



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2007

THESE N° 77

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

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE2007

PAR

Mlle **Imane KERMA**

Née le 05 Septembre 1981 à Rabat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE - PHACOMATOSE - EPILEPSIE - ENFANT

JURY

Mr. M. SBIHI Professeur de Pédiatrie	PRESIDENT
Mr. M. BOUSKRAOUI Professeur de Pédiatrie	RAPPORTEUR
Mr. S. AMAL Professeur agrégé de Dermatologie	} JUGES
Mr. S. AIT BEN ALI Professeur de Neurochirurgie	
Mr. A. KHATOURI Professeur de Cardiologie	
Mr. A. OUBAAZ Professeur agrégé d'Ophtalmologie	

ABREVIATIONS

ACG	: Astrocytomes à cellules géantes
AML	: Angiomyolipome
EEG	: Electroencéphalogramme
IRC	: Insuffisance rénale chronique
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LAM	: Lymphangioliéomyomatose
LTG	: Lamotrigine
NSE	: Nodules sous épendymaires
PKD	: Polykystose rénale autosomique dominante
QI	: Quotient intellectuel
SI	: Spasmes infantiles
SNV	: Stimulation du nerf vague
SPECT	: Single photon emission computed tomography
STB	: Sclérose tubéreuse de Bourneville
STS	: Sclérose tubéreuse systémique
TDM	: Tomodensitométrie
TEP	: Tomographie par émission de positons
TPM	: Topiramate
TSC	: Tuberous sclerosis complex
VGB	: Vigabatrin

PLAN

INTRODUCTION	1
MALADES ET METHODES	3
RESULTATS	6
Observation n°1.....	8
Observation n°2.....	10
Observation n°3.....	12
Observation n°4.....	14
Observation n°5.....	16
Tableau récapitulatif.....	18
DISCUSSION	19
I. HISTORIQUE	20
II. EMBRYOGENESE	21
1. Généralités sur les phacomatoses.....	21
2. Particularités de la sclérose tubéreuse de Bourneville	21
III. NEUROPHYSIOPATHOLOGIE	22
IV. DETERMINISME GENETIQUE	23
1. Hérité.....	23
2. Expressivité.....	24
3. Pénétrance.....	24
4. Génétique.....	24
V. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE	26
1. Fréquence.....	26
2. Age.....	26
3. Sexe.....	27
4. Race.....	27
5. Géographie.....	27
6. Cas similaires dans la famille.....	28

VI. PROFIL CLINIQUE	28
1. Critères diagnostiques de la sclérose tubéreuse de Bourneville.....	28
2. Manifestations cliniques.....	30
2-1. Atteinte cutanée	30
a. Tâches achromiques.....	30
b. Angiofibromes de la face.....	31
c. Fibromes périunguéraux.....	32
d. Plaque "peau de chagrin".....	33
e. Autres manifestations cutanées.....	34
2-2. Atteinte neuropsychiatrique.....	35
a. Epilepsie.....	35
b. Retard mental.....	37
c. Autisme.....	38
d. Difficultés d'apprentissage.....	39
e. Autres.....	39
2-3. Atteinte rénale	40
2-4. Atteinte cardiovasculaire.....	41
a. Rhabdomyome.....	41
b. Malformations congénitales.....	42
c. Autres.....	42
2-5. Atteinte ophtalmologique.....	43
a. Phacome rétinien	43
b. Lésions non rétiniennes	44
2-6. Atteinte pulmonaire	44
2-7. Atteinte hépatique.....	44
2-8. Atteinte osseuse.....	44
2-9. Autres.....	45
VII. PROFIL PARACLINIQUE	45
1. Imagerie cérébrale	45
1-1. Radiographie du crâne.....	49
1-2. Tomodensitométrie	49

1-3. Imagerie par résonance magnétique.....	51
1-4. Autres.....	53
2. Electroencéphalogramme.....	53
3. Examen ophtalmologique.....	54
4. Exploration cardiaque.....	56
4-1. Electrocardiogramme.....	56
4-2. Echocardiographie	57
5. Exploration pulmonaire.....	58
5-1. Radiographie thoracique.....	58
5-2. Scanner thoracique.....	58
5-3. Epreuves fonctionnelles respiratoires.....	59
6. Exploration rénale.....	59
6-1. Radiologie.....	59
6-2. Biologie	60
7. Evaluation neuropsychologique.....	60
VIII. PROFIL THERAPEUTIQUE.....	61
1- Traitement des manifestations cutanées.....	61
2- Traitement des manifestations neurologiques.....	62
2-1. Médicamenteux.....	62
2-2. Non médicamenteux.....	67
3- Traitement des manifestations rénales.....	68
4- Traitement des manifestations cardiaques.....	70
5- Traitement des manifestations ophtalmologiques.....	70
IX. PROFIL EVOLUTIF ET PRONOSTIC.....	70
X. CONSEIL GENETIQUE ET ENQUETE FAMILIALE.....	72
CONCLUSION.....	74
RESUMES.....	76
BIBLIOGRAPHIE.....	

INTRODUCTION

La sclérose tubéreuse de Bourneville (S.T.B), ou la sclérose tubéreuse systémique (S.T.S) ou encore appelée EPILOIA (Epilepsy – low intelligence – Adenoma sebaceum), est une affection congénitale rare qui souligne la multiplicité des organes atteints. Sa prévalence est estimée moyennement à 1/10.000 naissances vivantes (1).

Elle fait partie du groupe des phacomatoses qui comprend essentiellement : la maladie de Van Recklinghausen, la maladie de Sturge–Weber et la maladie de Von–Hippel lindau.

Les phacomatoses rassemblent des dysplasies évolutives d'un ou de plusieurs feuillet embryonnaires traduisant une anomalie souvent génétique du développement, affectant principalement les structures d'origine ectodermique (2).

La STB associe dans sa forme typique l'épilepsie, le retard mental et les angiofibromes de la face. Cependant, certains patients peuvent être pratiquement asymptomatiques, alors que d'autres sont sévèrement handicapés.

Bien que le tableau clinique de la STB soit dominé par l'atteinte neurologique et cutanée, elle reste sous estimée dans notre contexte marocain du fait de la méconnaissance des premiers signes de la maladie.

Nous rapportons cinq cas de STB colligés au service de Pédiatrie A au Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech durant cinq ans.

Afin de mieux connaître cette pathologie, nous proposons de faire l'analyse de cinq observations, avec revue de la littérature, pour mieux approcher ses manifestations variables.

Ainsi, les objectifs de notre travail étaient les suivants :

- Analyser le profil épidémiologique de la STB.
- Etudier les différents moyens diagnostiques cliniques et paracliniques de la STB.
- Déterminer les différentes possibilités thérapeutiques en matière de STB.
- Préciser le profil évolutif.

Enfin, il faut rappeler l'intérêt d'un dépistage précoce par des moyens actuellement disponibles, et du conseil génétique qui en découle.

MALADES ET METHODES

Notre travail a concerné 5 dossiers de patients suivis en consultation au service de Pédiatrie A à l'hôpital d'enfants du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech, sur une période s'étalant de juin 2003 à juillet 2007.

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique réalisée par analyse des dossiers des archives du service.

Les informations recueillies dans les dossiers ont comporté les données suivantes :

- Epidémiologiques :
 - Age de début de l'épilepsie.
 - Sexe.
 - Antécédents personnels et familiaux.
- Cliniques :
 - Caractères de la crise épileptique.
 - Topographie et nombre des lésions cutanées.
 - Examen clinique complet en particulier neurologique et dermatologique.
- Paracliniques :
 - Tomodensitométrie (TDM).
 - Imagerie par résonance magnétique (IRM).
 - Electroencéphalogramme (EEG).
 - Examen ophtalmologique.
 - Echocardiographie.
- Thérapeutiques :
 - Molécules utilisées
 - Posologie
- Evolutives :
 - Nombre de malades suivis et perdus de vue.
 - Evolution des crises sous traitement.
 - Observance du traitement.
 - Développement psychomoteur des patients.

Les critères d'inclusion dans cette étude regroupent des critères cliniques et paracliniques:

▪ Critères cliniques :

– cutanés: macules achromiques multiples (≥ 3), angiofibromes de la face, plaque "peau de chagrin".

– neurologiques : épilepsie, syndrome de West, déficience intellectuelle.

▪ Critères paracliniques :

– imagerie cérébrale : tubers corticaux et sous-corticaux, nodules sous-épendymaires (NSE), anomalies de la substance blanche, tumeur gliale, calcifications cérébrales.

– échocardiographie : rhabdomyomes, malformation congénitale.

– examen ophtalmologique : nodule irien.

RESULTATS

Durant la période de cette étude, nous avons colligé 5 patients dont 4 filles et un garçon. Durant la même période, nous avons pu recenser 15 cas de phacomatoses dont nos 5 cas de STB (0.33%).

L'âge, lors de la première consultation, variait de 9 mois à 3 ans, avec une médiane de 23 mois.

Tous les patients étaient neurologiquement symptomatiques. L'épilepsie partielle était présente chez deux patientes, le syndrome de West chez deux malades, et une épilepsie généralisée inaugurée par un état de mal convulsif chez un seul malade.

L'atteinte cutanée dominait chez tous nos malades par des taches achromiques, des angiofibromes de la face et une plaque peau de chagrin.

Nous présentons ci-dessous les observations de nos 5 patients avec un tableau récapitulatif.

Observation n° 1 :

Kenza âgée de 2 ans et demi, cadette d'une fratrie de deux, et issue de parents non consanguins, était admise le 03/09/2003 pour crises convulsives partielles.

A l'interrogatoire, le déroulement de la grossesse était normal, ainsi que l'accouchement. Le développement psychomoteur était normal.

Une notion d'épilepsie chez l'oncle maternel et paternel était rapportée dans les antécédents familiaux.

Les crises comitiales ont débuté chez Kenza 1 mois avant sa première consultation dans un contexte apyrétique. Il s'agissait de crises myocloniques du membre supérieur gauche rythmiques avec parésie faciale gauche, de très courte durée, de plus en plus nombreuses au cours de la journée.

A l'admission, la patiente était apyrétique, avec poids et taille normaux pour l'âge. L'examen neurologique n'avait pas trouvé d'anomalies. La marche et la station debout étaient normales, ainsi que le tonus et la force musculaire. Les réflexes ostéo-tendineux et cutanéoplantaire étaient présents. Il n'y avait pas de déficit moteur. L'examen dermatologique avait montré des tâches achromiques au nombre de 6 réparties au niveau du corps comme suit :

- Abdomen : 3 lésions dont une mesurait 1 / 0.5 cm et 2 étaient lenticulaires.
- Thorax : 1 lésion lenticulaire.
- Dos : 1 tâche lenticulaire au niveau de l'épaule.
- Membre inférieur : 1 macule mesurant 1/1 cm au niveau du creux poplité gauche.

L'examen cardiovasculaire et abdominal n'avaient pas révélé d'anomalies.

Le reste de l'examen somatique était sans anomalies.

La patiente a été mise sous Valproate de sodium à la dose de 20 mg/kg/j.

Le bilan étiologique demandé avait consisté en :

- La TDM cérébrale (22/09/2003) avait montré des calcifications cérébrales.
- L'IRM cérébrale (10/03/2005) avait objectivé des lésions linéaires et nodulaires de

la substance blanche sus-tentorielle pouvant cadrer avec des lésions de STB.

- L'examen ophtalmologique était revenu normal.
- l'échocardiographie était normale.
- L'échographie abdominale était sans anomalies.
- L'EEG intercritique était normal.

Le diagnostic de STB était donc retenu sur l'association de signes cliniques (cutanés, neurologiques) et radiologiques (TDM et IRM cérébrales).

L'évolution immédiate était marquée par la persistance des crises initiales, nécessitant l'augmentation progressive du Valproate de sodium jusqu'à la dose de 40mg/kg/j. Par la suite, des crises d'absences atypiques (déviation de la tête et fixité du regard) sont apparues, survenant le matin avec une fréquence croissante. Devant le caractère atypique des crises, l'adjonction du Lamotrigine (50 mg/j) au traitement était jugée nécessaire.

A son admission le 02/02/2007, l'examen ophtalmologique de contrôle avait découvert un nodule irien de l'œil gauche. Environ 3 mois plus tard, les parents de Kenza rapportaient toujours des crises type absences malgré la bonne observance du traitement. La dose de Lamotrigine était augmentée, avec bonne évolution clinique et disparition des crises.

Kenza, âgée actuellement de 6 ans, suit bien son traitement. L'examen neurologique actuel ne révèle ni retard mental ni troubles du comportement. L'examen des phanères ne retrouve pas de nouvelles lésions.

Observation n° 2 :

Fatima-Zahra fille adoptive, âgée de 3 ans, avait consulté le 09/06/2003 pour épilepsie partielle. A l'interrogatoire, les modalités de grossesse et d'accouchement étaient inconnues. Elle était vaccinée selon le programme national d'immunisation et son développement psychomoteur était normal hormis un retard de langage.

Dès l'âge de 6 mois, l'enfant a commencé à présenter des accès de cyanose répétitifs de courte durée. Ensuite, Fatima-Zahra a manifesté des crises convulsives dès l'âge de 18 mois. Il s'agissait de crises tonico-cloniques partielles de l'hémicorps gauche, sans état de mal et sans déficit moteur post-critique.

A l'admission, la patiente était apyrétique, en bon état général. L'examen neurologique avait noté un retard mental associé à un retard de langage. L'examen dermatologique avait retrouvé des taches achromiques au niveau du tronc et des membres inférieurs au nombre de 4 dont la plus grande mesurait 3/1 cm. L'examen cardiovasculaire était sans anomalies. Le reste de l'examen somatique notamment abdominal était sans particularités.

La patiente a été mise sous Carbamazépine à raison de 17 mg/kg/j, avec rééducation orthophonique. Le bilan étiologique entrepris comprenait :

- La TDM cérébrale : avait objectivé des calcifications périventriculaires, avec atrophie temporo-pariétale gauche responsable d'un élargissement des sillons corticaux et de la corne occipitale.

- L'EEG : avait montré des bouffées de figures paroxystiques faites de pointes et pointes ondes.

- L'échocardiographie était normale, ne montrant ni malformation ni tumeur cardiaque.

- L'échographie abdominale n'a pas décelé de masse rénale.

- L'examen ophtalmologique n'a pas retrouvé d'anomalies.

Le diagnostic de STB était retenu sur l'association de signes cliniques (cutanés, neurologiques) et radiologiques (TDM).

Au cours de son suivi, la patiente était perdue de vue.

A son admission le 12/06/06, de nouvelles lésions dermatologiques étaient apparues. Ainsi, l'examen avait mis en évidence des angiofibromes au niveau des deux joues, du nez et du menton avec une plaque peau de chagrin au niveau du dos.

Le 12/03/07, soit 9 mois plus tard, la patiente évoluait favorablement sous Carbamazépine seule. L'examen neurologique était normal.

Le 10/09/2007, La mère de Fatima-Zahra s'est présentée au service pour contrôle. L'observance du traitement par la mère de la patiente était exemplaire. L'évolution était favorable, marquée par la régression quasi complète des crises d'épilepsie depuis le démarrage de la Carbamazépine. La rééducation orthophonique était également toujours poursuivie. La patiente était très agitée et non coopérante. Son langage oral était intelligible avec présence de stéréotypies et des troubles de concentration. L'examen dermatologique avait montré plusieurs angiofibromes rouge de type Pringle au niveau des deux joues, du front et du menton. Une plaque peau de chagrin mesurant 5/2 cm était présente au niveau de la région lombaire droite. Les macules achromiques étaient inchangées.

Actuellement, Fatima-Zahra âgée de 7 ans, est toujours sous Carbamazépine (17/mg/kg/j). L'examen neurologique actuel de la patiente ne révèle aucun déficit moteur. Par ailleurs, elle présente un retard mental associé à un retard sévère du langage, une hyperactivité et des troubles de concentration. Fatima-Zahra n'est pas scolarisée. Elle est totalement dépendante de sa mère dans son quotidien.

Observation n° 3 :

Fatima-Zahra âgée de 9 mois et issue de parents non consanguins, était admise au service le 18/10/2005 pour des crises d'épilepsie type syndrome de West.

Le déroulement de la grossesse était normal. L'accouchement s'était effectué par voie basse, sans notion de souffrance fœtale aigue.

Le début de la symptomatologie remontait à l'âge de 4 mois par l'apparition de crises convulsives tonico-cloniques généralisées répétées, évoluant dans un contexte d'apyrexie, sans autres signes associés.

L'examen général trouvait un enfant en bon état général. Le poids et la taille étaient normaux par rapport à l'âge. L'examen neurologique avait montré un léger retard du développement psychomoteur (position assise non acquise). Le tiré assis était positif. Les réflexes ostéo-tendineux étaient présents. Il n'y avait pas de déficit neurologique. L'examen du revêtement cutané avait décelé neuf macules achromiques réparties au niveau de tout le corps dont deux siégeaient au niveau du menton et du dos, une au niveau de l'hypochondre droit mesurant 1.5 cm et une autre au niveau de l'épaule droite d'1 cm de diamètre. Les autres lésions étaient punctiformes (avant bras gauche).

L'examen abdominal et cardiovasculaire n'avaient pas détecté d'anomalies.

Le reste de l'examen clinique était normal.

Fatima-Zahra était mise sous Valproate de sodium à la dose de 20 mg/kg/j. Le bilan étiologique envisagé était :

- L'IRM cérébrale (19/10/06) objectivait des nodules corticaux et sous-épendymaires faisant suspecter une STB.

- Le reste du bilan demandé (EEG, échocardiographie, échographie abdominale, examen ophtalmologique) n'a pas été réalisé par manque de moyens.

L'ensemble des signes cliniques et paracliniques (IRM) était hautement évocateur d'une STB.

L'évolution était caractérisée par la résistance de l'épilepsie au traitement initial

nécessitant l'augmentation du Valproate de sodium à 40 mg/kg/j. Fatima-Zahra convulsait toujours nécessitant l'association du Vigabatrin à raison de 50 mg/kg/j. l'évolution en était bonne.

Cependant, l'évolution ultérieure était marquée par un retard du développement psychomoteur devenu évident. L'entretien avec les parents de Fatima-Zahra a révélé une acquisition de la position assise et debout à 16 mois, une marche avec appui à 17 mois et un retard de langage (2 mots à 18 mois).

Lors de sa dernière consultation (19/10/2006), Fatima-Zahra était bien équilibrée sous Valproate de sodium seul avec une rémission de 8 mois. La mère avait interrompu le Vigabatrin faute de moyens.

Fatima-zahra, âgée actuellement de 2 ans et demi, est perdue de vue, et nous n'avons pas pu contacter ses parents.

Observation n° 4 :

Leila âgée de 2 ans et demi est une fille unique de sa famille, et issue d'un mariage non consanguin, originaire et résidente à Kalaat Sraghna.

Elle était admise le 01/02/2006 pour hémiplégie droite.

La grossesse était suivie et menée à terme. L'accouchement s'est déroulé normalement. Il n'y avait pas de notion de souffrance néonatale. Le développement psychomoteur était normal.

Le début de la symptomatologie remontait à 15 jours avant sa consultation par la survenue d'un état de mal convulsif fébrile, durant environ 6 heures, suivi d'un coma post-critique. Cet épisode était traité en ambulatoire. L'évolution était marquée par la survenue d'un déficit moteur droit.

A l'admission, la patiente était apyrétique, le poids et la taille étaient normaux par rapport à l'âge. L'examen neurologique avait trouvé une hémiplégie droite. L'examen du revêtement cutané avait montré des taches achromiques au nombre de cinq, dont deux au niveau du dos mesurant chacune 1/1 cm.

L'examen cardiovasculaire et abdominal étaient sans particularités. Le reste de l'examen somatique était normal.

Leila était mise sous Valproate de sodium à la dose de 15 mg/kg/j et rééducation motrice. Le bilan paraclinique demandé comprenait :

- La TDM cérébrale avait objectivé une tumeur gliale au niveau de la tête du noyau caudé droit, des calcifications sous-épendymaires associées à des lésions parenchymateuses bilatérales en rapport avec une encéphalite.

- L'EEG n'avait pas pu être réalisé car la patiente était très agitée.

- L'examen ophtalmologique était normal.

- L'échographie abdominale était sans anomalies.

- L'échocardiographie avait révélé la présence d'une CIA sans retentissement hémodynamique (6mm).

Devant les signes cliniques (neurologiques, cutanés) et radiologiques (TDM cérébrale), le diagnostic de STB était très probable.

Après un an de recul, l'évolution était marquée par la disparition des crises convulsives. Leila avait totalement récupéré son déficit moteur sous kinésithérapie. L'examen neurologique était tout à fait normal.

La TDM cérébrale de contrôle retrouvait le même aspect scannographique, de même que l'examen ophtalmologique de contrôle qui était toujours normal.

Lors de la dernière consultation (19/09/2007), Leila ne convulsait toujours pas. A l'examen, il n'y avait pas de déficit moteur. Les lésions cutanées restaient inchangées.

Observation n°5 :

Mehdi âgé de 10 mois, 2^{ème} d'une fratrie de deux, est issu d'un mariage non consanguin, résident à Marrakech.

Il était admis le 07/07/2006 au service pour des crises d'épilepsie type syndrome de West.

Mehdi était né à terme par césarienne pour dépassement de terme avec souffrance fœtale aigue. Il avait un léger retard du développement psychomoteur (tenue de la tête à 4 mois et position assise non encore acquise).

Le début de la symptomatologie remontait à l'âge de 5 mois par l'installation brutale de spasmes en flexion, ce qui a motivé les parents à consulter.

A l'admission, l'examen général trouvait un nourrisson en bon état général, avec une taille et un poids normaux pour l'âge. A l'examen neurologique, la force musculaire et le tonus étaient normaux. Le tiré assis et la suspension ventrale étaient positifs. Il n'y avait pas de déficit neurologique. L'examen dermatologique avait mis en évidence 5 macules achromiques au niveau des membres, et 3 au niveau du tronc dont la plus grande mesurait 2/1 cm.

L'examen cardiaque ne trouvait pas de souffle à l'auscultation. A l'examen abdominal, il n'y avait pas d'hépatosplénomégalie.

Le patient était mis sous Vigabatrin 50/mg/kg/j. Le bilan paraclinique nécessaire avait consisté en :

- La TDM cérébrale avait révélé la présence de nodules sous épendymaires calcifiés et tubers corticaux et sous corticaux compatibles avec une S.T.B.
- L'examen ophtalmologique était normal.
- L'EEG avait retrouvé un aspect d'hypsarythmie avec polypointes.
- L'échocardiographie avait souligné la présence de deux masses très échogènes : une au niveau du ventricule gauche en sous-valvulaire mitrale très attachée au pilier pariétal mesurant 12/8 mm, et une masse au niveau pariétal du côté du ventricule droit mesurant 9.5 mm. La

fonction ventriculaire était normale.

- L'échographie abdominale n'a décelé aucune anomalie rénale.

L'ensemble des signes cliniques (cutanés, neurologiques) et radiologiques (TDM cérébrale, échocardiographie) était en faveur d'une STB.

L'évolution immédiate était marquée par la persistance des crises convulsives à raison d'une crise/j. La conduite à tenir thérapeutique avait consisté en une augmentation progressive du Vigabatrin à la dose de 90 mg/kg/j, puis l'association du Valproate de sodium à la dose de 15 mg/kg/j devant le caractère toujours résistant des crises.

Au mois de mars 2007, Mehdi avait présenté un état de mal épileptique fébrile pour lequel il fut hospitalisé.

Le 18/05/07, l'enfant était revenu pour contrôle. Malgré l'observance du traitement, Mehdi âgé de 1 an et demi convulsait toujours.

Dernièrement, Mehdi s'est présenté au service au mois de septembre 2007 pour contrôle. L'observance du traitement était minutieuse, avec une rémission des crises de 45 jours.

L'examen neurologique avait révélé un retard de langage. L'examen du revêtement cutané avait objectivé des lésions cutanées intactes. L'échocardiographie de contrôle avait montré une disparition complète des deux masses ventriculaires. Alors qu'à l'ECG, il y avait un bloc incomplet de la branche gauche nécessitant une simple surveillance.

Actuellement, Mehdi âgé de deux ans, évolue favorablement sous Vigabatrin seul.

Tableau I : Récapitulatif des cinq observations

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5
Age	2 ans 6 mois	3 ans	9 mois	2 ans 6 mois	10 mois
Sexe	F	F	F	F	M
Antécédents familiaux	Oncles maternel et paternel épileptiques	NON	NON	NON	NON
Epilepsie	Crises partielles	Crises partielles	Syndrome de West	Crises généralisées	Syndrome de West
Retard mental	—	OUI	—	—	—
Lésions cutanées	Tâches achromiques	Tâches achromiques Angiofibromes De la face Plaque peau de chagrin	Tâches achromiques	Tâches achromiques	Tâches achromiques
Atteinte cardiaque	NON	NON	—	OUI	OUI
Atteinte ophtalmologique	OUI	NON	—	NON	NON

DISCUSSION

I-HISTORIQUE :

Von Recklinghausen était le premier à avoir décrit cette affection en 1862, dans un rapport nécropsique d'un nouveau-né décédé quelques minutes après sa naissance, chez qui il avait découvert des tumeurs cardiaques et des lésions cérébrales (3, 4).

Puis, Désiré Magloire Bourneville, en 1880, l'avait bien détaillée, lui donnant la dénomination de " sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales", lorsqu'il avait rapporté l'existence d'un durcissement semblable à une tubéreuse des gyrus cérébraux hypertrophiques d'une jeune fille de 15 ans atteinte d'épilepsie, d'hémiplégie et de retard mental. C'est également à Bourneville que revient le mérite d'avoir cité pour la première fois l'association de ces lésions cérébrales à des tumeurs rénales (3, 4).

En 1890, Hallopeau, Lerrede, Pringle avaient mis en évidence l'association des lésions dermatologiques aux altérations cérébrales (4, 5).

Vogt, en 1908, était le premier à évoquer la triade caractéristique de la S.T.B regroupant : l'épilepsie, le retard mental et les angiofibromes de la face (adénomes sébacés). Il mentionna aussi que l'atteinte cardiaque et rénale pourraient faire partie de la maladie. Il faut noter que ces lésions cutanées avaient déjà été illustrées par Rayer dans son Atlas des maladies cutanées en 1835 (3, 4, 6).

En 1920, Van Der Hoeve avait décrit la tumeur naevoïde lenticulaire de la rétine qu'il appela « phacome rétinien » d'où s'édifie le concept de phacomatoses, sous lequel il avait regroupé la STB et les neurofibromatoses (3, 4, 5).

La nature héréditaire de la sclérose tubéreuse était rapportée pour la première fois en 1913. Elle fut étudiée en 1935 par Von Bogaert qui avait montré l'évolution blastomateuse de ces dysplasies, allant d'une simple malformation à une tumeur plus proliférative (3, 5, 7).

Ensuite, des critères de diagnostic précis (divisés en critères majeurs et mineurs) furent établis par Gomez en 1988 (6).

Entre temps, le tableau clinique de la S.T.B n'avait cessé de s'enrichir : les calcifications intracrâniennes étaient décrites par Marcus en 1924, les tumeurs fibromateuses péri-unguéales

par Koenen en 1932, l'atteinte pulmonaire par Berg et Vejens en 1939, et l'atteinte rénale par Moolten en 1940 (4, 5, 7).

En 1992, la nature génétique de la maladie avait été déterminée avec identification de deux locus impliqués, situés sur les chromosomes 9 et 16. Ce dernier gène fut isolé en 1993 (4).

II-EMBRYOGENESE :

1. Généralités sur les phacomatoses :

Les phacomatoses regroupent des maladies congénitales très différentes sur le plan génétique, clinique et radiologique. Elles touchent de façon variable et parfois associée le neuroectoderme, le mésoderme et l'endoderme.

Les maladies les plus fréquentes sont : les neurofibromatoses 1 et 2, la STB, la maladie de Sturge-Weber, la maladie de Von-Hippel Lindau et la naevomatose baso-cellulaire (5, 8, 9).

Elles sont responsables de la formation de lésions hamartomateuses ou tumorales, dont l'atteinte préférentielle est le système nerveux central et la peau.

Les hamartomes sont des masses ressemblant à des tumeurs bénignes, constituées de cellules de l'organe où elles s'implantent mais avec une organisation anormale (10).

Les phacomatoses sont des anomalies de développement de l'embryon (dysembryoplasie) survenant à la fin du premier mois de la vie intra-utérine.

Le terme de phacomatose est maintenant quasiment abandonné, et on préfère le terme de neuroectodermose ou de syndrome neurocutané (5, 8, 9, 10, 11).

2. Particularités de la sclérose tubéreuse de Bourneville :

La STB est la neuroectodermose la plus fréquente après la neurofibromatose de type I (Von Recklinghausen) (11).

Elle semble liée à des troubles de la migration, la différenciation et de l'organisation des cellules issues du tube neural. Cette migration s'effectue entre la 6^{ème} et la 8^{ème} semaine de

gestation. Les cellules se détachent du neuroépithélium du tube neural dorsal, migrent vers diverses destinations selon leur situation sur l'axe neural, et se différencient en divers types cellulaires (5, 9).

Cette affection est caractérisée par des dysplasies et/ou des néoplasies essentiellement au niveau des organes dérivés du feuillet ectodermique (peau, système nerveux central et périphérique, yeux). Les structures dérivant du mésoderme (vaisseaux sanguins, os et cartilage) et de l'endoderme (épithélium intestinal) peuvent également être intéressées (11).

III. NEUROPHYSIOPATHOLOGIE :

Les manifestations neurologiques sont fréquentes au cours de la STB. De ce fait, la connaissance de la neuropathogénie semblerait intéressante, en raison des difficultés diagnostiques que soulève l'atteinte neurologique et de sa valeur pronostique péjorative.

La STB est caractérisée par un trouble de la formation, de la migration et de l'organisation neuronale et gliale, à l'origine des principales lésions cérébrales : les tubers, les nodules sous-épendymaires, les astrocytomes à cellules géantes et les anomalies de la substance blanche (9).

La neuronogénèse se déroule en trois grandes étapes :

- Une phase de prolifération pendant laquelle les cellules pluripotentes situées dans la matrice germinale périventriculaire se différencient en précurseurs neuronaux et gliaux.
- Une phase de migration des neurones immatures et des cellules gliales le long de fibres gliales radiales vers le futur cortex.
- Une phase de formation du cortex mature (différenciation, synaptogénèse, apoptose et myélinogénèse).

Dans la STB, ces différents mécanismes apparaissent défectueux. Certaines cellules précurseurs anormales de la matrice germinale ne migrent pas et forment les nodules sous-épendymaires et les astrocytomes à cellules géantes. D'autres peuvent subir une migration incomplète et former des bandes hétérotopiques de cellules anormales s'étendant de la région

sous-épendymaire à la substance blanche sous-corticale. Les tubers corticaux sont le résultat d'une migration et d'une organisation anormales de neurones et de cellules gliales, produisant un cortex focalement désordonné (9).

IV. DETERMINISME GENETIQUE :

La STB est une maladie congénitale d'hérédité autosomique dominante, de pénétrance très élevée mais incomplète et d'expressivité variable. Cependant selon les auteurs, les deux tiers des cas sont sporadiques, correspondant à une mutation de novo non influencée par l'âge parental. Dans un tiers des cas, la mutation est portée par l'un des deux parents (2, 6, 8, 9, 10, 11, 12).

1. Hérité :

Elle est supportée par deux gènes différents TSC1 et TSC2, portés respectivement par les chromosomes 9 et 16.

Le mode de transmission autosomique dominant augure à une répartition verticale sur plusieurs générations, avec atteinte des deux sexes à pourcentage égal, même en absence de consanguinité.

Plusieurs auteurs ont signalé le phénomène de "saut de générations" qui n'est pas habituel dans ce type de transmission. Celui-ci évoque plutôt une dominance irrégulière ce qui rend difficile le conseil génétique.

Ce phénomène exceptionnel peut s'expliquer par :

- Le défaut de diagnostic chez un sujet présentant une forme fruste.
- L'absence de toute manifestation décelable chez le sujet. C'est la notion de pénétrance incomplète (5, 7).

2. Expressivité :

Variable par le polymorphisme clinique, l'inconstance des signes, l'évolution de lésions, et l'apparition progressive des signes au cours de la vie (7, 10).

Il n'existe pas de corrélation entre le phénotype et le type de mutation. En revanche, la mutation du gène TSC1 semble responsable d'un tableau clinique moins sévère (9).

3. Pénétrance :

La pénétrance du gène est quasi-complète : si on fait un bilan complet à un sujet porteur d'une mutation, on découvre des signes cliniques en faveur du diagnostic de STB même si le sujet était asymptomatique (10, 11).

4. Génétique :

La physiopathologie de la STB est encore mal comprise, et de gros efforts dans ce sens ont été entrepris.

Il existe une hétérogénéité génétique et les études ont identifié actuellement deux gènes majeurs TSC1 et TSC2 à l'origine des troubles. Deux autres gènes seraient localisés en 11q14 et 12q22 mais non confirmés (11).

▪ TSC1 :

Le locus de TSC1 a été identifié pour la première fois en 1987, mais il a fallu 10 ans pour pouvoir identifier le gène en 1997 (12).

Ce gène est situé sur le bras long du chromosome 9 (9q34), à proximité du groupe sanguin ABO et de l'oncogène ABL et code pour une protéine appelée l'hamartine. Le gène TSC1 est responsable de 30% des scléroses tubéreuses. Il est beaucoup plus présent dans les formes familiales que dans les formes sporadiques (2, 7, 11, 12, 13).

▪ TSC2 :

Ce gène, identifié en 1993, est situé sur le bras court du chromosome 16 (16p13.3), et code pour une protéine : la tubérine. Le gène TSC2 est responsable de 60% des scléroses

tubéreuses. A noter que TSC2 est directement adjacent à l'un des gènes de la polykystose rénale autosomique dominante PKD1, lui-même situé sur 16p.

On pense qu'une large délétion affectant le PKD1 et TSC2, entraîne l'apparition de polykystose rénale de type adulte dès l'enfance (2, 7, 11, 12, 14).

L'interaction physiologique de ces deux protéines a pour effet de réguler la croissance et la différenciation cellulaire. Des mutations du gène de l'une ou de l'autre s'expriment ainsi par un même phénotype.

L'expression variable de la mutation génétique et la répartition aléatoire des tumeurs s'expliquent par l'hypothèse de la perte d'hétérozygotie d'un gène suppresseur de tumeur (15, 16, 17, 18).

Selon la théorie « des deux coups » de Knudson : en plus de la mutation d'un allèle de TSC1 ou TSC2 héritée d'un des deux parents (1^{er} coup), une seconde mutation somatique (2^{ème} coup), en général une délétion, survient de façon aléatoire sur le second allèle au cours de la vie du patient et l'inactive. Compte tenu du nombre élevé de cellules, cet événement peut se produire plusieurs fois. La mutation s'exprime alors dans la cellule qui ne synthétise plus la protéine. Il y a ensuite développement d'une lignée de cellules issues de la cellule porteuse de la double mutation, qui forme la masse hamartomateuse (19, 20, 21, 22, 23).

La perte de l'hétérozygotie a été observée de façon importante au niveau des angiomyolipomes rénaux, des angiofibromes et des rhabdomyomes cardiaques. Mais, elle est absente au niveau des tubers corticaux suggérant la présence possible d'autres mécanismes qui induisent la formation des tumeurs (24, 25, 26, 27).

V. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :

1. Fréquence :

L'estimation de la prévalence de la STB dans la population générale est en élévation grâce à la reconnaissance accrue des formes limitées de l'affection, à une meilleure fiabilité diagnostique et du fait des néomutations élevées des gènes de la maladie (7, 28, 29, 30, 31).

Tableau II : Estimation de la prévalence de la STB dans les études de population (6) :

Année	Population	Prévalence
1956	Northern Ireland	1 / 150.000
1968	Oxford Region	1 / 100.000
1971	Hong-Kong	1 / 170.000
1984	Oxford Region	1 / 34.000
1985	Rochester, Minn	1 / 9400
1989	West Scotland	1 / 27.000
1991	Bristol, Wessex	1 / 34.000
1991	Olmsted Country Minn	1 / 14.500

Actuellement, la fréquence de la STS varie, en moyenne, entre 1 / 6.000 et 1 / 10.000 naissances vivantes (1, 32, 33, 34, 35, 36, 37).

Au Maroc, il n'existe pas encore de registre exhaustif regroupant ces patients.

2. Age :

La STB est une maladie congénitale dont les premières manifestations, sont observées pendant l'enfance. Ainsi, les tâches achromiques, manifestation cutanée la plus précoce, existent généralement à la naissance (20% des cas), ou souvent surviennent lors des premières années

de la vie: en général avant l'âge de deux ans (2, 9, 10, 11, 14, 18, 38).

L'épilepsie a un début souvent très précoce. Le type le plus caractéristique est le syndrome de West qui est fréquemment le mode de révélation de la STB (70% des cas). Celui-ci survient en général entre 3 et 10 mois (2, 39, 40, 41).

Les rhabdomyomes intracardiaques sont la manifestation hamartomateuse la plus précoce de la STS. Ils apparaissent en général en période néonatale ou en intra-utérin. Mais la plupart des patients sont diagnostiqués entre 2 et 6 ans (18, 39, 40).

Dans notre série, le diagnostic de STB était retenu chez deux patients avant l'âge de douze mois, et entre 2.5 ans et 3 ans chez 3 patients.

L'épilepsie était le mode de révélation et le motif de consultation pour les cinq enfants, dont deux ont manifesté le syndrome de West avant douze mois.

L'atteinte cutanée était découverte lors de l'examen dermatologique. Des taches hypomélaniques multiples étaient notées chez tous nos malades.

Notre patient (cas n°5) présentait une atteinte cardiaque asymptomatique, découverte de façon fortuite à l'échocardiographie.

3. Sexe :

La plupart des auteurs notent l'égalité de fréquence dans les deux sexes (5, 7, 42).

Nir et al rapportaient dans une série de 109 enfants, que les deux sexes étaient atteints de STB de façon égale soit 55 garçons et 54 filles (42).

Pour nos malades, nous avons quatre filles et un seul garçon. Mais l'échantillon n'est pas assez représentatif pour dégager des conclusions.

4- Race :

La STB ne connaît pas de prédominance raciale ni ethnique (7).

5- Géographie :

Aucune répartition géographique n'a été décrite dans la littérature (7).

6- Cas similaires dans la famille :

La littérature montre qu'environ les deux tiers des cas sont sporadiques (6, 9, 10, 43).

Faute d'enquête familiale, les cas de notre série ne peuvent être considérés comme sporadiques.

VI. PROFIL CLINIQUE :

1- Critères diagnostiques de la STB :

L'expression clinique de la S.T.B est caractérisée par son polymorphisme et sa variabilité d'un sujet à l'autre. Le diagnostic peut être évident dans les formes classiques : épilepsie, retard mental, signes cutanés. Mais bien souvent, l'expression est plus discrète, et il est alors important de reconnaître (à l'aide de critères cliniques stricts), les signes de la maladie pouvant affirmer la STB (2).

Les critères diagnostiques ont été réévalués à la lumière de nouvelles informations cliniques et génétiques sur la STS. Ainsi lors d'une conférence tenue en juin 1998 par la "National Institutes of Health" et la "Tuberous Sclerosis Association", ces critères ont été révisés et simplifiés (7, 10, 40, 44).

Le tableau III résume l'ensemble des critères diagnostiques. Ces critères sont cliniques, radiologiques, ou histologiques. Selon leur spécificité dans la STB, leur poids diagnostique varie, ce qui permet de définir des critères majeurs et mineurs.

Il est essentiel de remarquer que toutes ces manifestations ne surviennent pas au même âge et n'ont pas le même profil évolutif.

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

Critères majeurs
1. Angiofibromes de la face (adénomes sébacés).
2. Fibromes unguéaux non traumatiques (tumeurs de Koënen).
3. Tâches hypopigmentées ou achromiques (≥ 3).
4. Peau de chagrin (peau d'orange : région dorsale ou lombaire).
5. Hamartomes nodulaires rétiniens multiples.
6. Tubers corticaux.*
7. Nodules sous-épendymaires
8. Astrocytomes à cellules géantes.
9. Rhabdomyomes cardiaques uniques ou multiples.
10. Lymphangiomyomatose (poumons). **
11. Angiomyolipome rénal.

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

**quand il existe une lymphangiomyomatose pulmonaire et des angiomyolipomes rénaux, un autre critère doit être présent avant qu'un diagnostic positif ne 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 dans la substance blanche. § ^a ¥
5. Fibromes gingivaux.
6. Hamartome extrarénal. §
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, doivent 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 (7, 10, 32, 40, 44, 45, 46).

Tous les malades de notre série ont une STB définitive puisqu'ils présentent deux critères majeurs au minimum.

2- Manifestations cliniques :

2-1. Atteinte cutanée :

Quatre-vingt-seize pour cent des patients porteurs de STB ont une atteinte cutanée (40, 47). Ces lésions peuvent exister à la naissance ou n'apparaître que plus tardivement dans la vie.

Chez nos cinq malades, les signes cutanés étaient présents, associés de façon variable.

a. Tâches achromiques :

Elles sont détectées dans 90 à 98 % des S.T.B, mais elles ne sont pas spécifiques de la maladie. Elles sont courantes dans la population générale, ce qui leur confère un faible poids diagnostique (2, 40, 48). Elles sont le plus souvent présentes à la naissance, ou peuvent survenir lors des premières années de la vie.

Ces macules hypopigmentées sont parfois évidentes cliniquement mais parfois seulement visibles après un examen minutieux à la lampe de Wood. Elles peuvent être uniques ou multiples, localisées à la racine des membres ou sur le tronc, épargnant la face. Elles sont de taille variable de quelques millimètres à 10 cm. Ces lésions sont uniformément blanches, sans halo hyperhémique ni hyperpigmentation périphérique, et rougissent au frottement, ce qui les distingue des naevi achromiques (2, 9, 11, 23, 38).

Leur forme est variable : ovale, linéaire ou typiquement en "feuille de sorbier". Un autre aspect classique est celui d'une hypopigmentation en « confettis », faite de tâches de 1 à 2 mm

de diamètre, distribuées symétriquement sur les membres. Les taches peuvent se pigmenter légèrement avec l'âge, mais en général, ne se modifient ni en taille ni en forme (39, 40).

Histologiquement, le nombre de mélanocytes est normal avec des mélanosomes de petite taille et en nombre restreint (1, 49, 50).



Source : www.performances-médicales.com



Source : EMC Dermatologie Cosmetology 2005

Figure 1 et 2: Tâches cutanées achromiques typiques en "Feuille de sorbier"

Tous les cas de notre série présentaient des taches cutanées achromiques multiples (≥ 3), réparties essentiellement au niveau du tronc et des membres inférieurs.

b. Angiofibromes de la face :

Improprement nommés « adénomes sébacés », ils sont pathognomoniques de la STB, et sont retrouvés dans 80 à 90 % des cas (11). Ils se présentent comme des élevures globuleuses de surface lisse et brillante, de 1 à 4 mm de diamètre, groupés par dizaines ou par centaines. Ils sont distribués de manière bilatérale et symétrique au niveau médiofacial, principalement au niveau des sillons nasogéniens et peuvent déborder vers le front et le menton.

On distingue classiquement deux types :

- ✓ Le type Pringle : de couleur rose ou rouge et de consistance élastique, à prédominance vasculaire.
- ✓ Le type Hallopeau-Leredde: variété dure à prédominance fibreuse (2, 9, 11).

Les angiofibromes sont rarement présents à la naissance. Ils apparaissent habituellement entre 5 et 10 ans ou même plus tardivement. Il existe un type particulier d'angiofibrome facial : la plaque fibreuse du front qui est retrouvée chez 20% des patients. Des cas d'angiofibromes faciaux unilatéraux ont été décrits dans la littérature : il s'agirait d'une mutation postzygotique (1, 39, 40, 51).



Source : EMC dermatologie cosmetology 2005

Figure 3: Angiofibromes faciaux

Dans notre série, une seule patiente présentait des angiofibromes au niveau des deux joues, du nez et du menton. Ces lésions sont apparues à l'âge de 6 ans.

c. Fibromes périunguéaux :

Encore appelés « Tumeurs de Koënen », ils sont caractéristiques de la STB et retrouvés chez 15% des patients atteints (40). Ils apparaissent rarement avant 10 ans, plus souvent à l'adolescence. Leur fréquence augmente avec l'âge.

Il s'agit de petites proliférations charnues, grises ou rosées, fermes, se détachant en bas du sillon périunguéal et poussant parallèlement à l'ongle, qu'elles dépriment parfois en gouttière longitudinale. Elles sont oblongues, en " grain de blé" avec une extrémité distale souvent cornée (2, 7, 9). Ces fibromes siègent plus souvent au niveau des orteils que des doigts,

généralement uniques par ongle mais parfois au nombre de deux ou trois.

Histologiquement, il s'agit d'hamartomes avec hyperkératose, prolifération vasculaire et collagène (1, 40).

Aucun malade de notre série ne présentait ces lésions.



Source : EMC dermatologie cosmetology 2005



Source : Rev. Med. Interne 2006

Figures 4 et 5 : Fibromes périunguéraux

d. Plaque « Peau de chagrin » :

Cette plaque apparaît en général entre 2 et 5 ans. A l'examen, elle est retrouvée chez environ 48% des patients souffrant de S.T.B (40).

La lésion se présente comme une plaque unique, discrètement surélevée, de surface fripée granitée. Elle siège préférentiellement dans la région lombosacrée. Sa taille varie de 1 à 10 cm de diamètre (1, 9, 40).



Source : EMC dermatologie cosmetology 2005

Figure 6 : Plaque « peau de chagrin »

Notre patiente (cas n°2) présentait une plaque peau de chagrin au niveau du dos.

e. Autres manifestations cutanées :

D'autres lésions sont décrites chez les patients atteints de STB :

- Fibromes de la racine des cheveux ou des sourcils.
- Molluscum pendulum : localisés le plus souvent au niveau du cou. Ils sont observés chez environ un patient sur cinq (40).
- Tâches « café au lait » : ne sont pas plus fréquentes que dans la population générale.
- L'atteinte des muqueuses est également possible. En effet, les gencives, le voile du palais, la langue sont assez souvent le siège de petits éléments miliaires en semis ou de nodules fibreux.
- Les phanères peuvent également être atteints. Cette atteinte se manifeste par des mèches de cheveux grises (poliose) ou blanches (leucotrichie) (2, 9, 40).
- Des défauts ou trous de l'émail dentaire « pits » qui peuvent se manifester sur les dents de lait tout comme sur les dents définitives (incisives et canines en particulier) (1, 52).

Ces manifestations étaient absentes chez tous nos patients.



Source : Rev. Med. Interne 2006

Figure 7 : Molluscum Pendulum.

2-2. Atteinte neurologique :

L'atteinte neurologique est responsable de la majorité de morbidité et de mortalité dans la STB. Le système nerveux central est le plus fréquemment atteint, le cervelet n'est atteint que dans 15 % des cas et l'atteinte du système nerveux périphérique est extrêmement rare (2, 40, 53). L'épilepsie et le retard mental en sont les principales manifestations.

a) Epilepsie :

L'épilepsie est très fréquente dans la maladie de Bourneville. Tous les auteurs signalent sa présence, mais sa prévalence est variable en fonction des études (10, 14, 23, 38, 40) :

Tableau IV : Fréquence de l'épilepsie dans la STB :

Auteur /Année	Fréquence de l'épilepsie
Hunt et Dennis 1987 Curatolo et al 1991 Hunt 1993	70-93 %
Meiner et al 1998	78 %
Sapragana et Roach 2000	75-90 %
Ballanger et al 2005	70-90 %
Yates 2006	80 %

Ces pourcentages diminuent si l'on tient compte des formes frustes de la maladie, qui sont la plupart du temps méconnues parce que la mutation s'exprime peu et qu'elle n'entraîne pas de symptôme invalidant (6).

L'épilepsie peut être le premier signe clinique de la maladie. Elle survient à tout âge : de la période néonatale à l'âge adulte.

Le type le plus précoce et le plus caractéristique est le syndrome de West. Il est fréquemment le mode de révélation de la STB (70% des cas). Mais la STB n'est responsable, en revanche, que de 15% des syndromes de West. Ce syndrome débute le plus souvent entre 3 et 12 mois (28, 40, 54).

Chez l'enfant plus grand atteint de STB, les crises partielles motrices et les crises partielles complexes sont le plus souvent observées.

L'histoire naturelle de l'épilepsie dans la STB après le syndrome de West se poursuit fréquemment par une augmentation, en fréquence et en gravité, des crises convulsives dans la petite enfance avec un échappement au traitement. Cependant, une diminution de la fréquence des crises est remarquée à l'adolescence et au début de l'âge adulte (1, 2, 6, 10, 39, 40, 41).

L'épilepsie était présente chez 100% des patients de notre série. Le syndrome de West, apparu pendant la première année de vie, était le motif de consultation chez deux patients.

Deux malades avaient consulté pour épilepsie partielle. Un état de mal convulsif fébrile avec déficit moteur était inaugural chez le 4^{ème} malade, qui a présenté par la suite des crises d'épilepsie généralisée.

b) Retard mental :

Les capacités intellectuelles des patients atteints de STB sont très variables, allant du développement rigoureusement normal jusqu'à l'arriération mentale profonde.

Joinson, dans une étude récente de 108 patients, avait retrouvé que 55.5% des cas avaient un QI normal. 44% des cas avaient un QI <70 dont 30.5% présentaient un QI <21(14, 39).

Kandt, en 2003, avait rapporté que les troubles mentaux surviennent approximativement chez 50% des patients atteints de STB (38).

Selon Ballanger et all, le retard mental est constaté chez 50 à 60% des malades ayant une STB, mais de profondeur variable (40).

Selon plusieurs auteurs, Il semble y avoir une relation directe entre la sévérité du retard mental et l'épilepsie surtout si :

- les crises convulsives surviennent précocement avant l'âge de 12 mois (spasmes infantiles en général).
- elles persistent et évoluent vers un syndrome de Lennox–Gastaut.
- elles sont difficiles à contrôler par le traitement (2, 14, 38, 39, 55, 56).

Plusieurs études ont rapporté une association entre le nombre de tubérosités corticales, le risque d'épilepsie et le retard mental. En effet, la survenue d'un retard mental semble corrélée au nombre de tubers corticaux (plus de cinq) et à leur localisation (dans les régions frontales et occipitales) (39, 40, 41, 57, 58).

D'autres études génétiques récentes ont montré que les patients porteurs d'une mutation TSC2 ont plus de tubers corticaux à l'imagerie, des crises convulsives plus fréquentes, et une incidence plus élevée de retard mental qu'il soit modéré ou sévère (39).

Nos patients n'ont pas bénéficié d'évaluation neuropsychologique pour évaluer leur QI ainsi que leurs acquisitions cognitives.

c) Autisme :

Les troubles autistiques sont observés, en fonction des études, dans 17 à 68 % des cas de STB sans différence de fréquence entre filles et garçons (10, 39, 40, 59).

Smalley, quant à lui, a expliqué cette grande variabilité des résultats par le fait que certaines études incluent tous les troubles envahissants du développement sous le diagnostic "autisme". Elle retenait une fréquence de l'autisme de 25 % dans la maladie de Bourneville (5, 9).

Les spasmes infantiles et le retard mental paraissent être des facteurs de risque d'autisme dans cette maladie, mais il peut survenir en leur absence (6).

Par ailleurs, il a été montré chez les sujets ayant une STB avec autisme et/ou retard mental, un nombre plus important de tubers corticaux par rapport aux sujets sans retard mental.

Plusieurs études ont été faites sur la localisation des tubers favorisant l'autisme mais les résultats sont contradictoires.

Bolton et Griffiths rapportaient que les tubers temporaux pourraient être en cause, mais Baker ne retrouvait pas de localisation particulière (10). Une étude plus ancienne proposait l'implication de lésions multiples bi-frontales et postérieures dans les manifestations autistiques. D'autres auteurs avaient suggéré que les calcifications péri-ventriculaires caractéristiques de la STB pourraient avoir un rôle dans la survenue des comportements autistiques (6, 10, 39).

Au vu de toutes ces études, il est donc encore très difficile de comprendre les mécanismes de l'autisme dans la STB. Plusieurs hypothèses ont été avancées : l'épilepsie, le retard mental, les lésions anatomiques pourraient être des facteurs de risque. Mais les exceptions sont nombreuses quelle que soit l'hypothèse retenue (40, 41, 59).

Aucun malade dans notre série n'a bénéficié de consultation spécialisée pour évaluer la présence de traits autistiques ou d'autisme.

d) Difficultés d'apprentissage :

Des difficultés d'apprentissage ont été décrites chez les sujets ayant une STB, même chez les sujets ayant une intelligence normale. Les tests psychomoteurs permettent de mettre en évidence des faiblesses de mémorisation, un retard de langage, une dyscalculie, des difficultés visuospatiales, une apraxie. Les antécédents d'épilepsie sont prédictifs de ces difficultés d'apprentissage (2).

Quatre de nos patients avaient présenté un retard de langage, dont une avait un langage oral intelligible avec des stéréotypies ainsi que des troubles de concentration.

e) Autres :

✓ ***Troubles du comportement :***

Ils sont fréquents dans la STB. Outre que l'autisme, il existe d'autres manifestations classiques dont : l'hyperactivité, l'agressivité et les automutilations. Ces troubles sont d'origine multifactorielle :

- Directement liés au dysfonctionnement cérébral.
- Conséquences du retard d'apprentissage.
- Liés à l'usage simultané de plusieurs antiépileptiques.
- Ou, plus rarement, séquelles d'une épilepsie mal contrôlée.

Ceci amène à proposer un suivi psychiatrique systématique des enfants atteints de la maladie de Bourneville étant donné la fréquence des troubles psychiatriques associés (2, 6, 40).

✓ ***Troubles du sommeil :***

Hunt, dans une étude faite sur 300 enfants atteints de STB, a rapporté la présence des troubles du sommeil dans 58% des cas. Et dans 41% des cas, ces troubles étaient liés à l'épilepsie (60).

Ces troubles se manifestent par des retards à l'endormissement ou des réveils fréquents. La pathogénie est difficile à déterminer, tout comme ses rapports avec l'épilepsie, le retard d'apprentissage ou les troubles du comportement. Cependant, il est clair que des troubles

sommeil peuvent engendrer des difficultés d'apprentissage et une majoration des troubles du comportement (2).

Dans notre série, deux de nos patients présentaient une hyperactivité. Mais aucun malade ne se plaignait de troubles du sommeil.

✓ *Tumeurs cérébrales et hydrocéphalie :*

Les nodules sous-épendymares ou les tubérosités peuvent entraîner une obstruction du trou de Monro, ou moins fréquemment de l'aqueduc responsable alors d'une hydrocéphalie. Celle-ci va se traduire par un syndrome d'hypertension intracrânienne, ou par la survenue de crises partielles (2).

Nos patients ne présentaient pas de signes d'hypertension intracrânienne ni d'hydrocéphalie à l'imagerie.

2-3. Atteinte rénale :

Le rein est atteint dans 54% des cas chez les sujets porteurs de STB. Cette atteinte est révélée le plus souvent lors du bilan (7, 34, 61).

Des études anciennes avaient suggéré que les kystes rénaux pouvaient se présenter dès la naissance, alors que les angiomyolipomes (AML) apparaissaient durant les premières années de vie (62). Tandis que d'autres plus récentes, ont estimé la moyenne d'âge de survenue des anomalies rénales entre 7.2 et 9.2 ans pour les AML et de 9 ans pour les kystes (62, 63).

Il est communément admis que les lésions rénales se manifestent chez l'enfant, en général, au-delà de 10 ans et augmentent de volume avec l'âge (23, 61, 64, 65).

L'atteinte rénale est la deuxième cause de décès au cours de la STB après l'atteinte neurologique (38, 40).

Les manifestations cliniques de la localisation rénale sont diverses et souvent associées de façon variable :

– L'hématurie est une manifestation fréquente de l'atteinte rénale. Elle est en général totale coagulante, récidivante, plus macroscopique que microscopique (40).

– Les accidents hémorragiques peuvent révéler la maladie en absence de contexte traumatique. Ils sont de survenue brutale et de pronostic péjoratif. Les accidents hémorragiques constituent le principal risque évolutif des lésions rénales (5 à 25 % des cas) (2, 7, 66).

– Les douleurs abdominales peuvent être aiguës sous forme de coliques néphrétiques, de douleur appendiculaire, ou sourdes et chroniques (2, 7, 23, 67).

– Les masses rénales sont en rapport dans presque la majorité des cas avec un AML. Elles sont souvent sensibles, unilatérales ou bilatérales et peuvent être révélées parfois par une augmentation rapide du volume abdominal (7).

– L'insuffisance rénale chronique (IRC) peut être due à la destruction du parenchyme rénal, à l'effet de masse causé par les lésions tumorales en particulier kystiques, ou à la réduction néphronique chirurgicale. Elle ne s'exprime que tardivement chez les patients ayant survécu aux autres localisations, neurologique en particulier (7, 68).

– L'hypertension artérielle est retrouvée chez 30% des patients atteints de STS à localisation rénale (6). Il n'y a pas actuellement d'explication univoque à son mécanisme (7).

Les patients de notre série ne présentaient pas de symptomatologie rénale au moment de l'inclusion dans l'étude.

– L'examen histopathologique permet d'apporter la certitude diagnostique (11, 69, 70). Chez un patient porteur de STB, l'atteinte rénale se manifeste essentiellement sous trois formes : l'AML rénal, les kystes rénaux et beaucoup plus rarement le cancer rénal (71, 72, 73).

2-4. Atteinte cardiovasculaire :

Représente la deuxième localisation viscérale après l'atteinte rénale (7).

a. Rhabdomyome :

Les tumeurs cardiaques primitives sont rares dans la population générale et très inhabituelles chez l'enfant. Parmi celles-ci, la plus fréquente chez le nouveau-né (deux tiers des cas) est le rhabdomyome (2, 74, 75).

Il est considéré comme la manifestation hamartomateuse la plus précoce de la STS,

délectable in utéro dès 22 semaines d'aménorrhée (40, 70, 76, 77). Les rhabdomyomes cardiaques peuvent être dépistés durant la vie fœtale, lorsqu'il existe des antécédents familiaux de STB, ou de façon fortuite par échographie de routine ou encore suite à une arythmie fœtale révélatrice (2, 11).

Il est classiquement reconnu que ces tumeurs cardiaques sont associées à une STB dans 50 % des cas. Inversement, chez environ 50 % des enfants atteints de STB, on retrouve des rhabdomyomes avec une nette prédominance masculine, mais ce chiffre est très variable au cours de la vie (2, 42, 78).

L'incidence des rhabdomyomes à la naissance chez les patients atteints de STS serait de 58% et diminuerait rapidement pour atteindre 18% à l'âge adulte. Ceci s'explique par leur tendance spontanée à la régression (2).

D'après une étude réalisée sur 154 malades atteints de STB, Jozwiak rapportait que les rhabdomyomes cardiaques étaient objectivés chez 74 patients (48%), avec une fréquence nettement élevée dans la tranche d'âge de moins de 2 ans (66%) (28).

Si les rhabdomyomes sont souvent asymptomatiques, ils peuvent être responsables, s'ils sont de grande taille, d'obstruction ou de fuite valvulaire entraînant une insuffisance cardiaque, avec tableau d'anasarque en période néonatale de pronostic redoutable. Les tumeurs intramurales peuvent se manifester par des troubles du rythme divers. Ces dernières peuvent également simuler des myocardiopathies (2, 38, 39, 40, 79, 80, 81).

b. Malformations congénitales :

Des malformations cardiaques peuvent être observées : communication interauriculaire ou interventriculaire, transposition des gros vaisseaux, hypoplasie du cœur gauche (11).

La patiente de notre 4^{ème} observation présentait une communication interauriculaire minime.

c. Autres :

Les lésions vasculaires en rapport avec une dysplasie fibromusculaire sont possibles.

Les anévrysmes artériels se localisent au niveau des gros troncs artériels : aorte, artères

cérébrales ou artères des membres. L'atteinte des artères périphériques des extrémités est rare (11, 83, 84). Sur le plan histologique, il a été démontré qu'il y a une perte des fibres élastiques, similaire à celle retrouvée dans le syndrome de Marfan (38).

2-5. Atteinte ophtalmologique :

a. Le phacome rétinien :

L'anomalie la plus fréquente est l'hamartome rétinien astrocytique encore appelé "phacome rétinien". Il est associé à la STB dans 50 % des cas, et peut être bilatéral dans 34 à 50 % des cas (2, 38, 39, 40, 85).

D'après une étude de Rowley et al portant sur 100 patients atteints de STS, les hamartomes rétiens étaient retrouvés chez 44 malades dont 34% avaient une atteinte bilatérale (86).

Les phacomés rétiens étant en général asymptomatiques, le diagnostic est fait de façon fortuite ou lors d'un examen systématique chez un sujet ayant d'autres signes de la maladie (2, 40).

Les lésions n'entraînent en général pas de signes fonctionnels. Elles n'entraînent en principe pas de baisse de l'acuité visuelle sauf en cas de localisation fovéolaire ou de complications locales :

- Décollement séreux de la rétine avec exsudats, nécrose rétinienne.
- Hémorragie vitréenne, essaimage du vitré.
- Glaucome néovasculaire.
- Voir perte anatomique et/ou fonctionnelle de l'œil.

Ces complications peuvent apparaître à différents âges, conditionnant en grande partie le pronostic visuel (33, 39).

Les autres lésions rétiniennes sont des troubles de pigmentation associant des zones d'hyperpigmentation et surtout des zones de dépigmentation chorioretinienne, siégeant au pôle postérieur ou à la périphérie rétinienne moyenne. Ces lésions sont inconstantes, et leur présence peut orienter le diagnostic dans les cas suspects (33).

L'examen ophtalmologique, fait chez quatre patients de notre série, n'avait retrouvé aucune lésion rétinienne.

b. Lésions non rétiniennes :

Les lésions non rétiniennes associées à la STB comprennent : les angiofibromes des paupières, le colobome irien, le strabisme, la poliose des sourcils, l'œdème papillaire, la dépigmentation de l'iris en secteur et les troubles de la réfraction (40, 87, 88, 89).

Dans notre 1^{ère} observation, la malade présentait un nodule irien découvert fortuitement.

2-6. Atteinte pulmonaire :

L'atteinte pulmonaire est rare (1 %) au cours de la STS, de révélation souvent tardive. Les femmes sont le plus souvent touchées, particulièrement en période d'activité génitale, avec un âge moyen de diagnostic de 34 ans. Les manifestations pulmonaires de la STB chez l'enfant et l'homme sont très rares (2, 23, 38, 40, 90, 91).

Aucun symptôme respiratoire n'était noté dans notre série.

2-7. Atteinte hépatique :

L'atteinte hépatique est moins bien connue car presque toujours asymptomatique. Mais la fréquence des hamartomes hépatiques est loin d'être négligeable (25 à 45 % des enfants plus de 10 ans) (2, 11, 40, 92, 93).

Les patients de notre série ne présentaient pas de signe clinique en faveur d'une atteinte hépatique.

2-8. Atteinte osseuse :

Les lésions osseuses de la STB se rencontrent après 5 ans, surtout chez le grand enfant et l'adolescent (60 % des cas) (11). Il n'y a en général aucun signe clinique. Elles se manifestent radiologiquement par des zones ostéocondensées au niveau de la voûte crânienne, du rachis, des côtes ou du bassin, correspondant à un tissu fibreux (2, 94).

Dans notre série, il n'y avait pas de signes cliniques orientant vers une atteinte osseuse.

2-9. Autres atteintes :

- Des désordres endocriniens peuvent s'observer dans la STB : thyroïde, parathyroïdes, surrénales, gonades et pancréas. Cette atteinte glandulaire est rare, et peut se manifester par : une puberté précoce, un diabète insipide, un déficit en hormone de croissance (2, 11, 95, 96, 97, 98).
- Des microhamartomes rectaux surviennent chez deux tiers des patients atteints de STS. Ils sont en général multiples et asymptomatiques (2).
- La présence de polypes de l'estomac, des intestins, d'hamartomes spléniques est aussi possible (7).

VII. PROFIL PARACLINIQUE :

Un bilan d'extension complet est nécessaire au moment de la découverte de la maladie. Cet « état des lieux » ne signifie pas que ces examens devront être multipliés systématiquement, sauf en cas de découverte d'anomalie potentiellement évolutive (40).

1. Imagerie cérébrale :

Les signes neuroradiologiques constituent un élément clé pour le diagnostic de STS. Ils sont très fréquents (plus de 90 %) et font partie des critères diagnostiques majeurs et mineurs de la STB (99).

L'imagerie permet de distinguer essentiellement 4 lésions hamartomateuses caractéristiques : les tubers corticaux, les nodules sous-épendymaires (NSE), les anomalies de la substance blanche et les astrocytomes à cellules géantes (ACG). Ces 4 lésions se différencient uniquement par leur taille et leur topographie (7, 99).

• ***Les tubers corticaux :***

Leur fréquence est supérieure à 95 %. Les localisations sus-tentorielles sont les plus fréquentes (88 %), les localisations cérébelleuses (8 à 15 %) n'étant jamais isolées. Le tronc cérébral et la moelle sont rarement atteints. Leur nombre est variable allant jusqu'à 60, et leur

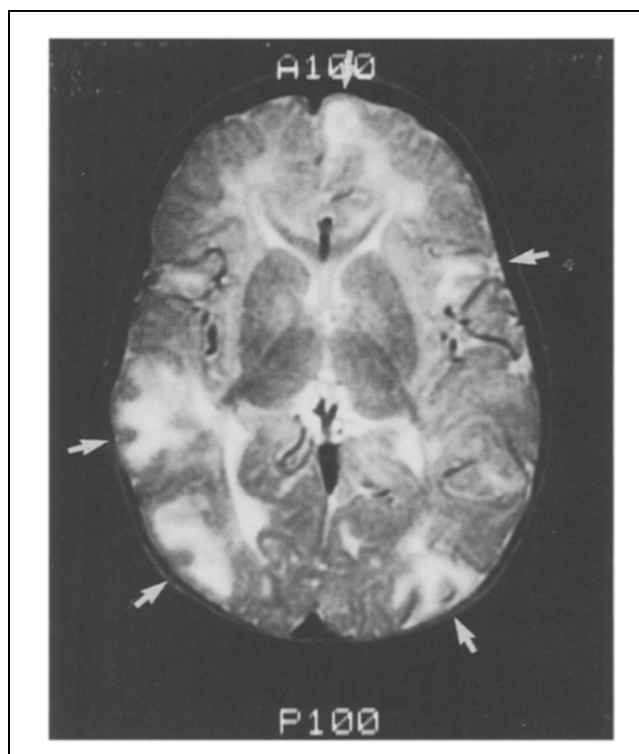
distribution est asymétrique (100).

Ces tubers à localisation corticale et sous-corticale seraient à l'origine des crises d'épilepsie qui sont considérées comme la cause majeure de la morbidité de la STB et comme un facteur additionnel dans la genèse d'un déficit intellectuel éventuel (99).

Macroscopiquement, ils correspondent à des nodules corticaux enchâssés dans un gyrus anormalement large. Deux types ont été séparés : le type I à surface lisse et le type II avec une dépression centrale. Leur calcification est d'origine dystrophique en rapport avec une dégénérescence de la partie centrale du tuber (9, 99).

La distribution lobaire des tubers corticaux est controversée. Classiquement, ils auraient une localisation préférentiellement frontale avec une fréquence progressivement décroissante du lobe pariétal au lobe temporal puis occipital et au cervelet. Mais certaines études rapportent une fréquence pariétale supérieure (11).

Ce type de lésions était retrouvé chez un seul patient de notre série.



Source : Semin. Pediat. Neurol 1998

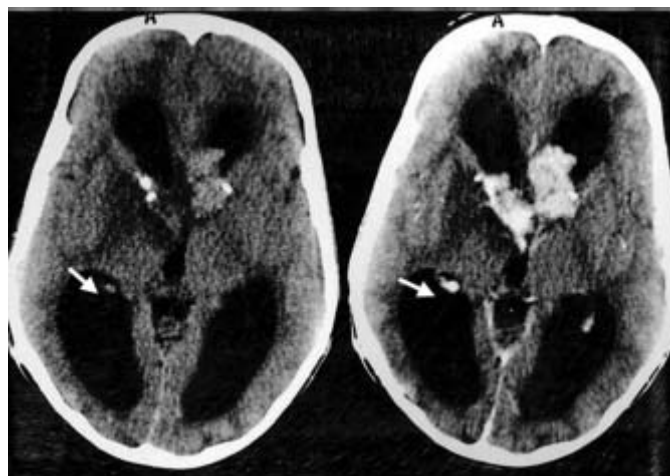
Figure 8 : Tubers corticaux multiples chez un enfant atteint de STB.

- **Les nodules sous-épendymaires:**

Les NSE sont des amas de cellules dysplasiques recouverts en périphérie par de l'épendyme. Ils sont mis en évidence chez près de 80 à 95 % des patients. Ils mesurent moins de 12 mm de grand axe et sont localisés au niveau des ventricules latéraux à proximité du noyau caudé, du sillon thalamo-caudé et des trous de Monro. L'atteinte du quatrième ventricule et de l'aqueduc de Sylvius est plus rare. Ils sont le plus souvent bilatéraux, de distribution asymétrique, en nombre variable allant jusqu'à 15, sans corrélation avec l'âge de l'enfant.

Au niveau des trous de Monro, ces nodules peuvent augmenter de taille et évoluer vers un astrocytome (99).

Les NSE étaient présents chez 2 malades sur cinq inclus dans notre étude.



Source : J. Radiol 2006

Figure 9 : TDM cérébrale, coupe axiale C-, C+.
A (gauche) : Association nodule et astrocytome sous-épendymaire,
B (droite) : la flèche centrée sur le nodule met en évidence son rehaussement après injection iodée faisant craindre sa transformation en astrocytome.

- ***Les anomalies de la substance blanche :***

Leur fréquence varie de 40 à 95%. Elles peuvent avoir différents aspects :

- Hypomyélinisation et gliose de la substance blanche sous-corticale adjacente au tuber cortical. Ce sont les plus fréquentes (95 %), leur localisation est sus-tentorielle (95%) ou cérébelleuse (15 %).
- Anomalies linéaires appelées lignes de migration radiaire. Elles semblent correspondre à des zones d'hétérotopies de neurones et de cellules gliales le long des voies de migration neuronale habituelle.
- Lésions kystiques de même signal que le liquide céphalo-rachidien : dégénérescence kystique de lésions dysplasiques, kystes neuroépithéliaux intraparenchymateux (99).

La patiente de notre 1^{ère} observation présentait des lésions linéaires et nodulaires de la substance blanche sus-tentorielle diagnostiquées par IRM.

- ***Les astrocytomes à cellules géantes :***

Ils sont également dénommés tumeurs à cellules géantes car leur différenciation cellulaire est mixte : astrocytaire et neuronale. Ils sont histologiquement bénins. Leur croissance est lente mais ils peuvent être invasifs localement et responsables d'hydrocéphalie. La localisation préférentielle est sous-épendymaire, en regard des trous de Monro. Les ACG peuvent avoir d'autres localisations : carrefours ventriculaires, cornes temporales. Leur incidence varie de 2 à 26 %. Le pic de survenue est compris entre 8 et 18 ans mais des formes néonatales ont été rapportées (99, 101).

La distinction histologique entre NSE et ACG est difficile voir impossible. Certains auteurs ont défini les NSE par une taille inférieure à 12 mm. L'augmentation de la taille d'un nodule au cours des différents examens est le signe le plus fiable d'évolution. (102, 103, 104, 105).

Une tumeur gliale au niveau de la tête du noyau caudé droit était objectivée chez la patiente de notre 4^{ème} observation.



Source : J. Fr. Ophtalmol 2006

Figure 10 : Scanner cérébral en coupes axiales:
Astrocytome à double composante charnue et calcifiée sous-épendymaire
et intraventriculaire avec hydrocéphalie triventriculaire.

1-1. La radiographie standard du crâne (Face + profil):

La radiographie du crâne permet de mettre en évidence des signes spécifiques de la STB : les calcifications intracrâniennes, qui constituent un signe radiologique capital existant dans 40 à 70 % des cas. Leur fréquence augmente avec l'âge (5). Elles sont à la fois superficielles et profondes, et permettent une bonne approche des lésions neuro-pathologiques.

Cet examen n'était pas demandé chez nos patients.

1-2. La tomодensitométrie :

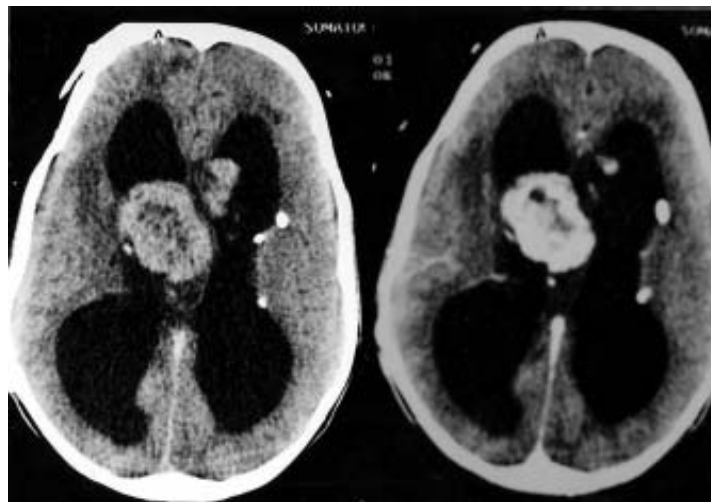
Le diagnostic neuro-radiologique de la STB a beaucoup avancé depuis l'avènement de TDM. Pratiquée avant et après injection de produit de contraste, elle montre des anomalies dans 95 % des cas (5).

A la TDM, les tubers corticaux et les anomalies de la substance blanche sous-jacente sont présents entre 66% et 71%. Ils apparaissent comme des lésions corticales, hypodenses, qui ne prennent pas le contraste. L'IRM a une sensibilité supérieure pour leur détection (99). Les NSE sont facilement visualisés à la TDM. Ils apparaissent sous la forme de nodules

hyperdenses faisant saillie dans la lumière ventriculaire. Cet examen est le plus sensible et spécifique pour détecter ces nodules calcifiés. Les nodules non calcifiés sont isodenses au parenchyme cérébral et peuvent seulement être visibles s'ils font saillie dans le ventricule. Habituellement à la TDM, aucun rehaussement n'est noté. L'existence d'un rehaussement est d'ailleurs considérée comme une évidence de transformation en ACG, surtout pour les nodules siégeant à proximité du trou de Monro (99).

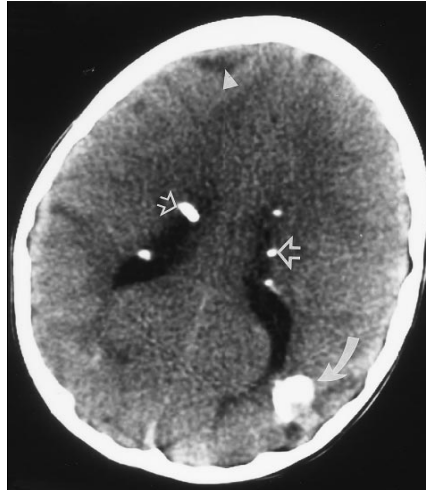
La TDM peut aussi révéler des signes d'atrophie corticale localisée à un lobe ou à un hémisphère, ou une dilatation ventriculaire (5).

Le scanner cérébral était demandé chez 4 patients dans notre série. Il avait montré des lésions caractéristiques de STB, notamment : des calcifications, des NSE, des tubers corticaux et sous-corticaux, et une tumeur gliale de la tête du noyau caudé dans 1 cas.



Source : J. Radiol 2006

Figure 11 : TDM cérébrale, coupe axiale.
Astrocytome sous-épendymaire
avant et après contraste. Noter la dilatation ventriculaire.



Source: J. Am. Coll. Surg 1998

Figure 12: Scanner cérébral d'un enfant atteint de STB :
Nodules sous-épendymaires calcifiés

1-3. L'imagerie par résonance magnétique:

L'IRM est la technique d'imagerie la plus performante pour objectiver la plupart des lésions cérébrales de la STS (32).

Elle permet de visualiser les 4 types de lésions précitées. Elle montre également des malformations corticales diverses telles : la dysplasie corticale focale, l'hémimégalencéphalie, la mégalencéphalie focale et la schizencéphalie similaires à celles rencontrées dans les dysplasies cérébrales non syndromiques (32).

L'aspect, à l'IRM des 4 types de lésions classiquement rencontrées dans la STS, varie avec l'âge. En effet :

✓ De la période néonatale à l'âge de 6 mois :

La plupart des lésions sont mieux visualisées sur les séquences T1 et densité protonique sous la forme de plages hypersignales. Ces plages bien délimitées correspondent vraisemblablement à des tubers dans la région sous-épendymaire, la substance blanche et le cortex. Le caractère relativement hypersignal des tubers proviendrait du T1 élevé du parenchyme cérébral sain encore non myélinisé. La plupart des lésions apparaissent par ailleurs hyposignales en T2 (32, 99).

La sensibilité précoce de l'IRM permet donc de poser des diagnostics anténataux et néonataux. Une IRM précoce permettrait même de dénombrer un nombre supérieur de tubers corticaux et d'anomalies de la STB que plus tardivement lorsque le parenchyme cérébral est plus mature.

La période charnière entre 6 mois et 2 ans est parfois problématique pour la détection de certaines lésions relativement isosignales par rapport au cerveau en myélinisation active (32, 99).

✓ *Chez le plus grand enfant et l'adulte :*

Au-delà de 2 ans, les tubers corticaux enchâssés dans un cerveau bien myélinisé sont mieux visibles sur les séquences pondérées T2 sous la forme de plages hypersignales. La séquence FLAIR est particulièrement sensible pour déceler ce type de lésion. Le signal de ces tubers peut se rehausser en T1 après injection de gadolinium (32).

Les NSE se voient bien aussi à l'IRM sur des séquences pondérées T1 sous la forme de nodules de signal intermédiaire (isosignal ou discrètement hypersignal par rapport au cortex) faisant saillie dans la lumière des ventricules. Ces mêmes NSE sont relativement hypointenses en T2 selon leur degré de calcification. Contrairement au scanner, on observe parfois un rehaussement nodulaire ou annulaire des NSE à l'IRM. Ce rehaussement les rend parfois difficiles à distinguer d'un ACG. Ce dernier est iso ou hypointense en T1, hyperintense en T2.

Les anomalies de la substance blanche sont hyperintenses en T2 et iso ou hypointenses en T1 (32, 106, 107).

Cet examen était réalisé chez 2 malades dans notre série. Il avait objectivé des lésions linéaires et nodulaires de la substance blanche sus-tentorielle dans un cas, et des nodules corticaux et sous-épendymaires dans le second.



Source : J. Fr. Ophthalmol 2006

Figure 13 : IRM cérébrale en coupes axiales en pondération T1 avec injection de Gadolinium: Processus sous-épendymaire avec expansion intraventriculaire compatible avec un astrocytome associé à une hydrocéphalie triventriculaire. L'association à des calcifications et à des lésions corticales évoque fortement une STB.

1-4. Autres :

Les récents développements de l'imagerie cérébrale sont entrain de révolutionner l'approche diagnostique et la prise en charge des épilepsies de l'enfant, qu'il s'agisse d'imagerie anatomique en IRM, d'imagerie fonctionnelle en TEP (tomographie par émission de positons), en SPECT (single photon emission computed tomography) ou en IRM fonctionnelle (108).

Ces dernières détectent les foyers épileptogènes, et autorisent en cas d'épilepsie réfractaire, d'envisager une chirurgie (108, 109).

2. Electroencéphalogramme :

Dans la STS, l'EEG est le plus souvent perturbé même en l'absence de tout symptôme neuropsychiatrique, révélant ainsi des lésions encéphaliques infracliniques. Mais parfois, il peut être normal même en présence d'épilepsie (5).

Les perturbations retrouvées sont souvent à type d'asymétrie, de lenteur d'activité ou d'amplitude, de pointes irrégulières ou de pointes ondes (5).

En cas de spasmes infantiles, on observe la disparition du rythme de base, et l'existence de pointes ondes de grande amplitude appelées hypsarythmie majeure (2).

La plupart des auteurs assimilent comitialité et présence de tubers corticaux. L'un des objectifs est de mettre en évidence le foyer épileptogène.

Cusmai rapportait l'apparition de perturbations à l'EEG chez 12 malades sur 34 (35%) localisées au niveau du lobe frontal. Il les a rattachées aux tubérosités corticales (5, 11).

Dans notre série, l'EEG était effectué dans quatre cas. Il avait montré une hypsarythmie avec polypointes chez un nourrisson présentant des spasmes infantiles. Un tracé asymétrique avec des figures paroxystiques à gauche faites de pointes et de pointes ondes était retrouvé chez une patiente qui présentait une épilepsie partielle. Dans les deux autres cas, cet examen était normal. L'EEG n'était pas fait chez la patiente de notre 4^{ème} observation car elle était très agitée.

3. Examen ophtalmologique :

Un examen ophtalmologique complet s'impose chez tout patient atteint de STS. Il permet de mettre en évidence les tumeurs rétiniennes souvent asymptomatiques (40).

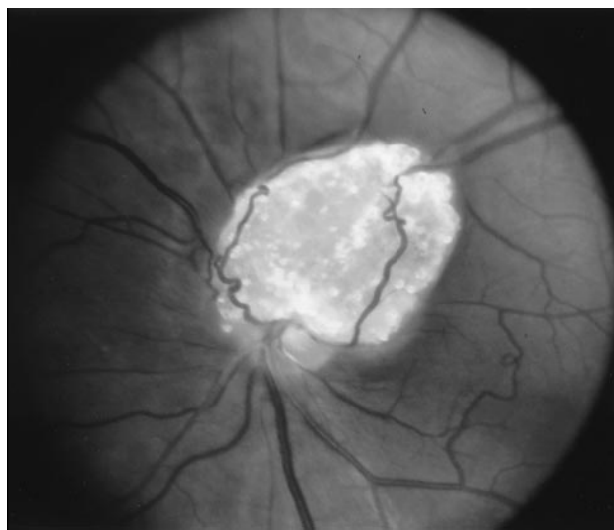
- Au fond d'œil l'astrocytome rétinien peut prendre trois aspects :

- La forme plane, molle, grise, translucide, non calcifiée, de $\frac{1}{4}$ à 2 diamètres papillaires, est la plus fréquente.
- La forme surélevée, opaque, multinodulaire, calcifiée, d'aspect muriforme, en "amas de grains de tapioca", de siège plus postérieur et d'une taille de $\frac{1}{4}$ à 4 diamètres papillaires.
- La forme intermédiaire est plus rare ayant des caractéristiques des deux précédentes (2, 33, 40).



Source : J. Fr. Ophtalmol 2006

Figure 14 : Photographie du fond d'œil droit:
Présence de phacome rétinien sus-papillaire associé à un œdème papillaire.



Source: J. Am. Coll. Surg 1998

Figure15: Astrocytome rétinien (aspect muriforme) avoisinant
le nerf optique chez un patient atteint de STS.

- A l'angiographie, l'aspect de ces phacomés est variable. Typiquement, au temps précoces, il existe un phénomène de masquage du fond choroïdien, puis le colorant fait apparaître le caractère vasculaire de la tumeur. Aux temps tardifs, la lésion présente une hyperfluorescence diffuse par accumulation et imprégnation du colorant sur toute sa surface sans la dépasser (2, 33).

L'examen ophtalmologique, réalisé chez nos 4 patients, était normal. La patiente de notre 1^{ère} observation, au cours de l'examen de contrôle, avait présenté un nodule irien gauche découvert à l'âge de 6 ans.

4. Exploration cardiaque :

4-1. Electrocardiogramme :

Les manifestations cliniques liées aux rhabdomyomes sont limitées en période néonatale. Des troubles du rythme cardiaque sont retrouvés dans 16 à 47 % des cas. Le plus fréquent est la tachycardie supraventriculaire (40). D'autres dysrythmies peuvent survenir telles que le syndrome de préexcitation ventriculaire : Wolff Parkinson White syndrome ; flutter auriculaire (FA), bloc atrioventriculaire, extrasystoles (2).

Osborne avait rapporté chez 10 enfants porteurs de STB et suivis par ECG, la présence du syndrome Wolff Parkinson White chez 9 malades au cours de la première année de vie. Ces derniers présentaient un rhabdomyome à l'échocardiographie. Le syndrome précité a disparu au cours du suivi chez 5 enfants (79).

Actuellement, il existe une opinion commune affirmant que les troubles du rythme associés à la STB sont dus aux tumeurs cardiaques intramurales. Celles-ci interrompent les voies de conduction normales et donnent naissance à des foyers électriques ectopiques ou des circuits électriques accessoires (28).

L'ECG réalisé chez le malade de l'observation n°5 avait montré un bloc incomplet de la branche gauche nécessitant une simple surveillance. Ce-ci pourrait être expliqué par le siège intramural des rhabdomyomes.

4-2. Echocardiographie :

Le diagnostic de rhabdomyome est fait au mieux échographiquement. L'échocardiographie est le plus souvent indiquée en cas de découverte fortuite d'une tumeur cardiaque à l'échographie obstétricale de routine, ou en cas de présence d'une histoire familiale de STS. Moins souvent, elle est réalisée suite à une arythmie fœtale (80).

Cet examen est probablement le plus utile pour diagnostiquer la maladie de Bourneville lors de la jeune enfance, du fait de la pauvreté des autres signes cliniques à cet âge. L'absence de tumeurs cardiaques visibles n'exclue pas la présence de la maladie. Des rhabdomyomes de très petite taille peuvent passer inaperçus (28, 110).

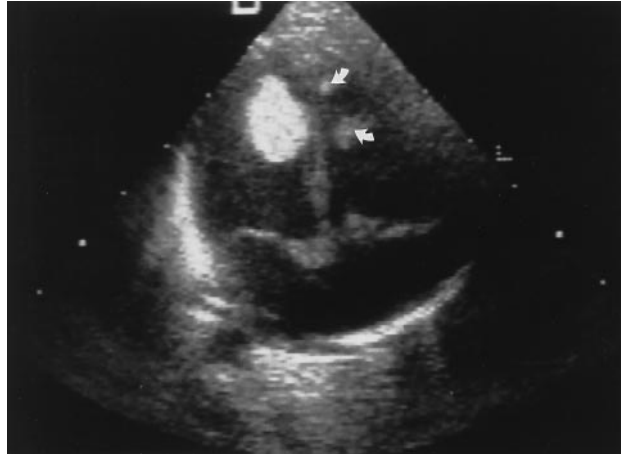
Nir (42), avait étudié 47 enfants porteurs d'une atteinte cardiaque dans le cadre d'une STB. L'échocardiographie avait retrouvé les données suivantes:

- 32 patients soit 68 % avaient des tumeurs au niveau du ventricule gauche.
- 31 patients soit 66 % avaient des tumeurs au niveau du ventricule droit.
- 18 malades soit 38 % avaient des tumeurs localisées exclusivement au niveau du ventricule gauche, 14 malades avaient des tumeurs situées exclusivement au niveau du ventricule droit, et 15 patients en avaient au niveau des deux ventricules.
- Une tumeur de l'oreillette droite était présente chez 3 malades soit 6% et un seul patient avait une tumeur de l'artère pulmonaire principale. La taille des tumeurs variait entre 3 et 30 mm.

Selon les études rapportées dans la littérature, il existe une incidence plus élevée des tumeurs intracavitaires, une atteinte ventriculaire gauche plus fréquente, et souvent les ventricules sont plus touchés que les oreillettes (28, 76).

Enfin, il est recommandé chez tout enfant atteint de STS, de procéder à un examen cardiovasculaire périodique, ainsi qu'une exploration par électrocardiogramme et échocardiographie même en l'absence de tout signe clinique évocateur d'une atteinte cardiaque (42, 76).

L'échocardiographie était faite chez quatre patients dans notre série. Elle avait objectivé chez le patient de la 5^{ème} observation deux masses très échogènes : une au niveau du ventricule gauche en sous valvulaire mitrale mesurant 12/8 mm et une masse au niveau pariétal du côté du ventricule droit mesurant 9.5 mm. Ces deux masses ont disparu spontanément. La patiente de la 4^{ème} observation présentait une communication interauriculaire minimale.



Source: J. Am. Coll. Surg 1998

Figure 16 : Echographie prénatale révélant :
Un rhabdomyome cardiaque intraluminal large avec deux tumeurs plus petites.

5. Exploration pulmonaire :

5-1. La radiographie thoracique:

Objective classiquement un syndrome interstitiel diffus avec un aspect réticulé ou réticulonodulaire. Des images en « rayon de miel » ou des kystes peuvent également être visibles en cours d'évolution. Cet examen permet également de faire le diagnostic de pneumothorax (2, 91, 111).

5-2. Le scanner thoracique :

Permet de dépister les lésions pulmonaires à un stade plus précoce et même asymptomatique. Il ne permet pas, en revanche, de différencier ces lésions de celles de la lymphangioliomyomatose (2, 91, 111).

5-3. Les épreuves fonctionnelles respiratoires :

Sont très utiles pour évaluer la gravité de l'atteinte pulmonaire : il existe en général un syndrome obstructif. Les gaz du sang artériel peuvent montrer une hypoxie de repos. Le transfert du CO peut être réduit (2, 91, 111).

6. Exploration rénale :

6-1. Radiologie :

➤ *L'échographie rénale :*

Elle met en évidence, dans environ 75 % des cas des AMLs rénaux, qui se présentent comme une tumeur arrondie, bien circonscrite, homogène, hyperéchogène à composante grasseuse, à caractéristique bilatérale et multiple (2, 11, 63, 66, 112, 113).

Les kystes rénaux apparaissent comme des images anéchogènes de 2 mm à 2 cm de diamètre avec un renforcement postérieur. Ils sont le plus souvent associés aux AMLs rénaux (7, 11).

L'échographie abdominale était faite chez quatre malades de notre série. Aucune anomalie n'était retrouvée.

➤ *la TDM abdominale :*

La combinaison de l'échographie et du scanner permet d'affirmer le diagnostic. Mais la TDM reste l'élément essentiel du diagnostic d'AMLs rénaux (30, 100).

Elle affirme la présence d'un contingent grasseux le plus souvent abondant, à caractère hypodense. Cependant, le contingent grasseux intratumoral a été documenté dans différents néoplasmes rénaux. De ce fait, une attention particulière doit être attribuée à la distribution de la graisse et à ses rapports avec les structures avoisinantes (112, 113, 114).

➤ *L'urographie intraveineuse :*

Montre un syndrome tumoral uni ou bilatéral, aspécifique ou un rein muet. Elle permet surtout de juger de la valeur fonctionnelle du rein controlatéral (7).

➤ *L'imagerie par résonance magnétique :*

N'est pas systématique, vue que l'échographie et la TDM permettent de diagnostiquer l'AML dans 95% des cas (6). Elle est réservée aux cas douteux, et se révèle parfois utile en préopératoire (40, 113).

➤ *L'artériographie rénale :*

Actuellement, cet examen n'est plus indiqué dans le diagnostic de l'AML. Par contre, l'artériographie conserve une place importante dans l'embolisation en urgence de l'AML en période hémorragique (115).

➤ *La ponction biopsie rénale :*

Les indications de la biopsie rénale percutanée restent limitées aux patients à haut risque chirurgical. En pratique, seul l'examen histologique extemporané pratiqué lors de la chirurgie, réalisé en dernier recours si les données de l'imagerie ne sont pas contributives, permettra le plus souvent d'affirmer le diagnostic d'AML (112, 115).

6-2. Biologie :

Aucune manifestation biologique n'est spécifique au cours de l'évolution d'une localisation rénale de la STB (7).

7. Evaluation neuropsychologique :

Les tests psychomoteurs permettent de mettre en évidence des faiblesses de mémorisation, un retard de langage, une dyscalculie, des difficultés visuospatiales et une apraxie. Ils permettent aussi d'évaluer la présence de traits autistiques ou certains troubles du comportement classiques type : hyperactivité, agressivité et automutilations (2, 6).

VIII. PROFIL THERAPEUTIQUE :

1- Traitement des manifestations cutanées :

Les angiofibromes constituent souvent la principale gêne chez les patients et peuvent se compliquer de surinfection ou de saignement après traumatisme.

La cryochirurgie et la dermabrasion, l'électrocautérisation et le curetage ont été essayés avec des résultats variables. Plus récemment, les lasers vasculaires (colorant pulsé, argon) se sont révélés plus efficaces.

Le laser à l'argon est utilisé pour traiter les petites lésions avec un bon résultat cosmétique et des cicatrices minimales.

Le laser CO2 provoque un phénomène de vaporisation des tissus lié à un effet thermique et permet donc de détruire de façon non spécifique des tumeurs superficielles. Mais il peut provoquer des dégâts non négligeables au niveau de la peau périlésionnelle.

La forme "flashscanner" permet de limiter ce phénomène grâce à une meilleure maîtrise du faisceau.

Certains conseillent l'association de différents types de lasers.

Le traitement précoce des angiofibromes permet de limiter les risques de complications (14, 40, 116).

Concernant les fibromes périunguéaux, le traitement classique repose sur l'exérèse chirurgicale, mais ils ont tendance à récidiver. Le laser peut être une alternative intéressante (14, 40, 117).

Une seule patiente dans notre série présente des angiofibromes de la face, mais aucun traitement n'est préconisé pour le moment.

2- Traitement des manifestations neurologiques :

2-1. Médicamenteux:

Le traitement de l'épilepsie dans la maladie de Bourneville est souvent difficile avec une réponse limitée aux anticonvulsivants conventionnels (10, 41).

La prise d'une décision de traitement à long terme nécessite, de ce fait, des connaissances approfondies sur la situation du patient, la maladie épileptique, son évolution, l'efficacité et les effets secondaires du médicament.

Il est nécessaire d'évaluer d'une part les effets bénéfiques, d'autre part les possibles risques, le but thérapeutique étant non seulement le contrôle des convulsions mais également une qualité de vie optimale pour le malade (118).

✓ Crises partielles et généralisées :

Le médicament de choix pour le traitement des crises partielles et des crises partielles secondairement généralisées reste la Carbamazépine à la dose de 15-20 mg/kg/j en deux prises (118).

Gillberg, en 1991, avait expliqué les effets néfastes des anticonvulsivants sur les symptômes négatifs de l'autisme (retrait, inertie, manque de motivation). Mais il décrit l'amélioration de la symptomatologie autistique sous Carbamazépine, avec peu d'effets indésirables sur le comportement par rapport aux autres molécules (6).

Le Valproate de sodium est connu depuis plusieurs décennies comme un médicament à large spectre agissant aussi bien sur les crises partielles que généralisées. Il est considéré comme le médicament de premier choix. Le dosage habituel se situe entre 15-20 mg/kg/j, mais la dose peut être, si nécessaire, augmentée progressivement jusqu'à 50 mg/kg/j (118).

Le Phénobarbital est prescrit aussi bien dans les crises généralisées que partielles à la dose de 3 à 5 mg/kg/j (5).

La Lamotrigine (LTG) vient en deuxième lieu après la Carbamazépine et le Valproate. Cette substance est efficace aussi bien sur les crises généralisées idiopathiques que les crises

partielles. Son impact positif sur le comportement et son efficacité dans le syndrome de Lennox-Gastaut, ainsi que dans d'autres formes d'épilepsie réfractaire fait de lui un traitement de choix dans l'épilepsie liée à la STS (118, 119). Elle est en général très bien tolérée et n'a que très peu d'effets secondaires. En monothérapie, la dose initiale recommandée est de 0.3 mg/kg/J en deux prises. En cas de traitement combiné avec le Valproate, la dose initiale doit être de 0.15 mg/kg/j et sera augmentée toutes les deux semaines jusqu'à 1 mg/kg/j (118).

Franz (119), rapportait son expérience en matière de traitement de l'épilepsie chez 57 malades ayant une moyenne d'âge de 9 ans et atteints de STS par la LTG :

- Un arrêt des crises a été noté chez 24 malades soit 42%.
- Une réduction de la fréquence des crises de plus de 50% a été remarquée chez 21 malades soit 37%.
- 18 patients soit 32% ont eu une amélioration subjective du comportement et/ou de la vigilance au cours de la journée.
- 67% soit 38 malades n'ont pas rapporté de changement en matière de comportement.

Par ailleurs, la LTG a été étudiée chez 50 enfants épileptiques dont 13 étaient autistes. Il paraissait plus efficace sur les crises partielles et les absences avec amélioration des performances et des symptômes autistiques chez 8 autistes sur 13 (6).

Un des médicaments introduits récemment est le Topiramate (TPM). Il est admis aussi bien en tant que médication « add-on » qu'en monothérapie dès l'âge de 2 ans. Il est indiqué aussi bien pour le traitement des crises généralisées que des crises partielles. Son efficacité est comparable à celle des médicaments de premier choix. Le dosage initial est de 0.5-1 mg/kg/j en deux prises à augmenter progressivement de semaine en semaine jusqu'à 10 mg/kg/j en fonction du résultat clinique (118).

Glauser (120) a rapporté 6 études qui ont démontré l'efficacité du TPM comme add-on thérapie en cas d'épilepsie partielle réfractaire de l'adulte. Il a cité également des études récentes qui indiquaient à leur tour, que le TPM est efficace en monothérapie chez l'adulte et

comme traitement de soutien pour l'épilepsie partielle de l'enfant, les crises tonico-cloniques sans origine focale de l'enfant et l'adulte et les chutes du Lennox-Gastaut.

Une autre étude menée sur 14 enfants ayant une épilepsie réfractaire avec une STB, et traités pendant 6 mois par TPM comme add-on thérapie avait souligné une réduction des crises de plus de 50% dans 64% des cas. Une disparition des crises convulsives était notée chez 3 patients soit 21 % (41).

Le Lévétiracétam est le dernier arrivé sur le marché des drogues anti-épileptiques. Chez l'adulte, il agit aussi bien sur les crises généralisées que partielles, et a démontré une très bonne tolérance (118).

Il semble que le Lévétiracétam ait le même large spectre d'activité anti-épileptique que le TPM et la LTG. Le dosage recommandé se situe entre 20 à 50 mg/kg/j en deux prises (118). Il est nécessaire d'augmenter progressivement le dosage chez l'enfant, car des troubles neuropsychologiques ont été observés.

Le Vigabatrin (VGB) a montré son efficacité comme thérapie d'adjonction en cas d'épilepsie partielle (121).

Les effets indésirables des anti-épileptiques ont été étudiés de façon générale. Tous les auteurs déconseillent l'association de plusieurs médicaments. Cependant, ce principe peut être difficile à appliquer.

La Phénytoïne est la molécule entraînant le plus de diminution des performances mnésiques, motrices et de concentration. Le Phénobarbital n'entrave pas le développement mais diminue les capacités mnésiques (118).

Dans notre série, deux malades présentaient une épilepsie partielle. La patiente de notre 1^{ère} observation était mise sous Valproate de sodium à la dose de 20/mg/kg/j. Mais devant la persistance des crises, une augmentation progressive des doses jusqu'à 40 mg/kg/j était nécessaire. Au cours du suivi, l'enfant présentait des crises absences atypiques nécessitant l'introduction du LTG. La patiente de notre 2^{ème} observation était bien équilibrée sous Carbamazépine à la dose de 17 mg/kg/j. La malade de notre 4^{ème} cas présentait une épilepsie

généralisée. L'enfant était mise sous Valproate de sodium à la dose de 15 mg/kg/j.

✓ **Syndrome de West:**

Le VGB a prouvé son efficacité comme drogue anti-épileptique contre les spasmes infantiles (SI) chez environ 50% des patients. Son rendement est plus important en cas de SI dus à la STS avec une cessation complète des crises dans plus de 95% (122).

Nous rapportons certaines études faites dans les années 90 à propos de l'efficacité du VGB sur 77 patients atteints de STB (122, 123, 124, 125) :

Tableau V: Efficacité du Vigabatrin au cours de la sclérose tubéreuse de Bourneville chez l'enfant :

Auteurs	Type d'étude	Dose du VGB en mg/kg/j	Pourcentage des répondeurs*
Chiron et al (1991)	single blind	50-200	87.5 %
Chiron et al (1990)	open add-on	50-200	85 %
Appleton (1995)	retrospective	80-120	100 %
Vles et al (1993)	open	50-100	100 %
Schmitt et al (1994)	open	>150	100 %
Vigevano et al (1995)	open randomized	100-150	100 %
Aicardi et al (1996)	retrospective	20-400 (moy 99)	96 %
Chiron et al (1997)	open randomized	150	100 %

*un répondeur est défini comme un patient qui ne présente plus de spasmes.

Hancock et Osborne ont revu toutes les études publiées en anglais sur l'utilité du VGB dans le traitement des SI et ont rapporté l'efficacité de ce dernier chez les enfants atteints de spasmes dans le cadre de STB.

- Un total de 15 études ont été retrouvées, sur 390 patients traités, avec un arrêt complet des crises chez 242 soit 62%.

- 77 malades étaient atteints de STS dont 95 % ne présentaient plus de crises.

- L'effet du VGB était observé au bout d'une semaine dans la majorité des cas, une réponse plus rapide que celle observée avec les stéroïdes, les benzodiazépines ou le valproate,

qui ne peut se manifester qu'au bout de plusieurs semaines.

L'amélioration du pronostic cognitif et comportemental était également observée après traitement par VGB, et peut être due au contrôle des spasmes (122).

L'ACTH et les autres stéroïdes ne semblent plus être les médicaments de premier choix dans les SI et spécialement s'ils sont précédés par d'autres types de crises (35).

Pour comparer les deux molécules, Chiron et al ont utilisé le VGB et les stéroïdes oraux en monothérapie chez des patients nouvellement diagnostiqués atteints de STB et de SI (125).

- Tous les enfants sous VGB (11/11) ont eu une rémission complète contre 5/11 des enfants sous hydrocortisone.
- Les 7 malades non répondeurs (6 pour inefficacité et 1 pour effets indésirables) ont pris le VGB qui a totalement contrôlé les spasmes.
- La durée moyenne de disparition des SI était de 3.5 jours pour le VGB contre 13 jours pour l'hydrocortisone.

L'ensemble de ces études justifie que le VGB doit être considéré comme le traitement de premier choix des SI au cours de la STS (125, 126).

Néanmoins, cette molécule n'est pas sans effets secondaires. 87 effets indésirables ont été rapportés dont le plus sérieux est l'altération du champ visuel sous forme de rétrécissements concentriques, remarqués dans plus de 40 à 50% des cas (118, 122, 127). Le caractère réversible de cet effet secondaire était rapporté dans la littérature (122, 128).

Actuellement, la durée et les doses minimales du VGB responsables de cet effet indésirable, ne sont pas encore connues (122).

Deux enfants de notre série présentaient des SI. La patiente de la 3^{ème} observation était mise sous Valproate de sodium à la dose de 20 mg/kg/j. le VGB était introduit (50 mg/kg/j) devant le caractère résistant des crises épileptiques. Le patient de la 5^{ème} observation avait reçu le VGB à la dose de 50 mg/kg/j. Au cours de l'évolution, l'enfant convulsait toujours nécessitant l'augmentation progressive du VGB à la dose de 90 mg/kg/j, puis l'association du Valproate de sodium à la dose de 15 mg/kg/j.

2-2. Traitement non médicamenteux :

La STB est souvent associée à une épilepsie résistante au traitement médical, due aux lésions cérébrales (144). Les chances de voir disparaître les crises ne se sont pas beaucoup améliorées depuis l'introduction des nouveaux anticomitiaux (118).

Les patients atteints de STS avec une épilepsie pharmacorésistante (absence de contrôle des crises avec au moins deux médicaments de premier choix en monothérapie puis en polythérapie durant deux ans), disposent des options suivantes : la chirurgie, le régime cétogène et la stimulation du nerf vague (118, 129).

➤ ***Le traitement chirurgical :***

Avant 1970, le traitement neurochirurgical des patients atteints de STB était restreint aux NSE symptomatiques ou augmentant de taille, les ACG, ainsi que l'hydrocéphalie obstructive. Cette attitude était, en partie, due au fait que des patients porteurs de lésions corticales multifocales ne pouvaient pas profiter d'une résection locale (130).

Le traitement chirurgical a démontré son efficacité et sa capacité à réduire ou contrôler totalement l'épilepsie pharmacorésistante, avec de meilleurs résultats si un tuber épileptogène unique est identifié (35, 130, 131, 132).

Le développement des techniques d'électroencéphalographie, neuroimagerie fonctionnelle (IRM, SPECT/PET), et cartographie corticale invasive, a permis d'élargir le spectre des malades atteints de STS pouvant être candidats à la chirurgie (130, 131).

➤ ***Le régime cétogène :***

Le régime cétogène est considéré comme une option alternative du traitement de l'épilepsie résistante aux anticonvulsivants pour les malades atteints de STB. Mais, il nécessite beaucoup plus d'études sur de larges cohortes pour confirmer son efficacité (133).

➤ ***La stimulation du nerf vague:***

La stimulation du nerf vague (SNV) part du principe que les impulsions émises par le pacemaker avec les électrodes implantées sur le nerf vague préviennent chez certains patients la survenue et la propagation de crises épileptiques (118).

Pour évaluer le rôle de la SNV comme traitement de l'épilepsie réfractaire, Parain (129) a analysé les dossiers de 10 patients atteints de STS. Ce dernier rapportait que la SNV avait duré en moyenne 22 mois, avec un âge d'implantation de 13 ans en moyenne. Cette méthode avait réussi à réduire la fréquence des crises d'au moins 50 % chez 9 malades dont 5 ont eu une réduction de plus de 90 %. Aucune complication majeure n'était observée au cours de cette étude.

3- Traitement des manifestations rénales :

Le traitement de l'atteinte rénale au cours de la STB dépend de l'existence ou non de complications surtout hémorragiques et de la forme de STB (7).

3-1. En cas d'urgence :

Que ce soit une hématurie ou un accident hémorragique intra ou périrénal grave, un traitement en milieu d'unités de soins intensifs est effectué. Un bilan rapide à visée diagnostique et thérapeutique est demandé, incluant au minimum une urographie intraveineuse et si possible une artériographie. Seul un état de choc grave nécessitant une intervention immédiate devrait faire différer cette conduite. Une néphrectomie totale est réalisée dans la majorité des cas (7, 115, 134).

3-2. En dehors de l'urgence :

a- Traitement des angiomyolipomes :

Les principaux buts du traitement sont l'apaisement des symptômes et la préservation de la fonction rénale. On peut préconiser une abstention thérapeutique avec surveillance, une embolisation artérielle sélective ou une néphrectomie partielle ou totale (7, 64).

➤ ***Abstention thérapeutique:***

Pour la majorité des auteurs, l'abstention thérapeutique avec une surveillance clinique et radiologique (échographie et TDM) est indiquée pour les tumeurs asymptomatiques (7, 64, 135).

➤ ***Embolisation artérielle:***

L'embolisation thérapeutique des AMLs hémorragiques est une alternative au traitement chirurgical (65). Elle est préconisée par plusieurs auteurs en première intention en cas de rupture d'AML, en dehors d'une suspicion d'un cancer rénal associé ou d'hémorragie incontrôlable (34, 134, 135, 136, 137, 138).

➤ ***Néphrectomie partielle ou tumorectomie :***

Certains auteurs, dans la crainte de laisser évoluer une tumeur maligne, préconisent de pratiquer une lombotomie exploratrice avec un examen extemporané, qui permet le plus souvent un geste chirurgical conservateur en respectant les marges de sécurité recommandées lors d'une néphrectomie partielle (115).

➤ ***Néphrectomie totale :***

Une néphrectomie totale doit être réservée aux AMLs compliqués de syndrome tumoral ou hémorragique. (134).

b. Traitement des kystes :

Le traitement chirurgical reste réservé aux kystes compliqués : hémorragiques, surinfectés et compressifs (7).

c. Traitement de l'insuffisance rénale chronique:

L'IRC terminale au cours de la STB nécessite le recours à l'épuration extra-rénale dans l'attente d'une transplantation rénale (68, 134, 139).

4- Traitement des manifestations cardiaques :

La majorité des rhabdomyomes régressent spontanément, ce qui est un plaidoyer pour une abstention ou un simple traitement médical des troubles du rythme. Seuls les rhabdomyomes responsables de troubles hémodynamiques ou d'arythmie résistante au traitement médical devront bénéficier de la chirurgie qui reste difficile n'enlevant que le segment intracavitaire de la tumeur (2, 7, 140).

Les deux malades de notre série ayant une atteinte cardiaque étaient asymptomatiques. Ainsi, l'attitude préconisée était l'abstention thérapeutique avec surveillance.

5- Traitement des manifestations ophtalmologiques :

Les phacomes rétiniens sont classiquement peu évolutifs et n'ont pas de traitement spécifique. Par contre, une fois compliqués, le laser à Xénon ou à Argon ou même la cryothérapie peuvent être envisagés (2, 141, 142, 143).

Le nodule irien découvert dans le cas n°1 de notre série était asymptomatique. L'attitude envisagée était une surveillance par examen ophtalmologique périodique.

IX. PROFIL EVOLUTIF ET PRONOSTIC :

L'évolution de la maladie suit des modalités particulières. Les symptômes de la STB font leur apparition selon une chronologie régulière.

En période néonatale, le problème cardiaque est au premier plan avec la survenue de troubles du rythme ou la découverte systématique de rhabdomyomes. Ces tumeurs régressent souvent spontanément en période néonatale ou à l'âge nourrisson (2, 11).

Chez l'enfant, l'épilepsie et le retard mental sont un mode classique de révélation de la maladie (2).

Les tâches dépigmentées peuvent également être les premières manifestations. Si elles ne sont pas spontanément visibles, il convient de les rechercher par examen à la lampe de Wood.

Les angiofibromes de la face se multiplient à la puberté (2, 40).

A l'âge adulte, apparaissent les AMLs hépatiques et rénaux ainsi que l'atteinte pulmonaire (2). L'apparition des complications cérébrales ou viscérales sous forme de tumeurs, après des années d'évolution, souligne encore l'évolutivité du processus embryogénique pathologique (2, 7).

Le pronostic dépend de la localisation de la STB :

- l'atteinte cérébrale est responsable de décès précoces dans 30 à 40 % des cas avant 5 ans, et dans 50 à 75 % des cas avant 20 ans (7).

Les crises épileptiques dans la STB ont, en général, une évolution défavorable avec possibilité d'encéphalopathies convulsivantes difficiles à équilibrer, et décès au décours d'un état de mal épileptique. Mais des rémissions, avec les traitements anti-comitiaux et les possibilités de la neurochirurgie, sont actuellement possibles (5).

L'évolution neuropsychique est aussi dominée par le risque de détérioration neurologique et les troubles de comportement sévères, avec aggravation du déficit intellectuel souvent tardive, pouvant aller jusqu'à l'agressivité nécessitant le placement en institution. Mais dans les formes frustes avec déficit modéré et absence de crises, l'espérance de vie peut rejoindre la moyenne générale (5).

- Par contre l'atteinte rénale est pourvoyeuse de complications et de décès à un âge moyen entre 30 et 45 ans. Les accidents hémorragiques sont responsables de décès dans 8% des cas. Et dans 13 % des cas, l'évolution peut se faire vers l'IRC qui ne s'exprime que tardivement chez des patients ayant survécu aux autres localisations (7).

Cette sévérité de pronostic ne s'applique pas aux autres formes isolées en particulier cutanées, ophtalmologiques ou osseuses (5, 7).

Le suivi clinique a pour but de dépister les lésions pour lesquelles un traitement peut être proposé. Il est conseillé de réaliser :

- Une imagerie cérébrale (scanner ou IRM) tous les 1 à 3 ans. La fréquence doit être adaptée en fonction des symptômes cliniques. Pour certains, une IRM cérébrale systématique à 2 ans permettrait de mettre en évidence des lésions absentes à la naissance.

- Une échographie abdominale et rénale tous les 1 à 3 ans.
- Une radiographie pulmonaire chez les filles à l'adolescence, et une TDM thoracique dans les cas symptomatiques (40).

X. CONSEIL GENETIQUE ET ENQUETE FAMILIALE :

La STB est une maladie héréditaire transmise selon un mode autosomique dominant, de pénétrance très élevée mais incomplète, et d'expressivité variable. Le taux de néomutations est très important atteignant les deux tiers des cas (6, 8).

Pour la STB, la consultation génétique se justifie avant la grossesse pour évaluer le risque d'avoir un enfant malade dans l'une des deux situations suivantes : dans le cas d'antécédent personnel (ou familial) chez l'un des deux parents ou dans le cas d'un premier enfant atteint. On distingue ainsi : (2, 10, 40)

- La forme familiale connue où le risque de transmission est de un sur deux. Dans ce cas, un diagnostic prénatal est possible par biologie moléculaire lorsque la mutation est préalablement identifiée.

- La forme sporadique où la difficulté consiste à poser le diagnostic de STB chez un des parents atteint d'une forme très discrète. Cela pose le problème de la non-pénétrance dans la STB. Dans la forme sporadique vraie, le risque de récurrence est de 2%.

Ce risque de récurrence peut être dû à une mosaïque des gonades parentales pour le gène mutant plutôt qu'à une pénétrance incomplète de la maladie (7).

Chez les parents qui ont un enfant atteint de STS et qui ne manifestent aucun signe de la maladie, un bilan complet s'impose pour les deux parents.

Le bilan repose sur un examen clinique complet, un examen dermatologique, un fond d'œil, une TDM ou une IRM cérébrale, échographie rénale et cardiaque. La notion d'épilepsie, tumeurs rénales ou cardiaques sera de même recherchée dans la famille (7, 10).

Les enquêtes familiales impliquent un conseil génétique, certes difficile, mais

actuellement mieux précisé. Il permettra, non pas de diminuer la fréquence de l'affection, mais surtout d'éviter à des parents d'avoir plusieurs enfants atteints (5).

Dans la STB, les méthodes de diagnostic anténatal ont des limites puisque la présence d'un des gènes, de tubers, ou de rhabdomyomes ne permet pas d'établir le pronostic de la maladie (10).

La confirmation par biologie moléculaire d'un diagnostic clinique de STB sera difficile en raison :

- De l'hétérogénéité génétique : deux gènes pour une même maladie.
- De la diversité des mutations et la quasi-absence de mutations récurrentes.
- De l'absence de « points chauds »: la recherche de mutation n'est pas orientée.
- En dehors de la délétion PKD1 et TSC2, la découverte d'une mutation de TSC1 ou TSC2 en anténatal ou chez un nourrisson ne permettra pas de se prononcer sur la gravité de l'handicap, et notamment sur la présence de comitialité ou d'un retard mental (2).

CONCLUSION

La STB est une dysembryoplasie généralisée, héréditaire, à transmission autosomique dominante, à pénétrance incomplète et à expressivité variable. Sa prévalence est estimée à 1/10.000 naissances vivantes en moyenne.

Elle est caractérisée par une atteinte multisystémique. Les atteintes cérébrale et rénale ont un aspect clinique particulièrement grave, car elles sont pourvoyeuses de lourdes séquelles et peuvent engager le pronostic vital.

L'évolution de cette maladie semble difficile à prédire. Elle apparaît le plus souvent comme une pathologie handicapante, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire.

Il est important de rappeler, au terme de ce travail, l'importance de demander un bilan d'imagerie complet, y compris cérébrale, cardiaque, rénale et ophtalmologique chez tout enfant atteint de STB.

L'accélération des découvertes sur la STB a conduit à proposer de nouveaux critères diagnostiques et une stratégie de surveillance des patients, de manière à identifier précocement les atteintes viscérales et à proposer un traitement plus efficace.

Les enquêtes familiales peuvent déceler les formes frustes ou latentes de la maladie.

Les avancées dans le domaine de la génétique donnent la possibilité d'un diagnostic prénatal et du conseil génétique malgré la diversité des mutations.

RESUMES

Résumé

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une dysembryoplasie généralisée, héréditaire, à transmission autosomique dominante, à pénétrance incomplète et expressivité variable, qui fait partie du groupe des phacomatoses.

Ce travail rétrospectif, avec revue de la littérature, commente cinq observations de STB colligées au service de Pédiatrie « A » à l'hôpital d'enfants du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI, sur une période s'étalant de juin 2003 à juillet 2007.

Durant la même période, 15 cas de phacomatoses ont été vus au service, dont nos 5 cas de STB. L'âge lors de l'inclusion des patients variait de 9 mois à 3 ans avec une médiane de 23 mois. Tous les patients présentaient une atteinte neurologique, sous forme d'épilepsie partielle dans deux cas, des spasmes infantiles chez deux malades et une épilepsie généralisée dans un seul cas. Le diagnostic était renforcé par l'imagerie cérébrale.

L'atteinte cutanée, deuxième manifestation fréquente de la STB, était constante chez nos malades, comprenant des tâches achromiques multiples (5 cas), des angiofibromes de la face avec plaque "peau de chagrin" (1 cas).

Les examens complémentaires ont montré d'autres localisations viscérales, notamment une atteinte cardiaque dans deux cas, et une atteinte ophtalmologique chez un seul enfant.

L'évolution clinique de cette maladie est variable : certains patients sont peu symptomatiques, alors que d'autres souffrent d'un polyhandicap : épilepsie pharmacorésistante, retard mental, et troubles psychiatriques.

La pathogénie de la STB n'est pas encore complètement élucidée.

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 dominante à pénétrance variable pose des problèmes. Ceci explique l'intérêt des enquêtes familiales autour des patients atteints de la maladie.

Summary

Tuberous sclerosis complex (TSC) is a congenital disease with variable expression in multiple organs, transmitted by autosomic dominant inheritance. It belongs to the group of neurocutaneous syndromes (phakomatoses).

This work which resumes the review of literature, comments retrospectively 5 observations of TSC gathered in the department of pediatrics A of UHC Mohammed IV from June 2003 to July 2007.

15 cases of phakomatoses were seen in the department including our 5 patients. We reported four females and one male mean aged of 23 months (range 9 months-3 years).

Neurological symptoms were found in all cases. 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 was very important to establish the diagnosis. Medical management of epilepsy was difficult. 4 children were drug resistant, so we had to increase doses or introduce a second treatment.

Cutaneous manifestations characteristics of the tuberous sclerosis were seen in all cases including hypopigmented macules (5), facial angiofibroma (1) and shagreen patch (1).

Despite their insufficiency, the complementary examinations found other localizations: cardiac (2 cases) and ocular (1 case).

The clinical evolution is variable: some patients are not very symptomatic, whereas others suffer from a polyhandicap: drug resistant epilepsy, mental retardation and psychiatric disorders.

Pathogenesis is not yet completely elucidated. The treatment of this disease is only symptomatic. We must try to prevent it by genetic advice even if the dominant autosomic transmission rise some problems. This explains the interest of familial inquiries about patients affected by this disease.

ملخص

التصلب الدرني لبورنفيل هو مرض راجع إلى خلل في التكوين الجنيني. ا الداء

الوراثي

.

5

2003

.2007

5

15

23

3

9

.

.

(5)

. () () :

:

:

.

.

.

.

BIBLIOGRAPHIE

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

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

3. **Jansen FE, Van Nieuwenhuizen O**
Tuberous sclerosis complex and its founders
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat 2004, 75: 770

4. **Gomez MR**
History of the tuberous sclerosis complex
Brain and Dev 1995, 17 (suppl): 55-57

5. **Moumaris M**
La sclérose tubéreuse de Bourneville à localisation cérébrale
These Med Casa 1995, n°156

6. **Julien A, Bouley JC**
Maladie de Bourneville, épilepsie et troubles envahissants du développement
Neuropsychiatr. Enfance. Adolesc 2001, 49: 124-130

7. Houari A

L'atteinte rénale au cours de la sclérose tubéreuse de Bourneville

Thèse Med Casa 2001, n°56

8. Timotin L, Sarrot-Reynaud F

Sclérose tubéreuse de Bourneville sans altération intellectuelle, diagnostiquée à l'âge adulte

Rev. Med. Interne 2005, 26:511-513

9. Caron S, Soto-Ares G, Vinchon M

Neuro-imagerie des phacomatoses

Feuillets de Radiologie 2004, 44 (4): 241-263

10. Jullien 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

11. Chateil JF, Brun M, Le Manh C

Phacomatoses chez l'enfant

EMC Pédiatrie, 4-092-B-10, 2000, 22 p

12. Narayanan V

Tuberous sclerosis complex: Genetics to pathogenesis

Pediatr Neurol 2003, 29(5): 404-409

13. Chia-Cheng Hung, Yi-Ning Su

Molecular and clinical analyses of 84 patients with tuberous sclerosis complex

BMC. Med. Genet 2006, 7: 72

14. Yates JRW

Tuberous sclerosis

Eur. J. Hum. Genet 2006, 14: 1065-1073

15. Kevin C

The neurobiology of tuberous sclerosis complex

Semin. Pediatr. Neurol 2006, 13: 37-42

16. Binitha MP, Thomas D, Asha LK

Tuberous sclerosis complex associated with dyschromatosis universalis hereditaria

Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol 2006, 72(4): 300-302

17. Jentarra G, Snyder S, Narayanan V

Genetic aspects of neurocutaneous disorders

Semin. Pediatr. Neurol 2006, 13: 43-47

18. Korf BR

The phakomatoses

Clinics in Dermatology 2005, 23: 78-84

- 19. Yamamoto Y, Kathryn A, Baldwin CM**
Multicomportemental distribution of the tuberous sclerosis gene products, hamartin and tuberin
Arch. Biochem. Biophys 2002, 404: 210-217
- 20. Misuguchi M, Takashima S**
Neuropathology of tuberous sclerosis
Brain and Dev 2001, 23: 508-515
- 21. Hodges AK, Shaowei LI, Maynard J**
Pathological mutations in TSC1 and TSC2 disrupt the interaction between hamartin and tuberin
Hum. Mol. Genet 2001, 10(25): 2899-2905
- 22. Niida Y, Stemmer-Rachaminov AO**
Survey of somatic mutations in tuberous sclerosis complex, hamartomas suggests Different genetic mechanisms for pathogenesis of TSC lesions
Am. J. Hum. Genet 2001, 69: 493-503
- 23. Weiner DM, Ewalt DH, Roach ES**
The tuberous sclerosis complex: A comprehensive review
J. Am. Coll. Surg 1998, 187(5): 548-561
- 24. Van Slegtenhorst M**
Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34
Science 1997, 277: 805-808

25. Sampson JR, Maheshwar MM

Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene
Am. J. Hum. Genet 1997, 61: 843-851

26. Green AJ, Johnson PH, Yates JRW

The tuberous sclerosis gene on chromosome 9q34 acts as growth suppressor
Hum. Mol. Genet 1994, 3(10): 1833-1834

27. Carbonara C, Longa L, Grosso E

9q34 loss of heterozygosity in a tuberous sclerosis astrocytoma suggests a growth suppressor-like activity also for the TSC1 gene
Hum. Mol. Genet 1994, 3(10): 1829-1832

28. Jozwiak S, Kotulska K

Clinical and genotype studies of cardiac tumors in 154 patients with tuberous sclerosis complex
Pediatrics 2006, 118: e1146-e1151

29. Pulsifer MB

Psychological profile of adults with tuberous sclerosis complex
Epilepsy Behav 2007, 10(3): 402-406

30. Yasui S

The TSC1 gene product hamartin interacts with NADE
Mol. Cell. Neurosci 2007, 35(1): 100-108

31. Floricel F

Antisense suppression of TSC1 gene product, hamartin, enhances neurite outgrowth in GNF-treated PC12 cells

Brain and Dev 2007, 29(8): 502-509

32. Adamsbaum C, Merzoug V, Kalifa G

Imagerie cérébrale de la sclérose tubéreuse de Bourneville chez l'enfant

J. Neuroradiol 2005, 32: 204-209

33. Benatiya AI et Al

La sclérose tubéreuse de Bourneville: à propos d'un cas

J. Fr. Ophtalmol 2005, 28 : 1121-1125

34. Fatihi M et Al

Renal manifestations of tuberous sclerosis complex

Ann. Med. Interne 2003, 154(4): 225-258

35. Curatolo P, Seri S, Verdecchia M

Infantile spasms in tuberous sclerosis complex

Brain and Dev 2001, 173: 502-507

36. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN

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 2001, 68: 64-80

37. Jones AC, Shyamsundar M

Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2 and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis

Am. J. Hum. Genet 1999, 64: 1305–1315

38. Leung AKC

Tuberous sclerosis complex: a review

J. Pediatr. Health. Care 2007, 21: 108–114

39. Rosser T, Panigraphy A, McClintock W

The diverse clinical manifestations of tuberous sclerosis complex: a review

Semin. Pediatr. Neurol 2006, 13: 27–36

40. Ballenger F, Quéreux G, Stalder JF

Sclérose tubéreuse de Bourneville: tuberous sclerosis

EMC Dermatologie Cosmetology 2005, 2 : 92–102

41. Curatolo P, Verdecchia M

Tuberous sclerosis complex: a review of neurological aspects

Eur. J. Pediatr. Neurol 2002, 6: 15–23

42. Nir A, Tajik AJ, Freeman WK

Tuberous sclerosis and cardiac rhabdomyoma

Am. J. Card 1995, 76: 419–421

- 43. Choi JE, Chae JH, Hwang YS**
Mutational analysis of TSC1 and TSC2 in Korean patients with tuberous sclerosis
Brain and Dev 2006, 28: 440-446
- 44. Steven P, Sparagana, Roach ES**
Tuberous sclerosis complex
Curr. Opin. Neurol 2000, 13: 115-119
- 45. Hyman MH, Whittemore VH**
National institutes of health consensus conference: tuberous sclerosis complex
Arch. Neurol 2000, 57: 662-665
- 46. Barron RP, Kainulainen VT**
Tuberous sclerosis: clinicopathologic features and review of the literature
J. Cran. Maxillof. Surg 2002, 30: 361-366
- 47. Jozwiak S, Schwartz RA**
Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance
Inter. J. Dermatol 1998, 37: 911-917
- 48. Vanderhooft SL, Francis JS**
Prevalence of hypopigmented macules in a healthy population
J. Pediatr 1996, 129(3): 355-361

49. Tennstedt D

Le généraliste face aux neurocristopathies communes

Louvain. Med 1999, 118: S37-S39

50. Jimbow K

Tuberous sclerosis and guttate leukodermas

Semin. Cutan. Med. Surgery 1997, 16(1): 30-35

51. Muret GA, Pujol RM, De Moragas JM

Angiofibromes multiples et unilatéraux de la face: forme fruste de la sclérose tubéreuse de Bourneville

Ann. Dermatol. Venereol 1998, 125(5): 325

52. Hoff M, Van Grunsven MF

Enamel defects associated with tuberous sclerosis

Oral. Surg 1975, 40(2): 261-268

53. Coppola G, Germinara C, Curatolo P

Tuberous sclerosis complex and hydrosyringomyelia: report of two cases

Eur. J. Pediatr. Neurol 2006, 10: 37-40

54. Husain AM, Foley CM

West syndrome in tuberous sclerosis complex

Pediat. Neurol 2000, 23: 233-235

55. Goh S, Kwiatkowski DJ

Infantile spasms and intellectual outcomes in children with tuberous sclerosis complex

Neurology 2005, 65: 235-238

56. Jozwiak S, Goodman M

Poor mental development in patients with tuberous sclerosis

Arch. Neurol 1998, 55: 379-384

57. O'Callaghan FJK, Joinson C, Bolton P

The relation of infantile spasms, tubers, and intelligence in tuberous sclerosis complex

Arch. Dis. Child 2004, 89: 530-533

58. Zaroff CM

Mental retardation and relation to seizure and tuber burden in tuberous sclerosis complex

Seizure 2006, 15: 558-562

59. Curatolo P, Porfirio MC

Autism in tuberous sclerosis

Eur. J. Pediat. Neurol 2004, 8: 327-332

60. Bruni O, Curatolo P

Sleep disorders in tuberous sclerosis complex: a polysomnographic study

Brain and Dev 1995, 17: 52-56

- 61. Hergüner MO, Karabay-Bayazit A**
Symptomatic kidney involvement in a child with tuberous sclerosis
Turk. J. Pediat 2004, 46: 76-78
- 62. Rakowski SK, Winterkom EB**
Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: incidence, prognosis, and predictive factors
Kidney inter 2006, 70: 1777-1782
- 63. Casper KA, Donnelly LF**
Tuberous sclerosis complex: renal imaging findings
Radiology 2002, 225(2): 451-456
- 64. Chan SY, Chan WKY**
Huge renal angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex
Nephrology 2005, 10: 382-386
- 65. Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP**
Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex
J. Urol 1998, 160: 141-145
- 66. Neumann H, Schwarzkopt G**
Renal angiomyolipomas, cysts, and cancer in tuberous sclerosis complex
Semin. Pediat. Neurol 1998, 5(4): 269-275

67. Bissada NK, White HJ

Tuberous sclerosis complex and renal angiomyolipoma

Urology 1975, 6(1): 105-112

68. Hancock E, Osborne JP

End-stage renal failure in adults with the tuberous sclerosis complex

Nephrol. Dial. Transplant 1999, 14: 988-991

69. Azmy AF, Stephenson J

Angiomyolipoma causing life-threatening hematuria in a child with tuberous sclerosis

J. Pediat. Surg 1989, 24(12) : 1308-1309

70. Glazier DB, Fleisher MH

Cystic renal disease and tuberous sclerosis in infants

Urology 1996, 48: 613-615

71. Robertson FM, Cendron M

Renal cell carcinoma in association with tuberous sclerosis in children

J. Pediat. Surg 1996, 31(5): 729-730

72. Weinblatt ME, Khan E, Kochen J

Renal cell carcinoma in patients with tuberous sclerosis

Pediatrics 1987, 80: 898-903

73. Kiliçaslan I

Intraglomerular microlesions in renal angiomyolipoma

Hum. Pathol 2000, 31(10): 1325-1328

74. Bader RS

Fetal rhabdomyoma: prenatal diagnosis, clinical outcome, and incidence of associated tuberous sclerosis complex

J. Pediat 2003, 143: 620-624

75. Nadas AS, Ellison RC

Cardiac tumors in infancy

Am. J. Card 1968, 21: 363-366

76. Bass JL, Breningstall GN

Echocardiographic incidence of cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis

Am. J. Card 1985, 55: 1379-1382

77. Probst A, Ohnacker H

Sclérose tubéreuse de Bourneville chez un prématuré

Acta. Neuropath 1977, 40: 157-161

78. Fenoglio JJ, Mcallister HA

Cardiac rhabdomyoma: a clinicopathologic and electron microscopic study

Am. J. Card 1976, 38: 241-251

79. O'Callaghan FJK, Clarke AC

Tuberous sclerosis complex and Wolff–Parkinson–White syndrome

Arch. Dis. Child 1998, 78: 159–162

80. Holley DG, Martin GR

Diagnosis and management of fetal cardiac tumors: a multicenter experience and review of published reports

J. Am. Coll. Card 1995, 26(2): 516–520

81. Case CL, Gilette PL

Cardiac rhabdomyoma causing supraventricular and lethal ventricular arrhythmias in an infant

Am. Heart. J 1991, 122(5)

82. Kauffmann E, Randrianaivo H

IRM cérébrale post-mortem: une substitution à l'examen anatomo-pathologique dans la sclérose tubéreuse de Bourneville du fœtus ?

J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod 2004, 33: 245–247

83. Erhard C, Erhard L, Chevalier JM

Anévrysme de la sclérose tubéreuse de Bourneville

Rev. Méd. Interne 2002, 23 Suppl 1: 113s

84. Jost CJ, Edwards WD

Aortic aneurysms in children and young adults with tuberous sclerosis: report of two cases and review of the literature

J. Vasc. Surg 2001, 33: 639–642

85. Pou Serradell A

Phacomatoses

EMC Neurologie, 17163 B10 1991, 14p

86. Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP

Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study

Br. J. Ophthalmol 2001, 85:420-423

87. Milot J, Michaud J

Persistent hyperplastic primary vitreous with retinal tumor in tuberous sclerosis

Ophthalmology 1999, 106: 630-634

88. Karakas HM, Firat AK

Unilateral reverse bobbing caused by tuberous sclerosis

Dev. Med. Child. Neurol 2006; 48: 851-854

89. Eagles RC, Shields JA

Hamartomas of the iris and ciliary epithelium in tuberous sclerosis complex

Arch. Ophthalmol 2000, 118: 711-715

90. Miyake M, Tateiski U

Pulmonary lymphangiomyomatosis in a male patient with tuberous sclerosis complex

Radiation Med 2005, 23(7): 525-527

91. Castro M, Shepherd CW, Gomez MR

Pulmonary tuberous sclerosis

Chest 1995, 107: 189-195

92. Cheung H, Ambrose RE

Liver hamartomas in tuberous sclerosis

Clin. Radiology 1993, 47: 421-423

93. Yagci C, Sahin-Akyar G

Multiple organ involvement in tuberous sclerosis

Eur. J. Radiol 1997, 25: 52-54

94. Marty C, Khouri N, Kaci M

Manifestations ostéoarticulaires des phacomatoses et problèmes orthopédiques de la maladie de Recklinghausen

EMC Appareil locomoteur, 14-023-T-10, 1998, 9p

95. Ilgren EB, Wesmoreland D

Tuberous sclerosis: unusual associations in 4 cases

J. Clin. Pathol 1984, 37: 272-278

96. Adhvaryu K, Shanbag P, Vaidya M

Tuberous sclerosis with hypothyroidism and precocious puberty

Indian. J. Pediat 2004, 71(3); 273-275

97. Mortensen LS, Rungby J

Tuberous sclerosis and parathyroid adenoma

J. Clin. Pathol 1991, 44: 961-962

98. Francalanci P, Diomedi-Camassei F

Malignant pancreatic endocrine tumor in a child with tuberous sclerosis

Am. J. Surg. Pathol 2003, 27(10)

99. El kettani N et All

Neuro-imagerie de la sclérose tubéreuse de Bourneville

J. Radiol 2006, 87(2): 109-113

100. Nuri Sener R

Cerebellar involvement in tuberous sclerosis

Comput. Med. Imag. Graphics 1998, 22: 63-65

101. Raju GP, Urion DK, Sahin M

Neonatal subependymal giant cell astrocytoma : new case and review of the literature

Pediat. Neurol 2007, 36(2): 128-131

102. Sharma MS, Ralte AM

Subependymal giant cell astrocytoma - a clinicopathological study of 23 cases with special emphasis on histogenesis

Pathol. Oncol. Res 2004, 10(4)

103. Debiec-Rychter M

Cytogenetic changes in two cases of subependymal giant-cell astrocytoma

Canc. Genet. Cytogenet 1999, 109: 29-33

104. Pascual-Castroviejo I

Tuberous sclerosis associated with histological confirmed ocular and cerebral tumors

Pediat. Neurol 1995, 13: 172-174

105. Bonnin JM

Subependymal giant cell astrocytoma

Acta. Neuropathol 1984, 62: 185-193

106. Christophe C

MRI spectrum of cortical malformations in tuberous sclerosis complex

Brain and Dev 2000, 22: 487-493

107. Peresson M

Magnetic source imaging and reactivity to rhythmical stimulation in tuberous sclerosis

Brain and Dev 1998, 20: 512-518

108. Libbey J

Apport de l'imagerie fonctionnelle cérébrale dans la prise en charge des epilepsies
lésionnelles de l'enfant

Méd. Thérap/ Pédiat 2001, 4(hors série1) : 16-22

109. Wu JY, Sutherling WW

Magnetic source imaging localizes epileptogenic zone in children with tuberous sclerosis complex

Neurology 2006, 66: 1270-1272

110. Bonneau D, Nassimi A

Hamartomes cardiaques de la sclérose tubéreuse de Bourneville: diagnostic échographique périnatal et évolution spontanée

Arch. Pédiatrie 2003, 10: 126-129

111. Meysman M

A patient with seizures, haemoptysis and dyspnoea

Eur. Respir. J 1995, 8: 1433-1434

112. Lemaître L, Claudon M

Imaging of angiomyolipoma

Semin. Ultras. CT. MRI 1997, 18(2) : 100-114

113. André V, Le Dreff P

Angiomyolipome rénal bilatéral révélateur d'une sclérose tubéreuse de Bourneville

J. Radiol 1998, 79: 569-571

114. Leclerc JC, Marchal F

L'angiomyolipome rénal épithéloïde: tumeur bénigne ou maligne ?

J. Radiol 2003, 84: 851-854

115. Pfister C, Thoumas D

Stratégie diagnostique et thérapeutique des angiomyolipomes

Prog. Urol 2002, 12: 108-113

116. Song MG et All

Resurfacing of facial angiofibromas in tuberous sclerosis patients using CO2 laser with flashscanner

Dermatol. Surg 1999, 25: 970-973

117. Berlin AL, Billick RC

Use of CO2 laser in the treatment of periungueal fibromas associated with tuberous sclerosis

Dermatol. Surg 2002, 28: 434-436

118. Shmitt-Merchelk T

Traitement anticomitial de l'enfant

Paediatrica 2003, 14(2): S. 29-34

119. Franz DN

Lamotrigine therapy of epilepsy in tuberous sclerosis

Epilepsia 2001, 42 (7): 935-940

120. Glauser TA

Topiramate

Epilepsia 1999, 40 (suppl 5): S71-S80

121. Bruni J, Guberman A

Vigabatrin as add-on therapy for adult complex partial seizures: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study

Seizure 2000, 9: 224-232

122. Curatolo P, Verdecchia M

Vigabatrin for tuberous sclerosis complex

Brain and Dev 2001, 23: 649-653

123. Appleton RE

Vigabatrin in the management of generalized seizures in children

Seizure 1995, 4: 45-48

124. Aicardi J

Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a European retrospective survey

Epilepsia 1996, 37 (7): 638-642

125. Chiron C, Dumas C, Jambaqué I

Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis

Epilepsy. Res 1997, 26: 389-395

126. 126. Jambaqué I, Chiron C, Dumas C

Mental and behavioral outcome of infantile epilepsy treated by vigabatrin in tuberous sclerosis patients

Epilepsy. Res 2000, 38: 151-160

127. Eke T, Talbot JF, Lawden MC

Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin

BMJ 1997, 314: 180

128. Versino M, Veggioti P

Reversibility of vigabatrin-induced visual-field defect

Lancet 1999, 354: 486

129. Parain D

Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients

Pediat. Neurol 2001, 25: 213-216

130. Romanelli P

Epilepsy surgery for tuberous sclerosis

Pediat. Neurol 2004, 31: 239-247

131. Asano E, Chugani DC

Surgical treatment of West syndrome

Brain and Dev 2001, 23: 668-676

132. Bebin E, Kelly PJ, Gomez RM

Surgical treatment for epilepsy in cerebral tuberous sclerosis

Epilepsia 1993, 34 (4): 651-657

133. Coppola G, Klepper J

The effects of the ketogenic diet in refractory partial seizures with reference to tuberous sclerosis

Eur. J. Pediat. Neurol 2006, 10: 148-151

134. Ben hamida F et Al

Atteinte rénale au cours de la sclérose tubéreuse de Bourneville

Rev. Med. Interne 2006, 27: 836-842

135. Harabarayashi T, Shinohara N

Management of renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex

J. Urol 2004, 171: 102-105

136. Moudouni SM et Al

L'embolisation artérielle dans les angiomyolipomes rénaux hémorragiques

Prog. Urol 2001, 11: 235-238

137. Wolfe TR

Ruptured renal angiomyolipoma presenting as renal colic

Am. J. Emerg. Med 1998, 16: 658-661

138. Herry I, Neukirch C

Dramatic effects of sirolimus on renal angiomyolipoma in a patient with tuberous sclerosis complex

Eur. J. Inter. Med 2007, 18: 76-77

139. Schillinger F, Montagnac R

Chronic renal failure and its treatment in tuberous sclerosis

Nephrol. Dial. Transplant 1996, 11: 481-485

140. Haddour I

Sclérose tubéreuse de Bourneville et tumeur cardiaque (à propos d'un cas)

Ann. Card. Angéiol 2003, 52: 386-388

141. Chaabouni M et Al

Manifestations ophtalmologiques dans la sclérose tubéreuse de Bourneville

Ophtalmologie 1998, 2: 117-120

142. Franz DN

Diagnosis and management of Tuberous sclerosis complex

Semin. Pediat. Neurol 1998, 5(4): 253-268

143. Karim A et Al

La sclérose tubéreuse de Bourneville: manifestations cliniques diverses

J. Fr. Ophtalmol 2006, 29(3) : 338-339