

Vivre avec la sclérose tubéreuse de Bourneville

Informations aux parents et aux professionnels



Clinique de sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) du CHU Sainte-Justine :

La clinique de STB du CHU Sainte-Justine est une première canadienne. Elle résulte de l'initiative du Dr. Philippe Major, neurologue. Il s'agit d'une clinique spécialisée composée d'une équipe interdisciplinaire. La prise en charge complète et organisée des personnes atteintes de STB est donc facilitée par une approche concertée impliquant de multiples professionnels. Une telle clinique spécialisée a pour but de prévenir et de minimiser les impacts négatifs de la maladie pour la personne atteinte et pour ses proches. De plus, elle permet d'éduquer la population au sujet de cette maladie, qui reste malheureusement peu connue. Le regroupement d'un grand nombre de patients donne aussi la possibilité d'entreprendre des recherches visant à mieux comprendre la maladie et ultimement à en traiter les multiples manifestations.

Le présent guide vise à améliorer les connaissances du patient atteint de STB et de sa famille à propos de la maladie et des impacts associés. Il sert aussi à informer quant au fonctionnement de la clinique du CHU Sainte-Justine.

Définition de la sclérose tubéreuse de Bourneville

La STB a été décrite pour la première fois en 1880 par le Dr D.M. Bourneville. Elle est une maladie génétique qui affecte une nouvelle naissance sur 6000, sans égard au sexe ou à l'origine ethnique. Elle est caractérisée par le développement de tumeurs bénignes, c'est-à-dire non cancéreuses, qui peuvent affecter plusieurs organes, incluant la peau, le cerveau, les reins, les yeux, le cœur et les poumons. Ses manifestations cliniques et son évolution sont très variables d'une personne à l'autre. Certaines personnes atteintes sont intellectuellement normales, tandis que d'autres sont sévèrement atteintes avec de multiples tumeurs, une épilepsie réfractaire et un retard intellectuel. Les atteintes neurologiques constituent souvent l'aspect le plus difficile de la maladie. L'épilepsie représente la manifestation la plus fréquemment associée à la STB, affectant jusqu'à 90% des patients. Les difficultés d'apprentissage, les problèmes comportementaux et les troubles psychiatriques peuvent aussi être présents.

Cause

La STB est causée par une mutation génétique affectant soit le gène TSC1 (gène harmartin), situé sur le chromosome 9 ou le gène TSC2 (gène tubérine), situé sur le chromosome 16. Bien que les fonctions de ces deux gènes ne soient pas complètement connues, on sait qu'ils sont impliqués dans les mécanismes de croissance cellulaire.

Une mutation est une modification irréversible du code génétique. La STB est une maladie génétique dominante, c'est-à-dire que la présence d'un seul allèle (un des deux copies d'un gène) muté est suffisante pour que la maladie s'exprime. Toute personne atteinte de STB a donc un risque de ½ de transmettre sa maladie à chaque grossesse.

Diagnostic

Le diagnostic de STB se fait sur la base de critères cliniques (voir tableau 1) combinant un examen physique méticuleux et des tests d'imagerie. Ces critères diagnostiques ont été publiés en 2013 suite à une conférence internationale réunissant les experts internationaux de la STB. Depuis 2013, il est possible de poser le diagnostic de STB si une mutation TSC1 ou TSC2 connue pour causer la maladie est retrouvée. Comme auparavant, il reste possible de poser le diagnostic selon des critères cliniques spécifiques qui ont été divisés en *majeurs* ou *mineurs* en fonction de leur fréquence et de leur spécificité en lien avec la STB. Selon la combinaison de ces critères, il est déterminé si le diagnostic est *certain* ou *possible*.

Tableau 1

Critères diagnostiques de la sclérose de Bourneville (2013)

CRITÈRE GÉNÉTIQUE	
Une mutation TSC1 ou TSC2 connue comme étant pathologique est suffisante pour poser le Dx	
CRITÈRES CLINIQUES	
Critères majeurs	Critères mineurs
1. Macules hypomélanotiques (≥3; ≥ 5 mm de diamètre)	1. Lésions cutanées « Confetti »
2. Angiofibromes (>3) ou plaque fibreuse céphalique	2. Puits de l'émail dentaire (≥3)
3. Fibromes unguéaux (≥2)	3. Fibromes intra-oraux (≥2)
4. Peau de chagrin ou collagénomes multiples	4. Tache achromique rétinienne
5. Hamartomes rétiniens multiples	5. Kystes rénaux multiples
6. Dyplasies corticales (>3)*	6. Hamartomes extra-rénaux
7. Nodules sous-épendymaires (≥2)	
8. Tumeur sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA)	
9. Rhabdomyome cardiaque	
10. Lymphangiomyomatose (LAM)**	
11. Angiomyolipomes (≥2)**	

Diagnostic certain : 2 majeurs ou 1 majeur + 2 mineurs

Diagnostic possible : 1 majeur ou ≥ 2 mineurs

Notes :

* Inclut tubers et les lignes de migration neuronale

** La combinaison des 2 majeurs LAM et AML sans autre critère ne compte pas pour un Dx définitif

Manifestations cliniques (voir figure 1)

Cerveau :

L'épilepsie affecte entre 60 et 90% des patients atteints de STB. C'est une épilepsie qui débute durant la première année de vie chez 65% des patients et qui est réfractaire aux traitements chez 2/3 des patients. Environ 30 à 40% ont un antécédent de spasmes infantiles, un type d'épilepsie qui peut être la cause d'atteintes intellectuelles. Le traitement de l'épilepsie associée à la STB est semblable à celui des patients épileptiques en général. Les médicaments, les diètes spéciales, la chirurgie résective, et le stimulateur du nerf vague sont les options possibles.

Environ la moitié des patients atteints de STB peuvent avoir une *atteinte intellectuelle*. Il est donc important que ces patients bénéficient d'une évaluation neuropsychologique afin de mieux adapter leurs intégrations scolaire et sociale.

Les *troubles psychiatriques* sont de plus en plus rapportés comme étant associés à la STB. La plupart des patients vivent avec un niveau d'anxiété plus élevé que la population générale et il est important de déterminer si cette anxiété affecte leur fonctionnement. Les troubles de l'humeur, le trouble de l'attention avec hyperactivité et les troubles obsessionnels-compulsifs peuvent aussi être retrouvés. Il est important de dépister ces conditions, car il existe des traitements qui peuvent être efficaces.

Les caractéristiques neuropathologiques associées à la STB sont les tubers, les nodules sous-épendymaires et les tumeurs sous-épendymaires à cellules géantes (anciennement appelée astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes).

Les *tubers* sont des malformations du cerveau qui apparaissent tôt lors de la gestation et qui ne grossissent pas par la suite. Le Dr Bourneville les a appelés ainsi, car ils trouvaient qu'ils ressemblaient à des tubercules de pommes de terre. On pense que ce sont les tubers et le cerveau qui les entoure qui seraient responsables de la production d'activité épileptique.

Les *nodules sous-épendymaires* sont des lésions qui se forment le long des ventricules latéraux (poches où circule le liquide céphalo-rachidien). Il y a un risque que les nodules sous-épendymaires se mettent à grossir, particulièrement s'ils sont situés près du foramen de Monro (orifice qui permet au liquide céphalo-rachidien de circuler). Lorsque le nodule sous-épendymaire atteint une certaine taille ou s'il bloque le foramen de Monro, on l'appelle alors *tumeur sous-épendymaire à cellules géantes*. Il est recommandé de faire une IRM cérébrale à chaque un à trois ans pour suivre la croissance possible des nodules sous-épendymaires en tumeurs sous-épendymaires à cellules géantes. Une détection précoce des tumeurs sous-épendymaires à cellules géantes permet

de suivre leur progression et d'intervenir au besoin avant que des dommages cérébraux sévères soient produits. Pour des raisons encore inconnues, les nodules sous-épendymaires perdent leur potentiel de croissance au début de la vingtaine. À cet âge, il n'est donc plus nécessaire de faire des IRM cérébrales de suivi.

Coeur

Les *rhabdomyomes cardiaques* sont souvent découverts lors des échographies de grossesse. Ils causent très rarement des atteintes fonctionnelles significatives et régressent spontanément durant l'enfance. Un faible pourcentage d'adultes peuvent cependant avoir des atteintes du rythme cardiaque, présumément causées par la présence antérieure de rhabdomyome. La recommandation actuelle est d'en faire le suivi avec des échocardiogrammes et des électrocardiogrammes.

Reins

Les atteintes rénales comprennent les *angiomyolipomes (AML)* et les *kystes*. Il y a aussi une corrélation possible, mais rare avec le carcinome rénal. Lorsque les AML grossissent, ils deviennent plus à risque de causer une hémorragie abdominale, car les vaisseaux sanguins qu'ils contiennent sont malformés (anévrismes). Le consensus actuel est qu'une intervention doit être faite si la taille d'un AML est de 4 cm ou plus. Le médicament « everolimus » permet de faire diminuer la taille des AML. L'embolisation rénale est une autre option possible. La résection rénale devrait être une option de dernier recours.

Les AML rénaux doivent être suivis radiologiquement annuellement tout au long de la vie du patient, car leur croissance est imprévisible. Si un patient n'a aucune anomalie rénale, les examens de suivi radiologique peuvent être espacés aux 2 ou 3 ans.

Les kystes rénaux causent rarement des difficultés à moins qu'ils soient très volumineux et très nombreux. Ils peuvent alors causer de l'hypertension artérielle, qui est traitée avec des médicaments anti-hypertenseurs.

Poumons

La *lymphangioléiomyomatose (LAM)* est une complication quasi exclusivement réservée aux femmes adultes. La difficulté respiratoire à l'effort est le symptôme qui y est le plus souvent associé. Des tests de fonction pulmonaire sont à faire chez les patients qui montrent ce symptôme. La LAM peut être aggravée par la prise d'hormones (œstrogène et/ou progestérone) et par la grossesse. Cette complication est potentiellement fatale, surtout chez les patientes avec une mutation du gène TSC2. Certaines femmes peuvent même avoir besoin d'une transplantation pulmonaire.

Peau

La peau peut être affectée de multiples façons. Les *macules hypopigmentées* (taches pâles) sont présentes dès la naissance, mais peuvent paraître plus évidentes à mesure que l'enfant grandit, car elles augmentent de taille proportionnellement au reste du corps. Elles ne causent aucun problème. Les *angiofibromes faciaux* (lésions près du nez qui ressemblent à de l'acné) apparaissent généralement de façon plus marquée vers la fin de l'enfance. Ils peuvent devenir très nombreux et sont une source potentielle de stigmatisation. Des traitements avec sirolimus topique ou au laser sont disponibles et sont souvent efficaces. Les *fibromes péri-ungéaux* apparaissent généralement à l'adolescence. Ils ne causent pas de problème à moins qu'ils se mettent à saigner suite à un traumatisme local. Ils peuvent alors être traités efficacement par un dermatologue. Les *plaques frontales* et la *peau de chagrin* (« *shagreen patch* ») sont des stigmates de la sclérose tubéreuse qui ne nécessitent généralement pas de traitement.

Yeux

Les *hamartomes réiniens* sont des lésions bénignes. Ils sont généralement recherchés pour aider au diagnostic de STB. Ils n'affectent que très rarement la vision. Un examen oculaire avec dilatation pupillaire par un ophtalmologiste ou un optométriste est recommandé.



Figure 1
Principales manifestations cliniques

Yeux

- Hamartomes rétiniens

Poumons

- Lymphangioléiomyomatose (LAM)

Reins

- Angiomyolipomes
- Kystes
- Carcinome

Cerveau

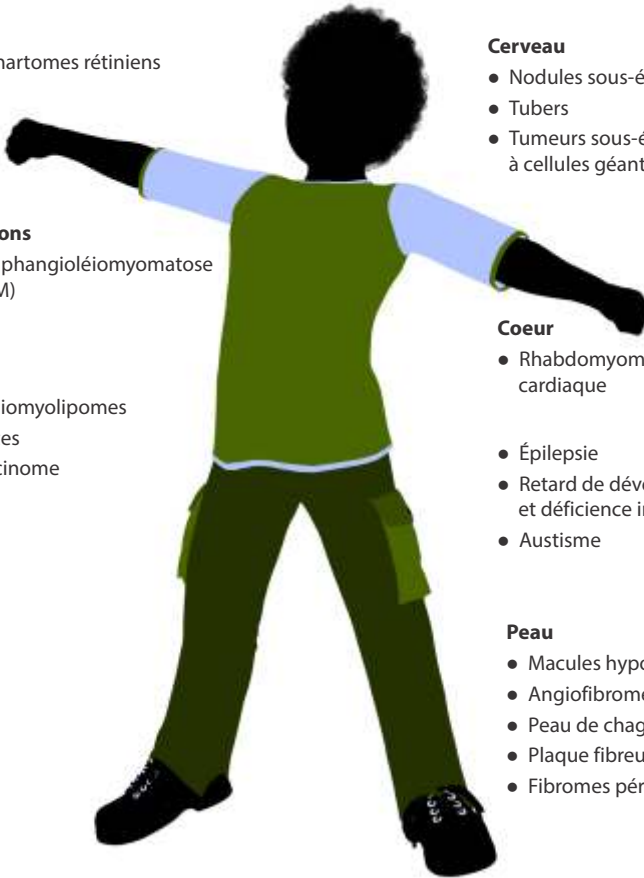
- Nodules sous-épendymaires
- Tubers
- Tumeurs sous-épendymaires à cellules géantes

Coeur

- Rhabdomyome cardiaque
- Épilepsie
- Retard de développement et déficience intellectuelle
- Austisme

Peau

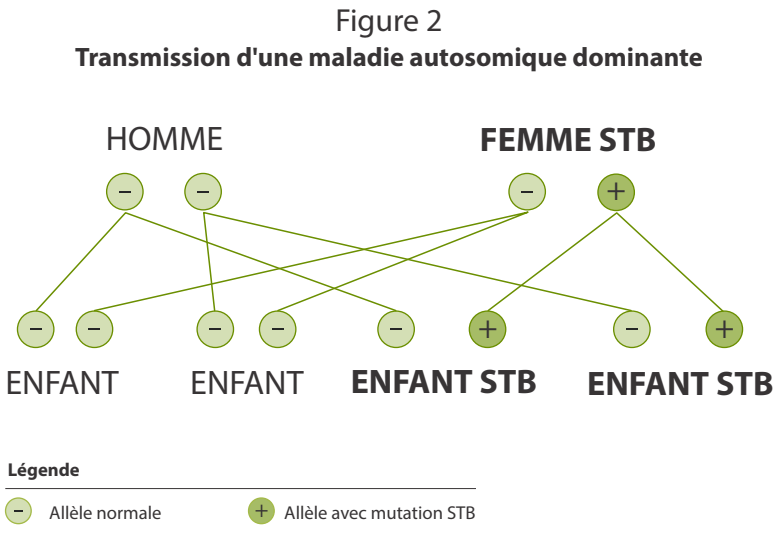
- Macules hypopigmentées
- Angiofibromes faciaux
- Peau de chagrin
- Plaque fibreuse faciale
- Fibromes péri-unguéaux



Génétique

Il y a deux gènes qui, lorsque mutés, peuvent causer la sclérose tubéreuse : TSC1 sur le chromosome 9 et TSC2 sur le chromosome 16. Une mutation est une modification irréversible du code génétique. La STB est une maladie génétique dominante, c'est-à-dire que la présence d'un seul allèle (un des deux copies d'un gène) muté est suffisante pour que la maladie s'exprime. Toute personne atteinte de sclérose tubéreuse a donc un risque de $\frac{1}{2}$ de transmettre sa maladie à chaque grossesse (voir figure 2).

Une mutation spontanée (nouvelle mutation) est la cause de cette maladie chez 2/3 des patients atteints de sclérose tubéreuse. Donc, ce n'est qu'un tiers des patients qui héritent de la mutation de l'un de leurs parents. Lorsqu'une mutation est identifiée, les autres membres de la famille peuvent être dépistés et le diagnostic prénatal est alors possible. Une mutation causale n'est pas retrouvée chez tous les patients avec la sclérose tubéreuse. Actuellement, une mutation est retrouvée dans 85% des cas. La cause génétique de la sclérose tubéreuse chez le 15% restant des patients chez qui une mutation n'est pas trouvée est jusqu'à ce jour inconnue. Au niveau de l'étude des populations, une mutation située sur le gène TSC2 est en moyenne associée à une maladie plus sévère qu'une mutation de TSC1. Il est toutefois impossible de prédire la sévérité de la maladie chez un patient en fonction de la mutation retrouvée, car il existe une grande variabilité, même chez deux patients affectés par la même mutation.



Prise en charge

La clinique du CHU Sainte-Justine offre un suivi qui respecte les recommandations internationales les plus récentes (voir tableau 2). De plus, la mise en commun des ressources et des connaissances de multiples professionnels permet une prise en charge globale et intégrée des patients atteints et de leur famille. Le neurologue et l'infirmière de la clinique de neurologie coordonnent les soins et le suivi au sein de cette clinique spécialisée. Une conseillère en génétique est aussi impliquée au niveau du diagnostic prénatal et du conseil génétique familial. Selon les besoins, le patient sera référé aux professionnels suivants : généticien, neurochirurgien, cardiologue, néphrologue, urologue, neuro-ophtalmologue, pneumologue, dermatologue, psychiatre, psychologue, neuropsychologue, travailleuse sociale, ou autres selon les besoins spécifiques.

Le CHU Sainte-Justine a pour mission de former les futurs professionnels de la santé. Il est donc possible qu'une portion de la visite médicale se déroule en présence de médecins-résidents, d'externes (étudiants) en médecine ou autres stagiaires.

En plus de veiller aux soins des patients, la clinique spécialisée a pour mission de faire progresser les connaissances. Si vous ou votre enfant êtes éligibles, il est possible que vous soyez sollicités pour participer à des projets de recherche. Votre participation est évidemment tout à fait libre et ne modifie en rien les soins cliniques usuels.

Tableau 2

Suivi recommandé des patients avec sclérose tubéreuse de Bourneville, adapté du consensus international publié en 2013

	Évaluation initiale	Cas connu, sans nouveau symptôme	Cas connu, symptômes connus
Examen du fond d'œil par ophtalmologiste ou optométriste	Oui	Non	Oui, selon ophtalmologiste ou optométriste
IRM cérébrale	Oui	Aux 1-3 ans jusqu' à 25 ans	Selon le cas
Électro-encéphalogramme (EEG)	Oui	Si indice de convulsion	Si indice de convulsion
Electro-cardiogramme (ECG) et échocardiogramme	Oui	Non	Aux 1 à 3 ans jusqu'à disparition ou stabilisation
Imagerie abdominale	Oui	Aux 1 ou 3 ans	Aux 6 à 12 mois
Examen dermatologique	Oui	Non	Selon le cas
Dépistage de désordres neuropsychiatriques	Oui, si enfant	0-3 ans, 3-6 ans, 6-9 ans, 12-16 ans, 18-25 ans, puis au besoin	Selon le cas
Scan pulmonaire	Selon le cas	Aux 5-10 ans	Selon le cas



Glossaire

Épilepsie : Survenue chez une personne d'au moins deux convulsions qui n'ont pas été provoquées par un événement spécifique comme un traumatisme, une infection, une fièvre, ou autre.

Stimulateur de nerf vague : Appareil utilisé comme traitement d'appoint à l'épilepsie. Un stimulateur implanté envoie des influx électriques vers le nerf vague gauche par l'entremise d'un fil implanté sous la peau.

Imagerie par résonance magnétique (IRM) : Technique qui permet de visualiser les structures et certaines fonctions corporelles.

Rhabdomyome cardiaque : Tumeur bénigne du muscle strié cardiaque.

Électrocardiogramme (ECG) : Enregistrement de l'activité électrique du cœur en fonction du temps.

Lymphangioliéiomyomatose (LAM) : Maladie pulmonaire apparaissant sans raison apparente (sporadique) ou en association avec la STB. Elle est caractérisée par la prolifération non cancéreuse de cellules musculaires de l'appareil pulmonaire et par la présence de kystes dans les espaces aériens.

CHU Sainte-Justine
3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5
Téléphone : 514 345-4931

www.chusj.org

Ressources utiles

Site de l'Alliance canadienne de sclérose tubéreuse : www.tscanada.ca

Site de l'Alliance américaine de sclérose tubéreuse : <http://www.tsalliance.org/>

Coordonnées de la clinique du CHU Sainte-Justine

Clinique spécialisée de sclérose tubéreuse

Service de neurologie, 5^e bloc 4
CHU Sainte-Justine
3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine
Montréal, Québec
H3T 1C5
Canada

Téléphone pour prise de rendez-vous

514 345-4894

Téléphone pour rejoindre les infirmières de la clinique de sclérose tubéreuse

514 345-4931 poste 6510

Fax : 514 345-2372

Réalisation

Philippe Major, *médecin neurologue*
Dominic Chartrand, *infirmier clinicien*
Lucie Côté, *infirmière clinicienne*
Équipe de neurologie

Graphisme

Norman Hogue, *Communications et affaires publiques*

Impression

Imprimerie du CHU Sainte-Justine

© CHU Sainte-Justine

F-182 GRM 30005006 (rév.08-2016)