LA SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE
(A propos de cinq cas)

I. KERMA, Pr. M. BOUSKRAOUI*

***Service de pédiatrie A. Hôpital Ibn Nafiss. CHU Mohammed VI. Marrakech**

ملخص

التصلب الدرني لبورنوفيل هو مرض خلقي، ذو إيصال أوتوزومي مهيمن وإدخال متغير، وينتمي إلى مجموعة التهابات العدسية. يتميز هذا الداء بظهور عدة أورام حميدة في مختلف أعضاء الجسم. إن الغاية من عملنا هذا هو تسليط الضوء على هذا المرض الغير المعروف، وإعطاء فكرة عن مختلف مظاهره السريرية،العلاجية والتطورية، وكذلك الإصابات التي تكتشف خلال الفحوصات. يستعرض هذا البحث 5 حالات للتصلب الدرني تم حصرها بمصلحة طب الأطفال " تتراوح أعمار الأطفال المدرجين في الدراسة بين 9 أشهر و 3 سنوات بمتوسط 23 شهرا، من بينهم 4 إناث وذكر واحد دون وجود حالات عائلية. كانت الأعراض الجلدية والعصبية موجودة لدى جميع المرضى. تم تشخيص حالتين للصرع الجزئي، حالتين لمتلازمة فيست، وفي حالة واحدة كانت المريضة تعاني من صرع كلي. مكنتنا الفحوصات الدماغية من اكتشاف إصابات جد مميزة لهذا الداء من بينها: التكلسات، الدرن القشري، العقيدات الموجودة تحت غشاء الدماغ، والأورام ذات الخلايا العملاقة. تمثل العلاج الأولي للصرع في دواء واحد، وتمت إضافة دواء ثاني في حالة عدم الاستجابة . ونشير إلى أن الفحوصات التكميلية عثرت على تموضعات عضوية أخرى في 3 حالات

.

كلمات أساسية التصلب الدرني لبورنفيل عند الطفل، الأورام الحميدة، الصرع، الأعراض الجلدية.

Résumé La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie congénitale à transmission autosomique dominante et pénétrance variable, qui fait partie des neuroectodermoses. Elle est caractérisée par le développement de tumeurs bénignes à type d'hamartomes astrocytaires au niveau de plusieurs organes. Le but de notre travail est d'attirer l'attention sur cette maladie souvent méconnue, et de dégager ses différents aspects cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs. Nous rapportons 5 cas de STB colligés au service de pédiatrie A du CHU Med VI à Marrakech, sur 15 cas de phacomatoses au total. Il s'agit de 4 filles et un garçon âgés en moyenne de 23 mois (extrêmes : 9 mois-3 ans), sans histoire familiale de STB. L'atteinte neurologique et cutanée étaient présentes chez tous les patients. La symptomatologie neurologique était à type d'épilepsie partielle dans 2 cas, spasmes infantiles dans 2 cas également, et une épilepsie généralisée chez un seul malade. L'imagerie cérébrale a permis d'objectiver des lésions très évocatrices de STB à type de calcifications, nodules sous-épendymaires, tubers

corticaux, et une tumeur gliale dans un cas. Le traitement a consisté en une monothérapie initiale avec introduction d'une deuxième molécule en cas de pharmacorésistance. Le bilan d'extension a montré d'autres atteintes viscérales dans 3 cas.

Mots clés Sclérose tubéreuse de Bourneville, enfant, hamartome astrocytaire, épilepsie, atteinte cutanée.

Abstract Tuberous sclerosis complex (TSC) is a congenital disease with variable expression, transmitted by autosomic dominant inheritance. It belongs to the group of neurocutaneous syndromes. It's characterized by the growth of benign tumors (hamartomas) in various organs. The purpose of our study is to draw attention to this disease mostly ignored and release its various aspects: clinical, paraclinical, therapeutic and evolutionary. We reported 5 cases of TSC gathered in the department of pediatrics A of UHC Mohammed VI in Marrakech, on 15 cases of phakomatoses. They are 4 girls and a boy mean aged of 23 months (range 9 months- 3 years), without family history of TSC. Neurological and cutaneous manifestations were observed in all children. The epileptic crisis have the form of partial seizure in two cases, West syndrome in two cases and generalized seizure in one case. Brain imaging made it possible to show very characteristics lesions of TSC: calcifications, cortical tubers, subependymal nodules and giant cell astrocytoma in one case. Medical management consisted in initial monotherapy and introduce a second treatment if drug resistant. The complementary examination found other visceral localizations in three children.

Key words Tuberous sclerosis complex, child, astrocytic hamartoma, epilepsy, cutaneous manifestations.

Introduction

La STB est l'une des phacomatoses les plus fréquentes. L'atteinte est pluritissulaire, affectant préférentiellement la peau, le cerveau, les reins, les yeux et le cœur. La première description est attribuée à Bourneville en 1880 qui donna son nom à cette maladie en se référant aux lésions tubéreuses au niveau cérébral. Mais, c'est en 1908 que Vogt présenta la triade classique : épilepsie, retard mental, adénomes sébacés qui correspond à une forme grave de la maladie (1, 2, 3).

Malades et méthodes

Notre étude est rétrospective, portant sur cinq cas de STB, colligés au service de pédiatrie A du CHU Med VI de Marrakech, durant une période de 5 ans de juin 2003 à juillet 2007. Ce travail a permis de recueillir les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives de cette maladie.
Les critères d'inclusion dans cette étude regroupent des critères cliniques (cutanés, neurologiques) et paracliniques (imagerie cérébrale, échocardiographie, examen ophtalmologique).

Résultats et analyse

5 cas de STB ont été colligés pendant une période de 5 ans, sur 15 cas de phacomatoses au total. La moyenne d'âge de nos patients lors de la première consultation était de 23 mois (extrêmes 9 mois à 3 ans). Aucun patient ne présentait d'antécédent particulier en dehors de la notion d'oncles épileptiques dans 1 cas. La consultation était motivée par des crises convulsives pour tous nos patients. L'épilepsie partielle était présente dans deux cas. Le syndrome de West, diagnostiqué avant l'âge de douze mois, était noté dans deux cas. Une seule patiente présentait une épilepsie généralisée inaugurée par un état de mal convulsif fébrile. L'examen neurologique avait retrouvé un retard de langage dans 4 cas associé à un retard mental chez un seul patient. L'atteinte cutanée, découverte lors de l'examen, était constante chez tous nos malades. Elle comprenait des tâches achromiques multiples (≥3) dans 5 cas, des angiofibromes de la face avec plaque peau de chagrin chez un enfant. L'imagerie cérébrale a permis de renforcer le diagnostic en montrant des lésions caractéristiques notamment : des calcifications périventriculaires, des tubers corticaux, des nodules sous-épendymaires, des anomalies de la substance blanche (1 cas), et une tumeur gliale de la tête du noyau caudé (1 cas). Le diagnostic de STB était définitif puisque les malades présentaient deux critères majeurs. Le bilan d'extension a retrouvé d'autres localisations viscérales. L'atteinte cardiaque était décelée chez deux enfants par échocardiographie. Celle-ci avait objectivé chez le premier deux rhabdomyomes ventriculaires. Ces deux masses ont disparu totalement après 7 mois. Ce même patient présente un bloc incomplet de la branche gauche à l'électrocardiogramme. Une communication interauriculaire minime était découverte chez le deuxième. L'examen ophtalmologique, réalisé chez 4 patients, a permis de mettre en évidence un nodule irien dans 1 cas. Le traitement antiépileptique a consisté en une

monothérapie initiale. L'épilepsie était résistante dans 4 cas sur cinq, nécessitant soit l'augmentation des doses (1 cas), soit l'introduction d'un deuxième anticonvulsivant.

Discussion

La STB est la phacomatose la plus fréquente après la neurofibromatose de type 1. Sa prévalence varie entre 1/6.000 et 1/10.000 naissances vivantes (1, 2, 3, 4, 5, 6). Le mécanisme de transmission est autosomique dominant, mais environ deux tiers de cas sont sporadiques correspondant à des mutations de novo (1, 2, 7, 8). La pénétrance et l'expressivité sont variables, ce qui explique l'extrême variabilité des tableaux cliniques. Deux gènes majeurs ont été identifiés : le gène TSC1 (situé sur le chromosome (9q34) et le gène TSC2 situé sur le chromosome (16p13) codant pour l'hamartine et la tubérine. Ces protéines auraient une activité anti-oncogène et peut être donc une activité de régulation dans le processus de croissance et de différenciation cellulaire (1, 4, 6). Cette affection atteint de façon égale les garçons et les filles (6). Par contre dans notre série, une prédominance féminine a été notée avec un sexe ratio à 0,25.

Le tableau clinique de la STB est dominé essentiellement par l'atteinte cutanée et neurologique. Ces dernières sont à l'origine des manifestations cliniques les plus importantes dans l'enfance. D'autres atteintes peuvent apparaître de façon chronologique durant la vie du patient (2, 3).

Les macules hypopigmentées sont détectées dans 90 à 98% des STB, mais ne sont pas spécifiques de la maladie. Elles sont le plus souvent présentes à la naissance ou peuvent survenir lors des premières années de la vie. Ces lésions sont parfois évidentes cliniquement mais d'autres fois seulement visibles après un examen minutieux en lampe de Wood (1, 2, 9).

Figure 1 : Macule achromique typique en "feuille de sorbier" (2).

Les angiofibromes de la face sont pathognomoniques de la STB, et sont retrouvés dans 80 à 90% des cas. Ces lésions apparaissent le plus souvent après 5 ans (71%), et augmentent de taille progressivement avec l'âge. Ils se présentent sous la forme d'élevures de couleur rose à rouge avec une surface lisse et brillante. Ils sont distribués au niveau médiofacial et principalement au niveau des sillons nasogéniens. (2, 9). Les autres manifestations cutanéo-muqueuses et phanériennes sont : les plaques peau de chagrin, les fibromes périunguéaux de Koenen, les molluscum pendulum, et les tâches café au lait (2).
Dans notre série, tous les patients présentaient une atteinte cutanée, associant : des macules achromiques (5 cas), des angiofibromes faciaux (1 cas), une plaque peau de chagrin (1 cas).

Figure 2 : Angiofibromes de la face :
forme minime (2).

L'épilepsie est le signe neurologique le plus fréquent puisqu'elle s'observe chez 80 à 95% des patients. Elle survient dès la première année de vie chez 2/3 des patients. Le syndrome de West est fréquemment le mode de révélation de la STB (70% des cas). Ce syndrome débute le plus souvent entre 3 et 12 mois (4, 7, 10). Le retard mental existe dans plus de 50% des cas. On observe d'autres troubles du comportement. Des traits autistiques sont fréquents. Un déficit de l'attention et des troubles du sommeil sont également rapportés. Les tumeurs cérébrales sont présentes dans 80% des cas. La tomodensitométrie et la résonance magnétique cérébrale permettent d'identifier des lésion très spécifiques : nodules sous-épendymaires souvent multiples et précocement calcifiés, tubers corticaux et sous-corticaux, plus rarement des astrocytomes ou des anomalies de la substance blanche (2, 3, 7).
Dans notre série, l'atteinte neurologique était présente dans 100% des cas. L'épilepsie constituait le motif de consultation de tous nos malades.
Les rhabdomyomes intracardiaques sont la manifestation hamartomateuse la plus précoce de la STB, détectable in utéro dès 22 SA. La découverte d'un rhabdomyome est fortement évocatrice du diagnostic de STB. En effet, environ 80 % des enfants ayant un rhabdomyome sont atteints de la maladie. Ces tumeurs régressent le plus souvent spontanément (1, 2, 4, 11).
Dans notre série, l'atteinte cardiaque était découverte chez deux patients.
D'autres manifestations peuvent apparaître à des âges différents: rénale, ophtalmologique, osseuse, endocrinienne, hépatique, pulmonaire (1, 2).

Le tableau ci-dessous résume l'ensemble des critères diagnostiques. Ces critères sont cliniques, radiologiques ou histologiques (1, 2, 3, 6).

Tableau I : Critères diagnostiques révisés de la STB (juin 1998) :

Critères majeurs
1. Angiofibromes de la face.
2. Fibromes unguéaux non traumatiques (tumeurs de Koenen)
3. Tâches achromiques (≥3)
4. Peau de chagrin
5. Hamartomes rétiniens multiples
6. Tubers corticaux *
7. Nodules sous-épendymaires
8. Astrocytomes à cellules géantes
9. Rhabdomyomes cardiaques
10. Lymphangioléiomyomatose (LAM) ** (poumons)
11. Angiomyolipome rénal

*Quand la dysplasie corticale cérébrale et les bandes linéaires au niveau de la substance blanche cérébrale sont présentes, elles doivent être comptées comme un seul critère.

**Quand il existe une LAM pulmonaire et des angiomyolipomes rénaux, un autre critère doit être présent avant qu'un diagnostic positif soit établi.

Critères mineurs
1. Géodes multiples dans l'émail dentaire
2. Polypes hamartomateux du rectum §
3. Kystes osseux [a]
4. Lignes de migration radiaire de la substance blanche §[a]¥
5. Fibromes gingivaux
6. Hamartome extra-rénal§
7. Tâche achromique rétinienne
8. Hypopigmentation cutanée en « confettis »
9. Kystes rénaux multiples §

§ Une confirmation histologique est suggérée

[a] Une confirmation radiologique est suffisante

¥ Un groupe de jury a suggéré que la présence de trois lignes radiaires au minimum doit constituer un critère majeur.

- Une STB clairement identifiée est définie

par l'existence de deux critères majeurs ou d'un critère majeur et deux critères mineurs.

- Une STB probable se caractérise par

l'existence d'un critère majeur et d'un critère mineur.

- Une STB possible est définie par

l'existence d'un seul critère majeur ou de deux critères mineurs.

Le bilan initial a pour but de confirmer le diagnostic de STB et d'évaluer les autres atteintes. Il est conseillé de réaliser : un scanner et une résonance magnétique cérébrale (IRM), un électroencéphalogramme, une échographie rénale, un électrocardiogramme avec échocardiographie, un examen ophtalmologique, et enfin une évaluation neurodéveloppementale (2, 7).

L'IRM et/ou le scanner cérébral étaient réalisés chez tous nos patients, montrant des lésions caractéristiques de STB. L'échocardiographie, faite chez quatre patients, avait montré des rhabdomyomes cardiaques qui ont régressé spontanément (1 cas) et une communication interauriculaire minime (1 cas).

L'examen ophtalmologique, fait chez 4 malades, avait objectivé un nodule irien dans un seul cas.

L'échographie rénale, demandée dans quatre cas était normale.

Comme toute maladie génétique, le traitement reste symptomatique. Le traitement de l'épilepsie, 1ère cause de morbidité et de mortalité dans la maladie de Bourneville, est souvent difficile avec une réponse limitée aux anticonvulsivants coventionnels. Les antiépileptiques le plus souvent utilisés sont : la Carbamazépine et le Valproate de sodium. Les nouvelles molécules comme le Vigabatrin et la Lamotrigine sont utilisées en monothérapie ou comme thérapie de soutien en cas de pharmacorésistance (2, 12). En cas d'échappement thérapeutique, certaines options sont proposées : la chirurgie, le régime cétogène, et la stimulation du nerf vague. Mais ces moyens nécessitent beaucoup plus d'études sur de larges cohortes pour prouver leur efficacité (12).

Une surveillance doit être instaurée à intervalles réguliers. Le suivi clinique a pour but de dépister les lésions pour lesquelles un traitement précoce peut être proposé. Il est conseillé de réaliser : une imagerie cérébrale tous les 1 à 3 ans, une échographie rénale tous les 1 à 3 ans, une radiographie thoracique à l'adolescence chez les filles (2).

Conclusion

Etant donné que le traitement étiologique de cette affection n'existe pas, la prévention est basée sur le conseil génétique bien que le type de transmission autosomique dominant à pénétrance variable pose des problèmes. Ceci explique l'intérêt des enquêtes familiales autour des patients atteints de la maladie.

Bibliographie

1. Querreux G, Jacquemont S, Stalder JF
Sclérose tubéreuse de Bourneville
EMC Dermatologie, 98-760-A-10, 1999, 9p

2. Ballenger F, Quéreux G, Stalder JF
Sclérose tubéreuse de Bourneville: tuberous sclerosis
EMC Dermatologie cosmétologie 2005, 2:92-102

3. Adamsbaum C, Merzoug V, Kalifa G
Imagerie cérébrale de la sclérose tubéreuse de Bourneville chez l'enfant
J. Neuroradiol. 2005, 32: 204-209

4. Chateil JF, Brun M, Le Manh C, Diard F, Labrèze C
Phacomatoses chez l'enfant
EMC pédiatrie, 4-092-B-10, 2000, 22 p

5. Rosser T, Panigraphy A, McClintock W
The diverse clinical manifestations of tuberous sclerosis complex: a review
Semin. Pediat. Neurol 2006, 13: 27-36

6. Leung AKC
Tuberous sclerosis complex: a review
J. Pediatr. Health. Care 2007, 21: 108-114

7. Wolkenstein P
Neurofibromatoses et sclérose tubéreuse de Bourneville
J. Neuroradiol. 2005, 32: 174-179

8. Weiner DM, Ewalt DH, Roach ES, Hensele TW
The tuberous sclerosis complex: A comprehensive review
J. Am. Coll. Surg 1998, 187(5): 548-561

9. Jozwiak S, Schwartz RA, Janninger CK, Michalowitch R, Jolanta C
Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance
Inter. J. Dermatol 1998, 37: 911-917

10. Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R
Tuberous sclerosis complex: a review of neurological aspects
Eur. J. Pediatr. Neurol 2002, 6: 15-23

11. Bonneau D, Nassimi A, Oriot D
Hamartomes cardiaques de la sclérose tubéreuse de Bourneville: diagnostic échographique périnatal et évolution spontanée
Arch. Pédiatrie 2003, 10: 126-129

12. Julien A
Autisme, crises convulsives, sclérose tubéreuse de Bourneville : Démarche diagnostique chez le jeune enfant et sa famille
Médecine et Hygiène/ Devenir 2002, 22 : 121-143