souvent jugés inesthétiques par les patients et leurs familles. Leur caractère érythémateux, majoré en période ensoleillée rend très manifestes les lésions multiples. Les angiofibromes du visage saignent facilement au simple contact. Ils peuvent être régulièrement traumatisés chez les patients STB ayant des mouvements stéréotypés. Ces constatations plaident pour le traitement des angiofibromes du visage même en l'absence de manifestations plus graves de la STB.

#### – **Les fibromes unguéaux**

Les fibromes unguéaux (aussi appelés « tumeurs de Koenen » ; figures 12 et 13), moins fréquents que les autres manifestations cutanées, sont observés chez environ 15 % des patients présentant une STB. Ils apparaissent généralement durant la deuxième décennie de vie ou plus tard (10). Au moins deux fibromes unguéaux sont nécessaires pour constituer un critère diagnostique majeur. Les fibromes unguéaux regroupent les fibromes péri-unguéraux et les fibromes subunguéraux. Ils sont plus fréquents sur les ongles des pieds. Sous-unguéraux, ils sont confondus avec une verrue et traités comme tels.



**Figure 12.** Fibrome unguéal digital (cf. flèche, crédits : CHU d'Angers).



**Figure 13.** Fibromes unguéaux des orteils (cf. flèches, crédits : CHU d'Angers).

Les fibromes unguéaux, souvent asymptomatiques, sont parfois responsables de douleur ou de gêne à la marche. Certains fibromes unguéaux sont associés à la survenue de panaris, parfois récidivants (figure 14).



**Figure 14.** Panaris compliquant un fibrome unguéal (cf. flèche, crédits : CHU d'Angers).

– **Les plaques « peau de chagrin »**

Les plaques « peau de chagrin » sont observées chez environ 25 % des personnes présentant une STB et apparaissent en général durant les 15 premières années de vie (10). Elles prennent généralement la forme de larges plaques situées dans le bas du dos et présentant une surface bosselée souple ou « peau d'orange ». Cet aspect clinique est presque toujours spécifique de la STB. Les plaques « peau de chagrin » sont histologiquement identiques aux plaques fibreuses céphaliques.

– **Les lésions cutanées « en confettis »**

Les lésions cutanées « en confetti » sont de nombreuses macules hypo-pigmentées de 1 à 3 mm de diamètre localisées essentiellement à la partie antérieure des membres inférieurs parfois présentes sur les bras (figure 15). Elles seraient présentes chez environ 10% des personnes atteintes de STB (10) et volontiers chez l'adulte à partir de la deuxième décennie. Elles correspondent à la forme millimétrique des macules hypochromiques. Malgré leur faible fréquence, les lésions en confettis constituent un important critère diagnostique mineur.



**Figure 15.** Macules hypochromiques « en confettis » (crédits : CHU d'Angers).

### **3.4.5 Lésions buccales**

#### **– Les puits de l'émail dentaire**

Les puits de l'émail dentaire (figure 16) sont des dépressions millimétriques de l'émail dentaire de n'importe quelle surface de la dent. Ces puits de l'émail dentaire sont mieux visualisés à l'aide d'un colorant révélateur de la plaque dentaire. Ils sont fréquents chez les personnes atteintes de STB que dans la population générale (44). Selon les études, leur incidence varie de 5% (10) à près de 100% (44,45). A partir de trois, ils constituent un critère mineur pour le diagnostic de STB.



**Figure 16.** Puits de l'émail dentaire (cf. flèche, crédits : CHU d'Angers).

– **Les fibromes intraoraux**

Les fibromes intra-oraux constituent un critère de diagnostic mineur pour la STB lorsqu'ils sont au nombre de deux ou plus. Il s'agit de paille de couleur chair ou rose. Ce sont le plus souvent des fibromes gingivaux, mais ils peuvent également être localisés sur la muqueuse buccale, labiale, ou sur la langue (45). Leur incidence est variable selon les études (10,45). Les fibromes intra-oraux sont souvent asymptomatiques. Lorsqu'ils sont volumineux ils peuvent occasionner une gêne, s'irriter ou saigner.

– **Les autres lésions**

D'autres lésions cutanées non spécifiques sont volontiers décrites au cours de la STB : molluscum pendulum, hamartomes folliculo-kystiques, autres hamartomes localisés sur l'ensemble du tégument.

### 3.4.6 Lésions pulmonaires

#### – La lymphangioliomyomatose

##### 1. Définition et prévalence

La LAM est une maladie pulmonaire rare caractérisée par une prolifération de cellules musculaires lisses entraînant une formation de kystes pulmonaires multiples (46,47), associés à un risque de pneumothorax et d'évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique. Elle survient quasi exclusivement chez la femme adulte :

- Soit de manière sporadique (prévalence de 1/400 000 femmes adultes). Elle est alors appelée LAM sporadique (s-LAM) et peut être associée à des angiomyolipomes rénaux, des épanchements chyleux de la plèvre et du péritoine, des lymphadénopathies extrathoraciques ou des masses kystiques des axes lymphatiques notamment abdominopelviens (lymphangioliomyomes) ;
- Soit associée à la STB. Des modifications kystiques du parenchyme pulmonaire compatibles avec la LAM peuvent être observées radiologiquement à partir de la puberté et augmentent en fréquence avec l'âge. Ainsi, dans une cohorte de 101 femmes atteintes de STB, 7 % des patientes présentaient plus de 3 kystes en scanner thoracique avant l'âge de 21 ans, et 81 % après 40 ans (48). La prévalence globale de la LAM chez la femme atteinte de STB est ainsi estimée à environ 40 % (49,50). Seules 63 % des patientes avec des anomalies scannographiques vont développer des symptômes et, sans traitement par mTOR, 12.5 % vont décéder des suites de leur LAM (48). Des lésions kystiques du parenchyme pulmonaire sont également observées chez 10 à 30 % des hommes présentant une STB, mais la LAM symptomatique est exceptionnelle chez l'homme, même au cours de la STB (49).

##### 2. Imagerie

En scanner thoracique, La LAM est caractérisée par la présence de multiples kystes (hypodensités à paroi fine, bien limitée et de moins de 3 mm), répartis de façon aléatoire (Figure 16). Leur diamètre varie généralement de 2 à 5 mm mais peut parfois atteindre 30 mm. Un pneumothorax peut être présent. Le parenchyme adjacent est sain, en dehors de la rare présence de lésions de type hyperplasie micronodulaire multifocale pneumocytaire (MMPH) dans la LAM associée à la STB (figure 17) ou parfois du verre dépoli traduisant une congestion lymphatique. Le scanner thoracique est dit caractéristique lorsque plus de 10 kystes typiques sont présents. Le scanner thoracique est dit compatible lorsqu'il existe plus de 2 et moins de 10 kystes (51).



**Figure 17.** Scanner thoracique en coupes millimétriques montrant un aspect caractéristique de lymphangioléiomyomatose (crédits : Pr. Rémy-Jardin : CHU de Lille).

### 3. Diagnostic

Il est souvent posé suite à un pneumothorax. Chez une patiente suivie pour STB, un scanner thoracique caractéristique suffit à poser un diagnostic de LAM. Chez une patiente dont la STB n'est pas connue, le diagnostic de LAM repose sur une association de critères cliniques (histoire clinique compatible, exclusion des diagnostics différentiels), radiologiques, morphologiques (présence d'épanchements chyleux ou de lymphangioléiomyomes, association à un angiomyolipome rénal), sérologiques (élévation du taux sérique de vascular endothelial growth factor D : VEGF-D sérique) ou histologiques (biopsie pulmonaire). Il existe un arbre diagnostique détaillé dans la conférence de consensus (52). Un autre PNDS est spécifiquement consacré à la LAM (cf. site de la HAS : <https://www.has-sante.fr/>).

### 4. Explorations fonctionnelles respiratoires et évolution

La LAM est caractérisée par un trouble ventilatoire obstructif (diminution du rapport volume expiratoire maximal par seconde/capacité vitale forcée (VEMS/CVF) et une diminution de la capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO). Le déclin du VEMS et de la DLCO, variable selon les patientes, est corrélé à la progression des lésions radiologiques (53). La vitesse d'évolution de la maladie, très variable selon les patientes, est appréciée par le VEMS qui décline en moyenne de 75 -135 ml/an (contre 20-30 ml/an environ chez l'adulte sain) (54,55). Ce déclin serait plus lent dans la LAM-STB que

dans la LAM sporadique (56,57). Néanmoins, il pourrait s'agir d'un biais lié au dépistage de sujets asymptomatiques dans la LAM-STB (58,59). Le déclin est en moyenne plus lent après la ménopause. Ainsi, dans une cohorte de 43 patientes avec LAM et non traitées, le déclin du VEMS était mesuré à  $-17 \pm 3$  mL/mois chez les patientes non ménopausées et à  $-3 \pm 3$  mL/mois chez les patientes ménopausées (60).

L'évolution peut se faire ainsi vers l'insuffisance respiratoire chronique, survenant en moyenne 10 ans après le début des symptômes en l'absence de traitement (61). L'apport d'oestrogènes et la grossesse sont des facteurs d'aggravation (62,63). Les contraceptifs oestroprogestatifs sont classiquement contre-indiqués. Le taux sérique de VEGF-D a un intérêt pronostique (64,65). Cette évolution progressive peut-être émaillée d'épisodes de pneumothorax ou plus rarement de chylothorax. En regroupant les données de plusieurs études observationnelles, la fréquence de survenue d'un pneumothorax est estimée à 57 % des patientes avec LAM, et le taux de récurrence est de l'ordre de 70 % (66).

– **L'hyperplasie micronodulaire multifocale pneumocytaire (MMPH)**

L'MMPH est une autre atteinte pulmonaire liée à la STB, pouvant survenir de façon indépendante ou associée à la LAM. Elle survient chez 28 à 71 % des patients atteints de STB quel que soit le sexe, mais ne s'observe pas au cours de la LAM sporadique. Elle est caractérisée au scanner thoracique par une micronodulation centrolobulaire prédominant dans les régions supérieures, correspondant histologiquement à une prolifération des pneumocytes II (figure 18). La présence d'une MMPH n'a pas de conséquence physiologique ou pronostique (67). Une confirmation histologique n'est en règle pas nécessaire si le diagnostic est suspecté.





**Figure 18.** Scanner thoracique en coupes millimétriques révélant une hyperplasie multinodulaire multifocale pneumocytaire profuse chez une patiente suivie pour sclérose tubéreuse de Bourneville (crédits : Pr. Rémy-Jardin : CHU de Lille).

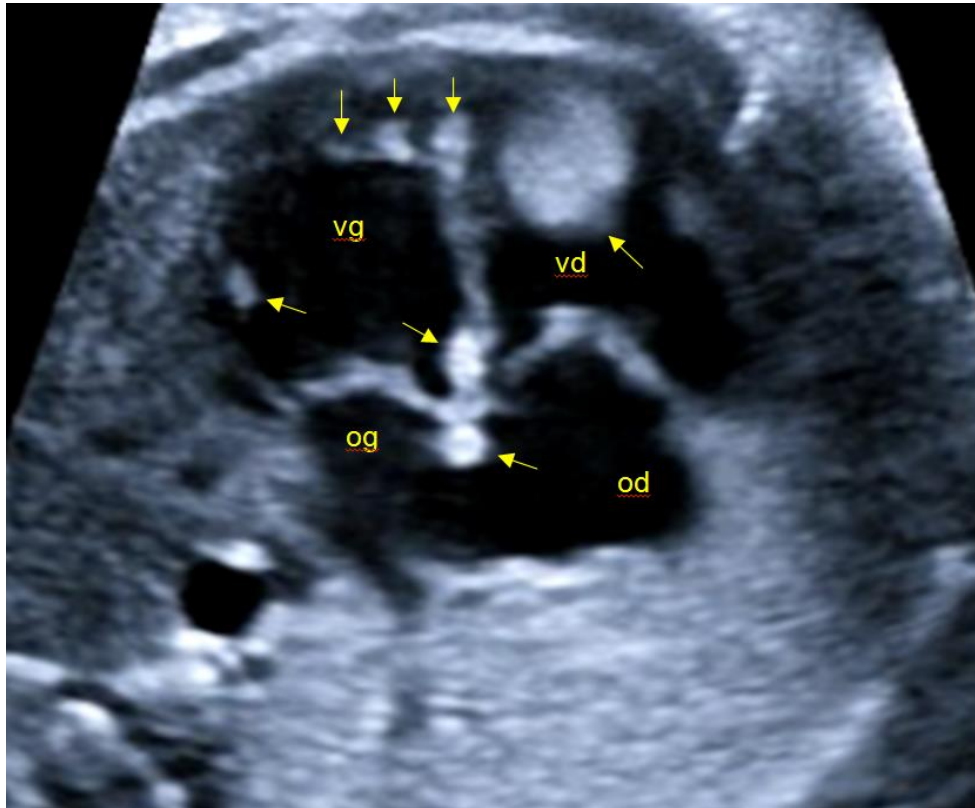
### 3.4.7 Lésions cardio-vasculaires

#### – Les rhabdomyomes cardiaques

Les rhabdomyomes cardiaques sont des tumeurs bénignes souvent multiples et localisées dans les ventricules, plus rarement dans les oreillettes. Ils sont habituellement détectés entre 20 et 30 semaines de grossesse et augmentent de taille avec l'avancée de la grossesse (68). A l'échographie, il s'agit de tumeurs bien circonscrites, homogènes et hyperéchogènes, situées dans le myocarde et faisant parfois protrusion dans la cavité ventriculaire ou atriale. Ils régressent souvent après la naissance et ne sont alors visibles chez l'enfant plus grand que sous la forme de « reliquats » (figure 19) (69).

La détection de rhabdomyome(s) permet un diagnostic prénatal de la STB. Lorsque la tumeur est unique, le risque de STB est voisin de 30-40 %. En cas de tumeurs multiples le risque de STB est proche de 100 % (70). Il est nécessaire de solliciter un CPDPN pour évaluer l'extension des lésions, en particulier au niveau cérébral. Une discussion de poursuite ou non de la grossesse peut avoir lieu avec le couple.

Etant observés le plus souvent dès la vie fœtale, contrairement à la plupart des autres manifestations de la STB, les rhabdomyomes cardiaques permettent donc d'amener le patient à une surveillance médicale dès son plus jeune âge.



**Figure 19.** Echocardiographie fœtale à 28 semaines en incidence des 4 cavités montrant de multiples rhabdomyomes disséminés dans les ventricules et au niveau de la cloison inter-atriale (cf. flèches). Abréviations : od = oreillette droite, og = oreillette gauche, vd = ventricule droit, vg = ventricule gauche.

Dans la grande majorité des cas ces lésions sont asymptomatiques. Certaines tumeurs volumineuses peuvent obstruer les voies d'éjection ou de remplissage des ventricules et entraîner une insuffisance cardiaque parfois dès la période anténatale (71–73). Une tumeur située au niveau de la jonction auriculo-ventriculaire peut entraîner une pré-excitation ventriculaire et donc un syndrome de Wolff-Parkinson-White (74,75). Elles peuvent également être responsables de troubles du rythme cardiaque précoces ou tardifs : notamment une hyperexcitabilité auriculaire ou ventriculaire ou des tachycardies supraventriculaires ou ventriculaires (76–79). Les troubles du rythme cardiaque seraient plus fréquents en cas de tumeur volumineuse (78). Des troubles de conduction peuvent également être observés, notamment des blocs de branche sans conséquence clinique et exceptionnellement des bradycardies sinusales symptomatiques ou des blocs auriculo-ventriculaires (77). Des anévrismes aortiques ou des artères de moyen calibre ont été rapportés de façon exceptionnelle. Certains ont nécessité un traitement chirurgical en raison de leur taille (80,81), mais le plus souvent ils sont découverts lors de leur rupture. Leur fréquence très faible ne justifie pas de surveillance systématique

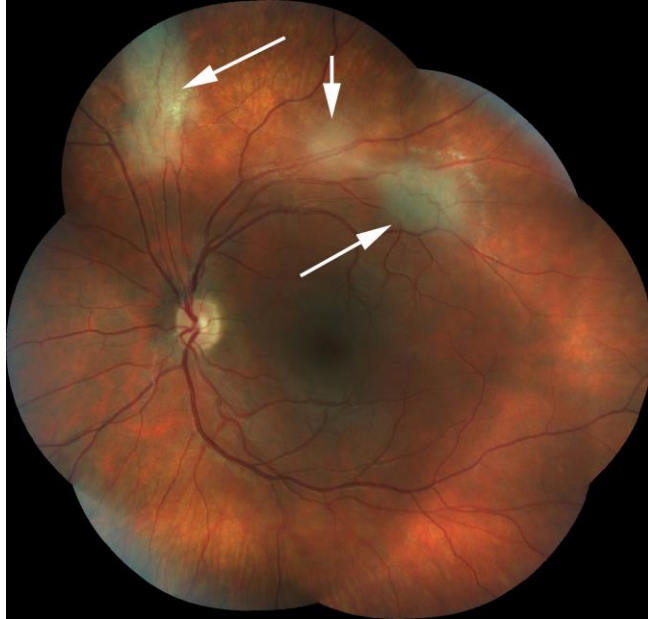
### 3.4.8 Lésions ophtalmiques

#### – Les hamartomes astrocytaires rétiniens multiples

La présence de plus d'un hamartome astrocytaire rétinien constitue un critère majeur pour le diagnostic de la STB (figure 20). La survenue d'un hamartome (astrocytome) rétinien en dehors de phacomatoses n'est pas exceptionnelle, mais il s'agit alors de tumeurs solitaires (82). Ces hamartomes ont les mêmes caractéristiques histologiques que les tubers cérébraux et sont observés chez 30 à 50 % des patients avec STB (83–87). Ils sont bilatéraux (40 %) et multiples (40 %), (87). Ils se localisent au pôle postérieur, le long des arcades vasculaires temporales et autour du nerf optique, plus rarement en périphérie rétinienne (87). Les hamartomes astrocytaires de la papille sont plus rares (88).

Ces lésions sont rarement symptomatiques et sont de bons marqueurs de la maladie, particulièrement chez les jeunes enfants qui n'auraient pas encore développé beaucoup d'autres caractéristiques de la STB. Il en existe trois types : les hamartomes rétiniens plans (type 1), les hamartomes rétiniens exophytiques (type 2), les hamartomes intermédiaires (type 3). Les hamartomes rétiniens plans (type 1) sont des lésions paraissant planes, translucides, posées sur la surface rétinienne comme des « boules de coton dans l'eau ». Ce type est le plus fréquent (aux alentours de 50 % des hamartomes rétiniens de STB). Les hamartomes rétiniens exophytiques (type 2) sont d'apparence surélevée, multinodulaires et calcifiés. Ils sont classiquement décrits comme muriformes ou en « caviar de grenouille » (figure 21). Ces lésions sont plus rares (15-25 %), leur prévalence augmente avec l'âge. Les hamartomes intermédiaires (type 3) combinent les caractéristiques des deux types précédents. Ils sont rencontrés dans 15-25 % des cas et peuvent être une étape évolutive entre les types 1 et 2.

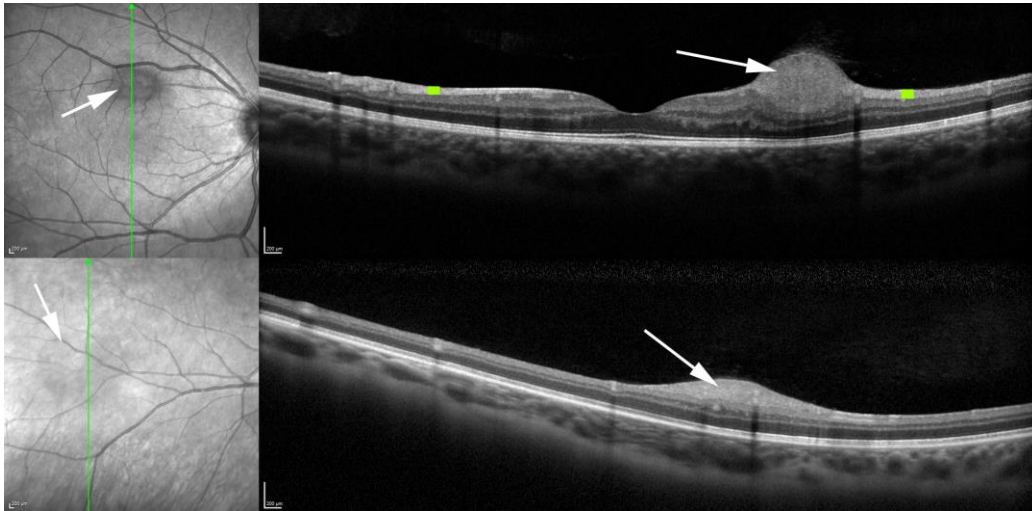
Les hamartomes astrocytaires rétiniens ont une apparence spécifique en Tomographie à Cohérence Optique (OCT, optical coherence tomography) (figure 22). Ces tumeurs sont développées aux dépens de la couche de fibres optiques. La majorité contient de multiples espaces optiquement vides, donnant une apparence « mitée » (82,89). L'OCT permet par ailleurs un diagnostic des hamartomes infracliniques (90). Si la question du diagnostic différentiel se pose rarement en pratique du fait de l'association à d'autres signes de STB, l'hamartome astrocytaire de type 1 constitue un diagnostic différentiel du rétinoblastome. Plus encore que leurs caractéristiques cliniques (absence de vaisseau nourricier dans les hamartomes astrocytaires), c'est leur localisation en OCT (couche des fibres optiques vs. couche des photorécepteurs) et leur évolutivité sur quelques semaines (stabilité vs. croissance) qui permettent de les différencier dans les rares situations où la question se pose.



**Figure 20.** Hamartomes astrocytaires rétiniens plans multiples (cf. flèches).



**Figure 21.** Hamartome exophytique en « caviar de grenouille » sur la tête du nerf optique (cf. flèche).



**Figure 22.** Tomographie à cohérence optique des hamartomes astrocytaires plans (cf. flèches) développés aux dépens de la couche des fibres nerveuses rétiniennes (cf. carrés).

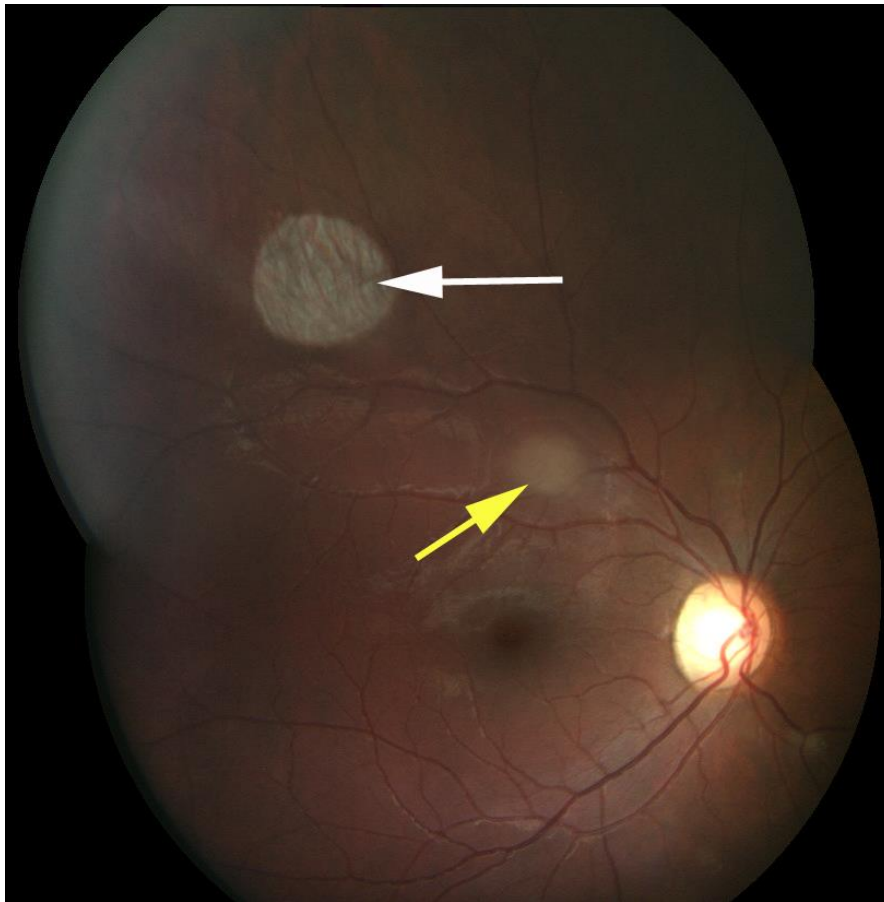
Les hamartomes rétiniens généralement sont congénitaux (91) et peu évolutifs (65). L'apparition de nouvelles lésions dans des zones paraissant précédemment intactes a cependant été documentée (92). Un petit nombre de lésions peuvent augmenter de taille ou se calcifier progressivement.

Les hamartomes sont généralement asymptomatiques. Leurs complications sont exceptionnelles, liées à leurs localisation, vascularisation et croissance. Les localisations maculaires peuvent s'accompagner de membranes épirétiniennes et limiter l'acuité visuelle. Les hamartomes sont des tumeurs vascularisées, source exceptionnelle d'hémorragie intravitréenne (93,94). Encore plus exceptionnellement, les hamartomes peuvent avoir une croissance excessive et une exsudation intra- ou sous-rétinienne, source d'un décollement de la rétine (95,96). Ces lésions rétiniennes ne nécessitent aucun traitement *per se*. En cas de complications exsudatives, certaines mesures thérapeutiques peuvent être discutées au cas par cas (97,98). Une surveillance simple peut suffire dans un grand nombre de cas, car ces rares phénomènes hémorragiques et exsudatifs sont souvent auto-limités.

#### – **Plaque achromique rétinienne**

Les plaques achromiques rétiniennes sont des régions d'hypopigmentation de la rétine. Ces plaques sont observées chez 10-39 % des patients présentant une STB (83–85,87,99) par rapport à 6 % des sujets dans la population générale (83). Il s'agit de zones souvent lancéolées d'absence de l'épithélium pigmentaire rétinien, aux bords nets, « à l'emporte-pièce ». Leur localisation est surtout la rétine de moyenne périphérie (figure 23). Leur taille peut être très variable mais la majorité des lésions mesurent aux alentours de 0.5 mm (99). Ces lésions n'évoluent pas et n'ont pas de répercussion clinique. Une plaque

achromique géante compliquée d'un œdème maculaire a été rapportée de façon exceptionnelle (100).



**Figure 23.** Tache achromique rétinienne et hamartome astrocytaire plan (cf. flèches).

### 3.4.9 Lésions osseuses

Depuis la dernière mise à jour des recommandations internationales (2021), les lésions osseuses constituent un critère mineur de diagnostic de la STB (2). Elles manquent de spécificité mais des lésions osseuses sont communes dans la STB (101–103). Elles sont retrouvées chez l'enfant et chez l'adulte et sont souvent découvertes à l'occasion de l'imagerie thoracique ou abdominale. Il s'agit de foyers hyperdenses principalement sur les vertèbres et les ceintures, mais aussi de lésions kystiques des phalanges et des os longs. Une étude suggère leur utilité pour le diagnostic de STB en se basant sur des critères de fréquence de localisation et de taille. Leur connaissance est importante car leur découverte fortuite peuvent les faire prendre de façon erronée pour des métastases osseuses (de lésions rénales de STB ou autre cancer primitif : prostate, sein...). Leur aspect en scintigraphie n'est pas univoque. A priori, chez l'adulte, elles ne fixent pas le technécium ; mais c'est possible chez l'enfant ou le jeune adulte (lorsque ces lésions se développent). Ces lésions sont

souvent asymptomatiques et ne nécessitent pas de surveillance. Exceptionnellement ont été décrites des hyperostoses localisées au crâne pouvant poser problème. Il y a également d'exceptionnelles tumeurs malignes osseuses : des chordomes.

### **3.4.10 Autres lésions retrouvées dans la STB**

#### **– Hamartomes non rénaux**

Les manifestations gastro-intestinales chez les patients atteints de STB sont assez rares. Les angiomyolipomes hépatiques sont en général asymptomatiques et sont décrits chez 10 à 25 % des patients atteints de STB. Ces lésions sont incluses dans les critères majeurs de diagnostic sous le terme "angiomyolipomes". Des polypes rectaux hamartomateux peuvent être retrouvés. Différents types d'hamartomes peuvent apparaître dans le système endocrinien. Un angiomyolipome surrénalien peut être présent chez un quart des patients atteints de STB, mais ne provoque que rarement, voire jamais, d'hémorragie. Des adénomes papillaires de la thyroïde ont été trouvés chez des patients atteints de STB, mais sans dysfonctionnement de la thyroïde. De rares cas d'autres angiomyolipomes ou fibroadénomes de l'hypophyse, du pancréas, des poumons, ou des gonades ont été également signalés. Ces tumeurs sont considérées comme des critères diagnostiques mineurs sous l'appellation "hamartomes non rénaux".

#### **– Tumeurs neuroendocrines**

Les tumeurs neuroendocrines sont plus fréquentes chez les patients atteints de STB. Cependant, les tumeurs neuroendocrines ne sont pas des hamartomes et ne sont pas considérées comme faisant partie des critères de diagnostic.

#### **– Tumeurs pancréatiques**

Les tumeurs pancréatiques sont relativement communes chez les patients présentant une STB (104), notamment les tumeurs pancréatiques neuroendocrines (PNET).

#### **– Lésions hépatiques**

Les lésions hépatiques touchent entre 10 et 15 % environ des patients présentant une STB (105,106).

#### **– Autres : rares lympoedèmes congénitaux, hypertrophies localisées (membres, face), hemihypertrophie corporelle...**

### 3.5 Bilan d'extension de la maladie et surveillance à long terme

#### 3.5.1 Récapitulatif du bilan initial d'extension de la maladie

Lorsque le diagnostic de STB est confirmé ou fortement suspecté, un bilan initial de la maladie doit être réalisé afin de rechercher les complications, définir le suivi et la prise en charge thérapeutique. Il se décline par spécialités (Tableau 2) et doit faire appel à des praticiens ayant une bonne connaissance de la STB.

En pratique, à l'issue de la consultation, doivent être envisagés les examens nécessaires à l'évaluation neurologique (IRM cérébrale, EEG, +/- bilan neuropsychologique), une imagerie rénale (échographie rénale ou mieux IRM ou angioscanner rénal), un bilan ophtalmologique, des consultations de dermatologie, de cardiologie, de génétique et pour les femmes adultes de pneumologie (avec au décours un scanner thoracique et des EFR). Une consultation de gynécologie est également souhaitable (en lien avec la contre-indication des oestrogènes). En cas d'atteinte rénale, lors de l'imagerie initiale, une consultation spécialisée de néphrologie doit être réalisée.

Certains centres se sont organisés en identifiant des médecins « référents » STB qui participent à des réunions de concertation pluridisciplinaires (107).

Spécialités	Recommandations	
	Concernant tous les patients	Spécifiques à une population de patients
Génétique	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Enquête familiale sur 3 générations</b> pour évaluer les autres membres de la famille à risque de STB</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Conseil génétique et test génétique pour les patients en âge de procréer</li></ul>
Neurologie	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Imagerie par résonance magnétique (IRM cérébrale)</b> : tubers corticaux, nodules sous-épendymaires (SEN), autres types d'altérations de la migration neuronale, et astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA)</li><li>• <b>Evaluation complète des troubles neuropsychiatriques</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>En cas de STB de l'enfant</b>, information/formation des parents à la reconnaissance <b>des spasmes infantiles et les crises focales</b>, même en l'absence de tout épisode au moment du diagnostic</li></ul>



	<p><b>associés à la STB (TAND) (i.e.</b></p> <p>les troubles du spectre de l'autisme, troubles psycho-comportementaux, psychiatriques, déficience intellectuelle et déficits neuropsychologiques... cf. TAND checklist (108)) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Référer, le cas échéant, à des professionnels appropriés pour initier des interventions basées sur des preuves</b></li> <li>• <b>Information et formation des parents/tuteurs sur le TAND afin de repérer ses manifestations émergentes</b> (ex. les trouble du spectre de l'autisme, les troubles du langage, le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, les troubles anxieux)</li> <li>• <b>Proposition de soutien psychologique et social aux familles autour du diagnostic de STB et de TAND, et s'assurer que des stratégies soient en place pour soutenir le bien-être des soignants</b></li> <li>• En cas de symptômes évocateurs de crise ou de troubles neurocognitifs marqués, réalisation d'EEG standard durant la veille et le</li> </ul>	
--	--	--

	<p>sommeil à compléter éventuellement par un EEG-vidéo de longue durée (8 à 24 heures, si anomalies ou TAND)</p>	
<b>Néphrologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>IRM abdominale de préférence ou échographie abdominale (pour les enfants en raison de l'anesthésie générale)</b> : angiomyolipomes, kystes rénaux</li> <li>• <b>Mesure de la pression artérielle</b> : hypertension secondaire</li> <li>• <b>Évaluation de la fonction rénale</b> par le dosage de la créatinine et/ou cystatine pour estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG), et de l'albuminurie et créatininurie sur échantillon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>En pédiatrie</b> : échographie abdominale à privilégier. Si pré-puberté ou lésions AML &gt; 30 mm : compléter par IRM abdominale ; conseils de néphroprotection et éducation sur les symptômes motivant une consultation (douleurs abdominales récurrentes, hématurie)</li> </ul>
<b>Pneumologie</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour les patients à risque de développer une lymphangioléiomyomatose (femmes de 18 ans ou plus) et les hommes symptomatiques : <b>évaluation de la fonction pulmonaire et test de marche de 6 minutes, tomodynamométrie thoracique millimétrique sans injection de contraste</b>, et des conseils quant aux risques liés au tabagisme et à la prise d'œstrogène</li> </ul>

<p style="text-align: center;"><b>Dermatologie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réaliser un <b>examen dermatologique minutieux</b> (lampe de Wood) : macules hypochromiques, angiofibromes du visage, plaques fibreuses céphaliques, fibromes unguéaux, plaques « peau de chagrin », lésions cutanées « en confettis »</li> </ul>	
<p style="text-align: center;"><b>Dentaire</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réaliser un <b>examen dentaire minutieux</b> (puits de l'émail)</li> </ul>	
<p style="text-align: center;"><b>Cardiologie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Électrocardiogramme</b> : syndrome de Wolff-Parkinson-White, troubles de conduction</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Échocardiographie chez les nouveau-nés</b> à risque d'insuffisance cardiaque en cas de tumeur volumineuse ou potentiellement obstructive à l'échographie anténatale</li> <li>• <b>Échocardiographie chez les enfants</b>, surtout si d'âge inférieur à 3 ans</li> <li>• <b>Holter</b> en cas de rhabdomyome</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Ophtalmologie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Évaluation ophtalmologique complète</b>, incluant un fond d'œil pour évaluer les lésions de la rétine, examen de champ visuel si possible : hamartome rétinien</li> </ul>	
<p style="text-align: center;"><b>Osseux</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• +/- <b>Radiographie/scintigraphie osseuse</b> à la recherche d'une ostéosclérose</li> </ul>	

**Tableau 2.** Synthèse des recommandations par spécialité concernant le bilan d'extension initial.

## 3.5.2 Neurologie

### 3.5.2.1 Bilan initial

#### – Imagerie par résonance magnétique et tomodensitométrie

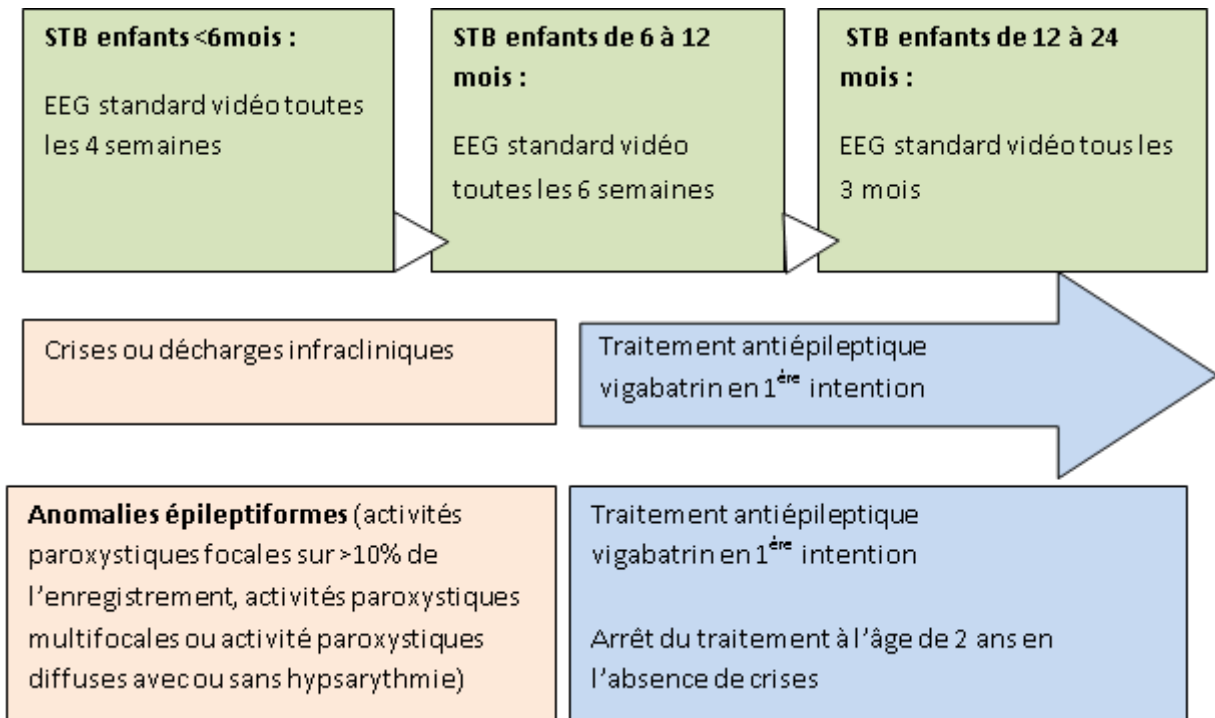
Tous les individus suspectés d'être atteints de STB, quel que soit leur âge, doivent bénéficier d'une imagerie cérébrale initiale. L'examen de choix est l'imagerie par résonance magnétique (IRM), avec et sans injection de gadolinium, pour évaluer la présence de dysplasies corticales (tubers et anomalies radiaires de la substance blanche), de SEN et de SEGA. Cet examen nécessite une sédation voire une anesthésie générale chez l'enfant et le patient déficient intellectuel. Si l'IRM n'est pas disponible ou ne peut être réalisée, la tomodensitométrie ou l'échographie transfontanellaire (chez les nouveau-nés ou les nourrissons lorsque les fontanelles sont ouvertes) peuvent être réalisées, bien que les résultats soient considérés comme sous-optimaux.

#### – Diagnostic et évaluation de l'épilepsie

**En cas de diagnostic anténatal ou néonatal de STB**, les parents doivent être éduqués à reconnaître les spasmes épileptiques et un suivi EEG doit être proposé afin de dépister et traiter précocement ceux-ci. Il s'agit d'EEG standard durant la veille et le sommeil à compléter éventuellement par un EEG-vidéo de longue durée (8 à 24 heures, si des anomalies sont relevées). Un début précoce des crises est corrélé à un risque augmenté de troubles neuro-développementaux et cognitifs et de troubles autistiques (109). Le délai de prise en charge entre le début des spasmes et leur traitement, et la rapidité à faire céder les spasmes sous traitement sont des facteurs essentiels pour le contrôle de l'épilepsie. Un contrôle des spasmes, même en cas de persistance de crises focales améliore partiellement le devenir cognitif (110). Compte tenu de ces éléments, un dépistage précoce de l'épilepsie et sa prise en charge rapide sont essentiels chez l'enfant (figure 24). Pour les diagnostics anténatals de STB, il y a maintenant un consensus d'experts européens (111), américains (25) et australiens (112) sur la nécessité de réaliser des EEG itératifs chez les nourrissons présentant une STB avant l'apparition de crises épileptiques cliniques. Des anomalies épileptiformes peuvent être présentes jusqu'à 2 mois avant la survenue de crises cliniques (23,25). Un traitement antiépileptique doit être instauré en cas d'apparition de décharges critiques, même asymptomatiques (25,111), le vigabatrin étant alors recommandé en première intention autant pour les crises focales que le syndrome des spasmes épileptiques. Le rythme de surveillance EEG recommandé avant deux ans est repris dans la figure 24.

Les données récentes de l'essai multicentrique EPISTOP (5) qui a comparé l'évolution des patients traités préventivement dès les premières anomalies épileptiformes

sur les EEG de dépistage à celle des patients dont le traitement a débuté lors des premières décharges électriques ou crises cliniques, sont en faveur d'un traitement préventif par vigabatrin. En effet, les patients traités préventivement avaient à 2 ans un risque réduit de crises cliniques (odds ratio = 0.21, p = 0.032), d'épilepsie pharmaco-résistante (odds ratio = 0.23, p = 0.022) et de spasmes infantiles (odds ratio = 0, p < 0.001). Il n'y a pas eu d'effet indésirable notable du traitement préventif qui a été interrompu à l'âge de 2 ans en l'absence de survenue de crises.



**Figure 24.** Récapitulatif adapté des recommandations européennes de surveillance EEG et du traitement pharmacologique antiépileptique durant les deux premières années de vie (4) et proposition à partir des nouvelles données sur le traitement pharmacologique antiépileptique préventif (5).

**En cas de diagnostic dans l'enfance ou à l'âge adulte,** un EEG sera réalisé soit en cas de symptôme évocateurs de crises soit en cas de troubles cognitifs ou TAND marqués. Si cet EEG est anormal, un monitoring video-EEG prolongé et comportant du sommeil doit être discuté, à la recherche de crises électro-cliniques frustes, qui pourraient être difficiles à détecter par l'entourage. En cas de non compliance ou chez les jeunes enfants, l'EEG peut être réalisé après prémédication par mélatonine 3 mg entre 1 et 4 ans, 6 mg entre 5 et 16 ans, 15 minutes avant la pose des électrodes (113).

### – **Evaluation des troubles neuropsychiatriques associés (TAND)**

La fréquence, la diversité et les conséquences des troubles neuropsychiatriques associés à la STB justifient la réalisation d'une évaluation cognitive et comportementale au moment du diagnostic.

Une évaluation complète nécessite une équipe multidisciplinaire. La réalisation d'un dépistage doit reposer sur des tests standardisés réunissant une sensibilité et une spécificité satisfaisantes. Ils doivent être facilement accessibles et réalisables dans l'ensemble des services de neuropédiatrie, et adaptés à la problématique rencontrée selon les différents types de situations. Notons qu'il existe une échelle de dépistage des TAND, traduite en français, la TAND checklist (108).

**Chez des enfants vus précocement** l'enjeu est notamment le dépistage d'une déficience intellectuelle, d'un trouble du spectre de l'autisme, de troubles du langage, de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, de troubles anxieux (pour ne citer que les plus fréquents et invalidants).

Tout domaine de préoccupation identifié lors de l'évaluation TAND de routine doit faire l'objet d'évaluations plus détaillées par des professionnels spécialisés et coordonnés par l'équipe experte de la STB. Si des TAND sont dépistés, une orientation vers des professionnels pour initier des interventions apparaît nécessaire. Un soutien psychologique et social doit être proposé aux familles afin de faire face aux annonces diagnostiques et limiter l'épuisement au quotidien.

Le cas échéant, les parents doivent être informés et formés au repérage des TAND afin de permettre le dépistage des manifestations émergentes.

#### 3.5.2.2 Surveillance à long terme

### – **Imagerie par résonance magnétique et tomodensitométrie**

Concernant les SEGA, la surveillance par IRM devra ensuite être effectuée tous les 1 à 3 ans chez tous les individus atteints de STB jusqu'à l'âge de 25 ans. La fréquence des examens dans la fourchette recommandée de 1 à 3 ans doit être déterminée cliniquement, les examens étant effectués plus fréquemment chez les patients SEGA asymptomatiques qui sont plus jeunes, dont les SEGA sont plus grands ou en pleine croissance, ou qui présentent un handicap développemental ou cognitif tel qu'ils ne peuvent pas signaler de manière fiable des symptômes subtils.

Les personnes qui n'ont pas de SEGA à l'âge de 25 ans n'ont pas besoin d'une imagerie de surveillance répétée, mais celles qui ont un SEGA asymptomatique présent dans l'enfance doivent continuer à être suivies par IRM toute leur vie en raison de la

possibilité de croissance. Il n'y a pas suffisamment de preuves pour déterminer la fréquence recommandée de la surveillance par IRM dans ce dernier groupe, mais les facteurs cliniques importants en faveur d'intervalles plus courts comprennent la proximité du SEGA avec le foramen de Monro et sa grande taille.

L'aspect des tubers en IRM varie avec l'âge et aussi avec leur caractère épileptogène ou non. A l'IRM fœtale, les tubers sont hyper-intenses en T1. Chez le nouveau-né et le nourrisson jusqu'à 3 mois, les tubers sont hyper-intenses en T1 et hypo-intenses en T2. A partir de 3 mois, cet aspect s'inverse et les tubers sont alors hyper-intenses en T2 et surtout en séquence FLAIR où ils sont le mieux vus (14).

En séquence de diffusion, les tubers corrélés à des foyers épileptiques et la substance blanche adjacente ont un coefficient de diffusion augmenté (114). Sur la séquence arterial spin labeling (ASL), les tubers sont classiquement hypo-perfusés et ils sont aussi hypo-métaboliques en Tomographie par Emission de Positons (TEP) au fluoro-desoxyglucose (<sup>18</sup>FDG). Les tubers normo- ou hyper-perfusés en ASL et hyper-fixant en TEP à l'alpha-méthyltryptophane sont corrélés à des foyers épileptiques actifs (115,116). En spectroscopie, on note une diminution du rapport N-Acetyl-Aspartate (NAA)/créatine au niveau des tubers (117) et il y a été décrit un pic de glycine (118).

En tomodensitométrie (« scanner »), les tubers sont hypo-denses chez le nourrisson, puis iso-denses chez l'enfant et l'adulte.

#### – Suivi de l'épilepsie

**Au cours du suivi des patients avec une STB âgés de plus de 2 ans et sans épilepsie connue**, il n'est pas recommandé de suivi EEG systématique. Comme chez l'adulte, un EEG doit être réalisé en cas de suspicion de crise ou de troubles importants du neuro-développement, et complété éventuellement d'un EEG prolongé et comportant du sommeil à la recherche de crises électrocliniques subtiles.

**Chez les patients épileptiques connus ou suspectée**, l'EEG est recommandé mais sa fréquence doit être déterminée par le besoin clinique plutôt que par un intervalle pré-défini. Un EEG vidéo de 24 heures doit être envisagé pour rechercher une activité épileptique non détectée ou subclinique.

**En cas d'épilepsie pharmaco-résistante (après l'échec de deux traitements anti-épileptiques bien conduits)**, le patient doit être rapidement orienté vers une exploration pré-chirurgicale (111,119), dont la première étape consiste à obtenir l'enregistrement de crises lors d'un monitoring video-EEG prolongé de plusieurs jours. En cas de corrélation

anatomo-électroclinique claire, un enregistrement EEG non invasif de scalp et une IRM cérébrale seront suffisants. Une exploration invasive par électrodes intracrâniennes doit être envisagée : si les corrélations anatomo-électro-cliniques ne sont pas claires au terme du bilan non invasif, si l'épilepsie implique potentiellement des réseaux fonctionnels (de motricité ou de langage), ou après l'échec d'une première chirurgie. La mise en place d'électrodes intra-cérébrale peut permettre des électrocoagulations focales. La présence de crises multiples, de spasmes épileptiques et d'activités paroxystiques multifocales n'est pas une contre-indication à l'exploration. En effet, il est possible qu'un même tuber soit responsable de plusieurs manifestations critiques différentes ou des crises les plus invalidantes (111,120).

– **Suivi des troubles neuropsychiatriques associés (TAND)**

**Après une première évaluation détaillée effectuée lors du diagnostic**, il est impératif de continuer à surveiller l'apparition ou l'évolution des TAND et leur impact dans la vie quotidienne par le biais de questions de base et de procédures de dépistage à chaque visite de suivi clinique, à la fréquence minimale d'une fois par an. Comme évoqué précédemment (cf. bilan initial des troubles neuropsychiatriques associés), tout domaine de préoccupation identifié lors de l'évaluation TAND de routine doit faire l'objet d'évaluations plus détaillées par des professionnels spécialisés et coordonnés par l'équipe experte de la STB. Aussi, les parents doivent être informés et formés au repérage des TAND afin de permettre le dépistage des manifestations émergentes.

**En plus du dépistage à chaque visite clinique, des évaluations formelles et complètes sont préconisées si des doutes sont présents sur le développement cognitif et psycho-comportemental.**

A l'âge adulte, les évaluations doivent être effectuées selon les besoins notamment d'orientation médico-sociale, socio-scolaire ou professionnelle. Des évaluations ou des traitements/interventions plus fréquents peuvent être nécessaires si le dépistage annuel révèle des signes préoccupants.



### 3.5.3 Néphrologie

#### 3.5.3.1 Bilan initial

Au moment du diagnostic ou lorsqu'un diagnostic de STB est suspecté, une imagerie abdominale doit être réalisée quel que soit l'âge. Chez l'enfant, l'échographie hépato-rénale sera préférée lorsque la réalisation d'une IRM requiert une anesthésie générale (AG). Chez l'adulte, la réalisation d'une IRM de dépistage doit être systématique au diagnostic de STB.

L'IRM de l'abdomen peut être combinée dans la même séance à l'IRM cérébrale, ce qui limite la nécessité de plusieurs anesthésies si l'anesthésie est nécessaire à la réalisation de l'IRM. L'IRM abdominale peut également révéler des anévrismes aortiques ou des hamartomes non rénaux au niveau du foie, du pancréas et d'autres organes.

Lors de la consultation initiale, des conseils de néphroprotection sont donnés (diététique, préservation du capital veineux). Les signes d'appel (douleurs lombaires, hématurie en particulier), sont expliqués aux familles, aux patients. Ceux-ci motivent une imagerie de contrôle et une consultation rapidement.

Il est important d'évaluer précisément la pression artérielle en raison du risque accru d'hypertension artérielle secondaire et la fonction rénale pour déterminer le débit de filtration glomérulaire (DFG) à l'aide des équations de la créatinine pour adultes ou enfants. On peut également utiliser la mesure de la concentration sérique de cystatine C pour évaluer le DFG. Une mesure de l'albuminurie et de la créatininurie (sur échantillon) doit également être effectuée de manière systématique. Cette mesure pourra servir de référence chez les patients qui seront traités par évérolimus.

#### 3.5.3.2 Surveillance à long terme

Une consultation de néphrologie annuelle est souhaitable pour évaluer la fonction rénale, la tension artérielle et l'albuminurie. Les consultations sont pluriannuelles chez les patients sous évérolimus, chez les patients avec polykystose rénale autosomique dominante (PKD) associée et en cas d'insuffisance rénale.

Une imagerie abdominale est à réaliser tous les deux ans, pour surveiller l'apparition de lésion si le patient est asymptomatique. Si l'IRM nécessite une anesthésie générale, la surveillance pourra se faire en alternant entre IRM et scanner ou échographie.

Pour les patients présentant des angiomyolipomes asymptomatiques, un scanner ou une IRM de surveillance sont à réaliser tous les deux ans pour surveiller leur évolution.

Pour les patients avec antécédents d'embolisation, une imagerie de contrôle est proposée par le spécialiste pour vérifier l'efficacité du traitement.

Les angiomyolipomes pauvres en graisse ne sont pas rares chez les patients atteints de STB, mais en cas de doute et si les lésions croissent plus rapidement que 0,5 cm par an, une biopsie à l'aiguille ou une biopsie ouverte peut être envisagée.

En pédiatrie, avant l'âge de 10 ans, une échographie abdominale (rein et foie) tous les deux ans (selon lésions AML existantes et/ou kystes) annuelle si associée à une PKD sera réalisée. La croissance des AML est plus rapide après 10 ans, notamment en pré-puberté et puberté (effet hormonal des oestrogènes favorisant la croissance des AML) : IRM rénale et hépatique systématique à l'adolescence et si AML en échographie > 3 cm.

### **3.5.4 Dermatologie**

#### **3.5.4.1 Bilan initial**

Tous les patients doivent bénéficier d'un examen clinique dermatologique au moment du diagnostic afin d'évaluer la présence d'angiofibromes du visage, de plaques fibreuses céphaliques, de macules hypomélaniques ou de lésions en confettis, de fibromes unguéaux ou de plaques « peau de chagrin ».

#### **3.5.4.2 Surveillance à long terme**

L'examen dermatologique est surtout utile lors de la suspicion diagnostique en général chez l'enfant. Chez l'adulte, il est utile pour le couple lors du dépistage anténatal d'une anomalie évocatrice de STB. Enfin, il aidera au diagnostic, lors du dépistage de problèmes néphrologiques ou cérébraux évocateurs.

Lorsque le diagnostic de STB est certain, la consultation de dermatologie sera justifiée aux âges d'apparition des lésions cutanées ou lorsque les lésions cutanées deviennent inesthétiques ou douloureuses : angiofibromes, fibromes unguéaux ou hamartomes folliculo-kystiques.

Comme nombre de lésions de la STB, les angiofibromes sont liés à une perte d'hétérozygotie. Elle semble volontiers induite par les UV et justifie donc d'une photoprotection vestimentaire ou topique (écran solaire) lors de l'exposition au soleil. La photoprotection peut induire une carence en vitamine D.

### **3.5.5 Odontologie /stomatologie**

#### **3.5.5.1 Bilan initial**

Tous les patients doivent avoir un examen dentaire détaillé afin d'évaluer la présence de puits de l'émail dentaire et de fibromes intra-buccaux.

#### **3.5.5.2 Surveillance à long terme**

Pour les lésions dentaires et les fibromes buccaux associés à la STB, un examen buccal doit avoir lieu tous les 6 à 12 mois conformément aux recommandations de surveillance de la population générale.

### **3.5.6 Pneumologie**

#### **3.5.6.1 Bilan initial**

Pour dépister une éventuelle LAM, les femmes de 18 ans ou plus, même asymptomatiques sur le plan respiratoire, doivent subir un bilan respiratoire systématique incluant des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR, spirométrie, mesure de la DLCO), un test de marche de 6 minutes et un scanner thoracique en coupes millimétriques sans injection de contraste. Dans la mesure du possible, des protocoles à faible rayonnement doivent être utilisés. Enfin, des conseils d'arrêt du tabagisme doivent être délivrés. Ce bilan systématique ne doit pas être proposé chez les hommes asymptomatiques.

Inversement, la découverte d'une LAM doit conduire à un bilan d'extension de la STB pour déterminer s'il s'agit d'une LAM sporadique ou d'une LAM liée à la STB. Il est licite de faire une étude moléculaire, même en cas d'aspect de LAM sporadique. On ne trouve pas de mutation de TSC1 ou de TSC2 dans le sang de femmes ayant une LAM sporadique (la mutation est limitée aux lésions : biopsie pulmonaire, lésions rénales ou du système lymphatique). La recherche de mutation dans les rares cellules de LAM circulantes n'est pas de pratique courante.

### 3.5.6.2 Surveillance à long terme

Chez la femme adulte, si le premier scanner thoracique n'a pas révélé de kystes, il doit être contrôlé tous les 5 à 10 ans jusqu'à la ménopause (121).

Si des kystes sont détectés, la surveillance repose sur le suivi pneumologique régulier, comportant le contrôle des EFR et du test de marche de 6 minutes tous les 3 à 6 mois initialement, puis tous les 3 à 6 mois ou tous les ans selon la sévérité et l'évolutivité. Le suivi s'attachera à repérer les patientes ayant un déclin accéléré de leur fonction respiratoire et qui pourraient donc relever d'un éventuel traitement spécifique. Le scanner thoracique peut être renouvelé tous les 2 à 3 ans s'il montre des kystes (51).

## 3.5.7 Cardiologie

### 3.5.7.1 Bilan initial

Chez les enfants, en particulier ceux de moins de trois ans, une échographie cardiaque est nécessaire pour rechercher des rhabdomyomes. Lors de cet examen, il est utile de vérifier la crosse aortique et l'aorte abdominale à la recherche d'une dilatation anévrismale. Chez les nouveau-nés dont des rhabdomyomes volumineux ou obstructifs ont été identifiés par l'échographie prénatale, l'échographie cardiaque est utile pour détecter les patients à risque élevé d'insuffisance cardiaque après l'accouchement. Un électrocardiogramme (ECG) est nécessaire pour identifier une préexcitation ventriculaire (possibilité de syndrome de Wolff-Parkinson-White ou des troubles de conduction. Un enregistrement Holter est recommandé chez les patients ayant des rhabdomyomes afin de détecter d'éventuelles arythmies (extrasystolie ou tachycardies ventriculaire ou supraventriculaire, troubles de conduction intermittents).

Chez les adultes, en l'absence de symptômes cardiaques ou d'antécédents médicaux cardiaques, l'échographie cardiaque n'est pas nécessaire. En revanche, un ECG est recommandé chez tous les patients afin de rechercher un syndrome de Wolff-Parkinson-White ou des troubles de conduction qui pourraient influencer le choix et le dosage de certains médicaments psychotropes. Un enregistrement Holter est indiqué en cas de symptômes évocateurs de troubles du rythme cardiaque : palpitations ou malaise syncopal n'évoquant pas une crise d'épilepsie. Les imageries éventuelles au niveau thoracique et abdominal réalisées dans des indications non cardiologiques seront l'occasion de vérifier l'absence de dilatation anévrismale de l'aorte.

### 3.5.7.2 Surveillance à long terme

Chez les patients ayant des rhabdomyomes cardiaques asymptomatiques, une échocardiographie est recommandée tous les 1 à 3 ans en fonction du nombre et de la taille des tumeurs jusqu'à leur régression. Un ECG à 12 dérivations est recommandé au minimum tous les 3 à 5 ans pour détecter les troubles de la conduction. Chez les patients présentant des symptômes cliniques évocateurs de troubles du rythme cardiaque ou des anomalies significatives à l'échocardiographie ou sur l'ECG de routine, des évaluations plus fréquentes peuvent être nécessaires et peuvent inclure un enregistrement Holter rythmique.

## 3.5.8 Ophtalmologie

### 3.5.8.1 Bilan initial

Une évaluation ophtalmologique complète et adaptée à l'âge du patient et au degré de son handicap est recommandée pour tout patient avec une STB nouvellement diagnostiquée ou suspectée. Cet examen doit être réalisé par un ophtalmologiste et doit inclure les mesures de l'acuité visuelle (ou l'étude du comportement visuel) et de la réfraction, l'examen de l'alignement oculaire, la prise de pression intraoculaire, l'examen en lampe à fente et enfin le fond d'œil dilaté afin d'évaluer la présence d'hamartomes astrocytaires et de plaques achromiques rétinienne. Une documentation photographique des lésions rétinienne (rétinographie couleur) est fortement souhaitable à tout âge.

L'examen du champ visuel est également souhaitable (121,122) mais sa réalisation a beaucoup de limitations chez les patients présentant une STB. Il n'y a pas de consensus quant au type de champ visuel à réaliser : l'examen est à adapter au cas par cas quand il est réalisable.

### 3.5.8.2 Surveillance à long terme

**Pour les personnes ne présentant pas de lésions ophtalmiques symptomatiques** au diagnostic, une réévaluation spécifique n'est nécessaire que si de nouveaux signes cliniques apparaissent. La simple présence d'hamartomes astrocytaires rétiniens périphériques ne justifie pas de surveillance spécifique régulière. La surveillance ophtalmologique habituelle recommandée en population générale peut alors s'appliquer.

**Pour les personnes présentant des lésions ophtalmiques symptomatiques** (ex. mauvaise acuité visuelle, strabisme, nystagmus...), une évaluation au moins annuelle est

recommandée. Elle sera adaptée par l'ophtalmologiste si un traitement (optique, orthoptique, médicamenteux) est pratiqué.

**Pour les patients sous vigabatrin**, la fréquence et le contenu de l'évaluation ophtalmologique restent discutables. En effet, la fréquence et la sévérité des déficits visuels (amputation du champ visuel périphérique) liés à la prise de vigabatrin peuvent être surestimées (aux alentours de 30 % des patients dans les premières études) (123). Les options thérapeutiques pour les spasmes infantiles sont limitées en dehors du vigabatrin. Tous les examens visant à dépister la toxicité rétinienne ont des limitations dans la population des patients avec une STB sous vigabatrin (âge et coopération, déficits sensori-moteurs et cognitifs). Il n'y a pas de récupération du déficit visuel après l'arrêt du médicament (124). Le bénéfice à poursuivre le traitement surpasse le risque de l'atteinte visuelle pour la majorité des patients atteints de spasmes infantiles dans le cadre d'une STB. Actuellement, l'évaluation ophtalmologique de référence **à l'initiation du traitement** et ensuite une surveillance **annuelle** pendant toute la durée du traitement sont considérées comme plus appropriées (121,122), bien que les stratégies de surveillance plus rapprochées (tous les 3 mois) aient été précédemment appliquées.

Le premier examen de référence doit se situer avant ou dans les 4 semaines après le début du traitement (125). L'examen ophtalmologique général doit obligatoirement comporter une évaluation du champ visuel. La technique de champ visuel (comportemental, cinétique, statique) sera adaptée à l'âge et aux capacités exécutives du patient. Un registre de patients sous vigabatrin aux Etats-Unis (126) montre que chez 35 % des adultes (127) et 40 % des enfants (128), du fait de leurs déficits sensori-moteurs et cognitifs, il est impossible de parvenir à une conclusion de l'évaluation ophtalmologique. Certains signes de toxicité ont été décrits à l'examen de fond d'œil : l'apparition d'une pâleur papillaire nasale et reflets cellophanés maculaires. Néanmoins, il s'agit de signes de toxicité tardifs et d'une atteinte visuelle massive (129).

L'OCT de l'épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes (*Retinal Nerve Fiber Layer*, RNFL) peut être intéressante dans la surveillance de la toxicité rétinienne (130–133). Malheureusement, il n'y a pas de valeur-seuil et de nombreuses autres pathologies peuvent amener à un amincissement du RNFL.

L'examen objectif de dépistage de la toxicité rétinienne du vigabatrin est un électrorétinogramme (ERG) global réalisé d'une manière répétitive dans des conditions strictement identiques. La diminution de l'amplitude de l'onde b de la réponse photopique (adaptation à la lumière, light-adapted, LA = 3.0), ainsi que la diminution de l'amplitude de flicker photopique (LA 30 Hz), en l'absence d'une maladie rétinienne autre, est corrélée avec l'apparition d'un déficit du champ visuel (134,135). Ces modifications de l'ERG sont dans la majorité des cas irréversibles, comme l'est le déficit du champ visuel (136). Comme pour le

champ visuel, il est nécessaire de disposer d'un examen de référence (réalisé avant l'instauration du traitement ou dans les 4 semaines après son début) (137). Ensuite, les ERG peuvent être réalisés annuellement. Toute diminution de l'amplitude doit être confirmée par un second examen, réalisé dans un délai plus court. En fonction des études, une diminution d'amplitude de 30 à 50 % par rapport à l'examen de référence est considérée comme cliniquement significative (138–140).

En pratique, l'ERG est un examen peu disponible. L'ERG pédiatrique n'est réalisé en France que par quelques équipes spécialisées. L'âge et la coopération du patient influencent beaucoup les résultats. Si l'examen est facile à réaliser avant l'âge de 2 ans, il devient plus lourd voire impossible en consultation chez l'enfant plus grand non coopérant et chez l'adulte en situation de handicap. La réalisation d'un examen sous anesthésie générale est lourde et peut perturber l'apparence des ondes. Il doit être interprété en fonction de l'âge (maturation des ondes pendant la 1<sup>ère</sup> année de vie). L'investissement temporel, technique et familial pour la réalisation d'un ERG est important. Même en cas d'une mise en évidence d'une toxicité rétinienne, le rapport bénéfice-risque du vigabatrin peut être en défaveur de son arrêt (141).

Pour ces raisons, une surveillance de toxicité par ERG ne peut pas être préconisée d'une manière systématique pour tous les patients recevant du vigabatrin. Elle peut néanmoins se pratiquer en fonction des habitudes de l'équipe locale.

En cas de mise en évidence de la toxicité rétinienne, une décision de poursuite de traitement doit se discuter au cas par cas en concertation avec les équipes neurologique et ophtalmologique.

### **3.5.9 Génétique**

Le diagnostic de STB est avant tout clinico-radiologique. Néanmoins, le test génétique doit être proposé à tous les patients au diagnostic certain ou possible. Le test peut permettre de préciser le diagnostic pour les patients ne présentant pas tous les critères cliniques, notamment dans la petite enfance. La confirmation peut être obtenue par la recherche d'anomalies dans les gènes *TSC1* et *TSC2*. Toutefois, la sensibilité actuelle du génotypage (de l'ordre de 85 %) ne permet pas d'exclure une suspicion diagnostique en cas de test génétique négatif.

Compte tenu de la grande variabilité d'expression phénotypique, l'analyse moléculaire est utile pour le conseil génétique et pour dépister les apparentés à risque. L'identification du variant pathogène chez le cas index est un prérequis pour l'utilisation du test génétique dans ce cadre. La réalisation d'un arbre généalogique sur trois générations

doit être effectuée afin de déterminer quels sont les membres de la famille à risque d'être atteints et/ou de transmettre la maladie, qu'il faudra dépister.

Lorsqu'un variant pathogène est identifié, sa recherche chez les parents est utile pour le conseil génétique, même s'ils n'ont pas de signe clinique évident évocateur de STB à l'examen.

L'étude moléculaire est indispensable dans le contexte du conseil génétique et devra idéalement être réalisée avant de débiter une grossesse.

Lorsqu'un variant de signification incertaine est identifié chez le cas index, sa recherche chez les parents asymptomatiques est utile : le caractère *de novo* du variant est un argument en faveur de sa pathogénicité. Dans les formes familiales de STB, on étudiera la ségrégation du variant pour aider à son interprétation. En revanche, l'identification du variant de signification incertaine chez un parent asymptomatique est délicate d'interprétation. Il peut être nécessaire parfois de tester d'autres apparentés et surtout de proposer le bilan d'extension complet afin d'aider à l'interprétation de cette ségrégation familiale.

### 3.5.10 Autres

Bien que les anévrismes vasculaires, les polypes gastro-intestinaux, les kystes osseux et diverses endocrinopathies puissent être associés à la STB, il n'y a pas suffisamment d'arguments pour justifier une évaluation de routine au moment du diagnostic, à moins qu'il n'y ait des symptômes cliniques ou autres antécédents qui justifient une investigation spécifique.

Il existe peu d'arguments pour guider les recommandations concernant les lésions gastro-intestinales, endocrines et autres lésions hamartomateuses associées à la STB. Il est recommandé de procéder à une imagerie de suivi pour garantir la stabilité de ces lésions lorsqu'elles sont présentes. La biopsie des lésions suspectes n'est recommandée que lorsque les lésions sont inhabituellement importantes, croissantes symptomatiques, multiples ou présentent d'autres caractéristiques suspectes.

## 3.6 Annonce du diagnostic et information du patient

### – Annonce du diagnostic

L'annonce du diagnostic peut souvent être un vrai traumatisme avec un vécu émotionnel où sont mélangées : l'anxiété d'une maladie inconnue dans les formes non familiales, la culpabilité dans les formes familiales et, pour tous, la crainte du devenir et des complications éventuelles.



Quelles que soient les circonstances de l'annonce : découverte imprévue de signes cutanés au hasard d'une consultation, ou bien confirmation de la maladie évoquée par la famille ou le praticien, cet état de l'annonce est vécu comme un deuil : « on ne sera jamais plus comme avant ».

L'annonce est donc une étape essentielle qui selon les cas pourra perturber la relation médecin-malade sur le long terme. Elle n'est jamais à improviser et doit être réalisée au cours d'une consultation dédiée, après avis d'expert et/ou résultat des examens complémentaires.

L'annonce est adaptée à l'histoire familiale selon qu'il s'agisse d'une forme familiale ou isolée. Cette confirmation du diagnostic est souvent synonyme de stress familial intense dans lequel on retrouve le déni, la révolte, l'angoisse qui peuvent s'exprimer bruyamment. La qualité de l'échange se bâtit autour de l'empathie et d'une information adaptée aux questions du patient et de sa famille. Cohérente et constructive, l'information doit déboucher sur l'avenir : « le vivre avec ».

En fonction de l'âge du patient, l'histoire naturelle de la maladie sera abordée ainsi que les risques de complications et la stratégie de suivi personnalisé. Le partage de la prise en charge avec d'autres professionnels doit être explicité et la coordination médicale dans l'intérêt du patient mise en avant.

L'impact psychologique de cette annonce doit être évalué et un accompagnement de soutien doit être proposé avec une orientation vers un praticien spécialisé (psychologue, psychiatre) en fonction des besoins identifiés peut être nécessaire.

Notons que des recommandations établies par la HAS sur l'« annonce et accompagnement du diagnostic d'un patient ayant une maladie chronique » sont disponibles (cf. site de la HAS : <https://www.has-sante.fr/>).

#### – **Information du patient et/ou de sa famille**

Dès l'annonce du diagnostic, le patient et/ou sa famille doivent être informés de la variabilité de l'évolution d'un patient à l'autre. Ils doivent également être informés et formés au repérage des signes d'alerte qui devraient amener à consulter rapidement (douleurs, déficits neurologiques, spasmes infantiles ou crises focales, repérage de TAND...).

Une consultation d'information génétique doit être proposée.

Les coordonnées d'un centre spécialisé (centre de référence ou centre de compétence des épilepsies rares - CRÉER, cf. cartographie sur le site de la filière maladie rare Défiscience : <http://www.defiscience.fr/>) doivent être communiquées.

L'information sur les associations de patients est également transmise dès les premières consultations (association sclérose tubéreuse de Bourneville, ASTB : <https://astb.asso.fr/>, téléphone : 09 70 44 06 01, contact e-mail : [contact@astb.asso.fr](mailto:contact@astb.asso.fr)) mais

le contact avec les différentes associations reste une démarche volontaire de la famille ou des patients.

### 3.7 Conseil génétique

La STB est une affection de transmission autosomique dominante de pénétrance complète à l'âge adulte et d'expressivité très variable en intra- et inter-familial. Elle est liée à l'existence d'une anomalie dans l'un des deux gènes connus : *TSC1* ou *TSC2*. L'anomalie est *de novo* (accidentelle) chez environ deux-tiers des patients, et familiale chez un tiers d'entre eux.

Le risque de transmettre la maladie dans la descendance d'un patient atteint de STB est de 50 % à chaque grossesse. Durant la grossesse, la sévérité de l'expression phénotypique ne pourra pas être prédite le plus souvent.

En cas de mutation *de novo* chez un enfant, le risque de récurrence pour le couple est estimé à 2 %, compte tenu de la fréquence des mosaïques germinales parentales (142).

Dans les deux situations, un diagnostic prénatal peut être proposé.

Les situations de mosaïque ne sont pas rares (5 à 10% des patients). Leur risque de transmettre à la descendance est difficile à évaluer le plus souvent (entre 0 et 50%). Eventuellement si le propositus est un homme, peut être proposé une étude quantitative sur le sperme, mais celles-ci ont des limites et ne permettent pas d'exclure tout risque.

Dans le même ordre d'idée, il est important d'essayer de distinguer les STB avec forme fruste mono ou paucisymptomatiques qui peuvent éventuellement être des mosaïques (mais pas toujours), des patients ayant une atteinte similairement restreinte mais qui sont des mosaïques somatiques pures (sans atteinte de la lignée germinale). Ces formes-ci en effet sont sporadiques, sans risque de transmission à la descendance. L'exemple le mieux caractérisé est la LAM sporadique qui ne comporte qu'une atteinte rénale et/ou pulmonaire et/ou lymphangiome abdominal. Il existe également des SEGA totalement isolés sans STB, ainsi que probablement des Rhabdomyomes sans STB ou des angiofibromes cutanés ou des fibromes unguéaux sans STB.

#### – Diagnostic prénatal

Les signes d'appel évocateurs de STB en anténatal sont les rhabdomyomes cardiaques (en général dépistés par échographie au 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse) et les nodules sous-épendymaires (dépistés par IRM cérébrale fœtale au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse). L'absence de signe sur l'IRM cérébrale en anténatal ne permet pas d'écarter le diagnostic. En cas de lésion cardiaque évocatrice unique, isolée, la probabilité qu'il s'agisse d'une STB peut être estimée à environ 50%. En cas de lésions cardiaques multiples cette

probabilité est proche de 100%. Dans les deux cas, la détection de localisations cérébrales associées confirme le diagnostic. Au cas par cas, en cas de persistance d'un doute diagnostique, une amniocentèse peut être discutée pour rechercher un variant pathogène TSC1 ou 2. Actuellement le délai de rendu de résultat « en urgence » dans ce contexte de suspicion in utero est de 3 à 4 semaines. Il peut demeurer impossible de confirmer le diagnostic de façon certaine (lésion cardiaque unique et isolée avec analyse génétique négative ou variant de signification inconnue).

En pratique, la présence de rhabdomyome(s) intra-cardiaque(s) doit faire évoquer le diagnostic de STB, même en l'absence de signe à l'IRM cérébrale foetale, et la présence de 2 rhabdomyomes signe le diagnostic de STB.

Le pronostic neurologique ne peut pas être déterminé en anténatal, excepté dans les cas de troubles majeurs de la gyration qui sont associés à un pronostic neurologique péjoratif.

Lorsqu'un variant génétique pathogène est identifié dans une famille, un diagnostic prénatal moléculaire précoce peut être proposé sur ponction de villosités choriales ou de liquide amniotique. Depuis peu, le diagnostic prénatal non invasif sur sang maternel peut être proposé dans certaines situations. Une demande de diagnostic prénatal moléculaire nécessite une consultation de génétique et la discussion du dossier en CPDPN. Le diagnostic pré-implantatoire (DPI) peut également être proposé lorsqu'un variant pathogène a été identifié chez un parent et qu'il existe donc un risque de transmission élevé, en l'occurrence de 50 %.

#### – **Dépistage des apparentés à risque**

Le statut des apparentés à risque doit être déterminé dès que possible afin d'identifier les individus porteurs qui bénéficieraient d'une surveillance ou d'un traitement. Lorsque le variant pathogène a été identifié dans la famille, ce dépistage peut être effectué par le test moléculaire, ce qui nécessite une consultation de génétique et un encadrement psychologique, au sein d'une équipe pluridisciplinaire de diagnostic présymptomatique déclarée à l'Agence de la Biomédecine (site : <https://www.agence-biomedecine.fr/>).

Lorsque le test moléculaire n'est pas possible, l'évaluation des apparentés à risque nécessite la réalisation du bilan d'extension complet à la recherche de signes de STB (examen dermatologique, fond d'œil, imagerie cérébrale et rénale). On estime que la pénétrance de la maladie est complète à l'âge adulte. Le bilan d'extension peut donc être mis en défaut chez le patient jeune qui n'a pas encore développé de signes de la maladie et qu'il faudra donc continuer à surveiller.

## 4 Prise en charge thérapeutique

### 4.1 Objectifs

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont de traiter précocément les lésions avant qu'elles n'arrivent à un stade tardif afin d'en minimiser les conséquences cliniques. La question de l'utilisation de traitements symptomatiques mais aussi systémiques (inhibiteurs de mTOR) doit se poser.

### 4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les professionnels impliqués dans la prise en charge thérapeutique sont les mêmes que ceux impliqués dans le diagnostic et le bilan initial de la maladie, selon l'âge et les lésions présentées par le patient. Si le diagnostic a été effectué à un âge pédiatrique, une transition sera organisée afin que les professionnels de santé intervenant à l'âge adulte prennent le relai de la prise en charge thérapeutique. Cette transition peut prendre différentes formes (cf. paragraphe dédié 4.5).

Les différentes prises en charge peuvent être coordonnées par le médecin généraliste ou le pédiatre, par le médecin coordonnateur en centre maladie rare, ou par le médecin spécialiste le plus impliqué en fonction des lésions. Le recours aux réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) est particulièrement recommandé pour faciliter la coordination du suivi.

### 4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

Pendant longtemps, seuls des traitements symptomatiques étaient disponibles. Le développement des inhibiteurs de la voie mTOR ces dernières années a modifié la prise en charge des patients présentant une STB, permettant un traitement systémique de la maladie.

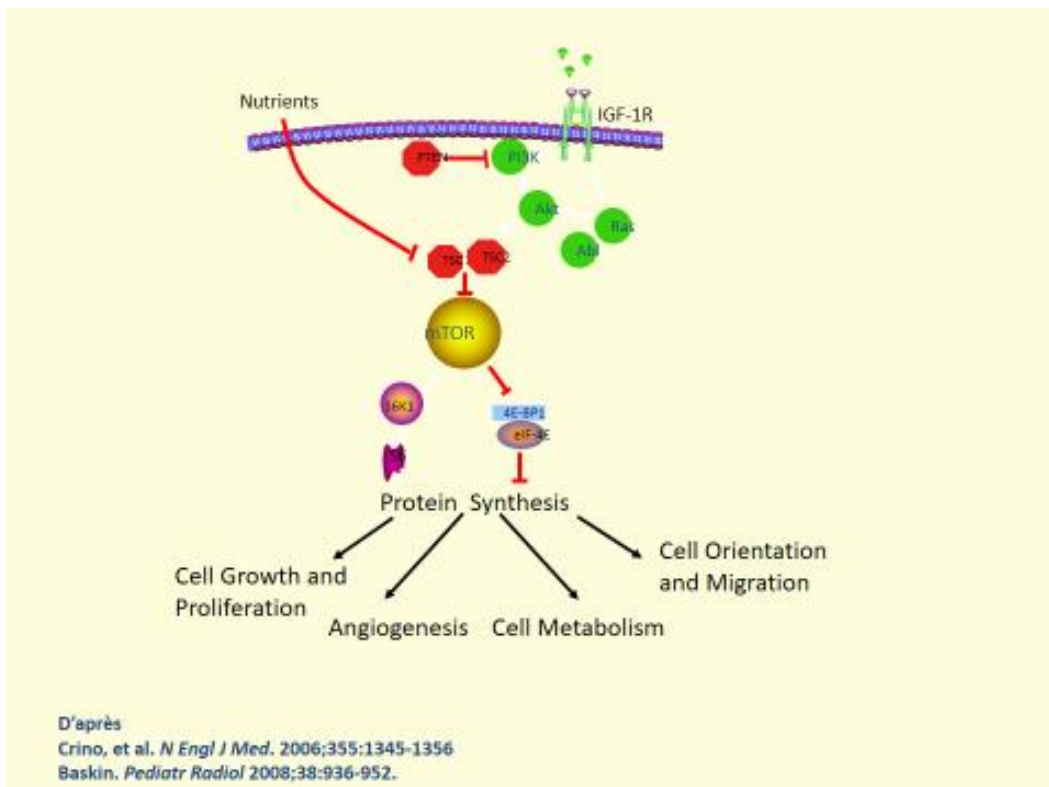
#### 4.3.1 Traitement systémique

##### – Principes généraux du traitement par inhibiteur de la voie mTOR

L'identification des gènes *TSC1* et *TSC2* codant respectivement pour l'hamartine et la tubérine a permis de comprendre la physiopathologie de la maladie et a ouvert la voie au traitement médical. L'hamartine et la tubérine forment un complexe qui inhibe physiologiquement la voie de signalisation mTOR (mammalian Target Of Rapamycine). Cette voie de signalisation, sous l'influence de facteurs externes (hormones, facteurs de

croissance, nutriments, hypoxie, stress...), exerce un rôle central sur la régulation de la physiologie cellulaire, notamment en facilitant la croissance et la prolifération cellulaire, l'angiogénèse, le métabolisme cellulaire, la migration et la polarisation cellulaires. Les mutations des gènes *TSC1* ou *TSC2* entraînent une perte de fonction du complexe hamartine-tubérine et donc une surexpression de la voie mTOR aboutissant aux symptômes de la maladie (développement mutistémique d'hamartomes, épileptogénèse...). Il est à noter que cette perte de fonction nécessite que les 2 allèles du gène (soit *TSC1* soit *TSC2*) soient inactifs. Le plus souvent le 1<sup>er</sup> allèle est inactif de façon germinale (prézygotique) et l'inactivation du second allèle est un phénomène postérieur, somatique. Expliquant par la même le développement indépendant de chaque tumeur (2<sup>ème</sup> allèle inactivé dans une cellule -> développement d'une tumeur à partir de celle-ci ; et donc la mutation du 2<sup>ème</sup> allèle peut être différente d'une tumeur à l'autre).

Sur le plan thérapeutique, les inhibiteurs de la voie mTOR vont permettre de restaurer une action frénatrice sur cette voie mTOR surexprimée (figure 25). Ils constituent la pierre angulaire du traitement de la STB notamment en raison de leur action simultanée sur tous les organes touchés.



**Figure 25.** Représentation schématique de la voie mammalian Target Of Rapamycin (mTOR).

Les inhibiteurs de la voie mTOR sont le sirolimus (également connu sous les noms de rapamycine et Rapamune®), et son analogue synthétique RAD001, l'évérolimus (ou Votubia®). L'efficacité de l'évérolimus dans le traitement des patients avec STB a été démontrée pour la première fois dans une étude de 28 patients atteints de STB présentant des lésions cérébrales de type SEGA, puis confirmée par l'étude Exist 1 et une AMM européenne a été obtenue dans cette indication le 2 septembre 2011 (143). L'efficacité de l'évérolimus a également été démontrée dans le traitement des angiomyolipomes rénaux liés à la STB par l'étude Exist 2 avec une AMM à partir de l'âge de 18 ans (144). Les inhibiteurs de mTOR sont également efficaces sur les lésions pulmonaires de LAM et, en marge des études, les patients traités ont pu constater une amélioration significative, quoiqu'inconstante, de leurs lésions cutanées (angiofibromes du visage). Plus récemment, l'étude Exist 3 a confirmé une efficacité intéressante de l'évérolimus dans l'épilepsie liée à la STB ; une AMM européenne a été obtenue en 2017 dans cette indication (145).

**Les traitements par inhibiteurs de la voie mTOR peuvent donc avoir plusieurs cibles au sein de la maladie, et leur indication est à discuter en RCP.**

– **Mise en place et surveillance du traitement par inhibiteur de la voie mTOR**

**Chez l'enfant, deux indications sont possibles : les SEGA et l'épilepsie.** En France, l'everolimus a désormais l'AMM en addition au traitement des épilepsies focales pharmaco-résistantes de la STB, c'est-à-dire après l'échec de deux antiépileptiques, à partir de l'âge de 2 ans. Ceci vient compléter l'AMM à partir de l'âge de 1 an : « chez les patients ayant un SEGA associé à une STB, qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de SEGA ». En pratique, en cas de SEGA avec **symptomatologie aiguë (HTIC)** la résection chirurgicale est indiquée (146). En cas de **SEGA évolutif mais asymptomatique**, la chirurgie **ou** le traitement médicamenteux par inhibiteur de mTOR peuvent être proposés. Sont à prendre en considération : les risques de complications/effets secondaires, la durée du traitement, l'impact attendu sur les comorbidités (lésions rénales, pulmonaires, épilepsie...).

Ainsi :

- En cas de SEGA unilatéral/unique, totalement réséquable, sans comorbidités associées, la chirurgie est privilégiée.
- En cas de SEGA multiples, bilatéraux, difficiles d'accès et/ou de comorbidités associées, l'évérolimus est proposé.

Deux formes galéniques sont disponibles, 2,5 et 5 mg, ainsi qu'une forme orodispersible de 2, 3 et 5 mg. La dose initiale recommandée varie selon la surface corporelle ( $\leq 1,2 \text{ m}^2 \rightarrow 2,5 \text{ mg}$  ;  $1,3 \text{ à } 2,1 \text{ m}^2 \rightarrow 5 \text{ mg}$  ;  $\geq 2,2 \text{ m}^2 \rightarrow 7,5 \text{ mg}$ ). La concentration résiduelle cible est de 5 à 15 ng/mL (dosage à J15). Le bilan pré-thérapeutique comprend la numération et formule sanguine, la fonction hépato-rénale, la glycémie et un bilan lipidique. Les effets secondaires les plus fréquents sont les ulcérations buccales (des bains de bouche préventifs sont préconisés), la pneumopathie non infectieuse, les infections, l'hypertriglycémie, les défauts de cicatrisation (pour cette raison en cas de chirurgie programmée, le traitement par évérolimus devra être suspendu pour une durée minimale de 7 jours pré- et post-opératoires). Il convient de surveiller les effets secondaires et de prendre garde au risque d'interactions médicamenteuses (attention : en présence d'inducteurs enzymatiques, notamment chez le patient épileptique, des posologies d'évérolimus plus importantes peuvent être nécessaires pour atteindre la concentration cible). En cas d'indication pour un SEGA, une imagerie de contrôle à 3 mois puis 6 mois est nécessaire. Chez l'adulte les indications de traitement par évérolimus pour un SEGA sont à discuter en fonction de la symptomatologie, de la taille, du caractère unique ou multiple des atteintes et des souhaits des patients (voir 4.3.2).

**Chez l'adulte, deux autres indications sont possibles : la LAM et les AML rénaux.**

La prescription des dérivés mTOR (évérolimus) est débutée à 5 mg/j et majorée ensuite en fonction du taux résiduel et de l'imagerie de contrôle. La posologie maximum est de 10 mg/j. Avant l'initiation de l'évérolimus, un bilan lipidique (LDL, HDL TG) et une analyse sanguine et urinaire avec dosage de la créatinine et l'albuminurie sont nécessaires. Sur le plan rénal, cette classe thérapeutique peut entraîner des lésions de hyalinose segmentaire et focale (HSF). La surveillance de la protéinurie doit être systématique. Notons que pour la seule atteinte pulmonaire, la LAM dispose de l'AMM pour le sirolimus, un autre inhibiteur de mTOR (cf. PNDS spécifiquement consacré à la LAM sur le site de la HAS : <https://www.has-sante.fr/>).

Les effets indésirables du traitement par inhibiteurs de la voie mTOR sont fréquents, 80 à 100 % des patients y étant sujets (147). Dans l'étude EXIST 2, les principaux effets secondaires ont été une stomatite (46 %), une hypercholestérolémie (30.4 %), une acné (25.9 %), d'aphtes buccaux et d'une rhinopharyngite (21.4 %). Ces effets secondaires sont plus fréquents lors de la première année de traitement. Une diminution des doses ou une interruption temporaire du traitement était nécessaire pour plus d'un tiers des patients (36.6 %) (148–150).

## 4.3.2 Neurologie

La prise en charge neurologique couvre trois aspects symptomatologiques de la STB : le SEGA, l'épilepsie et les TAND.

### 4.3.2.1 L'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes

Les SEGA symptomatiques, associés à un élargissement ventriculaire croissant en rapport avec une hydrocéphalie obstructive progressive, à des changements inexplicables de l'état neurologique ou à des TAND, nécessitent une intervention ou un suivi clinique plus fréquent ainsi qu'un contrôle de l'imagerie cérébrale. Pour les personnes présentant des symptômes aigus, une résection chirurgicale est recommandée, et une dérivation du liquide céphalorachidien peut également être nécessaire.

Pour les SEGA en croissance mais asymptomatiques, une résection chirurgicale ou une thérapie médicale avec des inhibiteurs mTOR peuvent être efficaces. La prise de décision partagée avec les patients ou leurs parents dans le choix de la meilleure option thérapeutique doit tenir compte des considérations suivantes : risque de complications ou d'effets indésirables, coût du traitement, durée prévue du traitement et impact potentiel sur les comorbidités de la STB. En pratique, les patients présentant un SEGA unilatéral, unique, totalement résécable, sans facteurs de risque individuels ou autres comorbidités, peuvent bénéficier préférentiellement d'une intervention chirurgicale, tandis que les patients présentant une atteinte multisystémique ou des SEGA multiples ou infiltrants qui ne se prêtent pas à une résection totale peuvent bénéficier préférentiellement d'un traitement par inhibiteur de mTOR (cf. partie 4.3.1. Traitement systémique).

Au total, on peut retenir que les SEGA en croissance au-delà d'1 cm doivent être traités, qu'ils soient symptomatiques ou non (146). Le traitement de première intention reste la chirurgie si un recours à un centre expert est possible (en effet les taux de morbidité et de mortalité liés à la chirurgie sont très variables dans la littérature, mais dépendent essentiellement de l'expérience du neurochirurgien). Ceci doit être discuté avec une équipe pluridisciplinaire (neurologues, neuropédiatres, neuroradiologues, neurochirurgiens +/- oncologues dans certains centres).

**En cas de chirurgie**, plusieurs voies d'abord sont possibles (transcalleuse, transcorticale, endoscopique pour les petites tumeurs) ; la mise en place d'une dérivation ventriculaire externe post-opératoire pendant 48h permet d'éviter les complications post-opératoires de type HTIC aiguë (complication expliquant la majorité des décès rapportés



dans la littérature). La mise en place d'une dérivation ventriculopéritonéale post-opératoire permanente est parfois nécessaire chez des patients opérés à un stade avancé. Les autres complications possibles sont des déficits neurologiques transitoires, des désordres électrolytiques transitoires, des convulsions post-opératoires, et chez les patients les plus jeunes, des épanchements sous-duraux nécessitant un drainage. Un scanner cérébral post-opératoire est habituellement réalisé ainsi qu'une IRM cérébrale de contrôle à 3 mois. Il n'y a pas de récurrence après exérèse chirurgicale totale mais d'autres SEGA peuvent évoluer ultérieurement (d'où l'intérêt de résectionner toutes les tumeurs accessibles lors du geste opératoire, même les plus petites).

**En cas de traitement par évérolimus**, celui-ci peut être introduit selon le protocole décrit dans le chapitre 4.3.1, son efficacité devra être évaluée par la réalisation d'une IRM cérébrale à 3 mois puis tous les 6 mois. Il peut être décidé, chez un patient présentant un SEGA traité par évérolimus, de finalement opter pour un traitement chirurgical. Dans ce cas, le traitement devra être interrompu au minimum sept jours avant la date du bloc opératoire. De même, il peut être décidé de traiter par évérolimus des résidus post-opératoires évolutifs chez un patient ayant bénéficié d'une chirurgie de SEGA incomplète.

#### 4.3.2.2 L'épilepsie

Concernant l'épilepsie, différentes approches thérapeutiques peuvent être envisagées.

##### – Le traitement pharmacologique antiépileptique

**Dans le cas de spasmes infantiles**, le traitement de première ligne qui fait consensus est le vigabatrin (151). Des preuves solides démontrent une efficacité supérieure du traitement par vigabatrin chez les patients atteints de STB. Son efficacité est meilleure et plus rapide (3 jours en moyenne) que celle des corticoïdes (hydrocortisone) ou de l'adrénocorticotrophine (ACTH) (152,153). Par conséquent, le vigabatrin devrait être le traitement de première intention. La toxicité rétinienne avec risque de restriction irréversible du champ visuel doit être prise en considération. Il est important pour le clinicien prescripteur de prévoir une surveillance ophtalmologique régulière. Toutefois, la balance bénéfice-risque reste en faveur de ce traitement au vu du risque de séquelles majeures des spasmes infantiles. La posologie recommandée est de 100 à 150 mg/Kg/j avant l'âge de 2 ans (152,154), et les risques de rechute sont plus faibles en cas de dose >100mg/kg/j chez les enfants ayant une STB (155).

Les corticoïdes oraux et l'ACTH peuvent être utilisées comme traitement de deuxième ligne en cas d'échec du traitement par le vigabatrin si une hypersyndrome est présente. En l'absence d'hypersyndrome, mais avec des anomalies focales ou multifocales, le topiramate pourrait constituer une alternative (111,156). La suppression précoce des spasmes est associée à un meilleur devenir cognitif (110). La place des inhibiteurs de mTOR chez l'enfant de moins de deux ans reste discutée et sa prescription est actuellement hors AMM en France. Toutefois, les données d'efficacité et de tolérance semblent comparables à celles d'enfants plus âgés (157).

**Pour les autres types de crises**, il existe peu d'arguments pour le choix préférentiel d'un traitement anticonvulsivant spécifique. La plupart des experts européens s'accorde toutefois sur la prescription du vigabatrin dans les épilepsies focales des patients avec STB débutant avant un an, en raison de son efficacité dans cette population sur les crises focales mais aussi dans un but de prévenir les spasmes épileptiques qui peuvent se développer à cet âge (111,156).

En dehors de cette population, le choix devrait suivre celui des autres épilepsies, en se basant sur le spectre de l'antiépileptique et le type de crises à traiter (focale ou généralisée) mais également la tolérance attendue selon les comorbidités du patient, en particulier psychiatriques. Il convient de noter que la prévalence des épilepsies pharmaco-résistantes est élevée dans la STB, deux fois plus que celle des épilepsies pharmaco-résistantes toutes étiologies confondues. Dans une série de 160 patients, seuls 35 % ne faisaient aucune crises (et sous monothérapie dans 56 % des cas) (21).

En cas de contrôle prolongé des crises par le traitement, le risque de récurrence à l'arrêt de celui-ci est difficile à estimer (9 % et 27 % selon les études et jusqu'à 10 ans après le sevrage, (15,158)). La décision de poursuivre ou non le traitement doit faire l'objet d'une discussion au cas par cas avec le patient et sa famille.

**Chez l'adulte** faisant une première crise amenant au diagnostic de STB, il est recommandé, en raison du risque élevé de récurrence, d'envisager d'emblée un traitement médicamenteux. Contrairement aux recommandations en vigueur pour le traitement des nourrissons, il n'y a pas d'argument pour préférer le vigabatrin à un autre médicament. Celui-ci sera même évité en première intention en raison de ses effets indésirables potentiellement sévères, non justifiables par le bénéfice attendu.

#### – **Le traitement chirurgical**

La pharmaco-résistance de l'épilepsie est plus fréquente dans la STB que dans toutes les autres étiologies confondues (50 à 60 % vs 30 %, (15,21)). Le caractère multifocal

des lésions n'exclut pas les patients pharmaco-résistants d'une démarche chirurgicale. Les méta-analyses rapportent globalement 69 à 75 % de bons résultats après chirurgie de l'épilepsie dans la STB toutes classes d'âges confondues (56-57 % classe Engel 1 de guérison sans traitement, 13-18 % classe Engel 2 libre de crises avec traitement ; (159–162)). L'intervention devra être confiée à une équipe expérimentée après un bilan pré-chirurgical nécessitant des explorations multimodales.

– **Le régime cétogène**

Le régime cétogène fait partie des thérapeutiques proposées chez les enfants ayant une épilepsie pharmaco-résistante. Il n'y a pas de particularité liée à la STB. Les contraintes du maintien d'un régime cétogène réduisent sa place dans la prise en charge de l'épilepsie pharmaco-résistante de l'adulte atteint de STB.

– **Les traitements pharmacologiques inhibiteurs de la voie mTOR**

L'efficacité antiépileptique dans les épilepsies réfractaires de l'évérolimus, inhibiteur de la voie mTOR, a récemment été démontrée par l'étude Exist 3, un essai randomisé thérapeutique multicentrique contrôlé, avec un profil de tolérance acceptable (145). Dans le groupe traité par évérolimus, comparativement au groupe témoins sous placebo, le taux de réduction de crises de plus de 50 % était supérieur, avec par ailleurs une efficacité sur différents types de crises. En France, l'évérolimus a désormais l'AMM en addition (« *add-on* ») au traitement déjà entrepris des épilepsies focales réfractaires de la STB, c'est-à-dire après l'échec de deux anti-épileptiques, chez les patients âgés de plus de 2 ans. Des données préliminaires sont également en faveur d'une efficacité sur les spasmes du nourrisson (inférieur à 2 ans), avec une tolérance similaire à celle observée chez les enfants plus âgés (157,163).

– **L'implantation d'un stimulateur du nerf vague**

Le stimulateur du nerf vague (VNS) peut être proposé quand la chirurgie curative de l'épilepsie n'est pas possible (164). La réduction des crises est égale voire supérieure à celle constatée chez l'ensemble des patients ayant une épilepsie, avec une efficacité (réduction de plus de 50 % de la fréquence des crises) dans près de 70 à 80 % des cas (165–167). Un effet bénéfique de la VNS sur les aspects cognitifs et psycho-comportementaux est possible. La VNS complique toutefois la surveillance par IRM cérébrale et contre-indique l'IRM thoraco-abdominale.

#### – Les traitements pharmacologiques cannabinoïdes

Le cannabidiol (Epidyolex), a actuellement l'AMM en France pour l'épilepsie dans les syndromes de Dravet et de Lennox-Gastaut (cf. La Haute Autorité de Santé, EPIDYOLEX (cannabidiol), 2020). Son efficacité a récemment été démontrée dans un essai en double aveugle en addition (« *add-on* ») au traitement anti-épileptique des épilepsies pharmaco-résistantes de la STB. En effet, l'étude a mis en évidence une réduction significative, de près de 50%, de la fréquence des crises dans les deux groupes traités par 25mg/kg/j et 50mg/kg/j *versus* placebo, et un meilleur profil de tolérance dans le groupe 25mg/kg/j (168). Les effets indésirables notables sont les troubles digestifs (diarrhée), la somnolence et l'élévation des enzymes hépatiques qui impose une surveillance biologique rapprochée à l'introduction du traitement. Une extension de l'AMM à la STB est effective en 2021..

#### 4.3.2.3 Troubles neuropsychiatriques associés (TAND)

La prise en charge des TAND repose tout d'abord sur leur dépistage précoce (cf. § 3.5.2.1 et 3.5.2.2 portant sur les troubles neuropsychiatriques associés). Pour cela, il apparaît nécessaire (1) de réaliser en routine clinique des évaluations régulières au cours des consultations de suivi ; (2) d'informer et de former les familles au dépistage des manifestations émergentes des TAND afin de permettre le ; (3) de mener des évaluations plus détaillées par des professionnels spécialisés et coordonnés par une équipe experte de la STB. Si des TAND sont dépistés, une orientation vers des professionnels spécialisés pour initier des interventions est nécessaire. Un soutien psychologique et social doit être proposé aux familles afin de faire face aux annonces diagnostiques, de faciliter la mise en place de stratégies au quotidien visant à limiter l'impact des troubles au quotidien sur la qualité de vie et le risque d'épuisement de l'aidant.

Plusieurs études sont en cours pour étudier l'utilisation des inhibiteurs mTOR comme traitement de certains aspects des TAND. À ce jour, il n'y a pas suffisamment de preuves pour soutenir l'utilisation des inhibiteurs mTOR comme traitement d'un quelconque aspect des TAND. Il n'existe pas d'autres interventions neuropsychiatriques spécifiques à la STB à ce jour. Cependant, il existe des preuves de haut niveau concernant des stratégies de traitement pour les troubles associés aux TAND, tels que les troubles du spectre autistique, le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité et l'anxiété.

### 4.3.3 Néphrologie

#### – Angiomyolipome rompu

En cas de syndrome hémorragique aigu par rupture d'un angiomyolipome, l'hémostase par artériembolisation sélective est le traitement de choix. En cas d'échec et/ou d'impossibilité, et si le pronostic vital est engagé, une chirurgie d'hémostase peut être décidée. Toutefois, elle aboutit souvent à une néphrectomie avec une incidence élevée de complications et un risque accru d'insuffisance rénale future, d'insuffisance rénale terminale et d'un mauvais pronostic résultant d'une maladie rénale chronique.

#### – Angiomyolipomes à risque de rupture

La majorité des équipes proposent un traitement préventif des angiomyolipomes à haut risque hémorragique (i.e. taille > 4 cm, présence d'anévrismes de plus de 5 mm). Le choix thérapeutique se fait idéalement lors d'une confrontation multidisciplinaire réunissant urologue, radiologue interventionnel et néphrologue. Les options discutées sont la chirurgie, l'artério-embolisation, l'ablation percutanée et les inhibiteurs de mTOR. Les trois premières options offrent un traitement radical, la dernière n'a qu'un effet suspensif. Les facteurs pris en compte sont la taille, le nombre des angiomyolipomes et leur accessibilité.

La résection chirurgicale est un traitement radical logique pour certains angiomyolipomes péirénaux et/ou exorénaux facilement clivables. Toutefois, peu de lésions ont en réalité de telles caractéristiques anatomiques, et la crainte de complications opératoires liée à une anatomie locale complexe (hémorragie, fistule urinaire) fait souvent renoncer à cette option. L'artério-embolisation sélective (combinant alcool, microparticules et coils) permet de dévasculariser de volumineux angiomyolipomes. La procédure est souvent suivie d'un syndrome inflammatoire post-embolisation qu'il faut prévenir par stéroïdes. La surveillance ultérieure montre que près d'une fois sur deux, la vascularisation de l'angiomyolipome se reconstitue, à partir d'autres pédicules nourriciers initialement non repérés ou non existants, obligeant à considérer une seconde procédure d'embolisation. L'embolisation reste malgré tout le traitement de choix en cas d'anévrisme(s) au sein de l'AML.

Les traitements ablatifs (radio-fréquence et surtout cryoablation) permettent de dévasculariser définitivement les AML rénaux dépourvus d'anévrismes (169,170).

Les AML rénaux de plus de 3 cm sont éligibles à un traitement médical par inhibiteur de mTOR. L'évérolimus dispose d'une autorisation de mise sur le marché dans cette indication, après un essai clinique prospectif randomisé versus placebo : son utilisation permet de réduire le volumes des AML rénaux, de limiter le déclin de la fonction rénale et le risque hémorragique hémorragique (171,172) (voir § 4.3.1). La prescription d'inhibiteurs de *mTOR* est le plus souvent proposée en cas d'AML bilatéraux nombreux et volumineux inaccessibles aux traitements radicaux précédemment évoqués.

#### – **Angiomyolipomes atypiques**

Lorsqu'il n'y a pas de graisse visible en tomodensitométrie, le diagnostic d'angiomyolipome est incertain (173). Il peut s'agir d'un angiomyolipome avec graisse microscopique (suggéré par l'hyperéchogénicité ou les séquences phase/opposition de phase en IRM) ; (ii) d'un angiomyolipome épithélioïde ; (iii) d'un cancer rénal. Les lésions atypiques devront donc être biopsiées, notamment lorsqu'elles sont volumineuses ou en croissance rapide.

En cas d'hypertension artérielle et ou de microalbuminurie pathologique, l'utilisation d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est à préférer (en l'absence d'insuffisance rénale) (174).

#### **4.3.4 Dermatologie**

Une intervention précoce est indiquée en cas d'hémorragie, de lésions cutanées symptomatiques ou inesthétiques de la STB. Le choix du traitement est difficile. Le laser vasculaire et la chirurgie seront utiles pour des lésions de grande taille ou hémorragique. Il s'agit de gestes qui s'accompagnent de douleur, justifient une longue période de cicatrisation et n'empêchent pas la récurrence des lésions. Les angiofibromes du visage peuvent être traités par inhibiteurs mTOR topiques (ils répondent à l'utilisation de ces mêmes inhibiteurs par voie générale pour d'autres indications). Il est recommandé une préparation à 0,1% de Sirolimus de type : rapamycine 0,03g, Transcutol® 1,5g, Excipial Hydrocrème® QS 30g. Cette formulation a fait l'objet d'une publication et elle est prescrite dans plusieurs centres spécialistes de la pathologie ((175) ; figure 26). Chez l'enfant, la photoprotection sera apprise dès le diagnostic pour tenter de limiter l'apparition des angiofibromes. Les techniques de photoprotection sont décrites dans des vidéos éducatives disponibles sur le site de la filière Maladies Rares Dermatologiques (FIMARAD, cf. <https://fimarad.org/>). La photoprotection peut induire une carence en vitamine D qui sera supplémentée. Le maquillage thérapeutique ne sera pas négligé.



**Figure 26.** Réduction de la saillance des angiofibromes du visage sous traitement par la rapamycine topique (crédits : CHU d'Angers).

### 4.3.5 Odontologie / stomatologie

Des mesures préventives périodiques ainsi qu'une éducation à l'hygiène bucco-dentaire sont importantes dans la prise en charge des patients. Cette éducation devra être adaptée pour les personnes ayant une déficience intellectuelle. Pour cela, le recours aux associations dédiées à la santé bucco-dentaire des personnes en situation de handicap peut s'avérer nécessaire (cf. <https://www.handident.com/>).

Les défauts de l'émail (puits de l'émail dentaire) peuvent être traités au moyen de traitements réparateurs si le patient est à haut risque de carie, bien qu'ils provoquent rarement des symptômes.

Les fibromes buccaux doivent être excisés chirurgicalement s'ils sont symptomatiques ou s'ils interfèrent avec l'hygiène buccale. Ils peuvent réapparaître une fois excisés, c'est pourquoi un examen buccal périodique est conseillé.

Les lésions osseuses de la mâchoire (asymétrie, gonflement asymptomatique ou éruption dentaire anormale), lorsque présentes, doivent faire l'objet d'une radiographie panoramique et peuvent être traitées par excision chirurgicale ou curetage si symptomatiques ou déformantes.

### 4.3.6 Pneumologie

#### 4.3.6.1 Prise en charge générale

Il est conseillé de se référer au PNDS dédié à la LAM et à un centre de référence ou de compétence pour les maladies pulmonaires rares (<http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr/>). Une RCP nationale par web conférence pour faciliter la prise en charge des patientes atteintes de LAM est organisée de façon mensuelle (<https://respifil.fr>).

Les patientes ayant une LAM doivent être informées d'éviter les oestrogènes, susceptibles d'aggraver la maladie. De même, elles doivent être informées du risque de pneumothorax. Le tabac et les toxiques inhalés doivent être proscrits.

Les vaccinations antipneumococcique, antiCOVID19 et antigrippale sont conseillées chez les patientes avec LAM et fonction respiratoire altérée, par analogie avec les autres maladies respiratoires chroniques.

La réhabilitation respiratoire peut être proposée aux patientes dyspnéiques (176). L'oxygénothérapie n'a pas été évaluée spécifiquement dans cette indication mais peut être prescrite selon les critères habituels de remboursement.

#### 4.3.6.2 Traitement pharmacologique

##### – Bronchodilatateurs inhalés

Les bronchodilatateurs inhalés peuvent être essayés chez les patientes atteintes de LAM ayant un trouble ventilatoire obstructif et poursuivis en cas de réponse objective ou d'amélioration ressentie.

##### – Inhibiteurs de mTOR

L'efficacité du sirolimus a été démontrée dans la LAM au cours d'un essai randomisé en double aveugle comparant le sirolimus au placebo dans une population de 89 patientes avec LAM (dont 8 avec STB). Les patientes ont été incluses si elles avaient un VEMS < 70 %. Elles ont été traitées 12 mois puis surveillées 12 mois. La posologie initiale a été de 2 mg/jour, secondairement adaptée pour atteindre une concentration plasmatique de 5 à 15 ng/mL. La pente du déclin du VEMS a été de -12 +/- 2 ml/mois dans le groupe placebo vs 1 +/- 2 ml/mois dans le groupe sirolimus soit une différence de 153 mL (11 % du VEMS moyen à l'inclusion) en 1 an (54). La CVF et la qualité de vie ont été aussi améliorées. En revanche, aucune amélioration de la distance au test de marche ni de la DLCO n'a été observée. De façon tout à fait notable, au cours des 12 mois suivant la fin de l'étude, le groupe antérieurement traité par sirolimus a présenté un déclin du VEMS semblable à celui du groupe placebo, ce qui montre que l'effet du sirolimus était purement suspensif. Il n'y a pas eu de différence de réponse selon que la LAM était sporadique ou associée à la STB (54). L'évérolimus a été évalué dans un essai de phase IIa, multicentrique, ouvert, incluant 24 patientes atteintes de LAM. Après 26 semaines de traitement, on a observé une amélioration du VEMS (de 114 ml en moyenne), une stabilisation de la CVF et une amélioration du test de marche de 6 minutes (177).

Le sirolimus est donc indiqué chez les patientes ayant une fonction respiratoire altérée avec un VEMS < 70 % ou un déclin accéléré du VEMS (un seuil de 90 ml/an est habituellement retenu, correspondant à plus de trois fois le déclin physiologique). Son indication doit être discutée au cours d'une RCP.

#### 4.3.6.3 Traitement du pneumothorax

Compte tenu du risque important de récurrence, une pleurodèse ipsilatérale est recommandée dès le premier épisode de pneumothorax. Cette pleurodèse doit être effectuée par une équipe chirurgicale habituée à la prise en charge des LAM et, si possible, appartenant à une équipe de transplantation pulmonaire. La pleurodèse par talcage et la pleurectomie doivent être, dans la mesure du possible, évitées si un projet de transplantation



pulmonaire est envisagé (en raison de l'augmentation du risque hémorragique per-opératoire, (66)). Sur la base de quelques observations, le sirolimus pourrait avoir un intérêt dans la prévention des pneumothorax chez les patientes présentant des pneumothorax récidivants (178).

#### **4.3.6.4 Transplantation pulmonaire**

Les patientes atteintes de STB et de LAM sont parfois candidates à une transplantation pulmonaire. Toutefois, les médicaments anti-rejet peuvent abaisser le seuil de crise épileptique et les médicaments antiépileptiques peuvent interférer avec les médicaments anti-rejet. Les comorbidités de la STB (notamment neurologiques et rénales) peuvent également avoir un impact sur la faisabilité de la transplantation. Un antécédent de pleurodèse ne constitue pas une contre-indication à la transplantation pulmonaire mais augmente le risque opératoire.

#### **4.3.7 Cardiologie**

Du fait de l'involution postnatale habituelle des rhabdomyomes cardiaques, seules les tumeurs volumineuses et obstructives au retentissement hémodynamique menaçant doivent faire l'objet d'une résection chirurgicale (80). En cas d'obstruction tumorale sévère en période néonatale une perfusion de prostaglandine E2 permet de maintenir le canal artériel ouvert et de stabiliser le patient avant la résection chirurgicale.

Quelques publications ont suggéré que les inhibiteurs de la voie mTOR pouvaient accélérer l'involution des rhabdomyomes cardiaques volumineux (179–181). Ce traitement pourrait avoir sa place dans les rares cas où l'on penserait que sa prescription pourrait éviter une intervention chirurgicale de résection tumorale.

Les troubles du rythme cardiaque peuvent justifier la prescription d'un traitement anti-arythmique. L'efficacité de ces traitements est identique à celle des troubles du rythme observés dans d'autres contextes que la STB. Les bêta-bloquants, la digoxine ou l'amiodarone ont montré une efficacité (73).

#### **4.3.8 Ophtalmologie**

Les hamartomes astrocytaires rétiens et les taches achromiques sont dans la majorité des cas non ou peu évolutifs et ne nécessitent aucun traitement spécifique.

En cas de complications hémorragiques ou exsudatives, une surveillance simple est nécessaire, car ces complications peuvent être spontanément résolutives. Si l'hémorragie ou

l'exsudation persistent ou augmentent et menacent la fonction visuelle, un traitement spécialisé (photocoagulation au laser argon, thérapie photodynamique, thermothérapie transpupillaire, anti-VEGF intravitréens, corticostéroïdes intravitréens, chirurgie) se discute au cas par cas (97,98,182) au sein de l'équipe ophtalmologique.

Les traitements inhibiteurs de la voie mTOR, prescrits dans les indications non-oculaires, inhibent la croissance des hamartomes astrocytaires rétiniens voire provoquent leur régression (183–185). Ils peuvent alors être utiles en cas d'exceptionnels hamartomes astrocytaires rétiniens agressifs menaçant le pronostic visuel.

#### **4.3.9 Autres prises en charge**

Bien que rarement symptomatiques, les hamartomes non rénaux peuvent parfois nécessiter une prise en charge. Il n'existe pas de recommandations spécifiques quant à leur prise en charge qui sera à discuter au cas par cas. Nous pouvons néanmoins citer les tumeurs pancréatiques neuroendocrines, souvent de découverte fortuite, qui nécessitent selon les cas une surveillance radiologique, une chirurgie d'exérèse ou un traitement par inhibiteurs de mTOR.

#### **4.4 En cas de traitement œstroprogestatif ou de projet de grossesse**

La contraception œstroprogestative et la grossesse sont des facteurs de risque de progression et/ou de rupture spontanée des AML. Les patientes ayant une LAM ont un risque accru de pneumothorax et de chylothorax en cas de grossesse et l'administration d'œstrogènes peut accélérer la dégradation de leur fonction respiratoire. Un avis pneumologique spécialisé et une exploration fonctionnelle respiratoire sont recommandés avant le début d'une grossesse.

Les patientes atteintes de STB ayant des AML rénaux (et/ou une LAM pulmonaire) doivent éviter les traitements œstrogéniques (contraception œstroprogestative, traitement œstrogénique substitutif de la ménopause). Il est donc conseillé de leur proposer, si elles le souhaitent, une contraception adaptée, mécanique, progestative, ou un dispositif intra-utérin.

Avant le début d'une grossesse, une imagerie rénale récente doit être effectuée pour éliminer des anévrismes de plus de 5 mm à risque de saignement. S'ils sont mis en évidence, les inhibiteurs de mTOR sont contre-indiqués par le projet de grossesse, et une embolisation préventive doit être proposée. Le risque hémorragique augmente au cours de la grossesse. Enfin, dans certains cas le volume très important des reins empêche le déroulement normal de la grossesse.

Les patientes atteintes de STB ayant un désir de grossesse doivent bénéficier d'une consultation génétique avant toute conception afin de les informer du risque de transmission, du risque de progression des lésions rénales et/ou pulmonaires, des options possibles pour le diagnostic génétique préimplantatoire, pour le diagnostic prénatal, et pour d'autres options telles que l'adoption.

La tératogénéicité possible de certains médicaments doit également être discutée. En effet, dans le cadre de la prise en charge des complications de la STB, plusieurs molécules parmi lesquelles les antiépileptiques, les traitements inhibiteurs de la voie mTOR, les traitements inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) justifient une réévaluation de la balance bénéfico-risque en raison du risque tératogène de ces molécules.

Dans ce contexte, pour tout projet de grossesse, il est nécessaire que tous les correspondants médicaux associés à la prise en charge de la STB soient informés, afin d'adapter le protocole thérapeutique pour une prise de risque minimale pour le fœtus.

#### **4.5 Accompagnement psycho-social, transition enfant-adulte et éducation thérapeutique tout au long de la vie**

La STB peut être à l'origine d'un handicap cognitif, psychologique et social notable. Dans ce contexte, les patients atteints de STB justifient d'une prise en charge psycho-sociale tout au long de leur vie, et d'un accompagnement spécifique lors de la scolarité, de l'orientation professionnelle et de la période critique que représente la transition vers l'âge adulte.

La transition est une période charnière. C'est le moment de refaire le point sur l'ensemble des atteintes et de leur prise en charge. Selon les besoins, une évaluation neuro-cognitive multidisciplinaire (neuropsychologique, orthophonique, ergothérapeutique, psychomotrice) peut être nécessaire pour mettre en évidence les forces et faiblesses du patient et pour l'orienter au mieux. Le recours à un assistant de service social ou à des consultations pluridisciplinaires dédiées à l'orientation psycho-sociale et/ou scolaire, professionnelle peut être nécessaire. C'est aussi le moment d'aborder les problématiques propres à l'adolescence comme la contraception, la sexualité, la grossesse, l'insertion socio-professionnelle. Lors d'une enquête (186), les principales préoccupations concernaient la santé mentale et physique, la participation, les compétences d'autogestion, la planification familiale, et les effets indésirables des médicaments. Les patients ont exprimé le besoin de soins multidisciplinaires, par une équipe médicale bien informée, facilement accessible et axée sur le patient dans son ensemble, y compris sa famille. Chez l'enfant le neuropédiatre assure en général la coordination du suivi multidisciplinaire. Les patients adultes expriment également le besoin d'avoir un médecin référent désigné, en fonction de leurs atteintes

principales. Dans tous les cas il est souhaitable que le parcours de soins soit bien identifié, dans chaque région du territoire national, afin de faciliter l'adressage des patients. Les centres de référence ou de compétences maladies rares peuvent répondre à ce type de besoins (187).

Le contact entre les équipes pédiatriques et adultes peut s'effectuer selon plusieurs modalités (187) :

- (1) à minima par une lettre détaillée reprenant tout l'historique du patient avec transmission de son dossier médical. Cette lettre doit être rédigée par le pédiatre référent, et adressée au médecin généraliste qui reprend une place centrale dans la prise en charge et la coordination des soins du patient adulte et à tous les spécialistes d'organe qui seront impliqués dans le suivi régulier du patient à l'âge adulte ;
- (2) sous la forme d'une RCP avec présentation du patient et ses différentes problématiques de santé, mais aussi sur le plan social et professionnel, et orientation vers les différents spécialistes impliqués ;
- (3) par une ou plusieurs consultations communes entre le référent pédiatrique et le ou les spécialistes d'adultes ;
- (4) par un programme d'Education Thérapeutique Personnalisée (ETP) au cours d'une session dédiée à la transition.

## **4.6 Recours aux associations de patients**

### **4.6.1 Historique, objectifs, services et missions**

L'Association française Sclérose Tubéreuse de Bourneville (ASTB) est l'association française des malades atteints de Sclérose Tubéreuse de Bourneville et de leurs familles. Elle a été créée en 1991 par des parents confrontés à la maladie de leurs enfants. A cette époque, les gènes impliqués n'étaient pas identifiés et aucun médicament spécifique à la maladie n'était disponible. L'ASTB est animée par des bénévoles et financée principalement par des dons privés issus des cotisations d'adhérents, d'événements de charités ainsi que de partenariats avec des entreprises dans le cadre de projets spécifiques.

### **4.6.2 Valeurs et missions**

Les valeurs qui rassemblent les 500 adhérents de l'association sont l'entraide, le respect, la fiabilité et l'ouverture.

L'ASTB a pour mission principale de mobiliser autour de la Sclérose Tubéreuse de Bourneville pour mieux vivre avec la maladie et un jour en guérir, elle se décline en 3 axes :

- informer, partager et mettre en relation ;
- optimiser la prise en charge médicale, éducative et sociale des malades ;
- participer à l'effort de recherche nationale et internationale.

#### **4.6.3 Actions et services développés**

##### **Informier, partager et mettre en relation :**

- par une permanence d'accueil et d'échange (téléphonique, e-mail, conférence web) ;
- par le site internet et la newsletter pour diffuser de l'information de qualité sur la maladie ;
- par l'animation d'un groupe Facebook réservé aux personnes directement concernées par la STB (1000 abonnés) ;
- par la présence et la participation de l'association aux congrès médicaux français (journée française de l'épilepsie, congrès de neuropédiatrie, assises de la génétique), ainsi qu'aux congrès scientifiques internationaux STB (Washington, Pékin, Londres) ;
- par l'organisation d'une journée des familles tous les ans avec des conférences de médecins experts de la maladie.

##### **Optimiser la prise en charge médicale, éducative et sociale, des malades :**

- par la création et la diffusion d'un carnet de santé dédié au suivi de la STB ;
- par la mobilisation des ressources médicales, notamment en portant le point de vue des malades et des familles au niveau des filières maladies rares et des centres de référence maladies rares ;
- par la mobilisation des forces politiques en charges des systèmes de santé et du handicap (questions au gouvernement, alerte sur les dysfonctionnements identifiés) ;
- par la contribution à la mise sur le marché de nouveaux médicaments pour la STB en représentant la voix des malades et des familles auprès des autorités de santé dans le cadres des procédures de validation des médicaments.

##### **Participer à l'effort de recherche nationale et internationale :**

- par la participation à plusieurs groupes de travail auprès de laboratoires pharmaceutique en vue de faire émerger de nouvelles solutions thérapeutiques (Inhibiteurs de Mtor, Cannabidiol...) ;

- par la participation à des programmes de recherche internationaux comme représentant des malades et des familles : TOSCA (base de données sclérose tubéreuse de Bourneville regroupant 2000 malades dans 36 pays qui permet à partir de données statistiques de mieux comprendre la maladie, d'orienter les politiques médico-sociales ainsi que la recherche médicale) ;
- par le test et la traduction du questionnaire TAND (diagnostic simple et rapide des troubles neuropsychiatriques dans la STB) ;
- par la participation financière à plusieurs projets de recherche sur la STB et l'épilepsie ;
- par la réalisation d'une enquête d'envergure internationale et publication d'un "livre blanc" pour synthétiser et présenter au monde médical et politique les besoins des patients STB et de leurs familles en France.

#### **4.6.4 Public concerné et zone d'intervention :**

Depuis 2019, l'ASTB est partenaire de l'Association STB suisse. Son champ d'intervention couvre la France entière (Outre-mer compris), la Suisse et l'accompagnement des familles et personnes francophones dans le monde. Elle s'adresse aux malades, aux familles et aidants et plus largement à toutes les ressources médicales, paramédicales, industrielles et politiques en lien avec la Maladie.

#### **4.6.5 Organisation**

L'association loi 1901 est dirigée par un bureau et un conseil d'administration de 16 personnes élu par les membres adhérents en assemblée générale. Au total, c'est une équipe d'une trentaine de personnes bénévoles qui animent l'association au niveau national et régional.

#### **4.6.6 Contact**

L'ASTB dispose d'un site internet : <https://astb.asso.fr>. Il est possible de contacter un bénévole par téléphone au 09 70 44 06 01 ou par e-mail via l'adresse [contact@astb.asso.fr](mailto:contact@astb.asso.fr).

Notons qu'il existe également une association dédiée à la lymphangioliomyomatose, l'association France Lymphangioliomyomatose, FLAM : <https://francelam.org/>, 06 21 20 63 81, [contact@francelam.org](mailto:contact@francelam.org).

## 5 Suivi

### 5.1 Objectifs

L'objectif du suivi des patients atteints de STB est de surveiller l'évolution des lésions existantes et leurs conséquences cliniques ainsi que de détecter l'apparition de nouvelles lésions ou de nouvelles conséquences, dans le but d'ajuster la prise en charge. Il s'agit d'assurer la continuité des soins, d'assurer la transition entre l'enfance et l'âge adulte, et d'accompagner les patients dans leur parcours afin de limiter l'impact sur la qualité de vie des patients et de leurs proches.

### 5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les professionnels médicaux intervenant dans la prise en charge des patients sont ceux impliqués dans le diagnostic et le suivi thérapeutique au long cours. S'y ajoutent d'autres professionnels, médicaux et non-médicaux, répondant à des besoins spécifiques dans le contexte de la situation de handicap cognitif, psychologique, social, ou de l'orientation scolaire, professionnelle. Il peut s'agir de professionnels de structures sociales et médico-sociales, du médecin scolaire, du médecin du travail, de l'orthophoniste, du psychologue, de l'ergothérapeute...

Il est recommandé qu'un contact avec un centre de compétence ou de référence Maladies Rares soit pris pour chaque patient (cf. liste et cartographie des centres de référence et de compétence des épilepsies rares, prenant en charge les patients avec une STB sur le site de la filière de santé maladies rares Défiscience : <http://www.defiscience.fr/filiere/cartographie/>).

Ces centres regroupent des professionnels ayant une expertise dans ce domaine. Des bilans à des âges clés, des RCP pour des cas complexes peuvent être proposés. Etant donné l'aspect multisystémique de la STB, il est important que les patients puissent bénéficier d'une coordination globale de leur prise en charge. Les RCP constituent un espace d'échanges entre tous les professionnels impliqués dans la prise en charge (internes mais également externes au centre de référence). L'organisation de RCP peut également être sollicitée par des professionnels extérieurs au centre. Le médecin traitant a une fonction déterminante dans cette coordination.

### 5.3 Rythme et contenu des consultations

Un suivi régulier, fonction de l'âge et de la spécialité médicale, est commun à tous les patients. Une surveillance spécifique peut s'y ajouter selon le sexe ou les lésions présentes. Le tableau suivant synthétise les éléments essentiels du suivi des patients présentant une STB en fonction de ces critères (Tableau 3).

	Lésions	Manifestations à rechercher	Surveillance	Prise en charge
<b>Prénatal</b>	Rhabdomyome cardiaque	Rarement symptomatique	Echographies fœtales	Surveillance, avis génétique et CPDPN
	Tubers cérébraux/SEN	Non	IRM cérébrale fœtale	Discussion CPDPN (Intervention Médicale de Grossesse recevable)
<b>Naissance à 2 ans</b>	Rhabdomyomes cardiaques	Troubles du rythme, insuffisance cardiaque (rares)	Echocardiographie (annuelle jusqu'à involution complète), ECG, Holter au cas par cas	Traitement antiarythmique, rarement chirurgie
	Tubers cérébraux	Spasmes épileptiques (fréquent), crises focales	EEG mensuels systématiques avant 6 mois	Vigabatrin, corticothérapie, autre traitement anti-épileptiques
	Tubers cérébraux	TAND (fréquent)	Suivi développemental	Prise en charge spécifique et précoce, non médicamenteuse et parfois médicamenteuse
	Lésions cutanées	Macules hypochromiques (fréquent) Fibrome en	Lampe de Wood	Surveillance



		plaque fibreuse (rare)		
	Kystes rénaux (AML rares à cet âge), en lien avec la STB (asymptomatiques) ou polykystose associée (risque de complication)	Masse rénale, rechercher polykystose associée (délétion TSC2-PKD1)	Surveillance annuelle, tension artérielle (TA) Créatinine Echographie rénale	Simple surveillance le plus souvent, traitement symptomatique d'une HTA, épargne des veines du pli du coude, pas d'AINS...
	Hamartomes rétiniens Taches achromiques rétiniennes	Strabisme, nystagmus, mauvais comportement visuel, thérapie par vigabatrin	Surveillance annuelle des patients symptomatiques ou recevant vigabatrin Présence d'hamartomes rétiniens/ tâches achromiques asymptomatiques ne requiert pas de surveillance spécifique	Correction d'amétropie Rééducation d'amblyopie Stimulation visuelle/tactile et rééducation si cécité corticale (CAMPS)
<b>2 à 5 ans</b>	Tubers cérébraux	Epilepsie focale (fréquent)	EEG, vidéoEEG, fréquence selon pharmacorésistance	Traitement médicamenteux ou non médicamenteux, évaluation chirurgicale possible
	Tubers cérébraux	TAND	Suivi développemental, évaluation des TAND à chaque consultation annuelle ou bi-annuelle	Prise en charge spécifique et précoce, non médicamenteuse et parfois médicamenteuse
	SEN et SEGA	HTIC (rare mais grave)	IRM cérébrale tous les 1 à 3 ans	
	Angiomyolipomes, + Poursuite de la surveillance des	Rares	Surveillance annuelle : TA, bilan biologique Echographie rénale tous	Rare

	kystes		les 1 à 3 ans	
	Si Hamartomes rétiniens Tache achromiques rétiniennes	Strabisme Nystagmus Mauvaise acuité visuelle Thérapie par vigabatrin	Surveillance annuelle des patients symptomatiques ou recevant du Vigabatrin Présence d'hamartomes rétiniens/ tache achromiques asymptomatiques ne requiert pas de surveillance spécifique	Correction d'amétropie Rééducation d'amblyopie Stimulation visuelle/tactile et rééducation si cécité corticale (CAMSP)
	Rhabdomyomes cardiaques		Echographie cardiaque annuelle jusqu'à involution	
<b>5 à 15 ans</b>	Tubers cérébraux	Epilepsie focale pharmaco-résistante, parfois généralisée type syndrome de Lennox Gastaut	EEG, vidéoEEG (fréquence selon pharmacorésistance)	Traitement médicamenteux ou non médicamenteux, évaluation chirurgicale possible
	Tubers cérébraux	TAND	Evalués à chaque consultation neuropédiatrique (minimum annuel)	Prise en charge spécifique et précoce, non médicamenteuse et parfois médicamenteuse Orientation scolaire
	SEGA	HTIC (rare mais grave)	IRM cérébrale tous les 1 à 3 ans	Chirurgie ou inhibiteurs mTOR
	Angiofibrome du visage Fibrome unguéaux	Préjudice esthétique	Surveillance annuelle	Sirolimus topique, Photoprotection, laser, chirurgie
	Hamartomes rétiniens Tache achromiques	Strabisme, nystagmus, mauvaise acuité	Surveillance annuelle des patients symptomatiques ou	Correction d'amétropie Stimulation

	rétiniennes	visuelle, thérapie par vigabatrin	recevant vigabatrin Présence d'hamartomes rétiniens/ tache achromiques asymptomatiques ne requiert pas de surveillance spécifique	visuelle/tactile et rééducation si cécité corticale (réseau S3AIS)
	Rhabdomyomes cardiaques		Echographie cardiaque annuelle jusqu'à involution	
<b>15 à 25 ans</b>	LAM	Dyspnée Pneumothorax spontané	TDM EFR TM6	Inhibiteurs de mTOR
	Tubers cérébraux	TAND	Evaluation à chaque consultation neurologique	Orientation professionnelle Evaluation neuropsychologique et psycho-sociale Avis psychiatrique
	SEGA	HTIC Asymptomatique	IRM (tous les 1 à 3 ans)	Chirurgie ou inhibiteurs mTOR
	Angiomyolipomes	Insuffisance rénale Hypertension artérielle Masse abdominale Complications hémorragiques (douleurs lombaires, hématurie, anémie) – risque vital	Surveillance TA Estimation DFG (créatinie, cystatine C, microalbuminurie) IRM rénale et hépatique (fréquence selon atteinte, tous les 1 à 3 ans)	Inhibiteurs de mTOR Embolisation Ablation percutanée Chirurgie
	Angiofibromes du visage	Préjudice esthétique	Surveillance annuelle	Sirolimus topique, Laser

	Plaques « peau de chagrin »			
		Relai prise en charge adulte (transition)		Consultation de transition Bilan de transition (paraclinique complet de la maladie) Suivi gynécologique Revoir le calendrier vaccinal Conseil génétique
	Rhabdomyomes cardiaques		Echographie cardiaque annuelle jusqu'à involution	
<b>Adulte</b>	Tubers cérébraux	Epilepsie focale	Consultation et EEG annuels, plus fréquents si épilepsie pharmacorésistante	Traitement antiépileptiques  Inhibiteurs de mTOR  évaluation chirurgicale possible
	Tubers cérébraux	TAND	Questionnaire TAND Evaluations paramédicale (neuropsychologique, orthophonique, ergothérapique, psychomotrice) & psychosociale	Suivi psychiatrique Traitements psychotropes Dossier MDPH Mesures de protections & personne de confiance
	Angiomyolipomes	Insuffisance rénale Hypertension artérielle Masse	Consultation annuelle, TA, fonction biologique, IRM rénale tous les 1 à 5 ans (en fonction de la présence de lésions)	Inhibiteurs de mTOR Embolisation Chirurgie

		abdominale Complications hémorragiques (Douleurs Lombaires, hématurie, Anémie)	initiales)	
	Angiofibromes du visage	Pseudo acné résistante Préjudice esthétique	Consultation dermatologique annuelle	Laser Sirolimus topique
	Fibromes unguéaux	Autres signes cutanés	Consultation dermatologique annuelle	
	Puits de l'émail dentaire	Risque élevé de caries	Consultation dentiste annuelle	Hygiène bucco- dentaire renforcée
	Fibromes gingivaux	Asymptomatiques Gène Saignements gingivaux	Consultation dentiste annuelle	Exérèse possible
	Ostéocondensations	asymptomatiques	Découverte fortuite ou recherchées lors du bilan initial	
	LAM	Dyspnée Pneumothorax spontané Insuffisance respiratoire chronique	Consultation annuelle TDM (tous les 5 ans en moyenne) EFR	Inhibiteurs de mTOR
	Ophthalmologie		Consultation ophtalmologique en cas d'une nouvelle symptomatologie visuelle (baisse d'acuité/modification de comportement/apparition d'un strabisme)	

			Suivi annuel des patients sous Vigabatrin	
	Rhabdomyomes cardiaques ou cicatrices de rhabdomyomes	Troubles du rythme cardiaque	Consultation cardiologique avec ECG et échographie cardiaque tous les 3 à 5 ans chez les patients asymptomatiques et plus fréquemment chez les patients symptomatiques	Traitements symptomatiques

**Tableau 3.** Tableau récapitulatif adapté des suivis nécessaires par spécialité médicale et en fonction de l'âge du patient.

## 6 Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Sylvie Nguyen, le Dr Audrey Riquet, centre de référence des Epilepsies Rares (CRéER) du CHU de Lille, et le Pr. Rima Nabbout, CRéER de l'APHP de Necker Enfants Malades à Paris.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Spécialité	Nom et Prénom	Ville d'exercice
<b>Médecine générale</b>		
Médecin généraliste	Dr Frédéric Lecouvez	Lille
<b>Génétique</b>		
Généticienne	Pr Florence Petit	Lille
Généticien	Dr Marie-Claire Malinge	Angers
<b>Neurologie</b>		
Neuropédiatre	Dr Audrey Riquet	Lille
Neuropédiatre	Pr Sylvie Nguyen	Lille
Neuropédiatre	Dr Adeline Trauffer	Lille
Neuropédiatre	Dr Sylvie Joriot	Lille
Neuropédiatre	Pr Rima Nabbout	Paris

Neuropédiatre	Pr Stéphane Auvin	Paris
Neuropédiatre	Dr Mathieu Milh	Marseille
Neurologue	Pr Phillippe Derambure	Lille
Neurologue	Dr Laurence Chaton	Lille
Neurologue	Dr Louis Maillard	Nancy
<b>Néphrologie</b>		
Néphrologue	Dr François Provot	Lille
Néphrologue	Pr Dominique Joly	Paris
Néphropédiatre	Dr Ania Bennour	Lille
<b>Pneumologie</b>		
Pneumologue	Dr Lidwine Wemeau	Lille
Pneumologue	Pr Vincent Cottin	Lyon
<b>Cardiologie</b>		
Cardiopédiatre	Dr Guy Vaksman	Lille
Cardiopédiatre	Pr Pierre Mauran	Reims
Cardiologue	Dr Fanny Bajolle	Paris
<b>Dermatologie</b>		
Dermatologue	Pr Ludovic Martin	Angers
Dermatologue	Pr Smail Hadj-Rabia	Paris
<b>Pharmacie</b>		
Pharmacien	Dr Damien Lannoy	Lille
<b>Ophtalmologie</b>		
Neuro-ophtalmo-pédiatre	Dr Matthieu Robert	Paris
Ophtalmologue	Dr Vasily Smirnov	Lille
<b>Odontologie</b>		
Chirurgien maxillo-facial	Dr Sandrine Touze	Lille

<b>Coordination</b>		
Coordinatrice CRÉER Lille	Sophie Hennion	Lille
Chef de projet du PNDS	Antoine Guinamard	Lille
<b>Association</b>		
Président et administrateur ASTB - ingénieur	Guillaume Beure d'Augères	
Vice-présidente et administratrice ASTB - pharmacien	Nathalie Rudelle	
Administratrice ASTB – chirurgien dentiste	Ann-Kristell Beure d'Augères	
Administrateur ASTB - ingénieur	Guillaume Rousseau	
Salariée ASTB	Christelle Delbergue	
<b>Paramédical</b>		
Neuropsychologue	Alice Mary	Lille

### **Déclarations d'intérêt**

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.



## 7 Annexe 2. Coordonnées utiles

- Filière Défiscience : <http://www.defiscience.fr/>
- Centres de référence et constitutifs des épilepsies rares, CRÉER

CHU de Paris

Coordonné par le Pr Rima Nabbout

APHP – CHU de Necker Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75743 Paris

Téléphone : 01 44 38 15 36

CHU de Paris

Coordonné par le Pr Vincent Navarro

APHP - CHU la Pitié Salpêtrière, département de neurologie, bâtiment Paul Castaigne

47-83 boulevard de l'hôpital, 75013 Paris

Téléphone : 01 42 16 18 11

CHU de Paris

Coordonné par le Pr Stéphane Auvin

APHP - CHU Robert-Debré, service de neurologie pédiatrique, 48 boulevard Sérurier, 75019

Paris

Téléphone : 01 87 89 16 93

CHU de Lille

Coordonné par le Pr Sylvie Nguyen (enfants) et le Pr Philippe Derambure (adultes)

Bâtiment Paul Boulanger, hôpital Calmette, boulevard du Pr Jules Leclercq, 59037 Lille

Cedex

Téléphone : 03 20 44 63 85

CHU de Nancy

Coordonné par le Pr Louis MAILLARD

Hôpital central, service de neurologie, bâtiment des neurosciences, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny

54035 Nancy Cedex

Téléphone : 03 83 85 16 09

CHU de Strasbourg

Coordonné par le Pr Anne De Saint Martin

Hôpital de Hautepierre, service de neuropédiatrie, 1 avenue Molière, 67200 Strasbourg

Téléphone : 03 88 12 83 98

CHU de Lyon

Coordonné par le Pr Sylvain Rheims

Hospices civils de Lyon, hôpital neurologique Pierre Wertheimer, service de neurologie fonctionnelle et d'épileptologie, 59 Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex

Téléphone : 04 72 35 70 44 et 04 27 86 92 74

CHU de Marseille

Coordonné par le Pr Fabrice Bartolomei

Hôpital de la Timone, APH Marseille, service d'épileptologie et rythmologie cérébrale

264 Rue Saint-Pierre

13385 Marseille Cedex 5

Téléphone : 04 91 38 49 95

Nb. Les adresses des centres de compétence sont disponibles sur le site internet de la filière Défiscience.

- Centres de référence et constitutifs des maladies pulmonaires rares, OrphaLung, <http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr/>
- Association sclérose tubéreuse de Bourneville, ASTB : <https://astb.asso.fr/>, téléphone : 09 70 44 06 01, [contact@astb.asso.fr](mailto:contact@astb.asso.fr)
- Association France Lymphangioliomyomatose, FLAM : <https://francelam.org/>, 06 21 20 63 81, [contact@francelam.org](mailto:contact@francelam.org)
- Filière de santé Maladies Rares Dermatologiques, FIMARAD : <https://fimarad.org/>, téléphone : 01 44 49 25 82, [contact@fimarad.org](mailto:contact@fimarad.org)

## 8 Références bibliographiques

1. Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* oct 2013;49(4):243-54.
2. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol.* oct 2021;123:50-66.
3. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol.* juill 2015;14(7):733-45.
4. Canevini MP, Kotulska-Jozwiak K, Curatolo P, La Briola F, Peron A, Słowińska M, et al. Current concepts on epilepsy management in tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018;178(3):299-308.
5. Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, Weschke B, Riney K, Jansen F, et al. Prevention of Epilepsy in Infants with Tuberous Sclerosis Complex in the EPISTOP Trial. *Ann Neurol.* févr 2021;89(2):304-14.
6. Nellist M, Brouwer RWW, Kockx CEM, van Veghel-Plandsoen M, Withagen-Hermans C, Prins-Bakker L, et al. Targeted Next Generation Sequencing reveals previously unidentified TSC1 and TSC2 mutations. *BMC Med Genet.* 25 févr 2015;16:10.
7. Tyburczy ME, Dies KA, Glass J, Camposano S, Chekaluk Y, Thorner AR, et al. Mosaic and Intronic Mutations in TSC1/TSC2 Explain the Majority of TSC Patients with No Mutation Identified by Conventional Testing. *PLoS Genet.* nov 2015;11(11):e1005637.
8. Byers HM, Jensen DM, Glass IA, Bennett JT. Minimal mosaicism, maximal phenotype: Discordance between clinical and molecular findings in two patients with tuberous sclerosis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018;178(3):374-8.
9. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology.* 27 déc 2005;65(12):1873-87.
10. Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R, et al. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 05 2017;12(1):2.
11. Arulrajah S, Ertan G, Jordan L, Tekes A, Khaykin E, Izbudak I, et al. Magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging of normal-appearing white matter

- in children and young adults with tuberous sclerosis complex. *Neuroradiology*. nov 2009;51(11):781-6.
12. Ridler K, Suckling J, Higgins N, Bolton P, Bullmore E. Standardized whole brain mapping of tubers and subependymal nodules in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol*. sept 2004;19(9):658-65.
  13. Hosoya M, Naito H, Nihei K. Neurological prognosis correlated with variations over time in the number of subependymal nodules in tuberous sclerosis. *Brain Dev*. déc 1999;21(8):544-7.
  14. Christophe C, Sékhara T, Rypens F, Zierysen F, Christiaens F, Dan B. MRI spectrum of cortical malformations in tuberous sclerosis complex. *Brain Dev*. déc 2000;22(8):487-93.
  15. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. juill 2010;51(7):1236-41.
  16. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chung J, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet*. janv 2001;68(1):64-80.
  17. Kothare SV, Singh K, Chalifoux JR, Staley BA, Weiner HL, Menzer K, et al. Severity of manifestations in tuberous sclerosis complex in relation to genotype. *Epilepsia*. juill 2014;55(7):1025-9.
  18. Kothare SV, Singh K, Hochman T, Chalifoux JR, Staley BA, Weiner HL, et al. Genotype/phenotype in tuberous sclerosis complex: associations with clinical and radiologic manifestations. *Epilepsia*. juill 2014;55(7):1020-4.
  19. Muzykewicz DA, Costello DJ, Halpern EF, Thiele EA. Infantile spasms in tuberous sclerosis complex: prognostic utility of EEG. *Epilepsia*. févr 2009;50(2):290-6.
  20. Osborne JP, Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia*. oct 2010;51(10):2168-74.
  21. Vignoli A, La Briola F, Turner K, Scornavacca G, Chiesa V, Zambrelli E, et al. Epilepsy in TSC: certain etiology does not mean certain prognosis. *Epilepsia*. déc 2013;54(12):2134-42.
  22. Unterberger I, Kuchukhidze G, Walser G, Dobesberger J, Koppelstaetter F, Ortler M, et al. Successful surgery in late onset epilepsy with tuberous sclerosis complex. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. mars 2009;11(1):75-9.
  23. Domańska-Pakieła D, Kaczorowska M, Jurkiewicz E, Kotulska K, Dunin-Wąsowicz D, Józwiak S. EEG abnormalities preceding the epilepsy onset in tuberous sclerosis

- complex patients - a prospective study of 5 patients. *Eur J Paediatr Neurol EJPJN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* juill 2014;18(4):458-68.
24. Józwiak S, Kotulska K, Domańska-Pakieła D, Lojszczyk B, Syczewska M, Chmielewski D, et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol EJPJN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* sept 2011;15(5):424-31.
  25. Wu JY, Peters JM, Goyal M, Krueger D, Sahin M, Northrup H, et al. Clinical Electroencephalographic Biomarker for Impending Epilepsy in Asymptomatic Tuberous Sclerosis Complex Infants. *Pediatr Neurol.* janv 2016;54:29-34.
  26. de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND): findings from the TOSCA natural history study. *Orphanet J Rare Dis.* 10 2018;13(1):157.
  27. Winterkorn EB, Pulsifer MB, Thiele EA. Cognitive prognosis of patients with tuberous sclerosis complex. *Neurology.* 2 janv 2007;68(1):62-4.
  28. Sun P, Kohrman M, Liu J, Guo A, Rogerio J, Krueger D. Outcomes of resecting subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) among patients with SEGA-related tuberous sclerosis complex: a national claims database analysis. *Curr Med Res Opin.* avr 2012;28(4):657-63.
  29. Goh S, Butler W, Thiele EA. Subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex. *Neurology.* 26 oct 2004;63(8):1457-61.
  30. Fogarasi A, De Waele L, Bartalini G, Jozwiak S, Laforgia N, Verhelst H, et al. EFFECTS: an expanded access program of everolimus for patients with subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *BMC Neurol.* 8 août 2016;16:126.
  31. Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* oct 2013;49(4):243-54.
  32. Tsai J-D, Wei C-C, Chen S-M, Lue K-H, Sheu J-N. Association between the growth rate of renal cysts/angiomyolipomas and age in the patients with tuberous sclerosis complex. *Int Urol Nephrol.* sept 2014;46(9):1685-90.
  33. Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology.* oct 2002;225(1):78-82.

34. Yanai H, Sasagawa I, Kubota Y, Ishigooka M, Hashimoto T, Kaneko H, et al. Spontaneous Hemorrhage during Pregnancy Secondary to Renal Angiomyolipoma. *Urol Int.* 1996;56(3):188-91.
35. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol.* oct 2002;168(4 Pt 1):1315-25.
36. Oesterling JE, Fishman EK, Goldman SM, Marshall FF. The Management of Renal Angiomyolipoma. *J Urol.* juin 1986;135(6):1121-4.
37. Kingswood JC, Bissler JJ, Budde K, Hulbert J, Guay-Woodford L, Sampson JR, et al. Review of the Tuberous Sclerosis Renal Guidelines from the 2012 Consensus Conference: Current Data and Future Study. *Nephron.* 2016;134(2):51-8.
38. Van Baal JG, Smits NJ, Keeman JN, Lindhout D, Verhoef S. The Evolution of Renal Angiomyolipomas in Patients with Tuberous Sclerosis. *J Urol.* juill 1994;152(1):35-8.
39. Villalta JD, Sorensen MD, Durack JC, Kerlan RK, Stoller ML. Selective arterial embolization of angiomyolipomas: a comparison of smaller and larger embolic agents. *J Urol.* sept 2011;186(3):921-7.
40. Vabret E, Couchoud C, Lassalle M, Vigneau C. From tuberous sclerosis complex to end stage renal disease: who are these patients? *J Nephrol.* 4 mars 2020;
41. Yang P, Cornejo KM, Sadow PM, Cheng L, Wang M, Xiao Y, et al. Renal cell carcinoma in tuberous sclerosis complex. *Am J Surg Pathol.* juill 2014;38(7):895-909.
42. Dixon BP, Hulbert JC, Bissler JJ. Tuberous sclerosis complex renal disease. *Nephron Exp Nephrol.* 2011;118(1):e15-20.
43. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation [Internet].* 10 sept 2019 [cité 16 sept 2021];140(11). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000678>
44. Mlynarczyk G. Enamel pitting: A common symptom of tuberous sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* janv 1991;71(1):63-7.
45. Sparling JD, Hong C-H, Brahim JS, Moss J, Darling TN. Oral findings in 58 adults with tuberous sclerosis complex. *J Am Acad Dermatol.* mai 2007;56(5):786-90.
46. Henske EP, McCormack FX. Lymphangioliomyomatosis — a wolf in sheep's clothing. *J Clin Invest.* 1 nov 2012;122(11):3807-16.
47. Johnson SR. Lymphangioliomyomatosis. *Eur Respir J.* mai 2006;27(5):1056-65.
48. Cudzilo CJ, Szczesniak RD, Brody AS, Rattan MS, Krueger DA, Bissler JJ, et al. Lymphangioliomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest.* août 2013;144(2):578-85.

49. Adriaensen MEAPM, Schaefer-Prokop CM, Duyndam DAC, Zonnenberg BA, Prokop M. Radiological evidence of lymphangiomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex. *Clin Radiol.* juill 2011;66(7):625-8.
50. Moss J, Avila NA, Barnes PM, Litzenberger RA, Bechtle J, Brooks PG, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Lymphangiomyomatosis (LAM) in Patients with Tuberous Sclerosis Complex. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 août 2001;164(4):669-71.
51. Johnson SR. The ERS guidelines for LAM: Trying a rationale approach to a rare disease. *Respir Med.* juill 2010;104:S33-41.
52. Gupta N, Wikenheiser-Brokamp K, Zander D, Balestra R, Selvaraju A, Niehaus K, et al. Successful diagnosis of lymphangiomyomatosis with transbronchial lung cryobiopsy. *Lymphology.* 2017;50(3):154-7.
53. Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in Lung Function in Lymphangiomyomatosis: Relation to Menopause and Progesterone Treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* août 1999;160(2):628-33.
54. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in Lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med.* 28 avr 2011;364(17):1595-606.
55. Taveira-Dasilva AM, Steagall WK, Moss J. Lymphangiomyomatosis. *Cancer Control.* oct 2006;13(4):276-85.
56. Avila NA, Dwyer AJ, Rabel A, Moss J. Sporadic Lymphangiomyomatosis and Tuberous Sclerosis Complex with Lymphangiomyomatosis: Comparison of CT Features. *Radiology.* janv 2007;242(1):277-85.
57. Taveira-DaSilva AM, Pacheco-Rodriguez G, Moss J. The Natural History of Lymphangiomyomatosis: Markers of Severity, Rate of Progression and Prognosis. *Lymphat Res Biol.* mars 2010;8(1):9-19.
58. Di Marco F, Terraneo S, Dias OM, Imeri G, Centanni S, Rinaldo RF, et al. Natural history of incidental sporadic and tuberous sclerosis complex associated lymphangiomyomatosis. *Respir Med.* juill 2020;168:105993.
59. Taveira-DaSilva AM, Jones AM, Julien-Williams P, Yao J, Stylianou M, Moss J. Severity and outcome of cystic lung disease in women with tuberous sclerosis complex. *Eur Respir J.* janv 2015;45(1):171-80.
60. Gupta N, Lee H-S, Young LR, Strange C, Moss J, Singer LG, et al. Analysis of the MILES cohort reveals determinants of disease progression and treatment response in lymphangiomyomatosis. *Eur Respir J.* avr 2019;53(4):1802066.
61. Johnson SR. Survival and disease progression in UK patients with lymphangiomyomatosis. *Thorax.* 1 sept 2004;59(9):800-3.

62. Taveira-DaSilva AM, Johnson SR, Julien-Williams P, Johnson J, Stylianou M, Moss J. Pregnancy in lymphangiomyomatosis: clinical and lung function outcomes in two national cohorts. *Thorax*. oct 2020;75(10):904-7.
63. Yano S. Exacerbation of pulmonary lymphangiomyomatosis by exogenous oestrogen used for infertility treatment. *Thorax*. 1 déc 2002;57(12):1085-6.
64. Hirose M, Matsumuro A, Arai T, Sugimoto C, Akira M, Kitaichi M, et al. Serum vascular endothelial growth factor-D as a diagnostic and therapeutic biomarker for lymphangiomyomatosis. *PLoS ONE* [Internet]. 28 févr 2019 [cité 23 juin 2020];14(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6395035/>
65. Young L, Lee H-S, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, et al. Serum VEGF-D a concentration as a biomarker of lymphangiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. *Lancet Respir Med*. août 2013;1(6):445-52.
66. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, Strange C, Wilson KC, Young LR, et al. Lymphangiomyomatosis Diagnosis and Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 nov 2017;196(10):1337-48.
67. Konno S, Shigemura M, Ogi T, Shimizu K, Suzuki M, Kaga K, et al. Clinical Course of Histologically Proven Multifocal Micronodular Pneumocyte Hyperplasia in Tuberous Sclerosis Complex: A Case Series and Comparison with Lymphangiomyomatosis. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2018;95(5):310-6.
68. Altmann J, Kiver V, Henrich W, Weichert A. Clinical outcome of prenatally suspected cardiac rhabdomyomas of the fetus. *J Perinat Med*. 18 déc 2019;48(1):74-81.
69. Smythe JF, Dyck JD, Smallhorn JF, Freedom RM. Natural history of cardiac rhabdomyoma in infancy and childhood. *Am J Cardiol*. 15 nov 1990;66(17):1247-9.
70. Chen J, Wang J, Sun H, Gu X, Hao X, Fu Y, et al. Fetal cardiac tumor: echocardiography, clinical outcome and genetic analysis in 53 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. juill 2019;54(1):103-9.
71. Black MD, Kadletz M, Smallhorn JF, Freedom RM. Cardiac rhabdomyomas and obstructive left heart disease: histologically but not functionally benign. *Ann Thorac Surg*. mai 1998;65(5):1388-90.
72. Bader RS, Chitayat D, Kelly E, Ryan G, Smallhorn JF, Toi A, et al. Fetal rhabdomyoma: prenatal diagnosis, clinical outcome, and incidence of associated tuberous sclerosis complex. *J Pediatr*. nov 2003;143(5):620-4.



73. De Rosa G, De Carolis MP, Pardeo M, Bersani I, Tempera A, De Nisco A, et al. Neonatal Emergencies Associated with Cardiac Rhabdomyomas: An 8-Year Experience. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(2):169-77.
74. Janson CM, Bhupathiraju V, Talathi S, Glotzbach K. Multiple Accessory Pathways in an Infant With Cardiac Rhabdomyomas and Tuberous Sclerosis. *JACC Clin Electrophysiol.* 1 avr 2018;4(4):553-4.
75. Mas C, Penny DJ, Menahem S. Pre-excitation syndrome secondary to cardiac rhabdomyomas in tuberous sclerosis. *J Paediatr Child Health.* févr 2000;36(1):84-6.
76. Kathare PA, Muthuswamy KS, Sadasivan J, Calumbar N, Koneti NR. Incessant ventricular tachycardia due to multiple cardiac rhabdomyomas in an infant with Tuberous Sclerosis. *Indian Heart J.* févr 2013;65(1):111-3.
77. Shiono J, Horigome H, Yasui S, Miyamoto T, Takahashi-Igari M, Iwasaki N, et al. Electrocardiographic changes in patients with cardiac rhabdomyomas associated with tuberous sclerosis. *Cardiol Young.* juin 2003;13(3):258-63.
78. Ide T, Miyoshi T, Katsuragi S, Neki R, Kurosaki K-I, Shiraishi I, et al. Prediction of postnatal arrhythmia in fetuses with cardiac rhabdomyoma. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* août 2019;32(15):2463-8.
79. Enbergs A, Borggreffe M, Kurlemann G, Fahrenkamp A, Scheld HH, Jehle J, et al. Ventricular tachycardia caused by cardiac rhabdomyoma in a young adult with tuberous sclerosis. *Am Heart J.* déc 1996;132(6):1263-5.
80. Hinton RB, Prakash A, Romp RL, Krueger DA, Knilans TK, International Tuberous Sclerosis Consensus Group. Cardiovascular manifestations of tuberous sclerosis complex and summary of the revised diagnostic criteria and surveillance and management recommendations from the International Tuberous Sclerosis Consensus Group. *J Am Heart Assoc.* 25 nov 2014;3(6):e001493.
81. Tamisier D, Goutière F, Sidi D, Vaksman G, Bruneval P, Vouhé P, et al. Abdominal Aortic Aneurysm in a Child with Tuberous Sclerosis. *Ann Vasc Surg.* nov 1997;11(6):637-9.
82. Shields CL, Say EAT, Fuller T, Arora S, Samara WA, Shields JA. Retinal Astrocytic Hamartoma Arises in Nerve Fiber Layer and Shows "Moth-Eaten" Optically Empty Spaces on Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology.* 1 août 2016;123(8):1809-16.
83. Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J Ophthalmol.* avr 2001;85(4):420-3.

84. Kiribuchi K, Uchida Y, Fukuyama Y, Maruyama H. High incidence of fundus hamartomas and clinical significance of a fundus score in tuberous sclerosis. *Brain Dev.* 1986;8(5):509-17.
85. Au KS, Williams AT, Roach ES, Batchelor L, Sparagana SP, Delgado MR, et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* févr 2007;9(2):88-100.
86. Hodgson N, Kinori M, Goldbaum MH, Robbins SL. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a review. *Clin Experiment Ophthalmol.* janv 2017;45(1):81-6.
87. Aronow ME, Nakagawa JA, Gupta A, Traboulsi EI, Singh AD. Tuberous sclerosis complex: genotype/phenotype correlation of retinal findings. *Ophthalmology.* sept 2012;119(9):1917-23.
88. Wan MJ, Chan KL, Jastrzembki BG, Ali A. Neuro-ophthalmological manifestations of tuberous sclerosis: current perspectives. *Eye Brain.* 2019;11:13-23.
89. Pichi F, Massaro D, Serafino M, Carrai P, Giuliari GP, Shields CL, et al. RETINAL ASTROCYTIC HAMARTOMA: Optical Coherence Tomography Classification and Correlation With Tuberous Sclerosis Complex. *Retina Phila Pa.* juin 2016;36(6):1199-208.
90. Bai D-Y, Wang X, Zhao J-Y, Li L, Gao J, Wang N-L. Comparison of Color Fundus Photography, Infrared Fundus Photography, and Optical Coherence Tomography in Detecting Retinal Hamartoma in Patients with Tuberous Sclerosis Complex. *Chin Med J (Engl).* 20 mai 2016;129(10):1229-35.
91. Shami MJ, Benedict WL, Myers M. Early Manifestation of Retinal Hamartomas in Tuberous Sclerosis. *Am J Ophthalmol.* 1 avr 1993;115(4):539-40.
92. Zimmer-Galler IE, Robertson DM. Long-term observation of retinal lesions in tuberous sclerosis. *Am J Ophthalmol.* mars 1995;119(3):318-24.
93. Atkinson A, Sanders MD, Wong V. Vitreous haemorrhage in tuberous sclerosis. Report of two cases. *Br J Ophthalmol.* 1 oct 1973;57(10):773-9.
94. Salazar-Quiñones L, Arcos-Villegas G, Valverde-Megías A, Flores-Moreno I, Méndez-Fernández R, Díaz-Valle D. Vitreous haemorrhage a rare manifestation of retinal astrocytic hamartoma: a paediatric case report. *Arch Soc Espanola Oftalmol.* sept 2019;94(9):449-52.
95. Tomida M, Mitamura Y, Katome T, Eguchi H, Naito T, Harada T. Aggressive retinal astrocytoma associated with tuberous sclerosis. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2012;6:715-20.

96. Shields JA, Eagle RC, Shields CL, Marr BP. Aggressive retinal astrocytomas in 4 patients with tuberous sclerosis complex. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. juin 2005;123(6):856-63.
97. Mennel S, Meyer CH, Peter S, Schmidt JC, Kroll P. Current treatment modalities for exudative retinal hamartomas secondary to tuberous sclerosis: review of the literature. *Acta Ophthalmol Scand*. mars 2007;85(2):127-32.
98. Eskelin S, Tommila P, Palosaari T, Kivelä T. Photodynamic therapy with verteporfin to induce regression of aggressive retinal astrocytomas. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. nov 2008;86(7):794-9.
99. Shields CL, Reichstein DA, Bianciotto C, Shields JA. Retinal pigment epithelial depigmented lesions associated with tuberous sclerosis complex. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. mars 2012;130(3):387-90.
100. Andrews L, Lally DR, Baumal CR. Bilateral cystoid macular edema with giant retinal achromic patch in a patient with tuberous sclerosis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. déc 2014;45(6):602-5.
101. Boronat S, Barber I, Pargaonkar V, Chang J, Thiele EA. Sclerotic bone lesions at abdominal magnetic resonance imaging in children with tuberous sclerosis complex. *Pediatr Radiol*. mai 2016;46(5):689-94.
102. Brakemeier S, Vogt L, Adams LC, Zukunft B, Diederichs G, Hamm B, et al. Sclerotic bone lesions as a potential imaging biomarker for the diagnosis of tuberous sclerosis complex. *Sci Rep*. 17 2018;8(1):953.
103. Morin CE, Morin NP, Franz DN, Krueger DA, Trout AT, Towbin AJ. Thoracoabdominal imaging of tuberous sclerosis. *Pediatr Radiol*. 2018;48(9):1307-23.
104. Koc G, Sugimoto S, Kuperman R, Kammen BF, Karakas SP. Pancreatic tumors in children and young adults with tuberous sclerosis complex. *Pediatr Radiol*. janv 2017;47(1):39-45.
105. Józwiak S, Sadowski K, Borkowska J, Domańska-Pakieła D, Chmielewski D, Jurkiewicz E, et al. Liver Angiomyolipomas in Tuberous Sclerosis Complex-Their Incidence and Course. *Pediatr Neurol*. 2018;78:20-6.
106. Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R, et al. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 05 2017;12(1):2.
107. Auvin S, Bissler JJ, Cottin V, Fujimoto A, Hofbauer GFL, Jansen AC, et al. A step-wise approach for establishing a multidisciplinary team for the management of tuberous sclerosis complex: a Delphi consensus report. *Orphanet J Rare Dis*. 30 avr 2019;14(1):91.

108. Cervi F, Saletti V, Turner K, Peron A, Bulgheroni S, Taddei M, et al. The TAND checklist: a useful screening tool in children with tuberous sclerosis and neurofibromatosis type 1. *Orphanet J Rare Dis.* 7 sept 2020;15(1):237.
109. Capal JK, Bernardino-Cuesta B, Horn PS, Murray D, Byars AW, Bing NM, et al. Influence of seizures on early development in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav EB.* mai 2017;70(Pt A):245-52.
110. Cusmai R, Moavero R, Bombardieri R, Vigeveno F, Curatolo P. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav EB.* déc 2011;22(4):735-9.
111. Curatolo P, Józwiak S, Nabbout R, TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* nov 2012;16(6):582-6.
112. Chung CWT, Lawson JA, Sarkozy V, Riney K, Wargon O, Shand AW, et al. Early Detection of Tuberous Sclerosis Complex: An Opportunity for Improved Neurodevelopmental Outcome. *Pediatr Neurol.* nov 2017;76:20-6.
113. Gustafsson G, Broström A, Ulander M, Vrethem M, Svanborg E. Occurrence of epileptiform discharges and sleep during EEG recordings in children after melatonin intake versus sleep-deprivation. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* août 2015;126(8):1493-7.
114. Piao C, Yu A, Li K, Wang Y, Qin W, Xue S. Cerebral diffusion tensor imaging in tuberous sclerosis. *Eur J Radiol.* août 2009;71(2):249-52.
115. Chugani DC, Chugani HT, Muzik O, Shah JR, Shah AK, Canady A, et al. Imaging epileptogenic tubers in children with tuberous sclerosis complex using alpha-[11C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography. *Ann Neurol.* déc 1998;44(6):858-66.
116. Pollock JM, Whitlow CT, Tan H, Kraft RA, Burdette JH, Maldjian JA. Pulsed arterial spin-labeled MR imaging evaluation of tuberous sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* avr 2009;30(4):815-20.
117. Matsuo N, Imamura A, Ito R, Sugawara K, Takahashi Y, Kondo N. The correlation between 1H-MR spectroscopy and clinical manifestation with tuberous sclerosis complex. *Neuropediatrics.* juin 2007;38(3):126-9.
118. Sener RN. The glycine peak in brain diseases. *Comput Med Imaging Graph Off J Comput Med Imaging Soc.* août 2003;27(4):297-305.
119. Ostrowsky-Coste K, Neal A, Guenot M, Ryvlin P, Bouvard S, Bourdillon P, et al. Resective surgery in tuberous Sclerosis complex, from Penfield to 2018: A critical review. *Rev Neurol (Paris).* mars 2019;175(3):163-82.

120. Chipaux M, Dorfmüller G, Fohlen M, Dorison N, Metten M-A, Delalande O, et al. Refractory spasms of focal onset-A potentially curable disease that should lead to rapid surgical evaluation. *Seizure*. oct 2017;51:163-70.
121. Amin S, Kingswood JC, Bolton PF, Elmslie F, Gale DP, Harland C, et al. The UK guidelines for management and surveillance of Tuberous Sclerosis Complex. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 1 mars 2019;112(3):171-82.
122. Annear NMP, Appleton RE, Bassi Z, Bhatt R, Bolton PF, Crawford P, et al. Tuberous Sclerosis Complex (TSC): Expert Recommendations for Provision of Coordinated Care. *Front Neurol [Internet]*. 2019 [cité 29 janv 2020];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2019.01116/full>
123. Schwarz MD, Li M, Tsao J, Zhou R, Wu YW, Sankar R, et al. A lack of clinically apparent vision loss among patients treated with vigabatrin with infantile spasms: The UCLA experience. *Epilepsy Behav*. 1 avr 2016;57:29-33.
124. Ma J, GI K, Nr M, M M, Sr P. Visual function loss from vigabatrin: effect of stopping the drug [Internet]. Vol. 55, *Neurology*. *Neurology*; 2000 [cité 11 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10891902/>
125. Sergott RC, Westall CA. Primer on visual field testing, electroretinography, and other visual assessments for patients treated with vigabatrin. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2011;(192):48-56.
126. Pellock JM, Faught E, Sergott RC, Shields WD, Burkhart GA, Krauss GL, et al. Registry initiated to characterize vision loss associated with vigabatrin therapy. *Epilepsy Behav EB*. déc 2011;22(4):710-7.
127. Krauss G, Faught E, Foroozan R, Pellock JM, Sergott RC, Shields WD, et al. Sabril® registry 5-year results: Characteristics of adult patients treated with vigabatrin. *Epilepsy Behav EB*. mars 2016;56:15-9.
128. Pellock JM, Faught E, Foroozan R, Sergott RC, Shields WD, Ziemann A, et al. Which children receive vigabatrin? Characteristics of pediatric patients enrolled in the mandatory FDA registry. *Epilepsy Behav EB*. 2016;60:174-80.
129. Buncic JR, Westall CA, Panton CM, Munn JR, MacKeen LD, Logan WJ. Characteristic retinal atrophy with secondary « inverse » optic atrophy identifies vigabatrin toxicity in children. *Ophthalmology*. oct 2004;111(10):1935-42.
130. Wright T, Kumarappah A, Stavropoulos A, Reginald A, Buncic JR, Westall CA. VIGABATRIN TOXICITY IN INFANCY IS ASSOCIATED WITH RETINAL DEFECT IN ADOLESCENCE: A Prospective Observational Study. *RETINA*. mai 2017;37(5):858–866.

131. Origlieri C, Geddie B, Karwoski B, Berl MM, Elling N, McClintock W, et al. Optical coherence tomography to monitor vigabatrin toxicity in children. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1 avr 2016;20(2):136-40.
132. Tuğcu B, Bitnel MK, Kaya FS, Güveli BT, Ataklı D. Evaluation of inner retinal layers with optic coherence tomography in vigabatrin-exposed patients. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. août 2017;38(8):1423-7.
133. Kjellström U, Andréasson S, Ponjavic V. Attenuation of the retinal nerve fibre layer and reduced retinal function assessed by optical coherence tomography and full-field electroretinography in patients exposed to vigabatrin medication. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. mars 2014;92(2):149-57.
134. Ponjavic V, Andréasson S. Multifocal ERG and full-field ERG in patients on long-term vigabatrin medication. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. janv 2001;102(1):63-72.
135. Harding GF, Wild JM, Robertson KA, Rietbrock S, Martinez C. Separating the retinal electrophysiologic effects of vigabatrin: treatment versus field loss. *Neurology*. 8 août 2000;55(3):347-52.
136. Wright T, Kumarappah A, Stavropoulos A, Reginald A, Buncic JR, Westall CA. VIGABATRIN TOXICITY IN INFANCY IS ASSOCIATED WITH RETINAL DEFECT IN ADOLESCENCE: A Prospective Observational Study. *Retina Phila Pa*. mai 2017;37(5):858-66.
137. Foroozan R. Vigabatrin: Lessons Learned From the United States Experience. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. 2018;38(4):442-50.
138. Birch DG, Anderson JL. Standardized full-field electroretinography. Normal values and their variation with age. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. nov 1992;110(11):1571-6.
139. Grover S, Fishman GA, Birch DG, Locke KG, Rosner B. Variability of full-field electroretinogram responses in subjects without diffuse photoreceptor cell disease. *Ophthalmology*. juin 2003;110(6):1159-63.
140. Westall CA, Wright T, Cortese F, Kumarappah A, Snead OC, Buncic JR. Vigabatrin retinal toxicity in children with infantile spasms: An observational cohort study. *Neurology*. 9 déc 2014;83(24):2262-8.
141. Pellock JM. Balancing clinical benefits of vigabatrin with its associated risk of vision loss. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(s192):83-91.
142. Rose VM, Au KS, Pollom G, Roach ES, Prashner HR, Northrup H. Germ-line mosaicism in tuberous sclerosis: how common? *Am J Hum Genet*. avr 1999;64(4):986-92.

143. Franz DN, Agricola KD, Tudor CA, Krueger DA. Everolimus for tumor recurrence after surgical resection for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* mai 2013;28(5):602-7.
144. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 9 mars 2013;381(9869):817-24.
145. French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Lond Engl.* 29 2016;388(10056):2153-63.
146. Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* oct 2013;49(4):255-65.
147. Franz DN, Budde K, Kingswood JC, Belousova E, Sparagana S, de Vries PJ, et al. Effect of everolimus on skin lesions in patients treated for subependymal giant cell astrocytoma and renal angiomyolipoma: final 4-year results from the randomized EXIST-1 and EXIST-2 studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* oct 2018;32(10):1796-803.
148. Curatolo P, Bjørnvold M, Dill PE, Ferreira JC, Feucht M, Hertzberg C, et al. The Role of mTOR Inhibitors in the Treatment of Patients with Tuberous Sclerosis Complex: Evidence-based and Expert Opinions. *Drugs.* avr 2016;76(5):551-65.
149. Davies M, Saxena A, Kingswood JC. Management of everolimus-associated adverse events in patients with tuberous sclerosis complex: a practical guide. *Orphanet J Rare Dis.* 15 2017;12(1):35.
150. Shipkova M, Hesselink DA, Holt DW, Billaud EM, van Gelder T, Kunicki PK, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus: A Consensus Report. *Ther Drug Monit.* avr 2016;38(2):143-69.
151. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, Baram TZ, Bettis D, Dlugos DJ, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia.* oct 2010;51(10):2175-89.
152. Chiron C, Dumas C, Jambaqué I, Mumford J, Dulac O. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res.* janv 1997;26(2):389-95.
153. Vigeveno F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia.* déc 1997;38(12):1270-4.

154. Elterman RD, Shields WD, Bittman RM, Torri SA, Sagar SM, Collins SD. Vigabatrin for the treatment of infantile spasms: final report of a randomized trial. *J Child Neurol.* nov 2010;25(11):1340-7.
155. Hussain SA, Schmid E, Peters JM, Goyal M, Bebin EM, Northrup H, et al. High vigabatrin dosage is associated with lower risk of infantile spasms relapse among children with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res.* déc 2018;148:1-7.
156. Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, Aronica E, Ferreira JC, Feucht M, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol.* 1 sept 2018;22(5):738-48.
157. Saffari A, Brösse I, Wiemer-Kruel A, Wilken B, Kreuzaler P, Hahn A, et al. Safety and efficacy of mTOR inhibitor treatment in patients with tuberous sclerosis complex under 2 years of age - a multicenter retrospective study. *Orphanet J Rare Dis.* 03 2019;14(1):96.
158. Sparagana SP, Delgado MR, Batchelor LL, Roach ES. Seizure remission and antiepileptic drug discontinuation in children with tuberous sclerosis complex. *Arch Neurol.* sept 2003;60(9):1286-9.
159. Fallah A, Rodgers SD, Weil AG, Vadera S, Mansouri A, Connolly MB, et al. Resective Epilepsy Surgery for Tuberous Sclerosis in Children: Determining Predictors of Seizure Outcomes in a Multicenter Retrospective Cohort Study. *Neurosurgery.* oct 2015;77(4):517-24; discussion 524.
160. Fallah A, Guyatt GH, Snead OC, Ebrahim S, Ibrahim GM, Mansouri A, et al. Predictors of seizure outcomes in children with tuberous sclerosis complex and intractable epilepsy undergoing resective epilepsy surgery: an individual participant data meta-analysis. *PloS One.* 2013;8(2):e53565.
161. Jansen FE, van Huffelen AC, Algra A, van Nieuwenhuizen O. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a systematic review. *Epilepsia.* août 2007;48(8):1477-84.
162. Zhang K, Hu W-H, Zhang C, Meng F-G, Chen N, Zhang J-G. Predictors of seizure freedom after surgical management of tuberous sclerosis complex: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res.* août 2013;105(3):377-83.
163. Samuelli S, Dressler A, Gröppel G, Scholl T, Feucht M. Everolimus in infants with tuberous sclerosis complex-related West syndrome: First results from a single-center prospective observational study. *Epilepsia.* 2018;59(9):e142-6.
164. Marras CE, Chiesa V, De Benedictis A, Franzini A, Rizzi M, Villani F, et al. Vagus nerve stimulation in refractory epilepsy: new indications and outcome assessment. *Epilepsy Behav EB.* sept 2013;28(3):374-8.
165. Major P, Thiele EA. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav EB.* août 2008;13(2):357-60.



166. Zamponi N, Petrelli C, Passamonti C, Moavero R, Curatolo P. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol.* juill 2010;43(1):29-34.
167. Elliott RE, Carlson C, Kalhorn SP, Moshel YA, Weiner HL, Devinsky O, et al. Refractory epilepsy in tuberous sclerosis: vagus nerve stimulation with or without subsequent resective surgery. *Epilepsy Behav.* nov 2009;16(3):454-60.
168. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, Jansen FE, Kotulska K, Lawson JA, et al. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 1 mars 2021;78(3):285-92.
169. Sivalingam S, Nakada SY. Contemporary Minimally Invasive Treatment Options for Renal Angiomyolipomas. *Curr Urol Rep.* avr 2013;14(2):147-53.
170. Makki A, Graumann O, Høyer S, Solvig J, Østraat Ø, Madsen MG, et al. Cryoablation of Renal Angiomyolipoma: An Evaluation of Safety and Efficacy. *J Endourol.* nov 2017;31(11):1117-22.
171. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 9 mars 2013;381(9869):817-24.
172. Bissler JJ, Budde K, Sauter M, Franz DN, Zonnenberg BA, Frost MD, et al. Effect of everolimus on renal function in patients with tuberous sclerosis complex: evidence from EXIST-1 and EXIST-2. *Nephrol Dial Transplant.* juin 2019;34(6):1000-8.
173. Schieda N, Kielar AZ, Al Dandan O, McInnes MDF, Flood TA. Ten uncommon and unusual variants of renal angiomyolipoma (AML): radiologic-pathologic correlation. *Clin Radiol.* févr 2015;70(2):206-20.
174. Nair N, Chakraborty R, Mahajan Z, Sharma A, Sethi SK, Raina R. Renal Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex. *J Kidney Cancer VHL.* 2020;7(3):5-19.
175. Bouguéon G, Lagarce F, Martin L, Pailhoriès H, Bastiat G, Vrignaud S. Formulation and characterization of a 0.1% rapamycin cream for the treatment of Tuberous Sclerosis Complex-related angiofibromas. *Int J Pharm.* 25 juill 2016;509(1-2):279-84.
176. Gloeckl R, Nell C, Schneeberger T, Jarosch I, Boensch M, Watz H, et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in patients with advanced lymphangioleiomyomatosis (LAM) compared with COPD – a retrospective analysis. *Orphanet J Rare Dis.* déc 2020;15(1):255.
177. Goldberg HJ, Harari S, Cottin V, Rosas IO, Peters E, Biswal S, et al. Everolimus for the treatment of lymphangioleiomyomatosis: a phase II study. *Eur Respir J.* sept 2015;46(3):783-94.

178. Zhou Y, Dong S-Z, Zhong Y-M, Sun A-M. Prenatal and Postnatal Diagnosis of Rhabdomyomas and Tuberous Sclerosis Complex by Ultrafast and Standard MRI. *Indian J Pediatr.* 2018;85(9):729-37.
179. Tiberio D, Franz DN, Phillips JR. Regression of a cardiac rhabdomyoma in a patient receiving everolimus. *Pediatrics.* mai 2011;127(5):e1335-1337.
180. Aw F, Goyer I, Raboisson M-J, Boutin C, Major P, Dahdah N. Accelerated Cardiac Rhabdomyoma Regression with Everolimus in Infants with Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Cardiol.* févr 2017;38(2):394-400.
181. 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.
182. Longi M, Gold AS, Murray TG. Combined bevacizumab and triamcinolone acetonide injections for macular edema in a patient with astrocytic hamartomas and tuberous sclerosis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* févr 2013;44(1):85-90.
183. Nallasamy N, Seider MI, Gururangan S, Mruthyunjaya P. Everolimus to treat aggressive retinal astrocytic hamartoma in tuberous sclerosis complex. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1 août 2017;21(4):328-31.
184. Zipori AB, Tehrani NN, Ali A. Retinal astrocytoma regression in tuberous sclerosis patients treated with everolimus. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2018;22(1):76-9.
185. Marciano S, Mutolo MG, Siracusano M, Moavero R, Curatolo P, Emberti Gialloreti L. Everolimus for Retinal Astrocytic Hamartomas in Tuberous Sclerosis Complex. *Ophthalmol Retina.* 1 mars 2018;2(3):257-60.
186. Both P, Ten Holt L, Mous S, Patist J, Rietman A, Dieleman G, et al. Tuberous sclerosis complex: Concerns and needs of patients and parents from the transitional period to adulthood. *Epilepsy Behav EB.* 2018;83:13-21.
187. Peron A, Canevini MP, Ghelma F, Di Marco F, Vignoli A. Healthcare transition from childhood to adulthood in Tuberous Sclerosis Complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018;178(3):355-64.