

Manifestations neurologiques de la Sclérose Tubéreuse de Bourneville, étude de 9 observations

N. Soyah¹, A. Fourati¹, N. Mama.Larbi², K. Tlili.Graïess², L. Boughamoura¹

¹Service de Pédiatrie, Hôpital Universitaire Farhat Hâched, Avenue Ibn El Jazzar 4000 Sousse (Tunisie)

²Service de Radiologie, Hôpital Universitaire Sahloul, Route de la ceinture, cité Sahloul, 4011, Sousse (Tunisie)

Résumé

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une phacomatose multi-systémiques rare caractérisée par la formation d'hamartomes. Les symptômes de la maladie sont en rapport avec la localisation de ces hamartomes principalement au niveau du cerveau, la peau, le cœur, l'œil. Selon la classification de Barkovich [1], elle fait partie du groupe d'anomalies de la prolifération cellulaire. Les hamartomes cérébraux (tubers) sont responsables d'une épilepsie, d'un retard mental et des troubles du comportement. A travers l'étude rétrospective des observations de neuf enfants atteints de STB et suivis au CHU Farhat Hâched de Sousse, nous avons analysé les caractéristiques cliniques et paracliniques des manifestations neurologiques de cette maladie. Nous avons colligé quatre garçons et cinq filles. L'âge moyen du diagnostic a été de 22 mois. L'épilepsie, souvent pharmaco résistante, a été le mode de révélation de la maladie dans tous les cas. Le retard mental a été presque constant (8 cas/9). Des traits autistiques ont été notés chez 5 patients.

Summary:

The Tuberous Sclerosis of Bourneville (TSB) is a phacomatosis characterized by the formation of a multi-systematic hamartomas. The symptoms are consistent with the location of these hamartomas in the nervous system, skin, heart, and the eyes. According to Barkovish classification, the cerebral damages of TSB are cell proliferation anomalies. Cerebral hamartomas (tubers) are causative of epilepsy, mental retardation and behavioral troubles. According to retrospective study of the observations of nine infants affected by the TSB, we examined the clinical and paraclinical characteristics of the disease's neurological signs. We gathered four boys and five girls. The average age of diagnosis is 22 months. The epilepsy, usually pharmacoresistant, was the disclosed sign of the disease amongst all the cases. Mental retardation has been nearly constant in this study (8/9 cases). The autistic features have been noticeable in 5 cases.

Mots-clés : Sclérose Tubéreuse de Bourneville, épilepsie, autisme, imagerie cérébrale.

Key-words: Tuberous Sclerosis of Bourneville, epilepsy, autism, cerebral imaging.

Auteur correspondant :

Dr. Najla SOYAH / Service de Pédiatrie, Hôpital Universitaire Farhat Hâched, Avenue Ibn El Jazzar 4000 Sousse (Tunisie)
Tel : (00216) 73102503 ; (00216) 24869650 / E-mail : najla.soyah@gmail.com

Introduction :

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une géno-dermatose héréditaire de transmission autosomique dominante avec une pénétrance élevée et une expressivité variable. Elle donne lieu à des manifestations neurologiques, cutanées et viscérales en rapport avec une localisation multiple de tumeurs bénignes appelées hamartomes [2]. C'est le deuxième syndrome neuro-cutané le plus fréquent après la neurofibromatose [3]. Le diagnostic est retenu selon les critères définis par l'« US National Tuberous Sclerosis Association » [4] se basant sur des critères majeurs et mineurs. Le tableau clinique dépend de l'âge de révélation mais varie également d'un patient à l'autre dans la même tranche d'âge. Les manifestations neurologiques sont dominées par l'épilepsie et les troubles du développement. Le caractère sporadique chez plus de deux tiers des cas, la possibilité de mosaïcisme et la variabilité d'expression dans les cas héréditaires rendent le conseil génétique très difficile. Nous proposons l'étude de 9 cas de maladie de Bourneville suivis à notre consultation de neurologie pédiatrique. Notre objectif est de montrer les particularités pédiatriques des conséquences de cette maladie sur le cerveau en développement, aussi bien sur le plan expression clinique que modalités de prise en charge thérapeutique.

Patients et méthodes

Notre étude a été rétrospective descriptive portant sur les cas de STB diagnostiqués et suivis à la consultation de neurologie pédiatrique du CHU Farhat Hâched de Sousse, entre 2000 et 2010. Le diagnostic a été retenu en se basant sur les critères révisés de la conférence de consensus de l'« US National Tuberous sclerosis Association », publiés en 1998. En plus de l'examen clinique multi viscéral, neurologique et cutané, tous les patients, recrutés par le biais de leurs symptômes neurologiques, ont bénéficié d'au moins une fois de l'imagerie cérébrale et de l'enregistrement électro-encéphalographique.

Résultats :

1. Caractéristiques générales des patients :

Durant la période d'étude, parmi 27 patients atteints d'anomalies du développement cortical, 9 d'entre eux sont porteurs de la STB. Le diagnostic a été porté sur la présence d'au moins 2 critères majeurs de la maladie. Les signes les plus constants ont été : les tâches achromiques (9 cas), les tubers corticaux (8 cas) et les nodules sous épendymaires (6 cas). Les enfants sont répartis en 4 garçons et 5 filles. L'âge moyen de diagnostic a été de 22 mois avec des extrêmes de 1 mois à 4 ans. Dans les antécédents familiaux, la notion de consanguinité a été

trouvée dans 4 cas. Une histoire d'épilepsie dans la famille a été notée chez 2 enfants. L'examen clinique des apparentés de premier degré (parents, frères et sœurs) des enfants malades a révélé la présence d'adéno-fibromes de Pringle chez la mère d'un nourrisson et des tâches achromiques chez le frère d'un autre enfant. Des explorations complémentaires n'ont pu être faites que pour les parents de ces deux enfants et ont été normaux. Dans les antécédents personnels, la grossesse et la période périnatale ont été sans particularités chez tous les patients. La croissance staturo-pondérale a été correcte dans tous les cas.

2. Caractéristiques de l'atteinte neurologique :

a- L'épilepsie : L'âge moyen de début de l'épilepsie a été de 5 mois avec des extrêmes de 7 jours à 18 mois. Les crises ont été précoces, dans la 1ère année de vie, chez la majorité de nos patient (8 cas /9), à la 1ère semaine chez un cas et avant 3 mois dans presque la moitié des cas. Sur le plan sémiologie des crises, des spasmes infantiles ont inauguré la maladie chez 4 nourrissons. Le début de l'épilepsie a été marqué chez les autres par des crises tonico-cloniques généralisées (TCG) dans un cas, focales dans 3 cas et polymorphes dans un cas. Les crises ont été d'emblée pluriquotidiennes chez 7 patients/9. Sur le plan électro-encéphalographique (EEG), le tracé a été normal dans 2 cas. Il a montré une hypsarythmie dans 2 cas, des anomalies paroxystiques diffuses dans 2 cas et des anomalies focalisées dans 3 cas (tableau N°1).

		EEG				
TYPE DE CRISES		Normal	hypsarythmie	Paroxysmes diffus	Paroxysmes localisés	Total
Spasmes	symétriques		2	1		3
	asymétriques				1	1
TCG				1		1
Focales		1			2	3
Polymorphes		1				1
Total		2	2	2	3	9

TABLEAU I : Corrélation clinico-électroencéphalographique de l'épilepsie

Sur le plan thérapeutique, le Vigabatrin (Sabril®) a été le traitement anti épileptique utilisé de 1ère intention chez 7 patients/ 9, dont 4 présentant des spasmes. Les autres l'ont eu pour des crises focales. Le recours à d'autres médicaments a été fonction de la sémiologie des crises, initialement et au cours de l'évolution. La carbamazépine (Tegretol®), la lamotrigine (Lamictal®) et le lévétiracétam (Keppra®) ont été prescrits essentiellement pour des crises focales. Le valproate de sodium (Dépakine®), les benzodiazépines (Urbanyl®) et le topiramate (Epitomax ®) ont été utilisés essentiellement pour des crises généralisées. Le patient N°3 a nécessité l'usage d'éthosuccimide (Zarontin®) pour traiter ses crises d'absences atypiques. Le topiramate et

la lamotrigine ont été aussi proposés pour les deux enfants N°5 et N° 9 qui ont eu une évolution vers un syndrome de Lennox Gastaut. Un tiers des enfants ont nécessité le recours à l'association simultanée de trois antiépileptiques.

Pour juger le niveau d'équilibre de nos patients, nous avons considéré que l'épilepsie est rebelle ou pharmaco-résistante lorsque l'enfant garde des crises persistantes sous deux antiépileptiques bien tolérés ou plus avec un dosage et une durée de traitement suffisants [5]. C'est le cas de 4 de nos patients. Trois autres ont continué à faire des crises mensuelles mais très brèves, sans aucun retentissement fonctionnel. L'épilepsie a été considérée bien équilibrée chez deux patients uniquement sous monothérapie.

b- Le développement psychomoteur : La durée du suivi des patients a été supérieure à 7 ans chez 8 patients/9. Tous les enfants ont eu des acquisitions motrices initiales dans les normes. Cependant, un déficit moteur focalisé a été constaté ultérieurement chez 2 patients. Sur le plan intellectuel, le retard mental a été presque constant dans cette étude (8 cas/9). La dernière patiente est encore jeune pour juger de ses capacités intellectuelles. Le déficit a été léger à modéré chez 4 enfants et sévère chez les 4 autres. Des troubles du comportement avec des traits autistiques ont été notés chez 5 patients. D'autres troubles du comportement ont été constatés : nervosité excessive, hyperactivité et troubles de la concentration.

c- La neuro-imagerie : Réalisée chez 4 patients, la tomodensitométrie cérébrale (TDM) a montré des calcifications sous épendymaire dans les 4 cas et cortico sous corticale dans 3 cas (Fig.1).

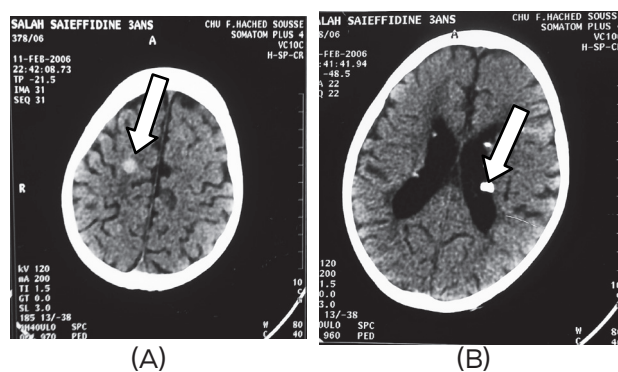


FIGURE 1 : TDM cérébrale du patient N°9 montrant : A. calcifications sous corticales et B. calcifications sous épendymaires

Cet examen a permis, avec les données cliniques de retenir le diagnostic chez un patient dont l'IRM n'a pas pu être réalisée. Chez les 8 autres patients ayant bénéficié de l'IRM cérébrale, les tubers cortico sous corticaux ont été constamment trouvés, des nodules sous épendymaires ont été mis en évidence chez 6 patients (Fig.2).

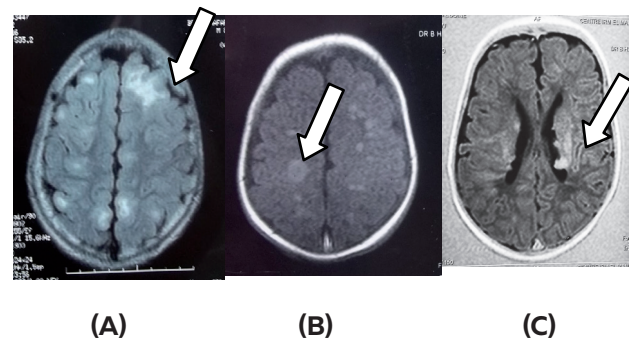


FIGURE 2 : IRM cérébrale en coupes transversales séquence T2 Flair montrant la présence multiple et bilatérale de tubers cortico-sous-corticaux : A, B et des nodules sous épendymaires : C

Les lésions sont multiples et bilatérales dans 7 cas, localisées à l'hémisphère gauche dans un cas. Des lésions kystiques de la substance blanche (Fig.3)

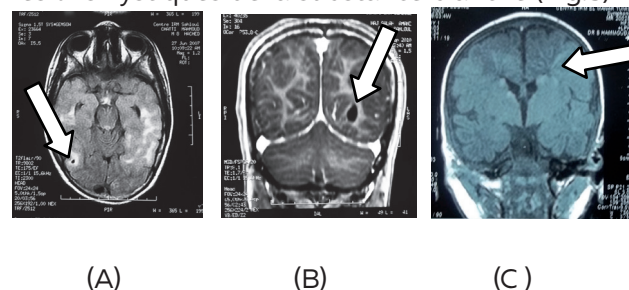


FIGURE 3 : IRM cérébrale en coupes transversale (A) et coronale (B,C) montrant des lésions kystiques de la substance blanche et des lésions radiaires (C)

ont été également observées chez 3 enfants. Aucune autre lésion corticale n'a été observée dans notre étude, en dehors d'une atrophie cérébrale modérée chez un enfant. Les anomalies de signal de la substance blanche ont été trouvées dans 3 cas : anomalies de signal radiaire (Fig.3C) dans 2 cas et hypo myélinisation dans un cas. Des tumeurs astrocytaires à cellules géantes (Fig.4)

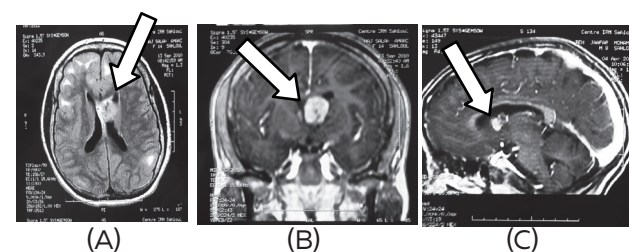


FIGURE 4 : IRM cérébrale montrant sur les coupes transversale (A), coronale (B) et sagittale (C) la présence d'astrocytomes à cellules géantes localisés près du trou de Monro

ont été trouvées chez deux patients dès la première IRM cérébrale. L'imagerie cérébrale a été contrôlée chez 5 patients devant l'aggravation des crises épileptiques dans 3 cas et dans le cadre de surveil-

lance systématique de tumeur astrocytaire dans 2 autres cas. Elle n'a pas montré de signes d'évolutivité dans 4 cas. Pour le 5ème enfant, l'astrocytome a augmenté de taille sans complication mécanique.

3. Les autres manifestations extra neurologiques :

Les manifestations cutanées ont été constamment trouvées. Les tâches achromiques ont contribué à la confirmation du diagnostic. Elles ont été notées, dès l'examen initial chez 8 enfants et sont apparues secondairement dans un cas. Des lésions cutanées au niveau du visage évocatrices d'adénofibromes de Pringle sont apparues au cours de l'évolution chez 3 patients, à un âge de 7,8 et 10 ans. L'échographie rénale a été réalisée chez tous les enfants, revenue sans anomalies dans 8 cas et a montré de petits kystes bilatéraux chez un patient. L'échographie cardiaque a été faite chez 7 nourrissons au moment du diagnostic, n'a pas montré de rhabdomyome. L'examen ophtalmologique a été pratiqué chez 8 patients, revenu sans anomalies.

Discussion

1. Définition, épidémiologie [6-7-8-9] :

La STB est classée dans le groupe des MDC secondaires à une anomalie de la prolifération cellulaire. C'est une maladie génétique de transmission autosomique dominante à pénétrance très élevée (95%) et expressivité très variable. Deux locus majeurs TSC1 et TSC2 ont été reconnus sur les chromosomes 16 (16p13) et 9 (9q34). Les deux sont des gènes suppresseurs de tumeurs [10]. Parmi les malformations du développement cortical (MDC), la STB représente l'anomalie la plus fréquente dans la plupart des études [11]. Dans notre série, la STB concerne uniquement 9 /27 cas de patients atteints de MDC suivis au cours de la même période (2000-2010). Ceci est probablement en rapport avec un biais de sélection puisque les patients référés à notre consultation sont ceux qui posent le problème d'épilepsie mal équilibrée.

2. Diagnostic positif : [3,4]

Le diagnostic positif de la STB repose sur la présence de critères diagnostiques consensuels qui ont été définis et révisés par l'« US National Tuberos Sclerosis Association », en 1998 (Tableau 2).

Critères majeurs	Critères mineurs
Angiofibromes faciaux ou fibrome en plaque	Fibromes gingivaux
Fibromes unguéaux et péri-unguéraux non traumatiques (tumeur de koenen)	Polype rectal hamartomateux
Tâches achromiques (+ de 3)	Lésions cutanées hypopigmentées
Plaques peau de chagrin	Hamartome non rénal
Multiples phacomés rétinien	Tache rétinienne achromique
Tubers du cortex cérébral	Lésion de migration radiaire dans la substance blanche
Nodules sous-épendymaires	Trous multiples diffus de l'émail dentaire
Astrocytomes à cellules géantes sous-épendymaires	Kystes osseux
Rhabdomyomes cardiaques uniques ou multiples	Kystes rénaux multiples
Angiomyolipome rénal	
Lymphangioleiomyomatose pulmonaire	

Tableau 2: Critères diagnostiques de la sclérose tubéreuse de Bourneville [5]

Le diagnostic est considéré comme certain si deux critères majeurs ou un majeur et deux mineurs sont réunis. Il est probable si un critère majeur et un critère mineur sont présents.

3. Manifestations neurologiques :

a- Caractéristiques de l'épilepsie :

Entre 60 à 80% des patients porteurs d'une STB développent une épilepsie dans l'enfance [6]. Le début est souvent précoce, pendant la première année de la vie dans deux tiers des cas [8-9]. Dans ce contexte, la maladie épileptique peut revêtir des aspects très variés selon l'âge. Chez le nourrisson, les crises sont représentées dans 20 à 50% des cas par des spasmes infantiles [12] ; avec un début souvent précoce, une association à des crises focales et un EEG non forcément hypersyrrhythmique [5]. Chez le grand enfant, les crises sont souvent focales mais peuvent aussi être généralisées d'emblée ou se généraliser secondairement. Ces crises focales sont directement en rapport avec les tubers qui se comportent comme des foyers épileptogènes, avec une épileptogénicité plus au moins marquée.

b- Caractéristiques neuroradiologiques :

[6-7-8-9,13] : Les lésions retrouvées sur l'imagerie cérébrale constituent un élément clé pour le diagnostic de la STB. Elles sont très fréquentes (plus de 90 %). Certaines font partie des critères diagnostiques majeurs. D'autres constituent des critères mineurs. La tomographie par ordinateur permet de détecter les tubers et les nodules calcifiés. L'IRM cérébrale est l'examen qui va fournir un bilan lésionnel complet et précis. Quatre types de lésions sont plus ou moins associés: les tubers corticaux, les nodules sous-épendymaires (NSE), les astrocytomes à cellules géantes et les anomalies de la migration au sein de la substance blanche.

c- Particularités thérapeutiques de l'épilepsie :

Il est maintenant reconnu que le vigabatrin constitue le traitement de première intention de l'épilepsie dans la STB [6-7-8-]. Les corticoïdes peuvent être proposés dans les cas où des spasmes persistent malgré l'adaptation des doses. La carbamazépine peut aussi être associée dans le traitement des crises focales. Dans les cas où des crises focales réfractaires puissent être rattachées à un seul foyer épileptogène, une résection chirurgicale peut être alors discutée [14]. En cas d'évolution vers un syndrome de Lennox Gastaut, la stimulation du nerf vague pourrait diminuer la fréquence des chutes [15]. Le régime cétogène a montré son efficacité dans certains cas.

d- Particularités évolutives :

Le Contrôle de l'épilepsie : **[6-7-8-9]** plus des deux tiers des patients évoluent vers une épilepsie pharmaco résistante. Plusieurs facteurs semblent intervenir dans le niveau de contrôle de l'épilepsie dans cette situation. Le début précoce de l'épilepsie, au cours de la première année de la vie et la précocité de mise en place d'un traitement adapté semblent être les facteurs les plus importants. Le Développement intellectuel **[6-7]** : Le retard du développement affecterait environ 40% des patients porteurs de STB. Il est constamment associé à une épilepsie. Le comportement **[16]**: Les troubles du comportement surviennent particulièrement chez les enfants ayant une déficience intellectuelle. Les troubles de type autistiques sont les plus retrouvés. L'atteinte psychiatrique peut être plus modérée associant hyperactivité avec déficit de l'attention, nervosité excessive, une agressivité ou des troubles du sommeil...

Manifestations extra-neurologique : **[6-7-8-9]** : Plusieurs organes peuvent être le siège d'hamartomes. Les signes correspondants font parties des critères du diagnostic. Leur recherche doit être systématique au diagnostic de la maladie. Au niveau cutané, il s'agit de tâches achromiques (80%), d'angio-fibromes ou adénomes de Pringle (85%), de fibro-kératomes unguéaux ou tumeurs de Koenen (50%). Au niveau oculaire, il s'agit de phacomés rétiens. Au niveau rénal, des tumeurs bénignes sont souvent asymptomatiques (>âge de 10 ans). Au niveau du cœur, des rhabdomyomes sont souvent présents (50-70%) avant la naissance et involuent spontanément dès les premières années de vie. D'autres organes peuvent être rarement touchés : l'os, les poumons, le tube digestif, le foie ...

4. Suivi clinique et paraclinique de la STB [2,6]

En plus de l'évaluation initiale de la maladie, une surveillance s'impose pour certaines lésions. (Tableau N°3)

	Bilan Initial	Suivi
Examen clinique dermatologique	x	x
Examen ophtalmologique	x	Si lésions au bilan initial ou symptômes
Échographie abdominale et rénale	x	Tous les 1 à 3 ans
TDM et/ou IRM cérébrale	x	Tous les 1 à 3 ans
Électroencéphalogramme	Si crise épileptique	Si épilepsie
Électrocardiogramme	x	Si symptômes cliniques
Échographie cardiaque	x	Inutile si pas de symptômes
Évaluation neuropsychologique	x	Entrée scolaire : si symptômes

Tableau 3 : Bilan initial et de Surveillance clinique et paraclinique au cours de la STB [2]

Conclusions

La STB est une vraie maladie de systémique dont le pronostic est étroitement lié à la présence d'une atteinte neurologique. Une connaissance des particularités diagnostiques et thérapeutiques chez l'enfant doit conduire à une prise en charge multidisciplinaire précoce et appropriée ainsi qu'une surveillance adaptée.

References

- [1] Barkovich. AJ, Kuzniecky. RI, Jackson. GD et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* 2005;65:1873-87.
- [2] Ballanger. F, Quéreux. G, Stalder. JF, et al. Sclérose tubéreuse de Bourneville. *EMC-Dermatologie Cosmétologie* 2 (2005) 92-102
- [3] Ruggieri. M ; Pascual-Castroviejo. I, DiRocco. C. *Neurocutaneous Disorders; Phakomatoses and Hamartoneoplastic Syndromes*; Edition 2008.
- [4] Roach. ES, Gomez. MR, Northrup. H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998;13:624-8
- [5] Kwan. P, Arzimanoglou. A, Berg. A, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010 ;51 (6), 1069-77
- [6] Riquet. A, Cuisset. JM, Cuveillier. JC et al. Spécificités de la sclérose tubéreuse de Bourneville chez l'enfant. *Archive de pédiatrie* 2010;17:1338-45.
- [7] Chipaux. C. Sclérose tubéreuse de Bourneville: mise au point et actualités; *Epilepsies* 2009;21(1):34-40
- [8] Chaouki. S, Elarqam. L, Atmani. S et al. Sclérose tubéreuse de Bourneville: A propos de 11 observations. *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2008;21:305-10.
- [9] Dridi. Y, Douira. W, Fitouri. Z et al. Aspects cliniques et radiologiques de la sclérose tubéreuse de Bourneville. *Archive de pédiatrie* 2010;17:128-29.
- [10] Wolkenstein. P. Neurofibromatoses et Sclérose Tubéreuse de Bourneville. *J.Neuroradiol* 2005, 32, 174-179
- [11] Cottier. JP, Toutain. A, Hommet. C et al. Malformations corticales et épilepsie : apport de l'IRM. *J Radiol* 2006 ;87:1621-34.
- [12] Curatolo. P, Seri. S, Verdecchia. M et al. Infantile spasms in tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 2001;23:502-7.
- [13] Hammami. N, Dhoub. A, Drissi. C et al. Imagerie de l'atteinte cérébrale dans la sclérose tubéreuse de Bourneville. *Journal de radiologie* 2009;90:1549-50.
- [14] Fohlen. M. Sclérose tubéreuse de Bourneville rebelle de l'enfant : place de traitement chirurgical : *Epilepsia* ; vol n°1 2009 P 41.
- [15] Parain. D. Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex Patients. *Pediatr Neurol* 2001;25:213-6.
- [16] Jambaque. I, Chiron. C, Dumas. C et al. Mental and behavioural outcome of infantile epilepsy treated by Vigabatrin in tuberous sclerosis patients. *Epilepsy Res* 2000;38:151-60.