

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD –LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2015
n° 147 / 2015

**DIAGNOSTIC PRENATAL DE SCLEROSE TUBEREUSE DE
BOURNEVILLE DEVANT DES RHABDOMYOMES CARDIAQUES :
ETUDE DU DEVENIR DE 36 ENFANTS**

THESE

présentée
à l'Université Claude Bernard Lyon 1
et soutenue publiquement le 1er septembre 2015
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marie-Laure MATHIEU
Née le 18 décembre 1986
à Paris 14ème

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2014/2015

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 2

Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mauguière	François	Neurologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Peyramond	Dominique	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Raudrant	Daniel	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 1

Baverel	Gabriel	Physiologie
Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Finet	Gérard	Cardiologie
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Claris	Olivier	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honnorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lina	Gérard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Mertens	Patrick	Anatomie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rousson	Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ruffion	Alain	Urologie
Ryvin	Philippe	Neurologie
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire

Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Tilikete	Caroline	Physiologie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Seconde Classe

Allaouchiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Dalle	Stéphane	Dermato-vénéréologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
Devouassous	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Faure	Michel	Dermato-vénéréologie
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fournieret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtamologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquat	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Rossetti	Yves	Physiologie
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Vukusik	Sandra	Neurologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain

Professeurs associés de Médecine Générale

Flori	Marie
Lainé	Xavier
Zerbib	Yves

Professeurs émérites

Chatelain	Pierre	Pédiatrie
Bérard	Jérôme	Chirurgie infantile
Boulanger	Pierre	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Bozio	André	Cardiologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Itti	Roland	Biophysique et médecine nucléaire
Kopp	Nicolas	Anatomie et cytologie pathologiques
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Rousset	Bernard	Biologie cellulaire
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Paul	Neurologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Hors classe

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Davezies	Philippe	Médecine et santé au travail
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Pharaboz-Joly	Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Rigal	Dominique	Hématologie ; transfusion
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie
Wallon	Martine	Parasitologie et mycologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitalier

Première classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon	Grégoire	Immunologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Laurent	Frédéric	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lesca	Gaëtan	Génétique
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Peretti	Noel	Nutrition
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Rheims	Sylvain	Neurologie
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Thibault	Hélène	Physiologie
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
Venet	Fabienne	Immunologie

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Chanelière	Marc
Farge	Thierry
Figon	Sophie

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

. Président de l'Université	François-Noël GILLY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
. Secrétaire Général	Alain HELLEU

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR DE MEDECINE LYON SUD - CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directrice: Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Directeur : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION	Directeur : Yves MATILLON
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Pierre FARGE

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Claude COLLIGNON
POLYTECH LYON	Directeur : Pascal FOURNIER
I.U.T.	Directeur : Christian COULET
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Véronique MAUME-DESCHAMPS
I.U.F.M.	Directeur : Régis BERNARD
CPE	Directeur : Gérard PIGNAULT

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Remerciements

Je tiens à remercier tout d'abord Mr le Professeur Vincent Des Portes, qui a accepté de présider le jury de cette thèse, après avoir encadré mon DIU de neuropédiatrie. Toute cette aventure a commencé le semestre d'été 2012, que j'ai passé en tant qu'interne dans votre service, avec Alice, Lélia et Marie-Aude. J'y ai beaucoup appris, et cet aperçu m'a donné envie d'en apprendre davantage. Pour cela, je remercie toute l'équipe médicale et paramédicale du service de neuropédiatrie de cette époque. Vous m'avez également permis de découvrir le monde merveilleux de la recherche, en co-dirigeant mon master 2 recherche en neurosciences. J'ai pu travailler à vos côtés avec l'équipe de l'Institut des Sciences Cognitives, ce qui fut une expérience très enrichissante. Je vous en suis reconnaissante.

Mes plus chaleureux remerciements vont au Dr Dorothée Ville, qui a dirigé ce travail. J'ai beaucoup appris à tes côtés, au cours des six mois d'internat que j'ai passés dans le service, et par la suite lors de nos nombreux échanges autour de ce travail. Merci pour ton optimisme sans faille, ton soutien pendant la genèse de cette thèse, la rapidité avec laquelle tu as répondu à chacune de mes interrogations et corrigé chacune de mes épreuves. Je te dois beaucoup.

J'exprime mes remerciements à Mr le Pr Pierre Cochat, qui a accepté de juger ce travail. Vous avez été mon premier chef de service en tant qu'interne ; je me rappelle notre rencontre le premier jour de l'internat, avec Anna et Audrey, où je me suis rendue compte que les choses sérieuses commençaient pour de bon. J'ai beaucoup appris au cours de ce premier semestre : j'en remercie toute l'équipe du service de néphropédiatrie.

Je remercie le Pr Laurent Guibaud, qui a accepté d'être membre de ce jury de thèse. J'ai eu l'occasion de bénéficier de votre enseignement lors de différents staffs radio : en premier lieu, à l'occasion des célèbres staffs du vendredi matin 11h avec les neuropédiatres, mais aussi au cours des non moins célèbres staffs de prénatal des vendredis matin.

Je tiens à remercier Mr le Dr Renaud Touraine pour l'intérêt qu'il porte à ce travail depuis son début et le temps qu'il m'a accordé pour en discuter à plusieurs reprises. Je remercie

son équipe, qui m'a accueillie quand je suis venue consulter les dossiers dans son service à Saint-Etienne, en particulier les secrétaires qui se sont rendues disponibles à ces occasions.

Mes remerciements vont également au Dr Jérôme Massardier, qui a accepté d'être membre de ce jury de thèse. J'ai assisté aux staffs de prénatal du vendredi matin pendant mon semestre d'interne de génétique clinique. Ces staffs m'ont beaucoup appris. Je remercie également Madame Peyrière, sage-femme au DAN, et Madame Chahbazian, secrétaire, pour leur aide dans ma quête des dossiers de prénatal à l'HFME.

Je remercie chaleureusement Mme le Dr Audrey Riquet de m'avoir accueillie dans le centre de référence de la Sclérose Tubéreuse de Bourneville de Lille. Je la remercie pour la confiance qu'elle m'a accordée en partageant avec moi les données cliniques de ses patients. Merci à Mme le Dr Malinge à Angers pour avoir complété ces données.

Je tiens à remercier également les autres médecins qui m'ont aidée à compléter les données cliniques sur les enfants de cette étude : Mme le Dr Cordier en génétique à l'HFME ; Mme le Dr Dalmon, neuropédiatre à Chambéry ; Mme le Dr Dubois, neuropédiatre à Grenoble ; Mr le Pr Jouk, généticien à Grenoble.

Je remercie également Mme DE BROSES, assistante de recherche du registre REMERA, pour le temps qu'elle a consacré à nos rencontres et au rassemblement des données présentées dans ce travail.

Je remercie tout spécialement Mme Fabienne Mercier, pour son soutien logistique inconditionnel et la diligence avec laquelle elle m'a procuré les dossiers cliniques tout au cours de mon (long !) recueil de données.

Je remercie enfin toutes les équipes de pédiatrie qui m'ont formée au cours de mon internat, à Villefranche-sur-Saône et à Lyon, dans les services de néonatalogie, réanimation pédiatrique, maladies héréditaires du métabolisme, génétique clinique, rééducation fonctionnelle pédiatrique, ainsi qu'au service de garde des urgences.

Je remercie ma famille pour son soutien inconditionnel au cours de ces années ; elle se reconnaîtra !

Table des matières

LE SERMENT D'HIPPOCRATE	9
REMERCIEMENTS.....	10
INTRODUCTION.....	13
DIAGNOSTIC DE SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE	13
EPIDEMIOLOGIE DE LA STB	14
HISTOIRE NATURELLE DE LA STB.....	14
RHABDOMYOMES CARDIAQUES (RC)	15
PATIENTS ET METHODES	23
1. PATIENTS.....	23
1.1 <i>Patients de la région Rhône-Alpes</i>	23
1.2 <i>Patients de la région Nord</i>	25
2. METHODES	26
3. DEFINITIONS	27
4. ANALYSES STATISTIQUES.....	29
RESULTATS.....	30
1. DONNEES PRENATALES	31
1.1 <i>Rhabdomyomes</i>	31
1.2 <i>Atteinte cérébrale</i>	34
2. DONNEES POST-NATALES	37
2.1 <i>Développement psychomoteur</i>	37
2.2 <i>Epilepsie</i>	47
2.3 <i>Comorbidités psychiatriques</i>	57
2.4 <i>Données d'imagerie cérébrale</i>	60
2.5 <i>Autres atteintes</i>	63
2.6 <i>Analyse génétique</i>	66
DISCUSSION	70
CONCLUSIONS	81
BIBLIOGRAPHIE.....	83
GENERALITES	83
RHABDOMYOMES CARDIAQUES ET IRM CERVEBRALE FŒTALE	83
EPILEPSIE ET DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR	87
ATTEINTE RENALE	88
ANNEXES.....	90
ANNEXE N°1 : IRM CERVEBRALES FŒTALES	90
ANNEXE N°2: LA TAND CHECKLIST	92

Introduction

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une affection systémique d'origine génétique. Elle se caractérise par la formation d'hamartomes dans différents tissus ; un hamartome se définit comme un groupe de cellules dysplasiques désorganisées dotées d'un potentiel de croissance, à l'intérieur d'un organe. Les hamartomes de la STB surviennent dans le cerveau, la peau, les reins, le cœur, sans partager de caractéristiques histologiques commune ; ils comportent fréquemment plusieurs types cellulaires (1).

Les premières descriptions cliniques de la STB remontent au 19^{ème} siècle, avec la description en 1862 d'un nouveau-né décédé à quelques heures de vie des complications de rhabdomyomes cardiaques multiples (2), puis la description en 1880 par le Dr Bourneville des scléroses cérébrales qui donnent son nom à la pathologie (3).

Diagnostic de Sclérose Tubéreuse de Bourneville

Le diagnostic est clinique, défini par l'association de deux atteintes caractéristiques, parmi les suivantes :

- macules hypochromiques cutanées (au moins 3, d'au moins 5 mm de diamètre),
- angiofibromes faciaux (au moins 3) ou plaque fibreuse céphalique,
- fibromes unguéaux (au moins 2),
- plaque peau de chagrin cutanée,
- hamartomes rétiens multiples,
- dysplasie corticale cérébrale (tubers, anomalies radiaires de la substance blanche),
- nodules sous-épendymaires,
- astrocytomes à cellules géantes,
- rhabdomyomes cardiaques,
- lymphangioléiomyomatose pulmonaire,
- angiomyolipomes rénaux,

(la seule combinaison de ces deux derniers critères majeurs ne suffisant pas à poser le diagnostic).



Le diagnostic est également certain lorsqu'un des critères majeurs cités ci-dessus est associé à deux des critères mineurs suivants :

- lésions cutanées « en confetti » ;
- atteinte de l'émail dentaire (au moins 3) ;
- fibromes gingivaux (au moins 2) ;
- plages achromiques rétinienne au fond d'œil ;
- kystes rénaux multiples ;
- hamartomes non rénaux.

Enfin, le diagnostic peut être posé devant l'identification d'une mutation pathogène dans un des deux gènes connus (4), que sont :

- *TSC1*, sur le chromosome 9, codant pour une protéine appelée l'hamartine (5), est responsable de 10 à 30% des cas (<http://www.omim.org/entry/191100>) ;
- *TSC2*, sur le chromosome 16, codant la tubérine, est responsable de 65 à 70% des cas observés (6).

Epidémiologie de la STB

La prévalence estimée de la STB varie de 1/100 000 à Taïwan (7), 4/100 000 en Irlande du Nord (8) à 8.8/ 100 000 habitants au Royaume-Uni (9).

L'incidence à la naissance est d'environ 1/5800 (10).

Aucune étude épidémiologique n'a encore été réalisée à l'aide des nouveaux critères diagnostiques énoncés ci-dessus (incluant l'analyse génétique).

Histoire naturelle de la STB

L'expression de la maladie est variable d'un individu à l'autre. L'apparition de ces symptômes dépend de l'âge, comme schématisé sur la **figure n°1** ci-dessous, issue de l'article de Curatolo et coll. (11)

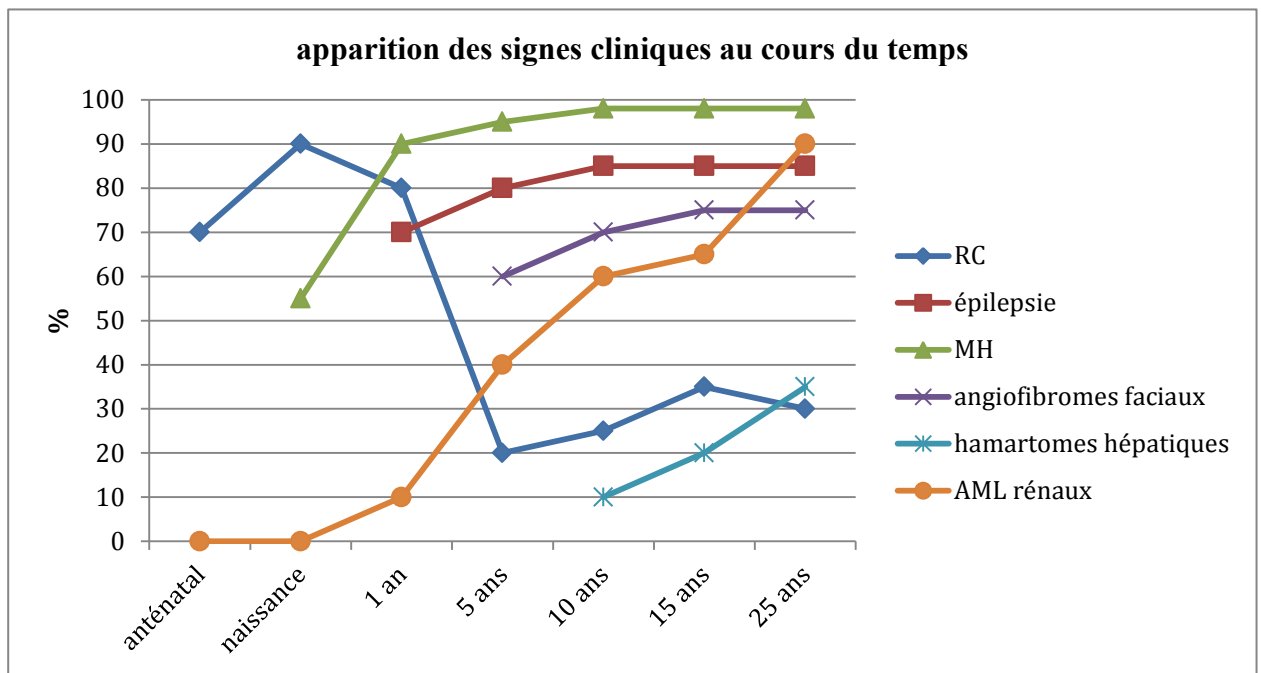


Figure n°1 : apparition des signes cliniques en fonction de l'âge

Le premier signe d'appel diagnostic, dès la période anténatale, est le rhabdomyome cardiaque.

Rhabdomyomes cardiaques (RC)

Les rhabdomyomes cardiaques sont les tumeurs cardiaques primaires les plus fréquentes de l'enfant, l'incidence de ces tumeurs étant rapportée entre 0,08 et 0,2% (12).

Ce sont des tumeurs bien délimitées, développées aux dépens du myocarde, qui, en anatomopathologie, apparaissent blanches, fermes, bien circonscrites ; l'analyse histologique montre des cellules myocardiques altérées, élargies, vacuolées, avec un aspect caractéristique en toile d'araignée (13). A l'échographie, les rhabdomyomes apparaissent comme des masses solides hyperéchogènes, homogènes, le plus souvent localisées dans les ventricules ou le septum inter-ventriculaire (14), comme on peut le voir sur la **figure n°2** ci-après. Leur première description fœtale date de 1982 (15).

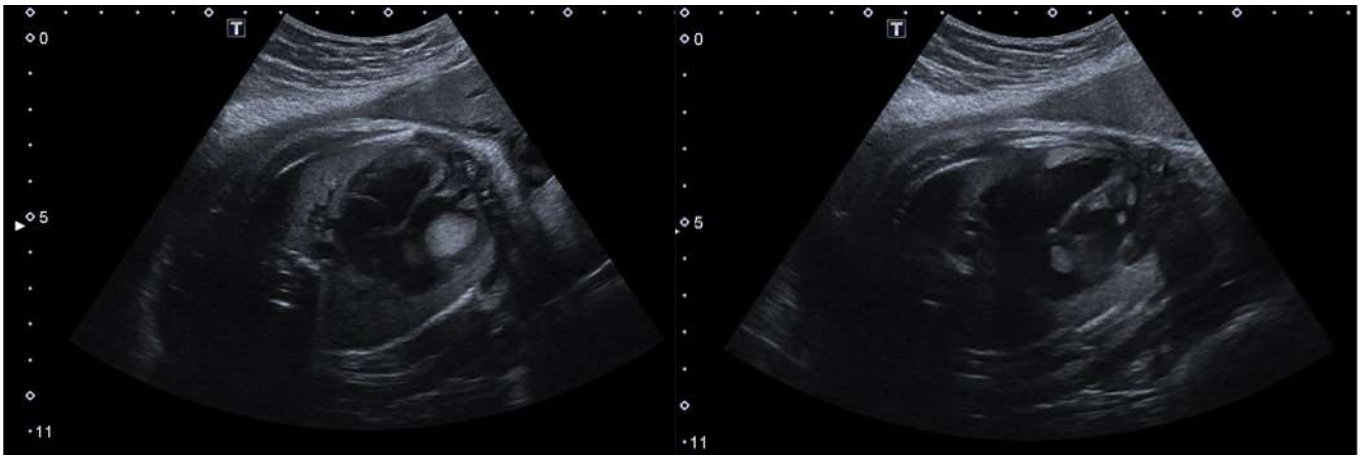


Figure n°2: RC ventriculaires multiples vues sur l'échocardiographie fœtale du patient n° 6 à 30SA+5J

La fréquence de l'association d'une STB avec la présence de RC *in utero* a depuis été estimée par plusieurs études :

- Tworetsky et coll. (16) rapportent une prévalence globale à 1 an de vie de 81% de STB parmi les RC ventriculaires diagnostiqués en période pré- ou périnatale, qui s'élève à 95% lorsqu'on n'analyse que les RC multiples (tous ventriculaires dans cette étude).
- Dans la méta-analyse de Chao et coll. (17), cette prévalence est de 63,9%. Les facteurs significativement associés à l'existence de la STB étaient la présence d'antécédents familiaux de STB et le caractère multiple des RC.

Cependant le devenir post-natal de ces enfants diagnostiqués en prénatal avec des RC est peu décrit dans les différents articles existants.

Quand on recherche « fetal rhabdomyoma » sur Pubmed, en ne gardant que les articles des 20 dernières années, 189 articles sont proposés. J'ai relu tous les articles en anglais accessibles et ai résumés dans le tableau ci-dessous ceux mentionnant la réalisation d'une IRM fœtale, et/ou le devenir post-natal des enfants, et/ou l'analyse génétique réalisée, soit 48 articles, rapportant 409 cas de diagnostic prénatal de rhabdomyomes cardiaques.

Parmi ces 409 cas, 242 sont des cas de RC multiples, 90 de RC uniques, non documentés dans les autres cas.

Le diagnostic de STB est avéré dans 286 cas (69,9%). 116 fœtus ont eu une IRM cérébrale, dont les résultats rapportés à ceux des examens post-nataux sont rapportés dans le **tableau**

n°1 ci-dessous. L'âge médian à la réalisation de l'IRM pré-natale est de 31SA+5J (Q1-Q3= 27-33).

Effectifs					
		IRM post-natale			
		normale	anormale	inconnue	total
IRM prénatale	normale	12	12	24	48
	anormale	0	54	14	68
	total	12	66	38	116

Tableau n°1 : résultats des IRM cérébrales fœtales et post-natales des 116 enfants de la littérature

La spécificité et la valeur positive prédictive de cet examen sont de 100%, avec une sensibilité de 82%. Sa valeur prédictive négative est de 50%, résultat à pondérer par le fait que la moitié des IRM prénatales normales n'ont pas été contrôlées en post-natal.

Deux études comportant plus de 20 patients précisent le devenir post-natal des enfants:

- l'étude de Yinon et al. (18) comporte 26 sujets avec STB révélée par des RC, 62% sont symptomatiques à un âge médian de 2,9 ans (0.7-7ans) ;
- l'étude de Delguedre et al. (19) rapporte 73 cas de RC prénataux (20) ou post-nataux (53), dont 55 cas de STB avérés, parmi lesquels il existe 80% d'épilepsie, et 68% de retard mental.

Des éléments de suivi post-natal sont connus pour 84 enfants sur les 198 des autres études :

- 7 sont décédés en période néonatale (à noter par ailleurs une mort fœtale *in utero*) ;
- 43 ont une épilepsie (soit 51%) ; l'âge au diagnostic est connu dans 11 cas ; il varie de J4 de vie à 18 mois, la médiane étant de 8 mois (Q1 – Q3= 5 - 13,5 mois). Le type d'épilepsie est rapporté dans 6 cas. Dans un cas, il s'agit de crises fébriles à l'âge d'un an (20) ; dans un autre, de crises myocloniques à J4 de vie (21) ; dans un autre, d'une épilepsie généralisée à 2 ans (22) ; dans un autre, d'une épilepsie réfractaire ayant débuté à J5 de vie, avec retard profond (23) ; dans un cas, de crises motrices à 10 mois (24) ; dans le dernier cas, de spasmes infantiles avec retard de développement (25).
- 14 enfants ont une déficience intellectuelle, et 3 présentent un retard de langage.
- 11 ont un examen rapporté normal, à un âge médian de 12 mois (Q1-Q3=5-30 mois).

- Par ailleurs, 4 cas d'angiomyolipomes rénaux sont rapportés.

Les données de ces différents articles sont rapportées dans le **tableau n°2** ci-dessous.

Article	Nombre de fœtus	Point d'appel en anténatal	terme à l'IRM fœtale	résultats de l'IRM fœtale	Résultats de l'IRM post-natale ou examen anatomopathologique	Devenir post-natal	Génétique
Paleologou 2014 (26)	1	ventriculomégalie	36SA+6J	NSE+ dilatation VL cérébral G	tubers+ NSE RC multiples	naissance, STB confirmée, RC	NMI
Chen 2013 (27)	1	suspicion MAK+ ATCD maternel STB	32SA	tubers + RCm	NC	NC	mutation TSC2 c.2639+1G>C maternelle
Gedibarski 2011 (28)	1	RCm + image rénale	33SA	NSE, RCm, AML	multiples NSE	naissance, STB confirmée	mutation TSC2 c.115delA [p.Ile39fs]
Jurkiewicz 2007 (29)	5	tumeurs cardiaques	entre 30 et 35 SA (méd=33SA)	5 NSE, 1 tuber	2 : tubers, NSE	NC	NC
	2			normale	NC	NC	NC
Mühler 2007 (30)	4	RCm	21SA+2 à 34SA+4 (méd= 27SA)	normale	3 NC	1 perdu de vue, 2 dvt N (âge inconnu)	1 mutation TSC1 exon 15 Y604x, 1 mutation TSC1, 1 NC
				normale	1 anapath SEGA+	1 IMG	c.4524delCTT exon 34 TSC2 (père+placenta)
	2		29SA+3, 32SA+4	tubers, NSE	tubers, NSE	2 enfants avec épilepsie, 1 avec DI	1 mutation TSC2 c.2269T, R751X
Chen 2006 (27)	1	RCm	36SA	NSE	NSE	naissance	TSC2, c.4830G>A, exon 36, p.W1610X
Werner 1994 (31)	2	RC	32SA	2 :NSE, 1 :tubers	tubers, NSE, anomalie SB	IMG	NC
Sonigo 1996 (32)	8	RCm	24-35 SA (méd=31.5)	5 anormales, 1 NC 1 normale 1 NC	5 histo anormales, 1 NC IRM normale IRM anormale	5 IMG examen normal à 1 an examen normal à 4 mois	7/8 STB
Saada 2009 (33)	51	RCm(41), RCu (10)	24-37A (méd=30SA)	25 anormales	21 anapath anormales 3 IRM anormales 1 NC	21 IMG 2 épilepsies	NC
				26 normales	2 anapath+ 3 NC 6 IRM anormales 8 IRM normales	5 IMG 1 épilepsie 1 ép+DI, 1 retard langage 4 enfants : 3ép, 2DI	NC
Bader 2003 (34)	15	RCm	NC	5 anormales	10 IRM anormales	6 enfants : ép, DI	NC
Bar-Cohen 2007 (35)	1	RCm	NC	anormale	anormale	épilepsie à 4 mois	NC
Bonnamy 2001 (36)	3	1 RCm 1 RCu 1 RCm + TDR	NC	1 anormale 1 normale 1 NC	1 anapath anormale 1 NC 1 anormal (TDM)	1 IMG enfant 3 ans RAS 1 STB : AML, dvt N	NC
Chen, 2010 (37)	1	RCm	> 30SA	NSE	NSE	examen normal à 2 ans	TSC2 exon 33 c.4472_4473 del11

Colosi ,2013 (38)	1	RCm	34SA	masse périV	NSE	RAS à 6 mois	mutation identifiée
De Rosa, 2011 (39)	7	2 RCm + TDR 1 RCm 2 RCm / TDR périnat	NC	NC normale NC	anormale NC anormale	1 STB, 1 ép 8 mois ép 8 mois ép 6 et 15 mois	NC
Nir, 2001 (40)	3	1 RCm 1 RCu 1 RCm	22 SA NC NC	normale NC NC	NSE (TDM) NSE (TDM) NSE, tubers	asymptomatique à 4 mois perdu de vue +ham. rétinien, âge= 5 sem	NC
Fesslova, 2004 (41)	13	2 RCm 1 RCu 1 RCu 4 RCu	23 et 28 SA à 29 et 34SA non	anormales normales NC	NC NSE NC	IMG 23 et 28 SA examen N à 2 ans ép après 1 an 2 IMG, 2 TSC –	NC mère STB (MH, RC) mère STB :hydrocéphalie NC
		5 RCm	non	NC	anormale	2/5 chirurgie SEGA (4 et 6 mois) ; 1 atteinte neurologique sévère à 3 ans ; 5/5 épilepsie traitée	NC
Gamzu, 2002 (42)	18	1 RCu 1 NC 1 NC <i>12 RCu 6 RCm</i>	non NC NC	NC normale NSE	TDM normal NC NC	épilepsie enfant TSC + IMG	ATCD fam STB NC NC <i>7 STB, 11 STB nég</i>
Gusman, 2012 (43)	1	RCm	~36 SA	IRM cérébrale normale ; AML	NC	dvt initial normal (3 mois), MH	NC
Joswiak, 2006 (44)	5	RCm	non	NC	anormale	4/5 sympto<1 an, 3/5 DI	NC
						1/5 asympto à 6 ans	TSC2 E36 c.4672G>A, p.1558E>K
Lee, 2013 (45)	17	<i>4 RCu 13 RCm</i>	non	NC	anormale dans les 9 STB (8 tubers, 9 NSE, 1 SEGA)	sur les 9 STB : 2 retard langage, 1 DI+ép, 3 ép ; 2 AML	<i>1 STB, 3 non STB 8 STB, 5 non STB</i>
Niewiadomska – Jarosik 2010 (46)	14	12 RCm 2 RCu	non (ms 1 écho +) non	NC NC	NC	2 MFIU, 3 DC préop 1 DC (IC)	12 STB (dt 1 familial) 1 STB (DC), 1NC (vivant)
Ozeren, 2012 (47)	2	RCm	non	NC	NC	naissances	STB familiale
Pucci 2013 (48)	16	dont 12 RCm	NC	NC	1 anapath (DC) : NSE	1 MFIU, 2 IMG, 2 DC	MFIU= mut TSC1 de novo 1 IMG, 1 DC= mut TSC2
	33	dont 17 RC de dg post-natal				7 ép, tr des apprentissages, tr du comportement	<i>22/33 STB= 6 TSC1, 14 TSC2, 2 NMI</i>
Schlaegel, 2013 (49)	1	RCm+ ép péricardique	~27SA	normale	calcif IC à l'ETF	ETF/écho rénale N à 6ms	STB confirmée

Tworetzky, 2003 (50)	42	33 RCm 9 RCu	NC -	3 IRM anormales -		8 IMG ou MFIU (tous STB)	30/33= STB 3/9= STB <i>15% d'ATCD familiaux</i>
Wortmann 2008, (24)	1	SEGA noyau caudé à 32SA RCm à 34 SA	36SA	NSE+ lésion du noyau caudé	NSE+ lésion noyau caudé+ tubers	crises ép motrices à 10 mois ; dvt N à 16 mois	c499+21G>C, p.L160V de TSC2 ; polymorphisme TSC1 c.3050C>T (A943A) de novo
Yinon, 2010 (18)	33	29 RCm, 4 RCu				3 IMG 4 DC néonate	- 4/4 STB
			3è trimestre	4 normales, 2 NSE		26 enfants ; 62% sympto (0.7- 7a, méd 2.9a) ; 3 STB non confirmées (1 RCm + dvt N à 7A ; 1 RCu, dvt N à 1 an, 1 RCu+ autisme à 3 ans).	6 TSC2, 2 NMI, 5 ATCD familiaux de STB
Zhang, 2008 (51)	1	RCu + épt péricardique + kyste rénal	~20SA	normale	anapath : kyste rénal ; pas de lésion cérébrale	IMG	STB+ PKD maternelles
Milunsky, 2009 (52)	18	RC	NC	1 anormale - - - -	- 1 normale 1 anormale 1 anormale NC	11 IMG/18 chirurgie de RC 1 épilepsie 1 AML 4 enfants vivants	3 mut TSC2/ 8NC - p.R611Q exon 16 TSC2 p.R611Q exon 16 TSC2 1 TSC1, 2 TSC2, 1 NC
Nemec, 2012 (53)	4	4 RCu	22-34 (méd 33SA)	1 normale, 3 NSE+tubers	2 NC, 2 conformes	NC	NC
Kivelitz, 2004 (54)	1	RCm	31SA	normale	ETF normale	dvt N à 10 mois, arythmie cardiaque	STB confirmée
Levine, 2000 (55)	1	RCm, ATCD familiaux de STB	21SA 32SA	1 NSE 7 NSE, 1 tuber	multiples NSE+ tubers	NC	NC
Khanna, 2005 (56)	1	RCm	26SA	NSE, tubers	anapath anormale	IMG	NC
Kothur, 2006 (25)	1	RCm	24SA	NSE+hydrocéphalie	SEGA+hydrocéphalie	RPM, SI à 6 mois	NC
Brackley, 1999 (23)	1	asymétrie VL à 14SA	26 SA	SEGA? hémiméga?	hémimégale encéphalie	épilepsie réfractaire dès J5, retard profond à 1 an	TSC2 familial
Naqvi, 2013 (22)	1	RCu volumineux, avec extension péricardique	32SA	multiples tubers	multiples NSE et tubers bilatéraux	ép généralisée à 2 ans, examen neurologique N à 3 ans	délétion TSC2
Delguedre, 2010 (19)	55	RC	NC	NC	NC	80% ép 68% DI	NC
Axt-Flidner, 2001 (57)	1	RCm, lésions cortex cérébral, rein D	non	NC	NC	IMG : anapath : RC, tubers, NSE, kystes rénaux, atteinte	NC

						de la rate	
Geipel, 2001 (58)	11	6 RCm	non	NC	NC	3 ép+ DI (8 mois- 6ans) 1 IMG (STB+T21)	NC
Czechowski, 2000 (59)	1	1 RCm	non	NC	tubers, NSE	épilepsie	NC
Sgro, 1999 (60)	1	ventriculomégalie cérébrale modérée à 26SA, RCm à 30SA	non	NC	TDM 4ms : hamartome NC ; IRM 17ms ; tubers, NSE	dvt N à 36 mois, TDR à J2, contrôlés	NC
Uzun, 1997 (61)	1	RCm	non	NC	NC	MH à 6 mois	NC
Wu, 1997 (21)	1	RCm (dg néonatal)	non	NC	TDM : calcif périV	ép myoclonique J4 de vie, PEV patho OG, écho rein N	NC
Cha'ban, 1996 (20)	1	RCm+TDR 32SA	non	NC	NSE+ tubers à 12 mois	dvt N à 5 mois, CCH à 12 ms	NC
Paladini, 1996 (62)	1	RCm 23SA	non	NC	TDM néonate N, IRM 6mois N, IRM 13 mois : NSE calcifiés	13 mois : MH, dvt N	NC
Holley, 1995 (63)	19	9 RC m (tous STB), 10 RCu	non	NC	NC	connu 3/10 : 1 ép+RPM à 18 mois, 1 DC à J7, 1 dvt N à 3 ans	10/19 STB
Bordarier, 1994 (64)	3	1 RCm 30SA 1 RCm 24SA 1 RCu 30SA	non 24SA non	NC normale NC	NC anapath cerveau N NC	IMG IMG IMG	NC
Chen, 2005 (65)	2	RCm	non	NC	NSE	1 dvt N à 3 ans 1 ép à 12 mois	TSC2 c.5160+4A>G I39 c.5150T>C E39 p.L1717P TSC2
Mlzech, 2015 (66)	1	1 tumeur géante englobant le VD+ RCm	23SA	tubers	tubers, NSE	régression de la tumeur sous everolimus	mutation site épissage I18 TSC2

Tableau n°2 synthétisant les données de la littérature sur le devenir des enfants diagnostiqués en prénatal avec un ou des rhabdomyome(s) cardiaque(s)

AML= angiomyolipomes rénaux ; ATCD= antécédent ; D= droit ; DC= décès ; DI= déficience intellectuelle ; dg= diagnostic ; dvt= développement ; ép= épilepsie ; épt= épanchement ; G= gauche ; ham.= hamartome ; IMG= interruption médicale de grossesse MAKP= malformations adénomatoïdes kystiques du poumon ; méd= médiane ; MFIU= mort fœtale in utero ; MH= macules hypochromiques ; mut= mutation ; N= normal ; NC= données manquantes ; NMI= pas de mutation identifiée ; NSE= nodules sous-épendymaires ; OG= œil gauche ; PEV= potentiels évoqués visuels ; périnat= périnatal ; RC= rhabdomyomes cardiaques ; RCm= rhabdomyomes cardiaques multiples ; RCu= rhabdomyomes cardiaques uniques ; RPM= retard psychomoteur ; SA= semaines d'aménorrhée ; SEGA= astrocytome à cellules géantes ; SB= substance blanche intra-cérébrale ; SI= spasmes infantiles ; STB= sclérose tubéreuse de Bourneville ; TDR= troubles du rythme cardiaque ; VD= ventricule cardiaque droit ; VL= ventricule latéral ; pour les auteurs dont le nom est en bleu, la lecture se fait ligne par ligne au sein d'une même ligne de case.

L'objectif principal de notre étude est d'étudier de manière systématique le devenir post-natal de ces enfants diagnostiqués en prénatal avec une STB par le biais de RC, en décrivant leur suivi pédiatrique prospectif sur 5 ans.

Les objectifs secondaires de l'étude sont :

- de déterminer si la présence d'un RC a une valeur pronostique péjorative en soi, c'est-à-dire si ces enfants ont des formes cliniques plus sévères que ceux diagnostiqués devant un autre signe clinique de la STB ;
- d'analyser les résultats des IRM cérébrales fœtales pour préciser leur apport diagnostique prénatal.

Patients et Méthodes

1. Patients

1.1 Patients de la région Rhône-Alpes

Nous avons colligé tous les diagnostics anté- ou périnataux de rhabdomyomes cardiaques (RC) diagnostiqués au centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) de l'Hôpital Femme Mère Enfant (HFME) de 2006 à 2014 inclus. Nous avons associé à cette cohorte les diagnostics faits à la même époque dans les deux autres CPDPN de Lyon (à l'Hôpital de la Croix Rousse et l'Hôpital Lyon Sud). Nous l'avons enfin complétée en utilisant la base de données du registre des malformations en Rhône-Alpes (REMER), qui recense les cas de rhabdomyomes diagnostiqués en anténatal (vivants, MFIU > 22SA ou IMG) depuis 2006 dans la Loire, l'Isère, le Rhône et la Savoie, ainsi que dans l'Ain depuis 2012. Nous avons croisé ces données avec la base de données du service de génétique du Dr Touraine à St Étienne, qui réalise le diagnostic moléculaire de STB dans la région, et nous a fourni la liste des prélèvements adressés pour diagnostic de STB depuis 2006, des fœtus comme des enfants. Les modes de recrutement des enfants de l'étude sont représentés sur la **figure n°3** ci-après.

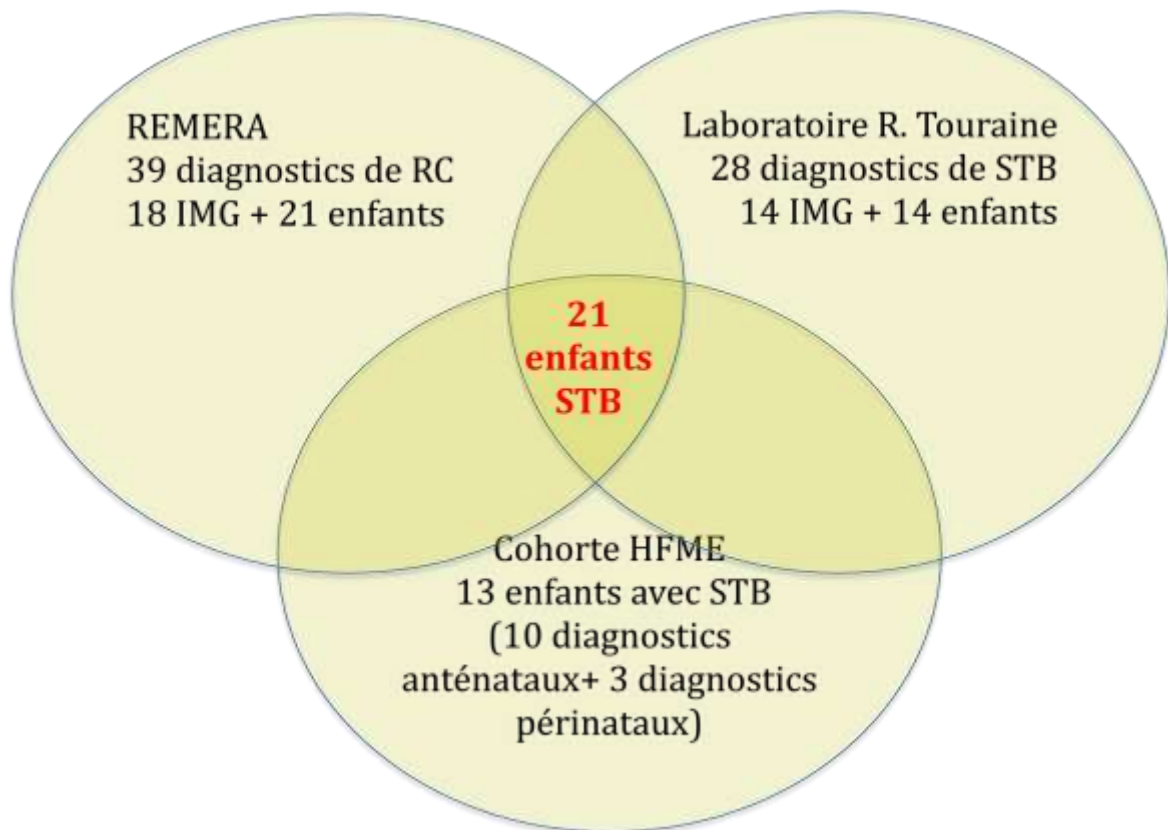


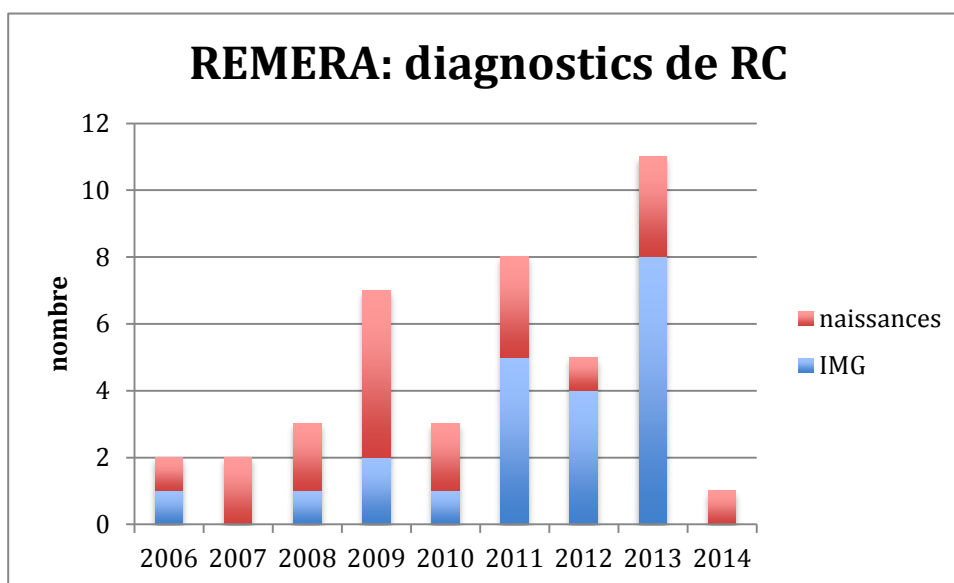
Figure n°3 : Recrutement des patients inclus dans la région Rhône-Alpes.

Dans la base de données REMERA, 42 diagnostics de rhabdomyomes cardiaques ont été recensés entre 2006 et 2014 inclus (le relevé 2014 est encore en cours), parmi lesquels 21 ont abouti à une interruption médicale de grossesse, soit 50% des cas. La répartition des diagnostics dans le temps est représentée sur le **graphique n°1** ci-après.

Parmi les 21 enfants nés vivants :

- Un garçon né en 2009 a eu en prénatal un diagnostic de rhabdomyome unique de la paroi libre du ventricule gauche. L'IRM cérébrale fœtale à 34 SA est normale. L'examen clinique est normal jusqu'à sa dernière consultation à l'âge de 2 ans, ainsi que l'échographie rénale réalisée en post-natal. La recherche de mutation dans *TSC1* et *TSC2* est revenue négative : il n'a donc pas suffisamment de critères diagnostiques pour une Sclérose Tubéreuse de Bourneville (STB).
- Une fille née en 2009 n'a pas de suivi médical régulier aux Hospices Civils de Lyon. En l'absence de données cliniques à son sujet, elle n'a pas été incluse dans l'étude ;

- Une fille (F.), née en 2008, est suivie sur le plan cardiologique pour des RC multiples dont un a dû être opéré en période néonatale en raison de signes obstructifs ; l'IRM cérébrale et l'échographie rénale réalisées dans la première année de vie sont normales. Il n'y a pas d'antécédents familiaux de STB ; son petit frère a des troubles du rythme cardiaque associé à un retard de parole. Nous les avons revus en consultation de génétique en avril 2015 ; le développement psychomoteur de F. est normal, ainsi que son examen clinique. L'analyse génétique à la recherche de mutation *TSC1* ou *TSC2* est en cours. En l'absence de certitude diagnostique, elle n'a pas été incluse dans l'étude.



Graphique n°1 : effectifs des diagnostics de RC en région Rhône-Alpes par an sur la période d'étude (IMG : Interruption Médicale de Grossesse ; REMERA : Registre des Malformations en Rhône-Alpes)

Par ailleurs, trois enfants avec STB diagnostiquée dans la période post-natale immédiate à l'occasion de la découverte de rhabdomyomes intracardiaques ont été suivis de façon longitudinale et inclus dans l'étude.

Au total, 21 enfants avec une STB révélée par des RC pré- ou périnataux sont actuellement suivis sur la région Rhône-Alpes à notre connaissance.

1.2 Patients de la région Nord

Nous avons associé 15 patients suivis longitudinalement dans le centre national de référence de la STB au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille par le Dr Riquet,

avec STB révélée à l'occasion d'une découverte de RC. Ce diagnostic a été posé en période anténatale dans 11 cas et néonatale dans 4 cas. Ces patients sont nés entre 2000 et 2014 (quatorze d'entre eux sont nés entre 2006 et 2014).

Au total, les résultats présentés dans cette étude ont été obtenus en analysant les données cliniques et paracliniques de 36 enfants.

2. Méthodes

Chaque enfant a été suivi de façon longitudinale avec :

- un suivi clinique neuropédiatrique ;
- au moins un EEG dans la première année de vie ;
- une IRM cérébrale entre 12 et 18 mois, contrôlée tous les 1 à 3 ans ;
- une échographie rénale dans la première année, contrôlée tous les 3 ans si elle est normale ;
- un suivi cardiologique laissé à la discrétion du cardiologue ;
- une proposition d'étude génétique ;
- une évaluation du développement psychomoteur :
 - par l'échelle de Brunet-Lézine autour de 3 ans, et d'une WWPSI-III vers 5 ans pour les patients suivis en Rhône-Alpes, car le suivi formel des enfants date de 2009.
 - par l'échelle de Brunet-Lézine autour de 3 ans, la WWPSI-III vers 5 ans, et la WISC-IV vers 10 ans pour les patients suivis à Lille ; ainsi qu'un bilan ergothérapique et psychomoteur réguliers dans le cadre du centre de référence.

L'échelle de Brunet-Lézine Révisée est une échelle d'évaluation du développement psychomoteur de la première enfance. Elle évalue à partir de l'interrogatoire parental et de l'observation clinique de l'enfant ses aptitudes langagières, motrices et interactionnelles. Elle permet de calculer des âges et des quotients de développement dans ces 4 rubriques : langage, coordination oculo-manuelle, postures, socialisation, ainsi qu'un quotient de développement global (67). Les échelles de Wechsler, que sont la WPPSI-III (Wechsler Preschool and Primary Scale Intelligence) pour les enfants de 2 ans 6 mois à 7 ans 3 mois et la WISC-4 (Wechsler Intelligence Scale for Children) pour les enfants de 6 ans à 16 ans 11 mois, permettent d'obtenir des données psychométriques. La WWPSI-III permet de

calculer un quotient intellectuel verbal, un quotient intellectuel de performance, un quotient de vitesse de traitement, une note composite de langage, ainsi qu'un quotient intellectuel total (calculable uniquement si les résultats des quotients verbal et de performance sont homogènes). La WISC-IV permet de calculer quatre indices : l'indice de compréhension verbale, l'indice de raisonnement perceptif, l'indice de mémoire de travail et l'indice de vitesse de traitement, qui, s'ils sont homogènes, permettent le calcul d'un quotient intellectuel total (68).

Les IRM ont été réalisées en prénatal avec séquences T1 et T2 dans les trois plans de l'espace. Les IRM réalisées en post-natal comprennent des séquences T1, T2 et FLAIR. Toutes sont réalisées avec une IRM à 1,5T.

Les analyses génétiques ont comporté :

- une recherche de délétion par DHPLC (acronyme anglais de chromatographie liquide à haute performance sur gel dénaturant) et séquençage des profils anormaux de DHPLC dans les exons codants de *TSC1* et *TSC2* ;
- une recherche par MLPA (amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation) de remaniements de ces mêmes gènes.

3. Définitions

La définition opérationnelle de l'épilepsie la caractérise comme une maladie cérébrale définie par l'une des manifestations suivantes :

- au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures,
- une crise non provoquée (ou réflexe) et une probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes, similaire au risque général de récurrence (au moins 60 %) observé après deux crises non provoquées ;

ou par le diagnostic d'un syndrome épileptique (69).

Après instauration d'un traitement donné, on considère qu'un sujet est libre de crises lorsqu'il ne présente aucune crise pendant un laps de temps de 12 mois (ou pendant un laps de temps égal à trois fois le laps de temps pendant lequel il était susceptible de ne pas présenter de crises avant l'intervention thérapeutique considérée). Dans les autres cas, il y a échec du traitement considéré. L'épilepsie est considérée comme pharmacorésistante

lorsque deux tentatives de traitements bien tolérés, adaptés au type de crises et bien pris par le patient, se soldent par un échec (70).

Le DSM-5 définit comme déficience intellectuelle, ou trouble du développement intellectuel, une altération du fonctionnement intellectuel et adaptatif de l'individu, débutant au cours de son développement (71).

La classification CIM-10 définit différents niveaux de déficience, en fonction du quotient intellectuel total (QIT) déterminé par les examens psychométriques :

- déficience légère, pour un QIT compris entre 50 et 69 (ou un âge mental compris entre 9 et 12 ans chez l'adulte) ;
- déficience modérée, pour un QIT compris entre 35 et 49 (ou un âge mental compris entre 6 et 9 ans chez l'adulte) ;
- déficience sévère, pour un QIT compris entre 20 et 35 (ou un âge mental compris entre 3 et 6 ans chez l'adulte) ;
- déficience profonde, pour un QIT inférieur à 20 (ou un âge mental inférieur à 3 ans chez l'adulte).

L'évaluation des capacités adaptatives du sujet s'effectue à l'aide d'échelles spécifiques. Dans notre étude, il s'agit de l'échelle de Vineland I (ou Vineland adaptive behavior scales), qui évalue sous forme d'un questionnaire parental, les capacités du sujet dans 4 domaines que sont la communication (avec 3 sous-domaines : réceptif, expressif et écrit), la socialisation (relations interpersonnelles, jeux et loisirs, capacité à s'adapter), les capacités motrices (motricité globale et fine) et les activités de la vie quotidienne (soins personnels, sphère domestique ou collective) (72) .

Un astrocytome à cellules géantes est une tumeur localisée à proximité du foramen de Monro, de plus de 5 mm de diamètre, qui se rehausse sur l'IRM avec injection de gadolinium, et croît en taille sur deux examens successifs (73).

4. Analyses statistiques

Les données font l'objet d'analyses statistiques descriptives. Les résultats sont exprimés en médiane, écart interquartile (Q1-Q3), minimum et maximum. On représentera les classes d'effectifs sous forme d'histogramme ou de diagramme en barres.

L'apparition de différents signes cliniques au cours du temps (survenue d'une épilepsie, d'une atteinte rénale, dermatologique) est modélisée par des courbes de survie (survie sans l'événement clinique considéré).

L'existence d'une corrélation entre deux données cliniques (par exemple épilepsie pharmacorésistante et déficience intellectuelle) est étudiée par la réalisation d'un test exact de Fisher. Un $p < 0,001$ est considéré comme significatif, après correction de Bonferroni.

Les analyses statistiques ainsi que la figure n°4 et les graphiques n°4 à 13 et 18 à 20 ont été réalisés à l'aide du logiciel R version 3.2.0 (74).

Résultats

L'analyse porte sur 36 patients, avec diagnostic confirmé selon les critères de GOMEZ modifiés. Leur âge lors de leur dernière consultation va de 6 mois à 14 ans 3 mois, soit en médiane de 59,5 mois (5ans), Q1-Q3= 33,8 -79 mois.

Au moment de l'analyse, 29 patients ont plus de 2 ans. La répartition des enfants par tranche d'âge est représentée sur la **figure n°4** ci-dessous.

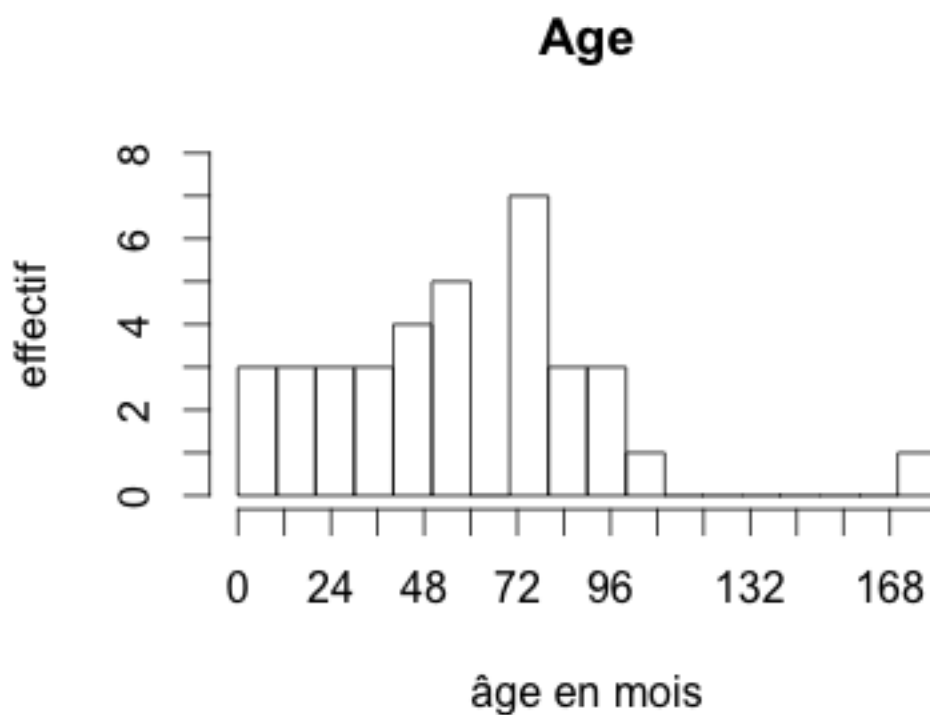


Figure n° 4 : répartition par tranche d'âge des enfants de l'étude

Il y a 21 garçons et 15 filles.

1. Données prénatales

1.1 Rhabdomyomes

Tous les enfants de l'étude présentent des rhabdomyomes cardiaques. Pour sept d'entre eux, le diagnostic est porté en période néonatale :

- pour le sujet n°1, à l'occasion d'une échocardiographie systématique au vu des antécédents familiaux de STB ;
- pour les sujet n°9 et 24, devant un souffle précordial lors de l'examen clinique à la maternité, révélateur d'un rhabdomyome sous-aortique obstructif opéré à J5 de vie (associé à d'autres tumeurs plus petites, laissées en place) ;
- pour le sujet n°31, devant un souffle cardiaque en période néonatale;
- pour le sujet n°17, devant une dyspnée à J5 de vie, motivant l'échocardiographie qui met en évidence de multiples tumeurs non obstructives ;
- pour le sujet n°26 au moment de la prise en charge néonatale d'une anomalie cardiaque initialement suspecte d'hypoplasie du ventricule droit, se manifestant par une insuffisance cardiaque (par compression ventriculaire par un volumineux rhabdomyome) ;
- pour le sujet n°28, à l'âge de 2 mois ½ lors du bilan systématique réalisé en raison de l'existence d'une STB familiale, avec épilepsie pharmacorésistante chez la mère.

Dans 24 des 27 cas pour lesquels on a l'information, il y a plusieurs rhabdomyomes au moment du diagnostic. Dans 4 cas, ils sont uniques (sujets n°16, 21, 29, 33) :

- Chez le sujet n°16, la tumeur est unique à l'échographie de 22SA, mais il y a de multiples rhabdomyomes à l'échographie de 32SA ;
- Chez le sujet n°21, il y a à l'échographie de 32SA un aspect infiltré et épaissi, hyperéchogène, de toute la pointe du cœur, qui a par la suite évolué, en post-natal, vers un aspect hypokinétique anévrysmal ; les échographies post-natales montrent des tumeurs multiples (de même que l'échographie prénatale de son frère jumeau) ;
- Chez le sujet n°33, il existe une tumeur unique du ventricule droit à l'échographie de 33SA, mais des tumeurs multiples à l'échographie néonatale.

- Chez le sujet n°29, il existe une tumeur unique du ventricule gauche, associé à un petit épanchement péricardique sur l'échocardiographie post-natale réalisée à J1 de vie. C'est le seul cas de RC unique associé à une STB confirmée dans notre étude.

Dans les 22 cas où l'on a des informations sur la localisation des tumeurs, elles sont ventriculaires dans 17 cas, septales dans 2 cas et auriculaires dans 3 cas (sujets n°2, 20, 22).

Le diamètre maximal du plus grand rhabdomyome est connu pour 13 cas. Il est en médiane de 8,7 mm (Q1-Q3=8-11mm).

Trois enfants ont présenté des irrégularités du rythme cardiaque fœtal (sujet n°2, 7 et 18), associées dans un cas à des tumeurs auriculaires droites.

Aucun sujet n'a présenté d'hydramnios.

L'âge maternel médian au diagnostic de rhabdomyome est de 30 ans (Q1-Q3 = 26,5 - 32,5 ; sur 19 données).

Le terme au diagnostic de rhabdomyomes varie de 21SA à 37SA, il est en médiane de 30SA+3J (Q1-Q3=23SA+3J-32SA+3J).

Les caractéristiques de l'atteinte prénatale des différents sujets sont récapitulées dans le **tableau n°3** ci-dessous.

n°	âge maternel au diagnostic	antécédents familiaux de STB	terme au diagnostic	RCm	VG	VD	SIV	OD	OG	diamètre maximal	évolution de la tumeur	hydramnios	TDR	autre atteinte
2	25 ans	oui	29 SA+3J	oui	oui	oui	oui	oui	non	4.2	augmentation du nombre de RC	non	oui	non
3	32 ans	oui	21 SA	oui	oui	oui	oui	non	non	8.5	augmentation du nombre de RC	non	non	cérébrale
4	26 ans	oui	26 SA+4J	oui	non	oui	oui	non	non	12	augmentation du nombre de RC	non	non	cérébrale kystes rénaux
5	29 ans	oui	-	oui	-	-	oui	-	-	-	-	non	non	non
6	31 ans	oui	24 SA	oui	oui	oui	non	non	non	11	croissance	non	non	non
7	31 ans	non	31 SA	oui	non	oui	non	-	-	-	-	non	oui	non
8	30 ans	non	23 SA+2J	oui	oui	non	oui	non	non	8,7	augmentation du nombre de RC	non	non	non
10	-	non	32 SA	oui	-	-	-	-	-	-	-	non	non	non
11	-	oui	-	oui	-	-	-	-	-	-	-	non	non	non
12	33 ans	non	32 SA	oui	-	-	-	-	-	-	-	non	non	non
13	24 ans	oui	22 SA	oui	-	-	-	-	-	-	-	non	non	cérébrale
14	33 ans	non	22 SA	oui	-	-	-	non	non	12	-	non	non	cérébrale
15	34 ans	non	34 SA+1J	oui	non	non	oui	non	non	-	-	non	non	cérébrale
16	-	non	22 SA	non	non	oui	non	-	-	-	augmentation du nombre de RC	non	non	cérébrale
18	-	oui	-	oui	-	-	-	-	-	-	-	non	oui	cérébrale
19	-	oui	27 SA	oui	oui	oui	non	-	-	-	-	non	non	non
20	27 ans	non	33 SA+4J	oui	oui	non	non	non	oui	8	augmentation du nombre de RC	non	non	cérébrale
21	27 ans	non	33 SA+4J	non	oui	non	non	non	non	13	croissance	non	non	cérébrale
22	37 ans	non	30 SA	oui	oui	oui	non	oui	non	9	augmentation du nombre de RC	non	non	cérébrale
23	-	oui	22 SA	-	-	-	-	non	non	8	-	non	non	cérébrale
25	-	oui	29 SA	oui	-	-	-	-	-	-	-	non	non	cérébrale
27	25 ans	non	32 SA	oui	non	oui	non	non	non	8	-	non	non	non
29	32 ans	non	33 SA	non	oui	non	non	-	-	-	-	non	non	non
30	38 ans	non	32 SA	oui	oui	oui	oui	-	-	-	-	non	non	cérébrale
32	24 ans	oui	32 SA	oui	-	-	-	-	-	-	-	non	non	non
33	-	-	33 SA	non	-	oui	-	non	non	10	-	-	-	-
34	27 ans	non	32 SA	oui	oui	oui	oui	non	non	8	stables	non	non	cérébrale
35	-	non	22 SA	oui	-	-	oui	-	-	-	-	-	-	-
36	-	non	37 SA	oui	non	oui	non	-	-	-	-	non	non	non

Tableau n°3 : tableau synoptique de l'atteinte cardiaque prénatale des enfants de l'étude (OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ; SIV : septum inter-ventriculaire ; TDR : troubles du rythme cardiaque ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche)

1.2 Atteinte cérébrale

Parmi les 29 enfants qui ont eu un diagnostic prénatal, 21 ont eu une IRM cérébrale fœtale. On connaît les résultats de 20 d'entre eux, résumés dans le **tableau n°4** ci-dessous.

n°	terme	tubers	NSE	anomalie de la substance blanche	SEGA	autre
2	35SA+4J	non	non	non	non	normale
3	30SA+5J	non	oui	non	non	non
4	31SA+1J	oui	non	non	non	non
6	31SA+1J	non	non	non	non	non
7	31SA	non	non	non	non	non
8	31SA	non	non	non	non	non
12	35SA	non	non	non	non	non
13	30SA+5J	oui	oui	oui	non	dilatation mineure VLD
14	31SA	oui	oui	non	non	non
15	34SA+1J	oui	oui	non	non	ventricule G limite 10mm
16	32SA	non	oui	non	non	non
18	NC	oui	non	non	non	non
20	34SA	oui	oui	non	non	non
21	34SA	oui	oui	non	non	non
22	30SA+4J	oui	oui	non	non	non
23	NA	oui	non	non	non	non
25	29SA	oui	oui	non	non	non
30	36SA	non	oui	non	non	non
32	NA	non	non	non	non	non
34	34SA+3J	oui	oui	oui	non	non

Tableau n°4 : résultats des IRM cérébrales fœtales des enfants de l'étude

NSE : nodules sous-épendymaires ; SEGA : astrocytome à cellules géantes ; VLD : ventricule latéral droit

L'IRM cérébrale fœtale a été réalisée à un terme médian de 31SA+4J (Q1-Q3= 30SA+6J ; 34SA+2J). Six IRM sont normales (sujets n°2, 6, 7, 8, 12, 32). Parmi les 14 autres :

- 11 d'entre elles montrent des tubers, multiples dans 7 cas (n°13, 14, 15, 20, 22, 25, 34), de localisation frontale dans 4 cas (n°14, désorganisant la giration ; n°20, 25, 34), temporo-occipitaux et pariétaux dans un cas (n°22)
- 3 montrent des NSE isolés (sujets n°3, 16, 30).

Il existe une tendance à une plus grande fréquence de déficience intellectuelle ($p=0.07$) et d'épilepsie pharmacorésistante ($p=0.05$) associées à une IRM fœtale pathologique.

Des exemples d'IRM cérébrales fœtales pathologiques sont présentées en annexe (**annexe n°1**).

n° sujet	Age aux dernières nouvelles (mois)	Age à la marche autonome	Niveau de langage	Déficiência intellectuelle	Troubles du spectre autistique	Scolarisation
1	6	NC	dissyllabes	NC	NC	NC
2	7.5	NC	dissyllabes	NC	NC	NC
3	9.5	NC	dissyllabes	NC	NC	NC
4	12	12 mois	dissyllabes	NC	NC	NC
5	14	non	dissyllabes	NC	NC	NC
6	22	18 mois	mots isolés	NC	non	NC
7	30	oui	NC	non	non	NC
8	15	13 mois	mots isolés	NC	NC	NC
9	27	12 mois	phrases (28 mois)	non	non	NC
10	35	27 mois	phrases (24 mois)	retard postural	non	NC
11	40	20 mois	mots isolés (23 mois)	NC	oui	petits temps avec AVS
12	38	17 mois	phrases	non	non	PSM
13	48	24ms	mots isolés (18 mois)	oui	oui	PSM
14	49	3 ans 11 mois	pas de mots	oui	oui	IEM
15	54	13 mois	phrases (33 mois)	non	non	MSM
16	47	16 mois	phrases (après 34 mois)	non	non	MSM
17	50	12 mois	phrases	non	non	MSM
18	60	18 mois	phrases	non	non	NC
19	59	18 mois	associations de mots (4 ans)	non	non	MSM
20	60	34 mois	phrases (4 ans)	légère	oui	PSM
21	60	20 mois	phrases (4 ans)	légère	non	MSM + AVS
22	74	18ms	association de mots	modérée	oui	GSM + AVS
23	77	21 mois	dissyllabes	sévère à profonde	oui	IEM
24	72	19 mois	mots isolés	sévère à profonde	oui	non
25	76	non	pas de dissyllabes	sévère à profonde	oui	IEM
26	82	19 mois	mots isolés	non	non	GSM+AVS
27	73	18 mois	phrases (entre 4 et 5 ans)	modérée	non	redouble GSM
28	79	18 mois	phrases (37 mois)	non	non	CP
29	88	18 mois	phrases	non	non	CP
30	87	16 mois	phrases (4 ans)	modérée	oui	IME
31	79	18 mois	phrases	modérée	non	IME
32	96	oui à 25 mois	phrases (28 mois)	non	oui	Déscolarisation (échec CP+ AVS)
33	93	13 mois	phrases	non	oui	CE1 CLIS
34	93	12 mois	phrases (39 mois)	non	non	CP à 6 ans 9 mois
35	104	14 mois	phrases (entre 3 et 4 ans)	non	non	CE2
36	173	18 mois	phrases	non	non	4è ULIS

Tableau n°5 : tableau synthétique du développement psychomoteur des enfants de l'étude (NC : donnée manquante ; PSM : petite section de maternelles ; MSM : moyenne section de maternelle ; GSM : grande section de maternelle ; AVS : auxiliaire de vie scolaire ; IEM : Institut d'Education Motrice ; IME : Institut Médico-Educatif)

2. Données post-natales

2.1 Développement psychomoteur

Une vue d'ensemble du développement psychomoteur des enfants de l'étude est présentée dans le **tableau n°5** ci-dessus.

2.1.1 Sur le plan de la motricité globale :

L'âge à la station assise est connu précisément pour 21 sujets. Il varie de 6 à 21 mois, avec une médiane de 9 mois (Q1-Q3= 8- 10 mois). Pour les 15 sujets pour lesquels la donnée est manquante, le développement initial est considéré comme normal.

L'âge à la marche est connu pour 30 sur 31 des sujets qui marchent, le dernier enfant a un développement initial considéré comme normal.

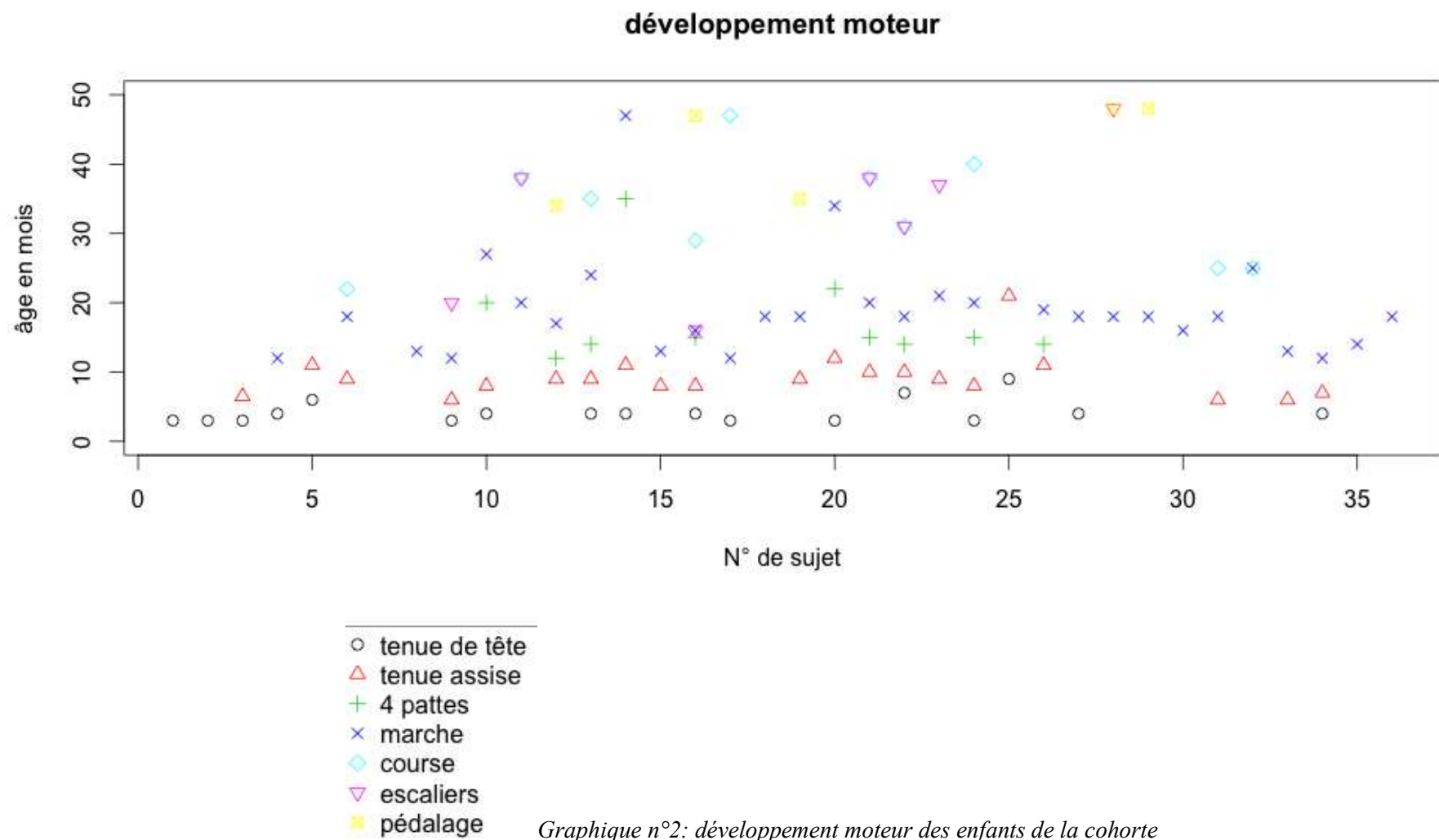
L'âge à la marche autonome varie de 12 à 47 mois, avec une médiane à 18 mois (Q1-Q3= 14,5- 20 mois). Un garçon de 7 ans ne marche pas (n°25), quatre autres enfants ont marché après l'âge de 24 mois (n°10, 14, 20, 32). Les 4 enfants qui ne marchent pas encore (n° 1, 2, 3, 5) sont âgés de 9 à 18 mois.

Parmi les 26 enfants qui ont marché avant l'âge de 24 mois, quatre d'entre eux ont présenté des difficultés de motricité globale par la suite :

- un enfant (n°13) a un retard à l'instauration de la course (35 mois) ;
- un autre (n°19) a une course pataude ;
- un garçon ne sait pas pédaler à l'âge de 4 ans (n°21) ;
- deux enfants ont fait du vélo de manière autonome à l'âge de 7 ans (n° 33, 35).

Les données de l'âge à la course ou au vélo sont manquantes pour 7 enfants de plus de 3 ans.

Le développement moteur des enfants de la série est représenté sur le **graphique n°2** ci-après.



Graphique n°2: développement moteur des enfants de la cohorte

2.1.2 Sur le plan de la motricité fine précoce :

La préhension volontaire est acquise chez 35 sujets ; le sujet n° 25 attrape seulement au contact de l'objet.

La pince pouce-index est acquise chez 32 enfants :

- les sujets n°1 et 2 ne l'ont pas encore ;
- le sujet n°14 ne l'avait pas acquise à 31 mois ;
- le sujet n°25 ne l'a pas (pas de préhension volontaire à 6 ans 4 mois).

Chez les enfants qui l'ont acquise, huit l'ont développée avec retard (l'âge à l'apparition de la pince pouce-index est connue pour 6 enfants) : entre 12 mois (sujet n°21) et 40 mois (sujet n°24), la plupart autour de 14-15 mois (sujets n°13, 26, 15 et 17).

2.1.3 Sur le plan du langage :

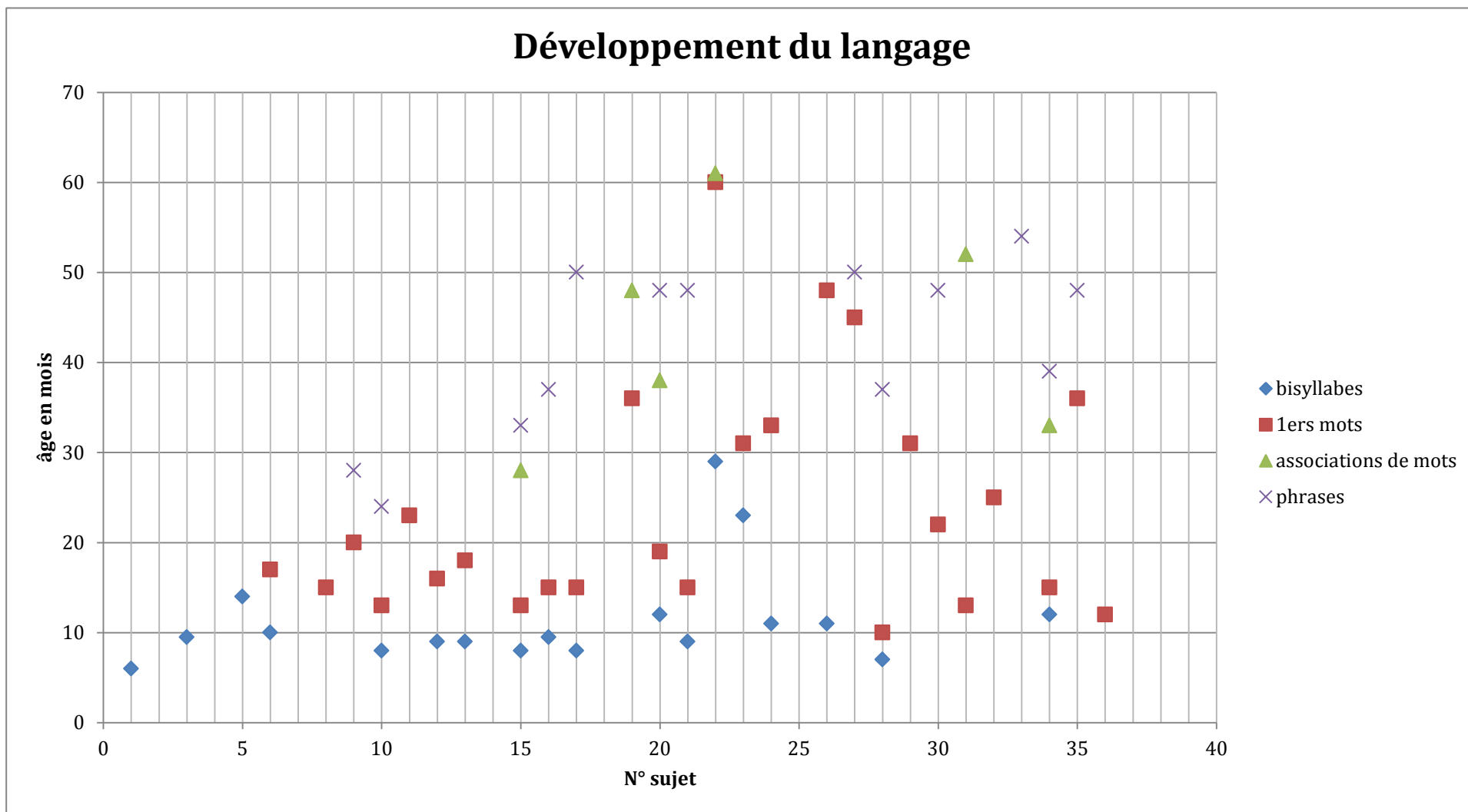
Quatre enfants vocalisent sans faire de dissyllabes. Deux d'entre eux ont 9 et 10 mois (respectivement les sujets n°1 et 2) ; les deux autres sont les sujets n°14 et 25, qui n'ont pas de langage expressif signifiant.

Les sujets n°1 à 5 ne disent pas encore de mots.

En médiane, les enfants de cette étude ont prononcé leur premier mot à 18 mois ($Q1 - Q3 = 15 - 31$ mois).

Parmi les 29 enfants qui ont développé le langage, 11 ont présenté un retard à l'apparition des premiers mots, avec moins de 5 mots signifiants à 20 mois. Parmi ces 11 enfants, actuellement âgés de 3 ans 4 mois à 9 ans (médiane : 86 mois, $Q1 - Q3 = 77 - 91,5$ mois), seuls 5 font des phrases.

Le développement du langage est représenté sur le **graphique n°3** ci-après.

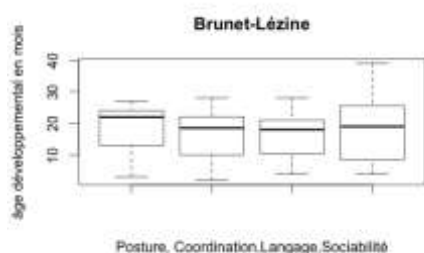


Graphique n°3 : développement du langage chez les enfants de l'étude

2.1.4 Evaluations formalisées du développement psychomoteur

2.1.4.1 Evaluation du développement précoce par l'échelle de Brunet-Lézine Révisée

Seize enfants de notre étude ont eu une évaluation à l'aide de cette échelle, à un âge médian de 31 mois (Q1-Q3=22,75-37,25). On n'observe pas de différence significative entre les quatre items de l'échelle, comme on peut le voir sur le **graphique n°4** ci-dessous.



Graphique n°4 : comparaison des résultats aux différents items du Brunet Lézine

Cependant, quand on représente les scores de langage en fonction des scores de posture, les enfants apparaissent plus en avance dans le domaine postural que langagier, cette différence ne s'observant ni avec la sociabilité, ni avec la coordination, comme on peut le voir sur les trois **graphiques n°5 à 7** ci-dessous.



Graphique n°5 : scores de langage au Brunet Lézine Révisé, représentés en fonction des scores de posture (en rouge, la ligne d'identité)



Graphique n°6 : scores de langage au Brunet Lézine Révisé, représentés en fonction des scores de sociabilité (en rouge, la ligne d'identité)



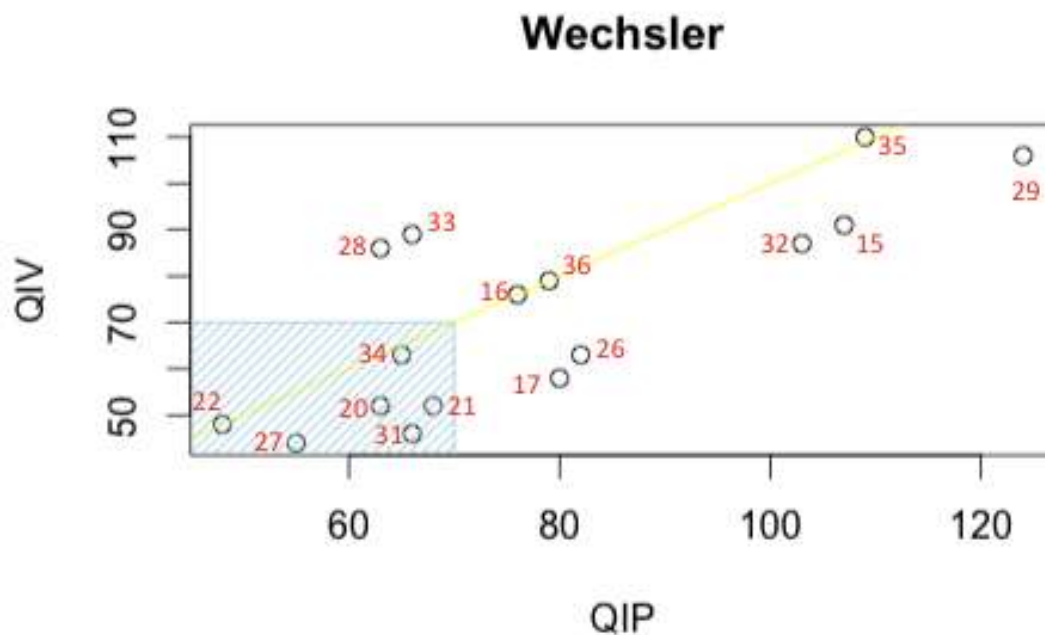
Graphique n°7 : scores de langage au Brunet Lézine Révisé, représentés en fonction des scores de coordination (en rouge, la ligne d'identité)

2.1.4.2 Evaluations psychométriques par les échelles de Wechsler

Dix-sept enfants de notre étude ont été évalués à l'aide d'une échelle de Wechsler, la WWPSI-III pour 12 d'entre eux, la WISC-IV pour les cinq autres.

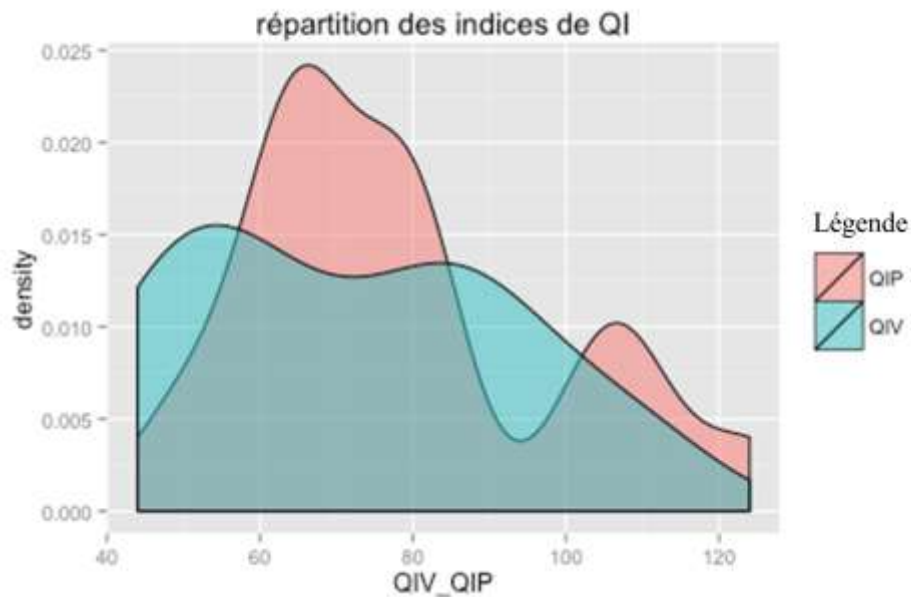
Six sujets ne sont pas évaluables par les échelles de Wechsler (sujets n°13, 14, 23, 24, 25, 30). Dix sujets sont trop jeunes pour être évalués avec ces échelles (sujets n° 1 à 10). Les trois autres ont une évaluation programmée dans l'année.

Dans l'immense majorité des cas, le profil psychométrique est dissocié ; le QIT n'est calculable que dans 6 cas sur 17.



Graphique n°8 : graphique représentant le quotient verbal (QIV) en fonction du quotient de performance (QIP) obtenus aux WPPSI-III et WISC-IV par les enfants ; en jaune la ligne d'identité, en rouge les numéros des sujets correspondant, en bleu la zone de la déficience intellectuelle.

Dans les 12 autres cas, il existe une dissociation entre les QIV et le QIP, au profit du QIP dans 10 cas sur 12, comme représenté sur le **graphique n°8** ci-dessus. Ceci reflète la fréquence importante des troubles du langage dans notre population.



Graphique n°9: répartition en fréquence des quotients verbaux et de performances obtenus aux échelles de Wechsler, montrant une distribution bimodale du QIP (plus que du QIV) et un décalage des deux courbes, avec des QIV inférieurs aux QIP.

Le quotient intellectuel total médian des enfants ayant passé les échelles de Wechsler est à 62 (Q1-Q3=46-71) avec la limite que l'on vient d'énoncer, à savoir qu'il n'est calculable que pour une minorité d'enfants.

Le quotient intellectuel verbal (QIV) médian est à 69 (Q1-Q3= 52-88) ; le quotient intellectuel de performance (QIP) médian est à 76 (Q1-Q3= 65-82). La répartition des deux types de quotients est représentée sur le **graphique n°9** ci-dessus.

Les résultats des évaluations formalisées sont disponibles dans les **tableaux n°6 et 7** ci-dessous.

n° sujet	Echelle de Brunet-Lézine Révisée					Echelles de Wechsler					
	Age	Posture	Coordination	Langage	Sociabilité	Age à la passation	QIV	QIP	QVT	QIT	NCL
5	7 mois	5,1mois	6 mois	7 mois	6,15 mois						
6	22 mois	22 mois	19 mois	19 mois	39 mois						
9	20 mois	22 mois	22,2mois	19 mois	27 mois						
10	24 mois	11 mois	13,6 mois	24 mois	20 mois						
11											
12	34 mois	27 mois	28 mois	28 mois	27 mois						
13											
14	31 mois	8 mois	7,7mois	7 mois	8 mois						
15						WPPSI-III à 4 ans 6 mois	91	107			
16	23 mois	22 mois	14-22 mois	14 mois	17 mois	WPPSI-III à 3 ans 10 mois	76	76		72	72
17						WPPSI-III à 4 ans 2 mois	58	80			
18											
19	33 mois	24 mois	22 mois	20 mois	18 mois	WPPSI-III à 4 ans 11 mois	NR	80			73
20						WPPSI-III à 5 ans	52	63			
21						WPPSI-III à 5 ans	52	68			
22	31 mois	22 mois	14 mois	10 mois	6 mois	WPPSI-III à 5 ans 1 mois	48	48	NR	43	45
23	47 mois	15,5mois	10 mois	11 mois	9,5 mois						
24	65 mois	15 mois	10 mois	17 mois	9 mois						
25	25 mois	3 mois	2 mois	4 mois	4 mois						
26	36 mois	27 mois	24 mois	22 mois	27 mois	WPPSI-III à 4 ans 11 mois	63	82			
27						WPPSI-III à 6 ans	44	55	45	43	52
28						WPPSI-III à 6 ans 9 mois	89	66	94		
29						WISC 4 à 6 ans 7 mois	106	124	118		IMT= 97
30	42mois	24 mois	19 mois	20 mois	20 mois	non réalisable à 4 ans 9 mois					
31						WPPSI-III à 5 ans 8 mois	46	66			52
32	41 mois	27 mois	28 mois	23 mois	24 mois	WPPSI-III à 5 ans 11 mois	87	103	77		
33						WISC -IV à 7 ans	86	63	85		
34	15 mois	18 mois	20 mois	17 mois	20 mois	WISC-IV 6 ans 9 mois	63	65	54	71	IMT= 62
35						WISC-IV à 7 ans 6 mois	110	109	109	112	IMT=106
36						WISC-IV à 12 ans 3 mois	79	79	73	69	IMT=67

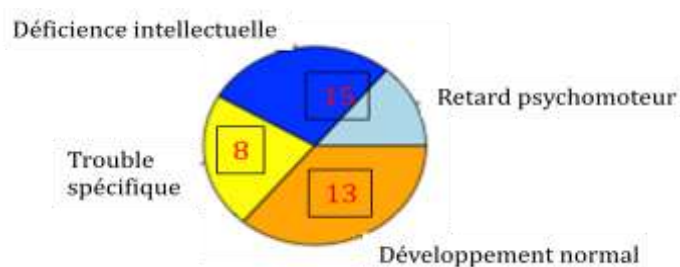
Tableau n°6 : tableau synthétique des évaluations psychométriques réalisées chez les enfants de la cohorte (QIV : Quotient Intellectuel Verbal ; QIP : Quotient Intellectuel de Performance ; QVT : Quotient de Vitesse de Traitement ; QIT : Quotient Intellectuel Total ; NCL : Note Composite de Langage ; IMT : Indice de Mémoire de Travail)

n° sujet	Echelle de Brunet-Lézine Révisée					Echelle de Vineland I				
	Age	Posture	Coordination	Langage	Sociabilité	Age	Communication verbale	Compétences Vie quotidienne	Socialisation	Motricité
5	7 mois	5,1mois	6 mois	7 mois	6,15 mois					
6	22 mois	22 mois	19 mois	19 mois	39 mois	22 mois	16 mois	17 mois	16 mois	20 mois
9	20 mois	22 mois	22,2 mois	19 mois	27 mois					
10	24 mois	11 mois	13,6 mois	24 mois	20 mois					
11										
12	34 mois	27 mois	28 mois	28 mois	27 mois	34 mois	23 mois	24 mois	30 mois	36 mois
13						3 ans 11 mois	15 mois	22 mois	15 mois	29 mois
14	31 mois	8 mois	7,7 mois	7 mois	8 mois					
15										
16	23 mois	22 mois	14-22 mois	14 mois	17 mois					
17										
18										
19	33 mois	24 mois	22 mois	20 mois	18 mois					
20										
21										
22	31 mois	22 mois	14 mois	10 mois	6 mois	31 mois	64	67	57	66
23	47 mois	15,5 mois	10 mois	11 mois	9,5 mois	5 ans 7 mois	13 mois	16 mois	10 mois	23 mois
24	65 mois	15 mois	10 mois	17 mois	9 mois	5 ans 5 mois	13 mois	15 mois	8 mois	18 mois
25	25 mois	3 mois	2 mois	4 mois	4 mois	25 mois	9 mois	10 mois	5 mois	1 mois
26	36 mois	27 mois	24 mois	22 mois	27 mois					
27										
28										
29										
30						4 ans 9 mois	21 mois	28 mois	22 mois	29 mois
31										
32	41 mois	27 mois	28 mois	23 mois	24 mois					
33										
34	15 mois	18 mois	20 mois	17 mois	20 mois					
35										
36										

Tableau n°7 : tableau synthétique des évaluations du fonctionnement adaptatif des enfants de la cohorte, par l'échelle de Vineland I

Au total :

- 3 enfants (sujets n°10, 12, 14) présentent un retard de développement objectivable sur l'échelle de Brunet-Lézine Révisée.
- 2 enfants ont un retard de développement non évalué (le sujet n°13 n'a pas pu faire l'évaluation du Brunet-Lézine car il y était opposé ; le sujet n°11 a une évaluation prévue prochainement).
- 10 enfants présentent une déficience intellectuelle :
 - objectivable sur les échelles de Wechsler dans 5 cas ; il s'agit de déficiences légères à modérées (sujets n° 20, 21, 22, 27, 31, 34)
 - non objectivable sur les échelles de Wechsler dans 4 autres cas (sujets n° 23, 24, 25, 30), il s'agit de déficiences modérées à sévères ;
- 2 enfants présentent des troubles apparentés à des troubles multiDYS (sujets n° 17, 26).
- 2 sujets présentent une efficience intellectuelle limite, avec des profils homogènes (sujet n°16, 36).
- 4 sujets présentent une efficience intellectuelle normale associée à des troubles du langage (sujets n°15, 19, 29, 32).
- 1 enfant présente une efficience intellectuelle normale associée à des difficultés d'ordre praxique gestuel (sujets n°28).
- 1 enfant présente une efficience intellectuelle normale associée à des difficultés visuo-spatiales (sujets n°33).
- 10 enfants ont un développement initial décrit comme normal
 - 3 d'entre eux ont eu une évaluation de Brunet-Lézine Révisée qui ne met pas en évidence de décalage dans les acquisitions (sujets n° 5, 6, 9) ;
 - les autres n'ont pas été évalués (sujets n° 1, 2, 3, 4, 7, 8, 18) ;
- 1 enfant a une intelligence normale (sujet n°35).



Graphique n°10 : Répartition des profils cognitifs des enfants de l'étude

2.1.5 Scolarisation

Quinze enfants ont plus de 6 ans, âge classique de l'entrée au cours préparatoire. Parmi ces 15 enfants :

- 8 ont une intelligence normale
 - 4 sont scolarisés en milieu ordinaire dans leur niveau
 - 2 sont en scolarité ordinaire adaptée : CLIS (classes pour l'inclusion scolaire); ULIS (unités localisées pour l'inclusion scolaire)
 - 1 est maintenu à 7 ans en grande section de maternelle avec une auxiliaire de vie scolaire
 - 1 est déscolarisé
- 6 enfants ont une déficience modérée à sévère
 - 2 sont en institut d'éducation motrice (IEM)
 - 2 sont en institut médico-éducatif (IME)
 - 1 est maintenu en grande section de maternelle à 7 ans
 - 1 est déscolarisé.

2.2 Epilepsie

2.2.1 Début de l'épilepsie

Parmi les 36 enfants de l'étude, seuls 8 ne présentent pas d'épilepsie (sujets n°1, 4, 6, 8, 9, 19, 29, 35) ; ils sont âgés de 6 à 104 mois. Leur âge médian est de 24,5 mois (Q1 - Q3= 14,25- 66,25 mois). Il s'agit de sept garçons et d'une fille.

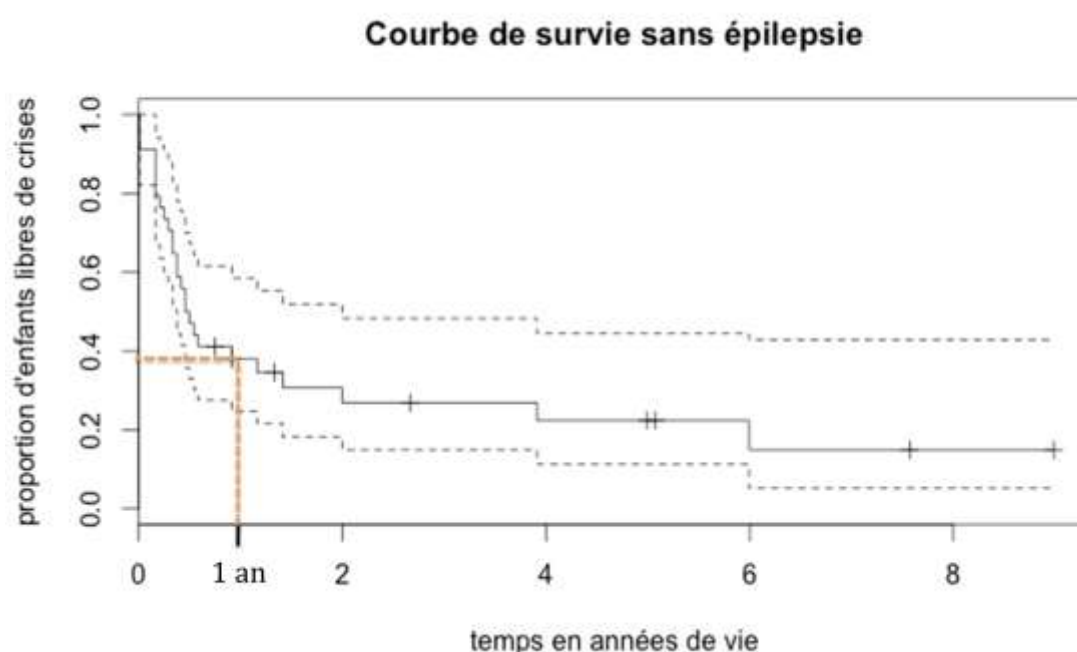
Parmi les 28 enfants qui présentent une épilepsie :

- une petite fille (sujet n° 3) a été traitée par Vigabatrin avant toute manifestation clinique, devant une dégradation franche de son tracé électro-encéphalographique (devenu pré-hypsarythmique) au cours de son suivi à l'âge de 9 mois ½. Elle a au cours de son évolution présenté un état de mal fébrile à 17 mois.
- les 27 autres enfants ont présenté des convulsions cliniques :
 - dans 13 cas la manifestation inaugurale est un syndrome de spasmes infantiles, défini comme la survenue de spasmes cliniques (mouvements synchrones, brefs, répétés, en flexion ou extension de la tête, du tronc et des

membres), parfois associés à une désorganisation majeure caractéristique du tracé électro-encéphalographique intercritique : l'hypsarythmie (75).

- dans 14 cas, il s'agit de crises partielles.

On peut représenter la survenue de l'épilepsie dans notre population par la courbe ci-dessous (**graphique n°11**) :



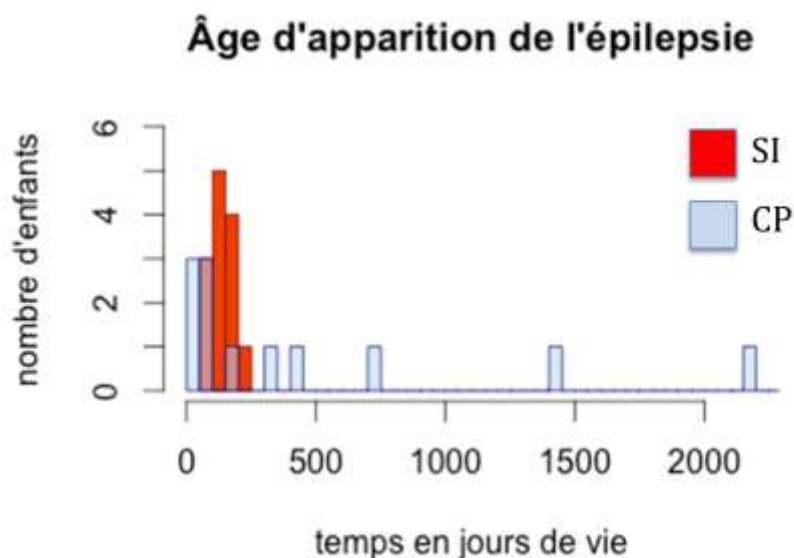
Graphiquen°11: survenue de l'épilepsie au cours du temps.

L'âge médian au début des crises, tous types de crises confondus, est de 137 jours (soit 4 mois ½, Q1-Q3= 61j-198j). On voit sur le graphique n°11 ci-dessus qu'environ 60% des enfants débutent leur épilepsie avant l'âge de 1 an.

L'âge médian au début des crises ne varie pas significativement en fonction du type de crise inaugurale, mais la dispersion des âges de début de l'épilepsie est plus importante pour les crises partielles que pour les spasmes infantiles :

- les spasmes débutent entre 2 et 7 mois de vie
- alors que les crises partielles débutent dans notre étude entre 2 jours de vie, et 6 ans.

L'âge à l'apparition de l'épilepsie en fonction du type de crises inaugurales est représenté sur le **graphique n°12** ci-dessous.



Graphique n°12 : âge au début de l'épilepsie, en fonction du type de crises inaugurales

Parmi les 13 enfants ayant débuté leur épilepsie par des spasmes, le premier tracé électro-encéphalographique réalisé au moment de l'épisode clinique initial montre des anomalies paroxystiques à type de pointes dans 7 cas sur 13, et un tracé altéré (pré-hypsarythmique ou hypersarythmique) dans 5 cas.

2.2.2 Evolution du type de crises

Les enfants ayant débuté leur épilepsie par des spasmes ont une épilepsie encore active pour 8 d'entre eux :

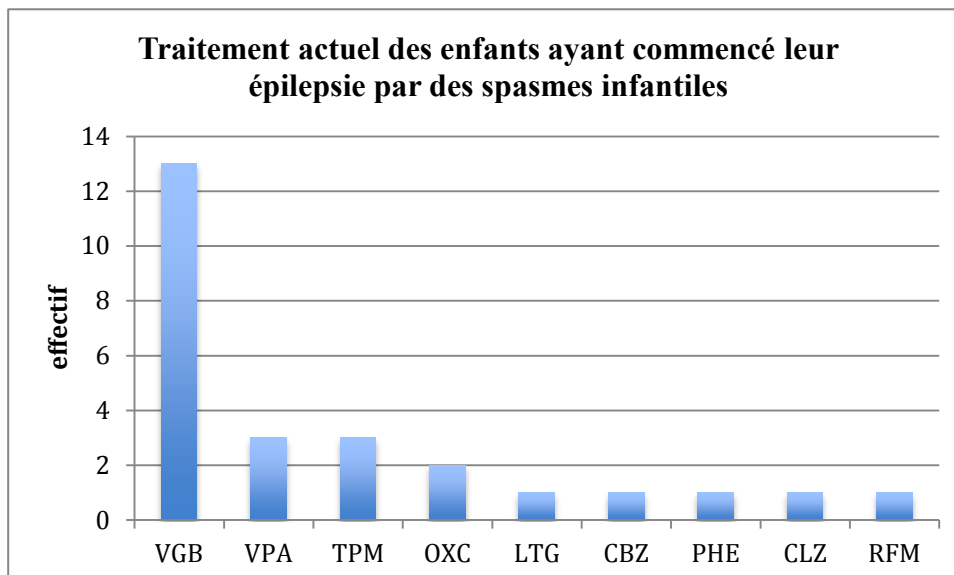
- 4 font encore des spasmes (sujets n°5, 14, 24, 36), associés dans deux cas à des crises partielles (sujet n°14, 36) et dans un autre à des crises généralisées (sujet n°5) ;
- 4 font des crises partielles (sujets n°10, 13, 24, 31), associées dans un cas à des absences (sujet n°13), et dans un autre à des crises partielles (sujet n°24).

Sept enfants ont une épilepsie très active :

- trois enfants font des crises quotidiennement (sujets n°14, 24, 36),
- quatre autres en font de manière hebdomadaire (sujets n°5, 13, 15, 31).

Le délai à l'instauration du traitement est connu pour 11 enfants sur 13 ; il varie de 1 à 7 jours, avec une médiane de 2 jours.

Ces treize enfants qui ont commencé leur épilepsie par des spasmes infantiles ont actuellement en médiane 2 traitements antiépileptiques ($Q1-Q3=2-2$). Tous ont du vigabatrin, en monothérapie ou en association. Les traitements associés sont représentés en fréquence sur le diagramme en barre ci-dessous (**graphique n°13**).



Graphique n°13 : traitement actuel des enfants ayant commencé leur épilepsie par des SI, VGB=vigabatrin ; TPM=topiramate ; OXC=oxcarbamazépine ; CLZ=clonazépam ; VPA=valproate de sodium ; LTG=lamotrigine ; CBZ=clobazam ; PHE=phénytoïne ; RFM= rufinamide

Pour les 4 enfants qui ne font plus de spasmes (et pour lesquels on a du recul), l'âge médian de cessation des crises est de 22 mois ($Q1-Q3=18-29$), après une durée d'épilepsie active de 17 mois en médiane ($Q1-Q3=12-25$). La présence de spasmes comme crise initiale ou dans l'évolution n'est pas significativement associée à l'évolution vers une déficience intellectuelle ($p=0,44$).

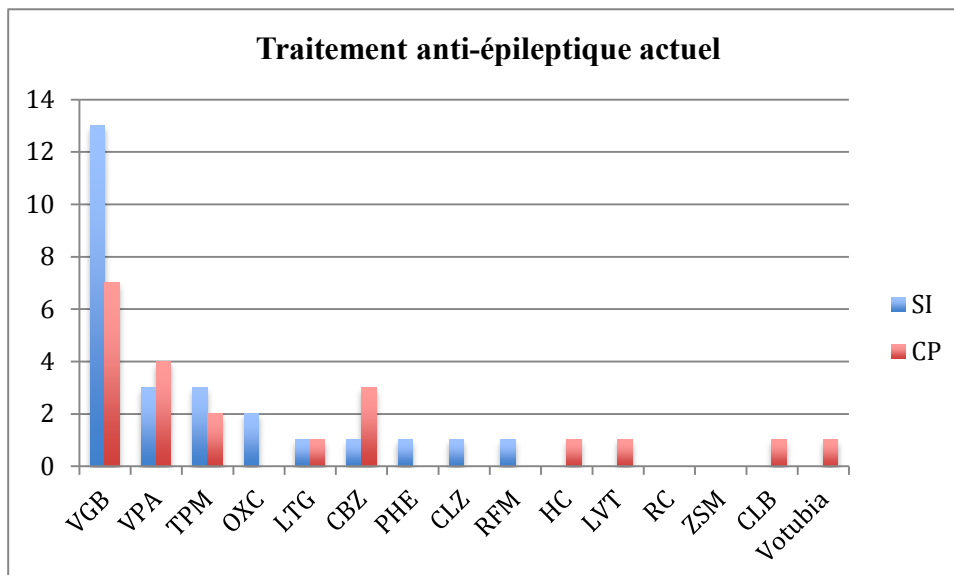
Parmi les enfants pour lesquelles l'épilepsie a débuté par des crises partielles, huit enfants ont une épilepsie encore active (sujets n° 11, 17, 22, 25, 27, 30, 32, 33) :

- 4 font des crises partielles (sujets n° 25, 27, 30, 33), associées dans un cas à des crises généralisées (sujet n°25) ;
- 3 font des absences (sujets n°17, 22, 32) ;
- 1 sujet fait des spasmes et des crises généralisées (sujet n°11).

Sept enfants ont une épilepsie très active :

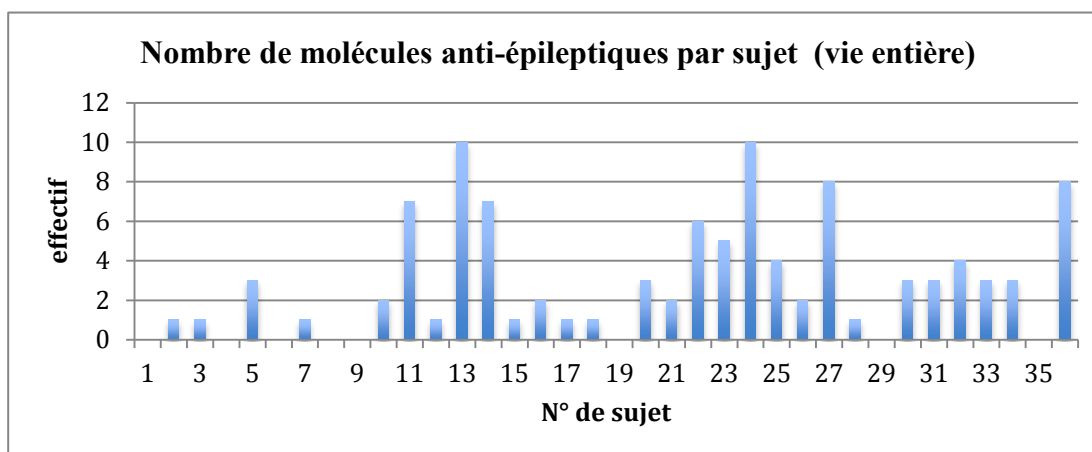
- 3 font des crises quotidiennes (sujets n°14, 24, 36) ;
- 4 font des crises hebdomadaires (sujets n° 5, 13, 15, 31).

Les quatorze enfants qui ont commencé leur épilepsie par des crises partielles ont en médiane un traitement antiépileptique (Q1-Q3=1-2). La distribution des différents traitements en cours est représentée sur le **graphique n°14** ci-dessous.



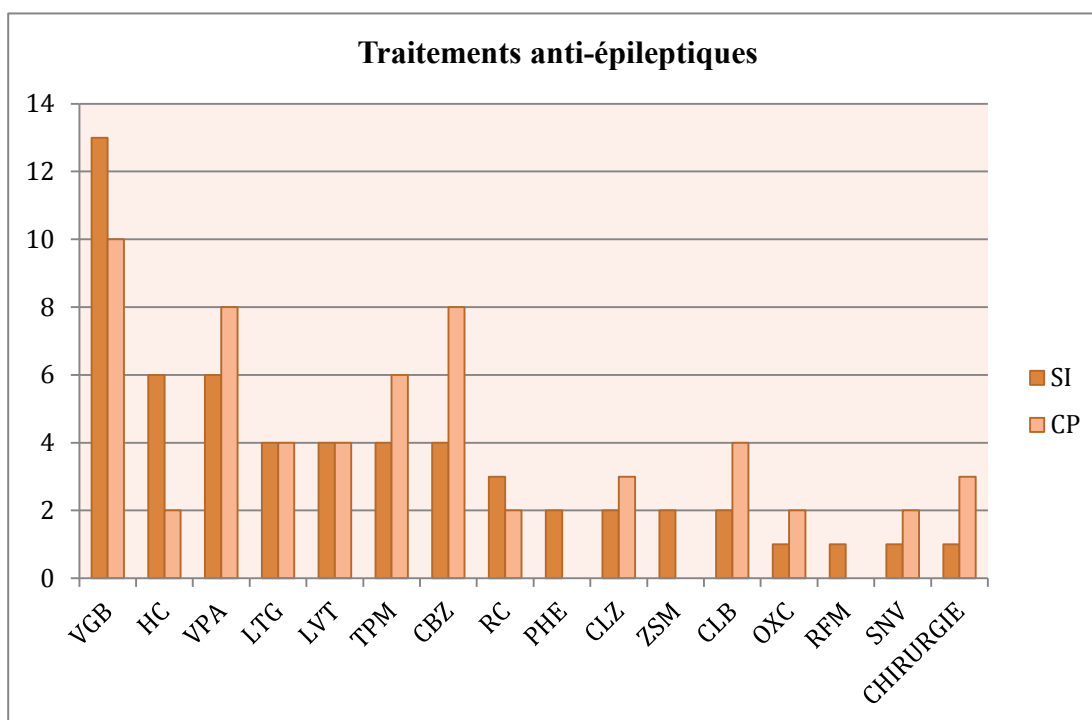
Graphique n°14 : traitements AE actuellement pris par les enfants de l'étude ; en fonction du type de crises initial (SI=spasmes infantiles ; CP= crises partielles) ; VGB=vigabatrin ; HC=hydrocortisone ; TPM=topiramate ; CBZ=carbamazépine ; CLZ=clonazépam ; VPA=valproate de sodium ; LTG=lamotrigine ; CLB=clobazam ; LVT=levetiracetam ; PHE=phénytoïne ; RFM= rufinamide ; ZSM=zonisamide ; OXC=oxcarbamazépine ; RC=régime cétogène

Les enfants de notre étude ont reçu en médiane 3 médicaments anti-épileptiques (Q1-Q3=1-5 ; maximum=10) au cours de leur vie, comme représenté sur le **graphique n°15** ci-après. Actuellement, ils reçoivent entre 1 et 3 molécules antiépileptiques (médiane 2).



Graphique n°15 : nombre de molécules antiépileptiques reçues par les enfants de l'étude au cours de leur vie.

Le spectre des molécules utilisées varie peu en fonction du type de crises initiales, comme représenté sur le **graphique n°16** ci-dessous :



Graphique n°16 : Nombre de sujets traités par type de traitement proposé, en fonction de la manifestation épileptique initiale ; VGB=vigabatrin ; HC=hydrocortisone ; TPM=topiramate ; CBZ=carbamazépine ; CLZ=clonazépam ; VPA=valproate de sodium ; LTG=lamotrigine ; CLB=clobazam ; LVT=levetiracetam ; PHE=phénytoïne ; RFM= rufinamide ; ZSM=zonisamide ; OXC=oxcarbamazépine ; RC=régime cétogène ; SNV= stimulation du nerf vague

Le vigabatrin est la molécule la plus largement prescrite, aussi bien pour les spasmes que pour les crises focales.

L'évolution de l'épilepsie et le traitement pris par chaque enfant de l'étude sont synthétisés dans les **tableaux n°8 et 9** ci-dessous.

n° sujet	âge au début des crises	délai début tt	1er tracé EEG	type de crises		fréquence des crises	âge (mois)	âge à la résolution des crises	traitement actuel	
				initial	actuel				nombre	type
2	7 mois	2j	pointes	SI	-	-	7.5	7 mois	1	VGB
3	17 mois	-	préH	EME	-	-	17	17 mois	2	VGB, VPA
5	2 mois	<7j	pointes	SI	SI+CG	hebdomadaire	14	-	2	VGB, TPM
7	20 mois	NC		CP	-	-	30	30 mois	1	VPA
10	6 mois	1j	altéré	SI	CP	mensuelles	35	-	2	VGB, CBZ
11	2 jours	<1j	pointes	CP	SI+CG	quotidiennes	40	-	4	VPA, VGB, CLB, HC
12	4 mois ^{1/2}	2j	pointes	SI	-	-	38	38 mois	1	VGB
13	3 mois ^{1/2}	5j	pointes	SI	CP+ abs	hebdomadaires	48	-	3	PHE, TPM, VGB
14	5 mois	NC	H	SI	SI+ CP	quotidiennes	49	-	3	RFM, VGB, TPM
15	3 mois	3j	pointes	SI	SI	hebdomadaires	54	-	1	VGB
16	5 mois ^{1/2}	15j	OL	CP	-	-	47	18 mois	1	VGB
17	3 ans 11 mois	7j	OL	CP	abs	rares	50		1	VGB
18	4 ans ^{1/2}	NC		CG	-	-	60	54 mois		VPA
20	5 mois ^{1/2}	7j	H	SI	-	-	60	18 mois	2	VGB, VPA
21	6 mois ^{1/2}	7j	préH	SI	-	-	60	18 mois	2	VGB, VPA
22	2 jours	<1j	pointes	CP	abs	hebdomadaires	74	-	1	VPA
23	2 mois	NC		CP	-	-	77	54 mois	1	VGB
24	4 mois ^{1/2}	1j	H	SI	CP (+ CG)	quotidiennes	72	-	3	LTG, VGB, CLZ
25	2 jours	1j	pointes	CP	CP + CG	quotidiennes	76	-	3 +SNV	LTG, VGB, Votubia
26	4 mois	2j	pointes	SI	-	-	82	27 mois	2	VGB, VPA
27	2 mois	NC		CP	CP	quotidiennes	73	-	2	VGB, TPM
28	6 ans	NC	pointes	CP	-	-	79	73 mois	1	CBZ
30	14 mois	NC		CP	CP	mensuelles	87	-	2	TPM, CBZ
31	2 mois	2j	non H	SI	CP	hebdomadaires	79	-	2	OXC, VGB
32	11 mois	NC		CP	abs	mensuelles	96	-	2	VGB, LTG
33	2 ans	NC	OL	CP	CP	annuelles	93	-	1	LVT
34	2 mois ^{1/2}	4j	normal	CP	-	-	93	36 mois	2	VPA, CBZ
36	4 mois	NC		SI	SI+ CP	quotidiennes	173	-	2 +SNV	OXC, VGB

Tableau n°8 : Type de crises et leur évolution

CG : crises généralisées ; CP : crises partielles ; EME : état de mal épileptique ; H : hypsarythmie ; préH : pré-hypsarythmie ; SI : spasmes infantiles VGB=vigabatrin ; TPM=topiramate ; CBZ=carbamazépine ; CLZ=clonazépam ; VPA=valproate de sodium ; LTG=lamotrigine ; CLB=clobazam ; HC : hydrocortisone ; LVT=levetiracetam ; PHE=phénytoïne ; RFM= rufinamide ; OXC=oxcarbamazépine ; SNV= stimulation du nerf vague

n° sujet	âge (mois)	Type de crises initial	âge de début	ATCD EME	traitement (vie entière)	R.C.	SNV	Chirurgie de l'épilepsie
1	6							
2	7.5	SI	7 mois	non	VGB	non	non	non
3	9.5	état de mal	17 mois	oui	VGB	non	non	non
4	12							
5	14	SI ; CP	2 mois	non	VGB, HC, TPM	oui	non	en cours de bilan préopératoire
6	22							
7	30	CP	20 mois	non	CBZ	non	non	non
8	15							
9	27							
10	35	SI ; CP	6 mois	oui	VGB, CBZ	non	non	non
11	40	CP ; SI, CGTC	2 jours	oui	CLZ, VGB, VPA, LTG, CBZ, CLB, HC	non	non	non
12	38	SI	4 mois ^{1/2}	non	VGB	non	non	non
13	48	SI ; CP	3 mois ^{1/2}	oui	TPM, VGB, HC, VPA, LVT, CBZ, CLZ, PHE, LTG, ZSM	non	non	non
14	49	SI ; CP	5 mois	non	VGB, HC, LTG, LVT, TPM, CBZ, RFM	oui	non	non
15	54	SI	3 mois	non	VGB	non	non	non
16	47	CP puis SI	5 mois ^{1/2}	oui	VGB, HC	non	non	non
17	50	CP	3 ans 11 mois	non	VGB	non	non	non
18	60	CP	4 ans ^{1/2}	non	VPA	non	non	non
19	59							
20	60	SI ; CP	5 mois ^{1/2}	oui	VGB, HC, VPA	non	non	non
21	60	SI ; CP	6 mois ^{1/2}	oui	VGB, VPA	non	non	non
22	74	CP ; abs	2 jours	non	VGB, VPA, TPM, LVT, CLZ, CBZ	non	non	résection temporale + déconnexion pariéto-occipitale D
23	77	CP ; CTG	2 mois	non	VGB, CLB, TPM, LVT, CBZ	oui	oui	résection fronto-insulaire D
24	72	SI ; CP	4 mois ^{1/2}	non	VGB, HC, VPA, TPM, CLB, LVT, ZSM, CLZ, CBZ, LTG	non	non	résection d'un tuber temporal D
25	76	CP ; CT G	2 jours	non	VGB, TPM, LTG, LVT	oui	oui	non
26	82	SI ; CCH	4 mois	oui	VGB, VPA	non	non	non
27	73	CP ; cr noct	2 mois	non	VGB, CLB, VPA, CBZ, LTG, OXC, TPM, CLZ	non	non	résection d'un tuber frontal G
28	79	CP	6 ans	non	CBZ	non	non	non
29	88							
30	87	CP ; CG	14 mois	non	VPA, TPM, CBZ	non	non	non
31	79	SI	2 mois	non	VGB, LVT, OXC	non	non	
32	96	CP ; abs, CG	11 mois	non	VPA, VGB, LTG, CLB	non	non	non
33	93	CP ; CG	2 ans	non	VPA, VGB, CBZ	non	non	non
34	93	CP ; abs	2 mois ^{1/2}	oui	VGB, VPA, TPM,	non	non	non
35	104							
36	173	SI ; CP	4 mois	non	VGB, PHE, CLB, VPA, LTG, OXC, LVT, HC	oui	oui	non

Tableau n°9 : tableau synoptique des types de crises et leur traitement : SI=spasmes ; CP=crises partielles ; abs=absences ; CTG= crises toniques généralisées ; CCH=crises convulsives hyperthermiques ; ATCD EME= antécédent d'état de mal ; R.C.=régime céétogène ; SNV=stimulateur du nerf vague ; VGB=vigabatrin ; HC=hydrocortisone ; TPM=topiramate ; CBZ=carbamazépine ; CLZ=clonazépam ; VPA=valproate de sodium ; LTG=lamotrigine ; CLB=clobazam ; LVT=levetiracetam ; PHE=phénytoïne ; RFM= rufinamide ; ZSM=zonisamide ; OXC=oxcarbamazépine ; D=droite ; G=gauche

La proportion d'épilepsie pharmacorésistante n'est pas différente entre le groupe des enfants qui ont eu des spasmes comme manifestation épileptique inaugurale, et ceux qui ont commencé leur épilepsie par des crises partielles.

Au total, 13 enfants sur 28 (soit 46%) ont une épilepsie pharmacorésistante :

- Cinq d'entre eux ont eu un régime cétogène en raison de crises quotidiennes à pluriquotidiennes, à un âge médian de 15 mois (sujets n° 5, 14, 23, 25, 36) :
 - à l'âge de 4 mois, pendant 2 mois, arrêté devant des douleurs abdominales et une recrudescence des spasmes dans le cas n°5 ;
 - à l'âge de 18 mois, pendant 9 mois, occasionnant une amélioration transitoire du nombre de crises, arrêté en raison d'une recrudescence secondaire des spasmes (n°14) ;
 - pendant 6 à 7 mois, aux âges respectifs de 15 mois et 12 ans, arrêté en raison de difficultés d'observance et de l'absence d'effet sur les crises (n°23, 36)
 - débuté à 15 mois, suivi pendant 3 ans, permettant une diminution de la fréquence des crises (de 3 par jour à 4 par semaine), puis arrêté devant la survenue d'une hypercholestérolémie (n°25)
- Trois enfants ont un stimulateur du nerf vague (sujets n° 23, 25, 36), posé respectivement à l'âge de 3 ans 11 mois, 32 mois et 13 ans, devant la persistance de crises quotidiennes à pluriquotidiennes ; avec une efficacité très partielle sur la fréquence des crises dans le premier cas seulement (réduction du nombre de crises quotidiennes) ; aucun effet sur la fréquence des crises dans les deux autres cas.
- Quatre enfants ont eu une chirurgie de l'épilepsie :
 - le sujet n°22 a eu une résection temporale et déconnexion pariéto-occipitale droite à l'âge de 8 mois, résultant en une longue période libre de crises permettant d'arrêter tout traitement antiépileptique entre les âges de 2 et 5 ans (âge auquel il présente des absences pluri-hebdomadaires nécessitant un traitement par valproate de sodium). L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire est en faveur d'une dysplasie corticale focale temporale sévère (type dysplasie de Taylor, ou dysplasie IIb selon la classification de Palmini, c'est à dire associée à des neurones dysmorphiques et des cellules ballonnées).
 - le sujet n° 23 a bénéficié d'une résection temporo-insulaire droite à l'âge de 4 ans ½ (résection d'une zone de dysplasie insulaire droite vue à l'IRM),

qui a permis l'amendement des crises depuis (recul de plus de 18 mois), ainsi qu'une amélioration du contact et de l'interaction avec son environnement.

- les sujets n°24 et 27 ont eu une résection de tuber :
 - Le sujet n°24 a eu une résection de tuber temporal postérieur droit à l'âge de 5 ans et 2 mois ; l'examen anatomopathologique révèle une zone de dysplasie corticale focale associée au tuber (FCD Type IIIB dans la classification ILAE 2010, c'est à dire anomalie de lamination corticale au contact d'une tumeur neurogliale). Après une période de deux mois libres de crises, il présente de nouveau des crises de différents types, de fréquence pluriquotidienne, mais plus aucun spasme clinique.
 - Le sujet n°27 a bénéficié d'une résection de tuber frontal gauche à l'âge de 5 ans ; l'examen anatomopathologique de la lésion confirme que la lésion est un tuber. L'effet de l'intervention est une diminution du nombre de crises cliniques, avec la persistance de crises uniquement nocturnes (2 à 3 fois par nuit), avec une amélioration constatée du langage et des apprentissages scolaires pendant 8 mois après l'intervention (depuis il semble exister une recrudescence des crises, avec moins de progrès langagiers).

L'existence d'une épilepsie pharmacorésistante est significativement associée à la présence d'une déficience intellectuelle ($p= 0.0008$ au test exact de Fisher) et de troubles du spectre autistique ($p= 0.0002$ au test exact de Fisher), mais pas au type de crises (spasmes infantiles versus autre type de crises, $p=1$). Ces associations sont décrites dans le **tableau n°10** ci-après (page 58).

Neuf enfants, soit 32% des cas, ont déjà présenté au moins un état de mal épileptique au cours de leur vie.

Cinq enfants sont libres de crises depuis plus de 24 mois, soit 18% des cas. Deux enfants avaient commencé leur épilepsie par des crises partielles (donc 14% des enfants ayant débuté leur épilepsie par des crises partielles sont actuellement libres de crises depuis plus

de 24 mois). Trois enfants avaient commencé leur épilepsie par des spasmes, c'est-à-dire que 14% des enfants ayant débuté leur épilepsie par des spasmes sont actuellement libres de crises depuis plus de 24 mois. Quatre d'entre eux sont traités par une bithérapie antiépileptique, un par une monothérapie. Deux autres enfants (soit 7% des cas) traités par monothérapie pour des crises partielles sont libres de crises depuis plus de 12 mois.

2.3 Comorbidités psychiatriques

Dix enfants (soit 27% des cas) présentent des troubles du comportement à type de troubles du spectre autistique, associés dans 8 cas à une déficience intellectuelle et à l'existence d'une épilepsie pharmacorésistante.

Deux enfants ont bénéficié d'une évaluation formalisée par l'échelle CARS (Childhood Autism Rating Scale) :

- le sujet n°22 a été évalué à 31 mois, et a obtenu un score total à 30 le plaçant dans la catégorie d'autisme léger ; à la répétition de cette évaluation à 5 ans 11 mois, il obtient un score total de 23,5 ; ce qui ne permet pas d'établir un diagnostic d'autisme ;
- le sujet n° 23 a été évalué à 3 ans 11 mois, permettant un diagnostic d'autisme avéré.

Treize enfants (soit 36% des cas) présentent des difficultés attentionnelles, dont 3 avec hyperkinésie associée. Seuls trois d'entre eux ont eu une évaluation formalisée de leurs capacités attentionnelles, :

- le sujet n° 36 a été évalué à l'âge de 10 ans 3 mois par les rubriques attention visuelle (dans lequel il faut observer des images et barrer des cibles aussi rapidement et précisément que possible ; il obtient une note standard de 1, déficitaire) et attention auditive (note standard de 7, moyen faible) de la NEPSY, objectivant ses difficultés attentionnelles (la NEPSY est une batterie d'évaluation du développement neuropsychologique de l'enfant centrée sur 5 domaines que sont l'attention et les fonctions exécutives, le langage, la mémoire des apprentissages, les fonctions sensorimotrices et les traitements visuospatiaux).

Lors de son bilan de 11 ans 3 mois sont objectivés un défaut d'inhibition (tâche du Go/ No Go), mais des capacités d'attention soutenue préservées (évaluées par la

tâche des coups de fusils de la TEA-Ch) ; à l'âge de 12 ans 3 mois elle bénéficie d'une évaluation de l'attention par la batterie TEA-Ch, qui met en évidence des difficultés de double tâche (résultats au 2^{ème} percentile), ainsi que des troubles de contrôle attentionnel et de flexibilité mentale (résultats entre le 5^{ème} et le 15^{ème} p. aux épreuves des mondes contraires et des petits hommes verts).

- le sujet n°33 a eu à l'âge de 5 ans 9 mois une évaluation de l'attention auditive par la NEPSY, qui montre des capacités dans la normale ;
- le sujet n°28 a eu à l'âge de 6 ans 9 mois une évaluation de ses capacités attentionnelles par la rubrique attention visuelle de la NEPSY, où il obtient des résultats dans la norme faible ; et une évaluation de sa distractibilité par le test de la Kitap (dans lequel il s'agit de détecter l'apparition d'un stimulus présenté rapidement au centre du champ visuel en présence de nombreux distracteurs visuels l'entourant), qui montre une certaine distractibilité puisqu'elle fait de nombreuses fausses alarmes.

Ces résultats sont à pondérer par le fait que 60% des enfants de l'étude ont moins de 6 ans, ce qui rend difficile l'évaluation formalisée de leurs troubles attentionnels.

Sept enfants (soit 19% des cas) présentent des troubles du sommeil, dont un en raison de la survenue de crises nocturnes (sujet n°15), et un autre de sévérité telle qu'ils sont traités par mélatonine (sujet n°27).

n° sujet	Age aux dernières nouvelles (mois)	Epilepsie pharmacorésistante	Déficiência intellectuelle	Troubles du spectre autistique
1	6	non	NC	NC
2	7.5	non	NC	NC
3	9.5	non	NC	NC
4	12	non	NC	NC
5	14	oui	NC	NC
6	22	non	NC	non
7	30	non	non	non
8	15	non	NC	NC
9	27	non	non	non
10	35	non	retard postural	non
11	40	oui	NC	oui
12	38	non	non	non
13	48	oui	oui	oui
14	49	oui	oui	oui
15	54	non	non	non
16	47	non	non	non
17	50	non	non	non
18	60	non	non	non
19	59	non	non	non
20	60	oui	légère	oui
21	60	non	légère	non
22	74	oui	modérée	oui
23	77	oui	sévère à profonde	oui
24	72	oui	sévère à profonde	oui
25	76	oui	sévère à profonde	oui
26	82	non	non	non
27	73	oui	modérée	non
28	79	non	non	non
29	88	non	non	non
30	87	oui	oui, modérée ?	oui
31	79	non	modérée	non
32	96	non	non	oui
33	93	oui	non	oui
34	93	non	non	non
35	104	non	non	non
36	173	oui	non	non

Tableau n°10 décrivant l'existence d'une épilepsie pharmacorésistante et son association avec la présence d'une déficiência intellectuelle

2.4 Données d'imagerie cérébrale

2.4.1 Données post-natales

Trois sujets (n°1, 3, 4) n'ont pas encore eu d'IRM cérébrale.

Parmi les 33 sujets pour lesquelles l'IRM est disponible, 31 (soit 94% des cas) présentent des tubers, multiples et bilatéraux dans la majorité des cas.

Vingt-neuf enfants (soit 88% des cas) présentent des nodules sous-épendymaires, fréquemment bilatéraux, isolés dans deux cas, et associés à des tubers dans 27 cas.

Onze sujets présentent par ailleurs une atteinte de la substance blanche (anomalie radiaire, ou petits kystes).

Quatre enfants (soit 11% des cas) ont développé un astrocytome à cellules géantes (SEGA), détectés à un stade asymptomatique sur les IRM systématiques de suivi, à un âge médian de 5 ans 4 mois (Q1- Q3= 3 ans 5 mois - 8 ans).

L'un a été opéré il y a 3 ans en raison d'une cinétique rapide de croissance, sans récurrence à ce jour (sujet n°36) ; un autre est en cours de traitement par everolimus depuis 3 ans (sujet n°25), avec une stabilité de la lésion sur les IRM depuis le début du traitement.

n°	âge au diagnostic	plus grand diamètre	traitement
14	2 ans 5 mois	8,6 mm	surveillance
25	3 ans 9 mois	NC	everolimus
29	6 ans 10 mois	11 mm	surveillance
36	11 ans 7 mois	17 mm	exérèse chirurgicale

Tableau n°11 : caractéristiques des patients présentant un SEGA

Les caractéristiques des différents sujets sont rapportées dans le **tableau n°11** ci-dessus.

2.4.2 Comparaison aux données prénatales

Dix-huit enfants de notre étude ont eu à la fois une IRM prénatale et une IRM post-natale. Nous avons comparé les résultats de l'IRM prénatale aux résultats de l'IRM post-natale la plus précoce en notre possession pour chacun de ces 18 sujets. L'âge à la réalisation de

cette IRM post-natale varie de 2 jours à 4 ans ; il est en médiane de 6,5 mois (Q1-Q3 = 2 mois -16 mois).

Les résultats de l'IRM post-natale sont conformes à ceux de l'IRM prénatale dans 7 cas sur 18 (soit 39% des cas), comme indiqué dans le **tableau n°12** ci-après.

Aucune des cinq IRM prénatales normales n'a été suivie d'une IRM post-natale normale, le délai médian séparant les deux examens étant de 7 mois (Q1-Q3=2-20).

Quant aux cinq IRM discordantes, il s'agit de lésions supplémentaires vues en post-natal, non vues en prénatal.

n°	IRM post-natale				IRM prénatale				délai entre les deux IRM
	âge (mois)	tubers	NSE	aN SB	terme	tubers	NSE	aN SB	
2	6	oui	non	non	35SA+4J	non	non	non	7 mois
6	19	oui	non	oui	31SA+1J	non	non	non	21 mois
7	18	non	oui	non	31SA	non	non	non	20 mois
8	0.25	non	oui	oui	31SA	non	non	non	2 mois
12	0.06	non	oui	oui	35SA	non	non	non	3 semaines
13	18	oui	oui	oui	30SA+5	oui	oui	oui	19 mois
14	5	oui	oui	non	31 SA	oui	oui	non	7 mois
15	1	oui	oui	non	34SA+1	oui	oui	non	2,5 mois
16	6	oui	oui	non	32SA	non	oui	non	8 mois
18	48	oui	oui	non	oui	oui	non	non	NC
20	7	oui	oui	non	34SA	oui	oui	non	8,5 mois
21	12	oui	oui	oui	34SA	oui	oui	non	13,5 mois
22	9	oui	oui	non	30SA4J	oui	oui	non	11,5 mois
23	24	oui	non	non	oui	oui	non	non	NC
25	4	oui	oui	non	29SA	oui	oui	non	7 mois
30	1.5	oui	oui	non	36SA	non	oui	non	2,5 mois
32	1	oui	oui	non	oui	non	non	non	NC
34	11	oui	oui	non	34SA+3J	oui	oui	oui	12 mois

Tableau n°12 : comparaison des données des IRM pré- et post-natales

aN SB : anomalies de la substance blanche ; NSE : nodules sous épendymaires ; SA : semaines d'aménorrhée ; J : jour. En rouge les IRM concordantes.

Au vu de ces résultats, on peut calculer les paramètres de l'IRM prénatale pour la détection des tubers ou des NSE que sont :

- sa sensibilité= 10/15=66%
- sa spécificité= 100%
- sa valeur prédictive positive= 100%
- sa valeur prédictive négative= 3/8=37%.

A noter que la valeur prédictive négative de l'IRM prénatale est peu élevée.

Les données des IRM actuelles sont indiquées dans le **tableau n°13** ci-après.

n° thèse	âge à l'IRM postnatale	tubers	NSE	anomalies de la SB : radiaires/kystiques		SEGA
2	6 mois	frontal D, temporal D, pariéto-occipital G	non	non	non	non
5	J6	oui	multiples	non	non	non
6	22 mois	fronto-pariétaux bilatéraux	oui	oui	non	non
7	18 mois	non	oui	non	non	non
8	avant J8	non	frontal D	oui	non	non
9	22 mois	multiples	multiples	oui	non	non
10	14 mois	multiples, bilatéraux	bilatéraux	non	non	non
11	3 ans	bilatéraux, surtout occipital D et frontal G	non	oui	non	non
12	2 ans 6 mois	oui	oui	non	oui	non
13	18 mois	oui	oui	oui	non	non
14	3 ans 5 mois	multiples surtout temporal D	multiples	non	non	oui
15	3 ans 6 mois	bilatéraux surtout temporal D	bilatéraux	oui	non	non
16	3 ans 6 mois	multiples dont un frontal D IV+	multiples	non	non	non
17	4 ans	plus de 12, le plus grand de 10mm frontal D	non	non	non	non
18	4 ans	multiples	multiples	non	non	non
19	4 ans 7 mois	multiples	multiples	non	non	non
20	4 ans 5 mois	multiples	multiples	oui	non	non
21	4 ans 3 mois	diffus, un tuber post central G IV+	2	oui	non	non
22	4 ans	occipitaux bilatéraux; frontal D de 6 mm	multiples	non	non	non
23	2 ans 10 mois	multiples	multiples	non	non	non
24	5 ans	fronto-pariéto-temporal D; frontal G	non	non	non	non
25	6 ans 6 mois	frontal inf. G partiellement calcifié + dysplasie corticale frontale G	multiples	non	non	oui
26	4 ans 5 mois	oui	oui	non	oui	non
27	5 ans	diffus, plus de 16	oui	oui	non	non
28	5 ans	multiples, surtout dans une circonvolution frontale supérieure et interne G	oui	non	non	non
29	7 ans	1 à 2	bilatéraux	non	non	oui
30	6 ans 8 mois	multiples	bilatéraux	non	non	non
31	7 ans	multiples, surtout frontaux bilatéraux	bilatéraux	non	non	non
32	4 ans 4 mois	1	2	non	non	non
33	8 ans	multiples bilatéraux, surtout temporaux D	bilatéraux	non	non	non
34	7 ans	partiellement calcifiés dont un IV+	bilatéral	non	non	non
35	5 ans 6 mois	multiples, temporal, frontal, pariétal D	deux	non	non	non
36	13 ans 6 mois	multiples prédominant dans les régions pariétales	bilatéraux	non	non	oui

Tableau n°13 : tableau synoptique des atteintes cérébrales identifiées à l'IRM post-natale chez nos sujets
D : droit ; G : gauche ; IV+ : se rehaussant à l'injection de produit de contraste ; NSE : nodules sous épendymaires ; SB : substance blanche ; SEGA : astrocytome à cellules géantes

2.5 Autres atteintes

• 2.5.1 Atteinte rénale

Onze enfants ont développé une atteinte rénale de la maladie, caractérisée par la présence de kystes et/ou d'angiomyolipomes à l'échographie rénale (sujets n° 4, 10, 12, 13, 15, 16, 29, 30, 32, 34, 36), à un âge médian de 45 mois (Q1-Q3=36,5-66,5).

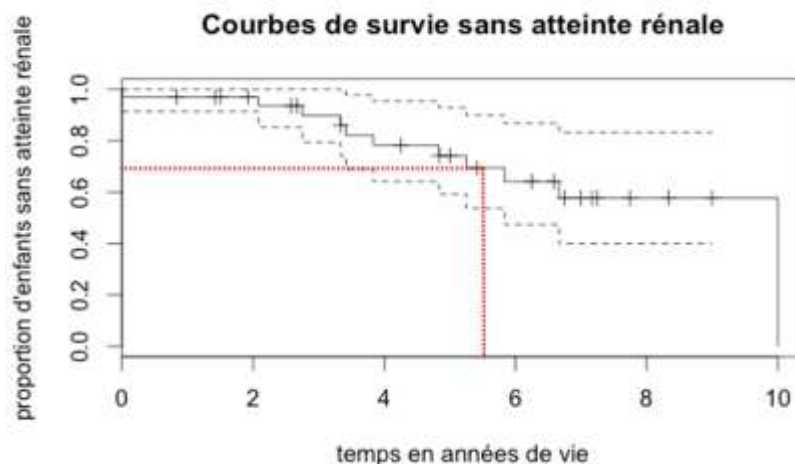
Trois enfants ont des kystes rénaux isolés (sujets n°4, 10, 13).

Huit enfants ont des angiomyolipomes :

- associés à des microkystes dans 3 cas (n°16, 30, 34)
- diffus dans 2 cas : les sujets n°12 et 15 ont de nombreux angiomyolipomes bilatéraux responsables de néphromégalie bilatérale (reins à 7 cm de diamètre bipolaire à 34 mois pour le sujet n°12, et à 8 cm de diamètre bipolaire à 33 mois pour le sujet n°15)
- associés à des angiomyolipomes hépatiques dans un cas (sujet n°36).

Aucun d'entre eux n'a, à notre connaissance, d'hypertension artérielle ni d'insuffisance rénale. Les données échographiques sont manquantes pour 3 sujets. Les données cliniques de pression artérielle sont disponibles pour 11 enfants, et les données biologiques de fonction rénale sont connues pour 16 enfants.

Si l'on représente la survenue de lésions échographiques rénales en fonction de leur âge de survenue dans notre population (défini par l'âge à l'échographie révélant les lésions), on obtient le **graphique n° 17** suivant (comprenant les 33 sujets pour lesquels on a des données échographiques) :



*Graphique n°17 :
survenue des lésions
rénales au cours du temps
chez 33 sujets*

A l'âge de 5 ans $\frac{1}{2}$, environ un tiers des enfants présente une atteinte rénale spécifique.

Par ailleurs, trois autres enfants (qui ne présentent pas d'atteinte spécifique de la STB, sujets n°17, 20, 21) présentent à l'échographie rénale des microlithiases ; un autre sujet (n°24) présentant une dilatation isolée des cavités pyélocalicielles gauches.

• 2.5.2 Atteinte cardiaque

L'évolution des rhabdomyomes est connue dans 30 cas sur 36. Les tumeurs régressent dans 26 cas, jusqu'à leur disparition dans 11 cas, à un âge médian de 9,5 mois (Q1-Q3= 4-36,5). Elles sont décrites comme stables dans 4 cas, à un âge médian de 19,5 mois (Q1-Q3= 8,75- 32,5).

Ces tumeurs sont associées dans 4 cas à des arythmies cardiaques, à type d'extrasystoles dans 3 cas :

- extrasystoles ventriculaires bénignes chez le sujet n° 6, diagnostiquées à l'âge de 22 mois, ne nécessitant aucun traitement (on ne dispose pas de données d'évolution plus précises) ;
- extrasystoles auriculaires et ventriculaires chez le sujet n°12, diagnostiqué à l'âge de 3 mois, nécessitant un traitement par Aténolol jusqu'à 4 mois, puis par Flécaïne jusqu'à 9 mois ; l'évolution se fait vers une disparition des anomalies du rythme à l'âge de 25 mois ;
- extrasystoles auriculaires bénignes chez le sujet n° 10, diagnostiquées à l'âge de 10 mois, persistant au contrôle Holter à 18 mois, ne nécessitant aucun traitement.

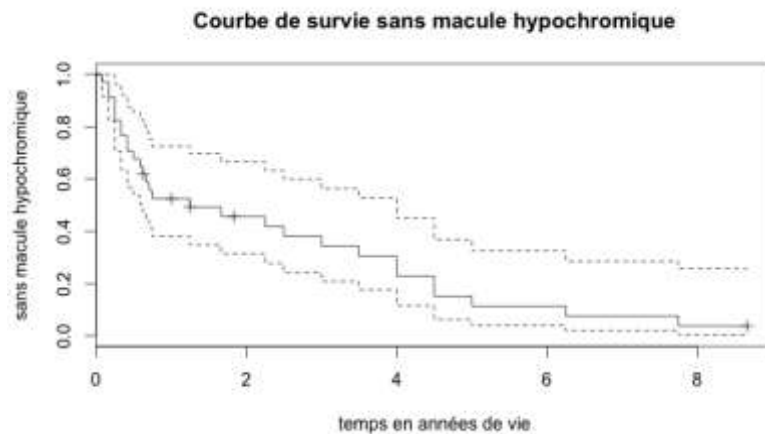
Chez le sujet n°26, il s'agit d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White, diagnostiqué à l'âge de 4 mois, traité par Cordarone jusqu'à l'âge de 2 ans 5 mois, âge auquel le Holter ECG s'est normalisé.

• 2.5.3 Atteinte cutanée

Les données de l'examen cutané sont disponibles pour 35 sujets sur 36.

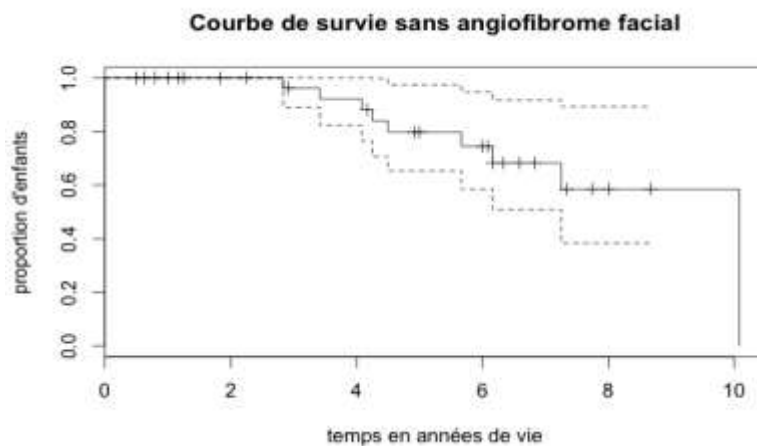
Trente enfants présentent des macules hypopigmentées, décrites pour la première fois à un âge médian de 15 mois (Q1-Q3= 4,5 mois - 45 mois).

C'est l'atteinte cutanée la plus précoce et la plus fréquente, comme représentée sur la courbe ci-dessous (**graphique n°18**) :



*Graphique n°18
représentant l'apparition
des macules
hypopigmentées.*

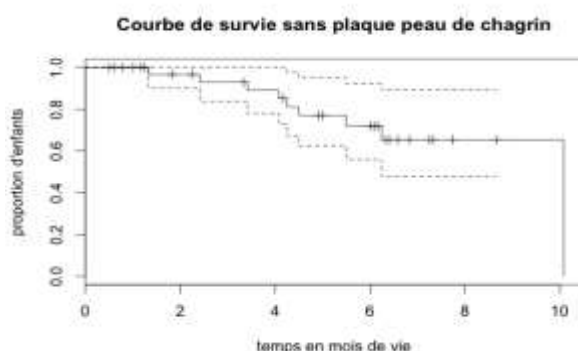
Dix enfants présentent des angiofibromes faciaux, d'âge d'apparition médian à 5 ans (Q1-Q3=39 mois-79 mois). On peut représenter leur survenue par la courbe ci-dessous (**graphique n°19**) :



*Graphique n°19
représentant l'apparition
des angiofibromes faciaux
avec l'âge*

De manière assez superposable, neuf enfants présentent des hamartomes conjonctifs, ou plaque peau de chagrin, dont l'âge médian d'apparition est 5 ans (Q1-Q3= 40mois- 77 mois).

On peut représenter leur apparition par la courbe ci-dessous (**graphique n°20**):



*Graphique n°20 représentant l'apparition
des angiofibromes faciaux avec l'âge*

A noter que le sujet n°29 présente en plus de ses macules achromiques une mèche de cheveux blancs ; et que le sujet n°21 présente une dysplasie de l'émail dentaire associée.

• 2.5.4 Comorbidités

Le sujet n° 12 présente une hypertrophie localisée du membre supérieur gauche, en cours d'investigation étiologique.

Le sujet n°32 présente un déficit en facteur VII.

Le sujet n°17 présente une splénomégalie isolée sur sa dernière échographie abdominale, en cours d'investigation.

2.6 Analyse génétique

L'analyse mutationnelle est disponible pour 29 sujets :

- 20 ont une mutation *TSC2* ;
- 7 ont une mutation *TSC1* ;
- 2 n'ont aucune mutation identifiée dans *TSC1* ni *TSC2*.

Dans 18 cas, il s'agit d'une mutation héritée. Dans 9 cas, il s'agit d'une mutation *de novo*, dans 2 cas on ne dispose pas des résultats des parents.

La mutation est héritée de la mère dans 10 cas, du père dans 7 cas. Dans 4 cas, le diagnostic a été posé chez le parent à l'occasion de l'enquête génétique suscitée par la grossesse.

Les mutations sont réparties sur les gènes *TSC1* et *TSC2*, sans mutation préférentielle identifiée. Le type de mutation est connu dans 20 cas, avec 9 mutations STOP, 6 mutations faux sens, 4 délétions et un variant de séquence de rôle indéterminé. Les données mutationnelles sont décrites dans le **tableau n°14** ci-dessous. Leur corrélation avec les données cliniques est rapportée dans le **tableau n°15** ci-après.

n°	type de mutation		gène
1	stop	p.Y297X	TSC1
2	faux sens	c.2087G>T (p.C686F)	TSC2
4	stop	c.4439T>G (p.L1480X)	TSC2
5			TSC2
6	faux sens	c.2872dupA (fs)	TSC1
7		c.118+2T>C	TSC2
10	stop	c.1372C>T (p.Arg458*)	TSC2
11	stop	c.245G>A (p.W92X)	TSC2
12	délétion	del ex 30	TSC2
13	stop	c.4439T>G (p.L1480X)	TSC2
14		c842-2A/G	TSC2
16	délétion	c.5238-5255del	TSC2
17	stop	c.2282dupA (p.Y761X)	TSC1
18	stop	c.245G>A (p.W92X)	TSC2
20	stop	c.3028C>T (p.Q1010X)	TSC2
21	stop	c.3028C>T (p.Q1010X)	TSC2
22	variant de séquence de rôle indéterminé	c.1787T>C (p.L596P)	TSC2
23			TSC2
24	faux sens	c.1888_1891delAAAG	TSC1
25		c.733C>T	TSC1
26	faux sens	c.3223_3224insA	TSC2
27	faux sens	c.114dupT (fpI394YfsX27)	TSC2
29	délétion	del TSC1	TSC1
30		2221-2A/G	TSC2
31	faux sens	c.3182T>C	TSC2
32	mut ponctuelle	c.659T>G (p.V220G)	TSC1
33			TSC1
36	délétion	c.5160-5161+1del	TSC2

Tableau n°14 : mutations génétiques identifiées chez les enfants de notre étude

n° sujet	Age aux dernières nouvelles (mois)	IRMc fœtale +	Déficiência intellectuelle	Epilepsie pharmaco- résistante	Troubles du rythme cardiaque	Atteinte rénale	Atteinte cutanée	Gène muté	Hérédité	ATCD familial connu avant la grossesse
1	6	NC	NC	non		NC	M	TSC1	maternelle	oui
2	7.5	non	NC	non		non	non	TSC2	maternelle	non
3	9.5	NSE	NC	non		non	M	TSC2	paternelle	oui
4	12	tubers	NC	non		kystes	non	TSC2	paternelle	oui
5	14	NC	NC	oui		non	M	TSC2	maternelle	oui
6	22	non	NC	non	ESA	non	non	TSC1	maternelle	non
7	30	non	non	non		NC	NC	TSC2	maternelle	non
8	15	non	NC	non		non	non	NMI		
9	27	NC	non	non		non	M	NC		
10	35	NC	retard postural	non	ESA, ESV	kystes	M, P	TSC2	NC	
11	40	NC	NC	oui		non	M, A	TSC2	paternelle	oui
12	38	non	non	non	ESA, ESV	AML, néphromégalie	M, A, P	TSC2	NC	
13	48	tubers, NSE	oui	oui		kystes	M, A, P	TSC2	paternelle	oui
14	49	tubers, NSE	oui	oui		non	M, A, P	TSC2	de novo	
15	54	tubers, NSE	non	non		AML, néphromégalie	M, A, P	NC		
16	47	NSE	non	non		AML+microkystes	M, A, P	TSC2	de novo	
17	50	NC	non	non		<i>lithiase</i>	M	TSC1	paternelle	oui
18	60	tubers	non	non		non	M	TSC2	paternelle	oui
19	59	NC	non	non		NC	M	NC	maternelle	oui
20	60	tubers, NSE	légère	oui		<i>lithiase</i>	M	TSC2	de novo	
21	60	tubers, NSE	légère	non		<i>lithiase</i>	M	TSC2	de novo	
22	74	tubers, NSE	modérée	oui		non	M	TSC2	familial (sœur+)	non
23	77	tubers	sévère à profonde	oui		non	M, A	TSC2	maternelle	oui
24	72	NC	sévère à profonde	oui		<i>DCPC</i>	M	TSC1	de novo	
25	76	tubers, NSE	sévère à profonde	oui		non	M	TSC1		
26	82	NC	non	non	WPW	non	M	TSC2	de novo	
27	73	NC	modérée	oui		non	M	TSC2	de novo	
28	79	NC	non	non		non	M	NC	maternelle	oui
29	88	NC	non	non		AML	M	TSC1	de novo	
30	87	NSE	modérée	oui		AML+microkystes	M, A	TSC2	(mère -)	
31	79	NC	modérée	non		non	M, A	TSC2	maternelle	oui
32	96	non	non	non		AML	M, P	TSC1	paternelle	oui
33	93	NC	non	oui		non	M, P	TSC1	paternelle	oui
34	93	tubers, NSE	non	non	ESA	AML+microkystes	M	NC		
35	104	NC	non	non		non	non	NMI		
36	173	NC	non	oui		AML	M, A, P	TSC2	NC	

Tableau n°15 : tableau synthétique des tableaux cliniques, avec les mutations génétiques en cause

A : angiofibromes ; AML : angiomyolipomes rénaux ; ATCD : antécédent ; ESA : extrasystoles auriculaires ; ESV : extrasystoles ventriculaires ; IRMc : IRM cérébrale ; M : macules achromiques ; P : plaque peau de chagrin ; WPW/ syndrome de Wolff-Parkinson-White

Les deux sujets pour lesquels aucune mutation n'a été identifiée (n°8 et 35) ont des phénotypes cliniques relativement moins sévères que les autres.

Quand on compare la proportion de sujets avec une IRM prénatale pathologique et une mutation de *TSC2* à ceux avec une mutation de *TSC1*, il existe une tendance à ce qu'il y ait plus d'IRM prénatales pathologiques parmi les mutations de *TSC2* ($p=0,03$, seuil de significativité à 0,005 après correction de Bonferroni). Lorsqu'on ajoute aux données de notre étude les données d'IRM prénatale de la littérature (9 cas d'IRM prénatale anormale associés à une mutation *TSC2*, 1 cas d'IRM prénatale normale associé à une mutation *TSC2*, et 5 cas d'IRM prénatale normales associés à une mutation de *TSC1*), la différence de répartition des IRM normales et anormales entre les mutations *TSC1* et *TSC2* est statistiquement significative ($p=0,001$ au test exact de Fisher).

Le type de gène muté (*TSC1* ou *TSC2*) n'est pas corrélé à la présence ou non d'une déficience intellectuelle ($p=0,43$), mais il existe une tendance à ce que le type de mutation (héritée versus *de novo*) le soit, avec tendancielllement plus de sujets déficients parmi ceux qui ont une mutation *de novo* ($p=0,09$; seuil de significativité à 0,005).

Ni le gène muté ni le caractère hérité de la mutation ne modifient les proportions de sujets porteurs d'épilepsie pharmacorésistante, d'atteinte rénale, ou d'atteinte cutanée. Enfin, la répartition des mutations héritées et *de novo* est comparable entre les deux gènes.

Discussion

Nous rapportons dans cette étude la première description du devenir post-natal des enfants diagnostiqués en prénatal avec une STB par le biais de RC.

Dans 89% des cas de STB confirmée, ce RC est multiple au moment du diagnostic ; cette proportion s'élevant à 96% quand on considère l'ensemble des échographies de suivi prénatal. En effet, seul un enfant a présenté un RC resté unique en prénatal, associé à une STB. Ceci confirme les données de la littérature selon lesquelles les RC associés aux STB sont plus fréquemment multiples. Dans l'article récent de (76) étudiant rétrospectivement les caractéristiques cliniques des 7 patients STB présentant des RC parmi les 35 derniers cas de STB diagnostiqués dans leur service, 6/7 ont des RC multiples, le sujet présentant un RC unique a déjà 5 ans au moment du diagnostic.

Il est bien établi que ces tumeurs ont tendance à régresser au cours de l'enfance (77), ce que l'on observe chez 86% de nos patients, les sujets pour lesquelles les tumeurs sont décrites comme stables étant encore jeunes au moment de la dernière échographie disponible (19 mois en médiane).

Trois de nos sujets ont présenté des troubles du rythme cardiaque, sans autre complication, pendant la période prénatale, qui se sont amendés spontanément par la suite. L'arythmie fœtale est une complication déjà décrite des rhabdomyomes, qui pourrait être même plus fréquente que ce qui est actuellement diagnostiqué : une étude récente en enregistrement magnétocardiographique chez 10 fœtus avec RC met en évidence 4 cas de troubles du rythmes à type de Wolff-Parkinson-White confirmés sur les ECG post-nataux (78). On sait que ces troubles du rythme peuvent avoir des conséquences graves à type d'anasarque fœtale, ou de mort fœtale *in utero* (79), mais on n'a observé aucun événement de ce type dans notre cohorte Rhône-Alpine. Ce risque de survenue de complication dans la période post-natale immédiate justifie la prévision d'un accouchement dans une maternité susceptible de les prendre en charge, en lien avec un service de cardiopédiatrie.

L'IRM cérébrale fœtale permet la détection des tubers et des NSE dès la 21^{ème} semaine de grossesse, sans sédation maternelle ni fœtale, sa sensibilité augmentant avec le terme de la grossesse (80).

Soixante-dix pour cent des enfants de notre étude ont bénéficié d'une IRM cérébrale fœtale, qui s'est avérée anormale dans 70% des cas. La valeur prédictive positive et la spécificité de cet examen calculées à partir des effectifs de notre étude sont de 100%, comparables aux valeurs de la littérature. La sensibilité est de 66%, et la valeur prédictive négative de 37% seulement, valeurs un peu plus faibles que celles obtenues à partir des données de la littérature (respectivement de 82% et 50%). Le terme médian à la réalisation de l'IRM est comparable dans les deux cas. En revanche, les données issues de la littérature sont à pondérer par le fait que l'on ne dispose pas d'IRM cérébrale post-natale dans 50% des cas (en particulier des cas d'IRM prénatale normale).

Dans les 30% des cas de notre étude où l'IRM était normale, les enfants ont développé une STB, de manière non différente des enfants qui avaient une IRM anormale. Lorsque l'on regarde les articles de la littérature mentionnant des enfants ayant bénéficié à la fois d'une IRM cérébrale fœtale et d'un suivi clinique de plus de 2 ans après la naissance, on ne trouve pas non plus d'association entre une IRM fœtale normale et une moins grande proportion de déficience intellectuelle ($p=0,4$ au test exact de Fisher sur les effectifs totaux, 3^{ème} partie du **tableau n°16** de contingence ci-dessous).

1/ littérature	déficience	pas de déficience	total
IRM prénatale anormale	3	3	6
IRM prénatale normale	3	2	5
<i>Articles : Naqvi 2013, Brackley 1999, Fesslova 2004, Chen 2010, Bonnamy 2001, Saada 2009 (x4), Mühler 2007 (x2)</i>			
2/ notre étude			
IRM prénatale anormale	8	4	12
IRM prénatale normale	0	3	3
<i>total</i>	8	7	15
3/ somme des deux			
IRM prénatale anormale	11	7	18
IRM prénatale normale	3	5	8
<i>total</i>	14	12	37

Tableau n°16 : tableau de répartition des effectifs des enfants ayant développé ou non une déficience intellectuelle, en fonction de leur IRM cérébrale prénatale anormale ou non

Au vu de ces résultats, il semble donc important de ne pas rassurer les parents devant un résultat d'IRM cérébrale fœtale normale. La réalisation de l'IRM fœtale permet, si elle est anormale, de confirmer le diagnostic de STB devant des RC multiples, en l'absence de

mutation génétique connue dans la famille. Elle ne peut servir ni à éliminer le diagnostic de STB, ni à nuancer le discours pronostique.

Dans notre étude, on rapporte 77,7% d'épilepsie, qui débute avant 1 an dans 60% des cas, ce qui est comparable aux données de la littérature : une étude rétrospective de l'histoire naturelle de l'épilepsie dans la STB chez 291 patients adultes et enfants rapporte 84% d'épilepsie, débutant avant 1 an dans 63,2% des cas, avec 33% de sujets libres de crises depuis plus de 12 mois au moment de l'étude (81). Les patients de notre étude ont présenté des SI dans 50% des cas (associés à des crises partielles et/ou généralisées dans 43% des cas) et des crises partielles (souvent associées à d'autre type de crises) dans 50% des cas. Près de la moitié des enfants (46%) ont une épilepsie pharmacorésistante et 32% d'entre eux ont déjà présenté au moins un état de mal. Ces données sont comparables à celles d'une étude récente du centre néerlandais ENCORE TSC (82) sur la réponse au traitement de l'épilepsie chez 71 enfants avec STB, âgés de 72 à 185 mois (médiane 114 mois), ayant débuté leur épilepsie à un âge médian de 7 mois : la prévalence des spasmes infantiles y est de 44%, celle de l'état de mal de 30%, le nombre médian d'antiépileptiques associé de 2 (comme dans notre étude) et le QI médian de 54,5 (sur 58 sujets).

Le délai à l'instauration du traitement dans notre population est bref, en médiane de 2 jours (min - max= 1 à 7 jours), ce qui confirme le bénéfice du suivi prospectif et de l'éducation des parents à la reconnaissance précoce des spasmes infantiles.

Dans notre population, on rapporte 42% d'évolution vers une déficience intellectuelle, légère à modérée dans 22 % des cas, sévère à profonde dans 8 % des cas, (non précisée dans les autres cas). Ces proportions sont comparables à celles rapportées dans la littérature, qui fait état d'environ 50% de déficience intellectuelle (83).

En revanche, la proportion de déficiences légères est bien inférieure dans notre population, ce qui peut s'expliquer par le plus jeune âge des enfants de notre étude. Par ailleurs, la proportion de déficiences sévères, de l'ordre de 9%, est bien inférieure à celle de 30% habituellement décrite dans la population des patients avec STB (83), ce que l'on peut mettre en lien avec le traitement précoce des spasmes infantiles dans notre population. Il a en effet été bien montré que les aptitudes cognitives déclinent après le début des spasmes, d'autant plus que ceux ci se prolongent (84). Cette association entre un antécédent de

spasmes infantiles et des performances cognitives moins bonnes qu'en l'absence de spasmes infantiles a été montrée indépendamment de la charge lésionnelle observée sur l'IRM cérébrale (85).

L'étude de Cusmai et coll. (86) rapporte le devenir de patients STB traités pour une épilepsie précoce, en analysant rétrospectivement les données de patients ayant commencé une épilepsie avant 12 mois, traités par Vigabatrin en première intention et ayant un suivi neurologique d'au moins 45 mois ; parmi ces 44 patients, 23 ont été diagnostiqués en période pré- ou périnatale, traités pour leur épilepsie dans la semaine suivant le début des crises cliniques : 39% d'entre eux ont une intelligence normale, 30% ont une déficience légère, 22% une déficience modérée et 9%, une déficience sévère. Dans le groupe témoin comprenant 21 enfants référés au moins 3 semaines après le début des crises, tous ont une déficience intellectuelle, dont 57% de retard sévère (86).

Une étude de Bombardieri et coll. (87) qui compare un groupe de 10 enfants traités dans la semaine suivant le début des crises cliniques à 12 enfants traités plus de 3 semaines après le début des crises va dans le même sens : il n'y a aucun retard sévère dans le premier groupe, contre 5 dans le second groupe. Ces résultats plaident en faveur d'un bénéfice du traitement précoce de l'épilepsie sur la sévérité de la déficience intellectuelle. L'enjeu d'un diagnostic anténatal de STB, en plus du conseil génétique et de l'information sur la maladie, est donc la mise en place d'un suivi régulier et la formation des parents à la reconnaissance des crises pour permettre cette instauration de traitement la plus précoce possible.

Cependant, malgré leur suivi électro-encéphalographique (EEG) régulier, 38% des enfants de notre étude qui commencent leur épilepsie par des SI ont déjà un tracé pré-hypsarythmique à hypersarythmique au moment de la prise en charge des spasmes cliniques. On constate également que les 5 enfants (n°10, 14, 20, 21, 24) qui avaient un tracé de fond très perturbé au diagnostic des spasmes cliniques (hypsarythmie franche ou anomalies pré-hypsarythmiques) ont tous une déficience intellectuelle, alors que seulement la moitié des enfants qui dont l'EEG ne montrait que des anomalies paroxystiques à type de pointes ont évolué vers une déficience. Une patiente de notre série (cas n°3) a été traitée à 9 mois devant un EEG de suivi systématique montrant un tracé pré-hypsarythmique, avant même toute manifestation clinique ; elle n'a pas présenté de spasmes cliniques par la suite et présente à 17 mois un développement psychomoteur normal. L'effet délétère de l'hypsarythmie sur le développement cognitif a déjà été rapporté par (88).

Le pattern d'installation des anomalies EEG dans les spasmes infantiles a été décrit comme évoluant en trois phases : une première phase d'anomalies focales ou multifocales ne représentant pas plus de 50% de l'enregistrement de sommeil non REM ; une seconde phase dans laquelle ces anomalies occupent 50 à 90% du tracé ; la phase 3 d'hypsarythmie correspondant à des anomalies occupant 90 à 100% du tracé. La latence observée entre la phase 1 et la phase 2 est, dans cette étude, de 2 mois ; la latence moyenne entre la phase 2 et la phase 3, d'un mois ; et la latence moyenne entre la phase 3 et les spasmes cliniques, de 10 jours (89). L'évolution du tracé EEG avant toute crise clinique a été étudiée chez 5 nourrissons. Elle montre l'apparition de pointes et pointes ondes, focales ou multifocales, 4 à 5 semaines avant le début des crises (90). La possibilité d'identification des premiers stades d'installation de l'épilepsie grâce à une surveillance EEG régulière pourrait ouvrir la perspective de la mise en place d'un traitement précoce pour essayer d'améliorer le pronostic cognitif. Une étude publiée en 2011 par l'équipe de S. Jozwiak compare un groupe de 31 enfants pris en charge entre 2000 et 2006, avec absence de surveillance EEG et traitement précoce (délai médian 5 jours) des crises cliniques (qui surviennent chez 22 enfants à un âge médian de 5 mois), à un groupe de 14 enfants surveillé par EEG toutes les 6 semaines à compter du diagnostic de STB, avec instauration d'un traitement antiépileptique par Vigabatrin dès l'apparition d'anomalies paroxystiques à type de pointes multifocales sur le tracé. Parmi ces 14 enfants, quatre ont un tracé resté normal pendant les 24 mois de suivi ; les 10 autres ont des anomalies qui apparaissent à un âge médian de 4 mois (pointes multifocales dans 8 cas, généralisées dans 1 cas, hypersarythmie dans 1 cas), parmi lesquels 6 développent des crises cliniques à un âge médian de 5,5 ans. Les auteurs rapportent un meilleur contrôle de l'épilepsie avec moins d'épilepsie pharmacorésistante dans le groupe traitement « préventif » (7%) versus traitement « standard » (42%), ainsi que moins d'enfants sous polythérapie antiépileptique (21% vs 55%) : 5 patients sur 6 sont libres de crises à 2 ans dans le groupe « préventif » contre 2 sur 22 dans le groupe « standard ». De plus, à 2 ans, dix enfants sur 31 (groupe « standard ») présentent une déficience intellectuelle modérée à sévère (évaluée par la Cattell Infant Intelligence Scale), alors qu'il n'y en a aucun dans le groupe « préventif » (qui comporte 2 enfants avec retard léger, contre 5 dans le groupe « standard »). Ces résultats plaident en faveur d'un traitement précoce de l'épilepsie, à un stade où les anomalies sont strictement EEG ; cependant, ces résultats préliminaires restent à confirmer, et plusieurs questions restent non résolues telles que les modalités de mise en place d'une surveillance EEG rapprochée, ou le stade (1 ou 2) d'initiation du traitement.

Trois enfants de notre étude ont débuté leur épilepsie à la période néonatale (n°11, 22, 25), par des crises partielles, en rapport avec une dysplasie corticale focale frontale dans un cas. Ils présentent tous les trois une épilepsie pharmacorésistante, des troubles du spectre autistique et une déficience intellectuelle (avérée pour 2 d'entre eux, cliniquement suspectée pour le dernier). L'IRM cérébrale fœtale réalisée dans deux des cas montre des tubers et des NSE. Ces données sont cohérentes avec une étude récente sur 21 nouveaux-nés STB avec épilepsie à début néonatal ; cette étude rapporte des tableaux plus sévères que dans la population STB générale, avec 81% de retards mentaux, dont 57% de retards sévères et 81% d'épilepsie pharmacorésistante, ayant débuté dans 95% des cas par des crises partielles (91). Cette même étude mentionne un cas de rhabdomyome responsable d'un arrêt cardiaque sur arythmie, mais le statut cardiaque des 20 autres enfants n'est pas rapporté.

Le Vigabatrin est la molécule de première ligne utilisée dans le traitement de l'épilepsie chez tous les enfants de notre série, tous types de crises confondus, conformément aux recommandations internationales actuelles (92). Son effet indésirable principal est le rétrécissement concentrique du champ visuel, dont la prévalence pédiatrique a été rapportée comme allant jusqu'à 20% (93); les facteurs de risque de cette atteinte visuelle sont une durée prolongée de traitement et les fortes doses prescrites. Aucune atteinte du champ visuel n'a été observée dans notre population, avec la limite que seuls quinze enfants ont plus de 6 ans, âge en deçà duquel la réalisation d'une périmétrie visuelle est délicate.

Les enfants de notre cohorte ont reçu un nombre total médian de 3 molécules antiépileptiques, à un âge médian de 59 mois ; ce qui est comparable à ce qui a été décrit par Overwater et coll. (82) qui rapporte un nombre total médian de 4 traitements, chez des enfants de 114 mois d'âge médian. Cette étude ne rapporte que 6% de traitement par régime cétogène, 6% de chirurgie de l'épilepsie, et 1% de stimulation vagale, ce qui est bien inférieur à ce que l'on observe dans notre population (respectivement 18% de régime cétogène et de chirurgie, 11% de SNV). On peut corrélérer ces données à la proportion d'enfants libres de crises pendant au moins 1 mois ; cette proportion est de 77%, soit une proportion d'épilepsie pharmacorésistante de 23%, plus faible que dans notre étude (avec une définition différente).

Cinq enfants de notre série ont reçu un régime cétogène à un âge médian de 15 mois, après une durée médiane de crises de 13 mois, avec une efficacité clinique modérée (réduction de la fréquence des crises de moins de 50%) pour 2 d'entre eux, efficacité prolongée de plus d'un an dans un seul cas. Ces résultats sont moins positifs que ceux qui ont été rapportés dans une étude états-unienne de 2005, analysant rétrospectivement l'efficacité d'un régime cétogène instauré à un âge médian de 4 ans chez 12 enfants présentant une épilepsie ayant commencé, en médiane, à 9 mois, avec des crises quotidiennes ; 11 d'entre eux ont vu une réduction de la fréquence des crises de plus de 50% à 6 mois d'instauration du régime (le dernier ayant été traité moins de 6 mois au moment de l'étude) (94).

Parmi les 3 enfants chez qui on a posé un stimulateur du nerf vague, une réduction de la fréquence des crises a été rapportée dans un cas seulement, d'intensité modeste (passage de 7 à 2 crises par jour), ce qui est cohérent avec les données de la littérature, qui rapporte quelques améliorations sous ce traitement, mais presque aucun enfant libre de crises (92).

Quatre enfants ont bénéficié d'une chirurgie de l'épilepsie, à un âge médian de 4 ans 9 mois, après une durée médiane de crises de 4 ans 7 mois (l'âge médian au début des crises étant de deux mois). Dans deux cas, l'intervention permet un amendement des crises pendant plus de 12 mois ; dans un cas, elle a une efficacité partielle ; dans le dernier cas, peu d'effet observé. Une revue récente de l'apport de la chirurgie dans la STB analyse 177 patients rapportés dans 25 études distinctes, opérés à 6 ans (en médiane) après une durée médiane de crises de 4,8 ans ; 57% d'entre eux sont libres de crises après la chirurgie, 15% ont une réduction de la fréquence des crises de plus de 50% et 10% ne voient aucune amélioration de leur épilepsie (95). Nos observations sont cohérentes avec ces données.

Les troubles cognitifs représentent un symptôme majeur de la STB et sont actuellement définis comme une entité à part entière décrite sous l'acronyme anglais de TAND, « TSC-associated neuropsychiatric disorders », qui regroupe :

- Les difficultés comportementales
- Les troubles psychiatriques avérés
- La déficience intellectuelle
- Les troubles spécifiques des apprentissages
- Les troubles neuropsychologiques spécifiques, comme le déficit en mémoire de travail ou en flexibilité cognitive (96).

L'évaluation des fonctions cognitives repose sur des épreuves standardisées, telles que les échelles de Weschler, qui sont parfois difficiles à proposer comme outil de routine de dépistage, car la passation des tests est longue et nécessite l'intervention de neuropsychologues. Une grille d'évaluation, la « TAND Checklist », accessible à tout praticien a de ce fait été récemment validée (97), permettant d'évaluer annuellement les divers aspects neurocognitifs et de dépister des troubles nécessitant des évaluations ou prises en charge plus spécifiques. Cette grille n'existe actuellement qu'en langue anglaise et n'a pas encore été traduite pour d'autres pays, elle est présentée en annexe (**annexe n°2**). Soixante-douze pour cent des enfants de notre série présentent au moins un TAND (cette proportion étant de 86% lorsque l'on ne considère que les 29 enfants de plus de 2 ans). Il s'agit de:

- 31% de troubles du comportement (9/29) ;
- 10% d'autisme avéré (1/29) sur l'échelle CARS-T, cette proportion étant de 31% lorsque l'on considère l'ensemble des troubles du spectre autistique (qui n'ont pas fait l'objet d'évaluation formalisée)
- 52% de déficience intellectuelle (15/29) ;
- 14% de troubles spécifiques du langage ou des praxies (4/36) et 45% de difficultés attentionnelles rapportées (13/36), dont 6% objectivées par des évaluations neuropsychologiques ciblées ;
- 50% de difficultés scolaires (4/8), secondaires à ces troubles.

Le taux de troubles attentionnels est comparable à celui classiquement décrit parmi les patients STB, de 30 à 50% (83) ; cependant, il est à pondérer par le fait que la majorité des enfants de notre cohorte ne peut pas bénéficier d'une évaluation attentionnelle adaptée en raison de leur jeune âge.

Nous observons 31% de troubles du spectre autistique, ce qui est conforme à la prévalence rapportée dans la littérature, qui varie entre 25 et 50% (98). Parmi ces 11 enfants, 4 présentent une atteinte temporelle droite préférentielle, dont deux cas de dysplasie temporelle droite. Cette association entre lésion temporelle droite et émergence des troubles du spectre autistique a déjà été rapportée dans la littérature (99), ce que l'on peut mettre en relation avec la localisation temporelle de l'aire de traitement des visages (le gyrus fusiforme) dont il a été montré qu'il était hypoactivé chez les sujets autistes (100).

Quatre enfants de notre série ont développé un astrocytome à cellules géantes (SEGA), diagnostiqué sur l'IRM de suivi systématique, soit 11%, ce qui correspond aux données de la littérature, qui rapporte une prévalence des SEGA variant de 16% quand la définition utilisée est radiologique à 9% lorsque les études se basent sur une définition histologique (101).

L'atteinte rénale est fréquente dans notre étude : environ 40% d'entre eux ont développé des lésions échographiques avant l'âge de 6 ans. Ceci est conforme à ce qui a déjà été rapporté dans la littérature, à savoir une prévalence de l'atteinte rénale variant entre 38,5 et 55% à l'âge préscolaire (avant 6 ans) (102).

Cette atteinte comprend, d'une part, les kystes ; d'autre part, les angiomyolipomes (AML), composés de tissu adipeux, de cellules musculaires lisses, et de vaisseaux anormaux, dont le risque principal est l'hémorragie. Les facteurs de risque d'hémorragie rapportés sont la taille de l'AML supérieure à 4 cm, sa croissance rapide et la taille de l'anévrisme vasculaire dont il est responsable (supérieur à 0,5 cm) ; le traitement traditionnel de référence est l'embolisation sélective (102), mais les inhibiteurs de mTOR ont reçu en 2014 l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des angiomyolipomes ; la place respective de ces deux options thérapeutiques fait encore l'objet de discussions. Aucun de nos patients ne présente d'AML de plus de 4 cm et aucune intervention spécifique n'a été nécessaire dans le cadre de l'atteinte rénale ; ce qui a déjà été observé dans une cohorte de 166 patients japonais avec STB, dont 92 sujets avec AML, parmi lesquels aucun enfant de moins de 9 ans n'avait d'angiomyolipome de plus de 4 cm (103). Les AML apparaissent classiquement en échographie comme des lésions hyperéchogènes homogènes, avec un cône d'ombre postérieur ; ils peuvent également être isoéchogènes au parenchyme rénal s'ils sont pauvres en graisse, ce qui arrive dans près d'un tiers des cas d'AML associés à une STB (104). Ces angiomyolipomes constituent l'atteinte rénale majoritaire, avec 73% des atteintes rénales de notre série. Cette observation est cohérente avec les données de la littérature, qui rapportent une proportion d'AML autour de 75% des atteintes rénales de la STB (105). Parmi les 8 enfants de notre série qui ont des AML, la mutation est connue dans 6 cas, avec 4 mutations dans *TSC2* et 2 mutations dans *TSC1*, ce qui est cohérent avec les résultats de l'étude de Rakowski menée sur 167 patients STB âgés en moyenne de 15 ans (sd=14), dont 96 sujets avec atteinte rénale, parmi lesquels 82 ont des AML, avec une mutation connue dans 64 cas, dont 60% de mutation dans *TSC2* et 22% de mutation dans *TSC1* (106). Une étude récente de

l'équipe de Lille relisant les examens radiologiques de 55 enfants de moins de 16 ans avec STB trouve une atteinte rénale chez 30 d'entre eux : 3 polykystoses dans le cadre de syndromes de gènes contigus, 7 kystes, 8 kystes et AML, 12 AML ; l'âge médian au diagnostic est de 7,6 mois, ce qui est plus jeune que dans notre étude ; mais ils ne constatent aucune néphromégalie dans le groupe des enfants avec STB sans syndrome des gènes contigus (107), alors que nous observons 2 cas d'AML diffus responsables de néphromégalie.

On constate que l'âge médian au diagnostic des AML, de 5 ans 6 mois dans notre étude (Q1-Q3=3 ans 9 mois-6 ans 6 mois), est inférieur à celui rapporté dans les études chez les patients STB adultes, qui rapportent un âge médian au diagnostic autour de 8 ans et demi (108).

La proportion d'AML ne diffère pas en fonction du genre dans notre population, puisque 5 garçons sur 21 et 3 filles sur 15 ont des AML ; ce qui est cohérent avec ce qui a déjà été décrit par (109). Chez les adultes, d'autres études ont rapporté une prédominance féminine parmi les sujets présentant des AML, avec une association plus fréquente avec une atteinte pulmonaire à type de lymphangioléiomyomatose (106), qui n'existe pas chez l'enfant. Une autre complication est l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique, qui concerne 2 à 5% des adultes, source de morbi-mortalité (110), rarement observée chez l'enfant (sauf en cas de polykystose associée).

Contrairement à ce qui a pu être rapporté auparavant (111), on n'observe pas plus de déficience intellectuelle parmi les enfants qui présentent des AML que parmi ceux qui n'en présentent pas.

On observe par ailleurs 97% d'atteinte cutanée, ce qui est attendu dans une population d'enfants avec STB, les macules achromiques étant l'atteinte cutanée la plus précoce, survenant fréquemment avant l'âge de 2 ans ; tandis que les plaques peau de chagrin surviennent après 5 ans, de même que les angiofibromes, observés plutôt chez les grands enfants ou les adolescents (112).

Une mutation génétique est identifiée dans 93% des cas dans lesquels elle a été recherchée. Ces mutations sont réparties en 69% de mutations *TSC2* et 24% de mutations *TSC1*. Cela correspond aux données de la littérature, qui font état de 85% de détection de mutations, avec 12 à 19% de mutations *TSC1*, pour 65 à 70% de mutations *TSC2*. Comme ce qui a déjà été rapporté par Kwiatkowski et coll. (1), aucune mutation préférentielle n'a

été identifiée qui serait associée à la survenue prénatale de RC. De même, la répartition des différents types de mutation ne semble pas différente de ce qui a déjà été décrit (111). On trouve dans notre étude le chiffre particulièrement élevé de 62% de mutations héritées, contre 21% survenues *de novo*. Le ratio est inversé par rapport à ce qui est décrit dans la littérature, où les mutations *de novo* sont deux fois plus fréquentes que les mutations héritées (111). Cette importante proportion de mutations héritées peut s'expliquer en partie par le fait que les fratries d'enfants atteints de STB, de même que les enfants de parents STB, sont tout particulièrement surveillés au cours de la grossesse. Dans notre étude, il y a en effet cinq fratries de deux enfants. A noter par ailleurs que le diagnostic familial a été fait à l'occasion de la découverte des RC dans trois autres cas.

Les gènes *TSC1* et *TSC2* codent pour deux protéines, la tubérine et l'hamartine, qui interagissent en formant un complexe hétérodimère qui régule négativement la voie mTOR. Cette voie comprend deux complexes : le complexe mTORC1, qui médie le contrôle temporel de la croissance cellulaire de manière sensible à la rapamycine et le complexe mTORC2, qui médie le contrôle spatial de la prolifération cellulaire indépendamment de la rapamycine. La voie mTOR est également impliquée dans la migration neuronale et la lamination corticale, ainsi que dans la régulation de l'arborisation dendritique en période post-natale précoce. Par leur action sur la prolifération cellulaire, les inhibiteurs de mTOR ont une action reconnue sur des lésions telles que les angiomyolipomes, les SEGA, ou les lésions de lymphangioléiomyomatose pulmonaire. La dysrégulation mTOR semble également impliquée dans l'épileptogenèse associée à la STB, par modification de l'excitabilité neuronale en lien avec une altération de certains canaux ioniques. Les données issues des modèles animaux suggèrent que le spectre des TAND pourrait être imputable à la dysrégulation mTOR, indépendamment de l'épilepsie : une étude chez la souris mutée *Tsc2* a montré une amélioration des fonctions mnésiques sous traitement par la rapamycine (113). En pratique clinique, des traitements inhibiteurs de mTOR sont reconnus depuis maintenant de nombreuses années, en oncologie et comme traitement immunomodulateurs. Les études cliniques ont permis d'obtenir l'AMM pour le traitement des SEGA et des angiomyolipomes. Dans ce cadre, le sujet n°25 reçoit un traitement par everolimus depuis 3 ans, qui a permis la stabilisation de son SEGA (mais semble n'avoir aucun effet sur la fréquence de ses crises épileptiques, encore quotidiennes). Des études cliniques sont en cours pour évaluer le bénéfice de l'everolimus dans les épilepsies sévères. En revanche, la toxicité de la molécule rend difficile son

utilisation dans le cadre des TAND, en particulier comme traitement préventif en cas de diagnostic prénatal ou post-natal précoce.

Conclusions

Les rhabdomyomes cardiaques ne semblent pas être un marqueur de sévérité de la STB, dans la mesure où les enfants de notre étude n'ont pas un développement différent de ce qui est rapporté dans la littérature.

Aucune mutation génétique préférentielle n'y semble associée.

L'IRM cérébrale fœtale semble en revanche avoir une valeur pronostique péjorative si elle est anormale, mais sa normalité n'est pas associée à un meilleur pronostic.

Nom, prénom du candidat : MATHIEU Marie-Laure

CONCLUSIONS

Nous rapportons ici la première série présentant le suivi longitudinal d'une population d'enfants avec Sclérose Tubéreuse de Bourneville révélés en période pré ou périnatale par des rhabdomyomes cardiaques.

L'objectif principal de l'étude est de décrire le devenir, en particulier neurodéveloppemental, de cette population d'enfants suivis de manière prospective et systématique à partir de la période néonatale.

Ces enfants sont âgés de 6 mois à 14 ans (médiane 5 ans).

Treize présentent un développement psychomoteur sans particularité, 8 présentent des troubles spécifiques (du langage, des praxies, de mémoire), et 15 d'entre eux présentent un retard de développement ou une déficience intellectuelle avérée, soit 42%.

Vingt-huit enfants (77.7%) présentent une épilepsie, qui a commencé à un âge médian de 4 mois $\frac{1}{2}$, par des spasmes infantiles dans la moitié des cas, et des crises partielles dans l'autre moitié des cas. La moitié d'entre eux a une épilepsie pharmacorésistante. Environ un tiers des enfants présentent des troubles du spectre autistique, et/ou des troubles de l'attention. La survenue de troubles du spectre autistique et/ou une déficience intellectuelle est associée de manière significative à la présence d'une épilepsie pharmacorésistante. Ces résultats apparaissent assez semblables aux données reportées dans la littérature sur l'évolution neurologique des patients avec STB.

Sur le plan radiologique, l'IRM cérébrale post-natale a montré des anomalies (tubers et/ou NSE) dans tous les cas, mais seuls 70 % de ces anomalies avaient été observés sur l'IRM prénatale lorsque celle-ci avait été réalisée. L'IRM cérébrale fœtale a donc une bonne valeur prédictive positive (100%), mais une valeur prédictive négative médiocre de 37%. Il existe par ailleurs une association entre la présence de lésions à l'IRM cérébrale fœtale et l'existence d'une mutation TSC2 ($p=0.001$), avec une tendance à une plus grande fréquence de déficience intellectuelle ($p=0.07$) et d'épilepsie pharmacorésistante ($p=0.05$) associées. Ces résultats contribuent à préciser le discours pronostic proposé lors des consultations prénatales. La mise en place d'un suivi systématique permet d'améliorer le dépistage et la prise en charge précoces des troubles des fonctions cognitives et du spectre autistique. L'enjeu d'un dépistage et d'un traitement précoce de l'épilepsie, parfois avant même la survenue de toute manifestation clinique, dans le but d'améliorer le pronostic cognitif, fait actuellement l'objet de discussion. La poursuite du suivi longitudinal de cette population doit se poursuivre afin d'affiner les données sur l'évolution à long terme.

Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président
Signature

Pr Vincent des Portes

V des Portes

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 08 JUL. 2015

VU :
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lyon Est



Professeur Jérôme ETIENNE

VU :
Pour Le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales



Professeur François-Noël GILLY

Bibliographie

Généralités

1. Kwiatkowski DJ. Tuberous Sclerosis: from Tubers to mTOR. *Ann Hum Genet.* 1 janv 2003;67(1):87-96.
2. Von Recklinghausen F. Ein Herz von einem Neugeborene welches mehrere theils nach aussen. theils nach den Hohlen prominirende Tumoren (Myomen) trug. *Monatsschr Geburtsheilk* 1862; 20: 1-2.
3. Gómez MR. History of the tuberous sclerosis complex. *Brain Dev.* janv 1995;17:55-7.
4. Northrup H, Krueger DA. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* oct 2013;49(4):243-54.
5. Slegtenhorst M van, Hoogt R de, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, et al. Identification of the Tuberous Sclerosis Gene TSC1 on Chromosome 9q34. *Science.* 8 août 1997;277(5327):805-8.
6. Yates JRW. Tuberous sclerosis. *Eur J Hum Genet.* 26 juill 2006;14(10):1065-73.
7. Hong C-H, Darling TN, Lee C-H. Prevalence of Tuberous Sclerosis Complex in Taiwan: A National Population-Based Study. *Neuroepidemiology.* 2009;33(4):335-41.
8. Devlin LA, Shepherd CH, Crawford H, Morrison PJ. Tuberous sclerosis complex: clinical features, diagnosis, and prevalence within Northern Ireland. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(6):495-9.
9. O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, Martyn CN. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet.* 1998;351(9114):1490.
10. Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of Tuberous Sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1 avr 1991;615(1):125-7.
11. Curatolo P, Bombardieri R. Tuberous sclerosis. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2007 [cité 10 juill 2015]. p. 129-51. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0072975207870096>
111. Sancak O, Nellist M, Goedbloed M, Elfferich P, Wouters C, Maat-Kievit A, et al. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype – phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in Tuberous Sclerosis Complex. *Eur J Hum Genet.* 30 mars 2005;13(6):731-41.
112. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The Tuberous Sclerosis Complex. *N Engl J Med.* 28 sept 2006;355(13):1345-56.
113. Ehninger D, Han S, Shilyansky C, Zhou Y, Li W, Kwiatkowski DJ, et al. Reversal of learning deficits in a Tsc2+/- mouse model of tuberous sclerosis. *Nat Med.* août 2008;14(8):843-8.
74. R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.

Rhabdomyomes cardiaques et IRM cérébrale fœtale

12. Pipitone S, Mongiovi M, Grillo R, Gagliano S, Sperandeo V. Cardiac rhabdomyoma in intrauterine life: clinical features and natural history. A case series and review of published reports. *Ital Heart J Off J Ital Fed Cardiol.* janv 2002;3(1):48-52.
13. Amonkar GP, Kandalkar BM, Balasubramanian M. Cardiac rhabdomyoma. *Cardiovasc Pathol.* sept 2009;18(5):313-4.

14. Grebenc ML, Rosado de Christenson ML, Burke AP, Green CE, Galvin JR. Primary Cardiac and Pericardial Neoplasms: Radiologic-Pathologic Correlation 1. *Radiographics*. 2000;20(4):1073-103.
15. DeVore GR, Hakim S, Kleinman CS, Hobbins JC. The in utero diagnosis of an interventricular septal cardiac rhabdomyoma by means of real-time-directed, M-mode echocardiography. *Am J Obstet Gynecol*. 15 août 1982;143(8):967-9.
16. Tworetzky W, McElhinney DB, Margossian R, Moon-Grady AJ, Sallee D, Goldmuntz E, et al. Association between cardiac tumors and tuberous sclerosis in the fetus and neonate. *Am J Cardiol*. août 2003;92(4):487-9.
17. Chao AS, Chao A, Wang TH, Chang YC, Chang YL, Hsieh CC, et al. Outcome of antenatally diagnosed cardiac rhabdomyoma: case series and a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. mars 2008;31(3):289-95.
18. Yinon Y, Chitayat D, Blaser S, Seed M, Amsalem H, Yoo S-J, et al. Fetal cardiac tumors: a single-center experience of 40 cases. *Prenat Diagn*. 18 août 2010;30(10):941-9.
19. Degueldre SC, Chockalingam P, Mivelaz Y, Di Bernardo S, Pfammatter J-P, Barrea C, et al. Considerations for Prenatal Counselling of Patients with Cardiac Rhabdomyomas based on their Cardiac and Neurologic Outcomes. *Cardiol Young*. févr 2010;20(01):18-24.
20. Cha'ban FK, Cohen-Overbeek TE, Frohn-Mulder IM, Wladimiroff JW. Multiple intracardiac tumors: spontaneous prenatal recovery of fetal bradyarrhythmia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1 août 1996;8(2):120-2.
21. Wu CT, Chen MR, Hou SH. Neonatal tuberous sclerosis with cardiac rhabdomyomas presenting as fetal supraventricular tachycardia. *Jpn Heart J*. janv 1997;38(1):133-7.
22. Naqvi N, Rigby M, Cyriac J, Carvalho JS. Fetal diagnosis of left ventricular tumour with pericardial extension persisting into childhood. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. juill 2013;98(4):F355.
23. Brackley KJ, Farndon PA, Weaver JB, Dow DJ, Chapman S, Kilby MD. Prenatal diagnosis of tuberous sclerosis with intracerebral signs at 14 weeks' gestation. *Prenat Diagn*. 1 juin 1999;19(6):575-9.
24. Wortmann SB, Reimer A, Creemers JWT, Mullaart RA. Prenatal diagnosis of cerebral lesions in Tuberous sclerosis complex (TSC). Case report and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol*. mars 2008;12(2):123-6.
25. Kothur K, Ray M. Antenatal MRI in the diagnosis of tuberous sclerosis. *Indian Pediatr*. nov 2006;43(11):1007-8.
26. Paleologou E, Nicholl R. Uncommon antenatal presentation of tuberous sclerosis. *Case Rep*. 23 juin 2014;2014(jun23 1):bcr2013201012-bcr2013201012.
27. Chen C-P, Chang T-Y, Guo W-Y, Su Y-N, Chen Y-Y, Chern S-R, et al. Detection of maternal transmission of a splicing mutation in the TSC2 gene following prenatal diagnosis of fetal cardiac rhabdomyomas mimicking congenital cystic adenomatoid malformation of the lung and cerebral tubers and awareness of a family history of maternal epilepsy. *Taiwan J Obstet Gynecol*. sept 2013;52(3):415-9.
28. Gedikbasi A, Oztarhan K, Ulker V, Aslan G, Gul A, Sener-Arslan E, et al. Prenatal sonographic diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Clin Ultrasound*. sept 2011;39(7):427-30.
29. Jurkiewicz E, Bekiesińska-Figatowska M, Romaniuk-Doroszewska A, Dangel J. Brain MRI in fetuses with cardiac tumours. *Neuroradiol J*. 31 oct 2007;20(5):494-9.
30. Mühler MR, Rake A, Schwabe M, Schmidt S, Kivelitz D, Chaoui R, et al. Value of fetal cerebral MRI in sonographically proven cardiac rhabdomyoma. *Pediatr Radiol*. mai 2007;37(5):467-74.
31. Werner H, Mirlesse V, Jacquemard F, Sonigo P, Delezoide AL, Gonzales M, et al. Prenatal diagnosis of tuberous sclerosis. Use of magnetic resonance imaging and its implications for prognosis. *Prenat Diagn*. déc 1994;14(12):1151-4.

32. Sonigo P, Elmaleh A, Fermont L, Delezoïde AL, Mirlesse V, Brunelle F. Prenatal MRI diagnosis of fetal cerebral tuberous sclerosis. *Pediatr Radiol.* 1996;26(1):1 -4.
33. Saada J, Hadj Rabia S, Fermont L, Le Bidois J, Bernades-Stein L, Martinovic J, et al. Prenatal diagnosis of cardiac rhabdomyomas: incidence of associated cerebral lesions of tuberous sclerosis complex. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1 août 2009;34(2):155 -9.
34. Bader RS, Chitayat D, Kelly E, Ryan G, Smallhorn JF, Toi A, et al. Fetal rhabdomyoma: prenatal diagnosis, clinical outcome, and incidence of associated tuberous sclerosis complex. *J Pediatr.* nov 2003;143(5):620 -4.
35. Bar-Cohen Y, Silka MJ, Sklansky MS. Neonatal Tuberous Sclerosis and Multiple Cardiac Arrhythmias. *Circulation.* 17 avr 2007;115(15):e395 -7.
36. Bonnamy L, Perrotin F, Megier P, Haddad G, Body G, Lansac J. Fetal intracardiac tumor(s): prenatal diagnosis and management. Three case reports. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* nov 2001;99(1):112 -7.
37. Chen C-P, Su Y-N, Chang T-Y, Liu Y-P, Tsai F-J, Chen M-R, et al. Prenatal diagnosis of rhabdomyomas and cerebral tuberous sclerosis by magnetic resonance imaging in one fetus of a dizygotic twin pregnancy associated with a frameshift mutation in the TSC2 gene. *Taiwan J Obstet Gynecol.* sept 2010;49(3):387 -9.
38. Colosi E, Russo C, Macaluso G, Musone R, Catalano C. Sonographic diagnosis of fetal cardiac rhabdomyomas and cerebral tubers: a case report of prenatal Tuberous Sclerosis. *J Prenat Med.* oct 2013;7(4):51 -5.
39. De Rosa G, De Carolis MP, Pardeo M, Bersani I, Tempera A, De Nisco A, et al. Neonatal emergencies associated with cardiac rhabdomyomas: an 8-year experience. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(2):169 -77.
40. Nir A, Ekstein S, Nadjari M, Raas-Rothschild A, Rein AJ. Rhabdomyoma in the fetus: illustration of tumor growth during the second half of gestation. *Pediatr Cardiol.* déc 2001;22(6):515 -8.
41. Fesslova V, Villa L, Rizzuti T, Mastrangelo M, Mosca F. Natural history and long-term outcome of cardiac rhabdomyomas detected prenatally. *Prenat Diagn.* avr 2004;24(4):241 -8.
42. Gamzu R, Achiron R, Hegesh J, Weiner E, Tepper R, Nir A, et al. Evaluating the risk of tuberous sclerosis in cases with prenatal diagnosis of cardiac rhabdomyoma. *Prenat Diagn.* nov 2002;22(11):1044 -7.
43. Gusman M, Servaes S, Feygin T, Degenhardt K, Epelman M. Multimodal imaging in the prenatal diagnosis of tuberous sclerosis complex. *Case Rep Pediatr.* 2012;2012:925646.
44. Jóźwiak S, Kotulska K. Are all prenatally diagnosed multiple cardiac rhabdomyomas a sign of tuberous sclerosis? *Prenat Diagn.* 1 sept 2006;26(9):867 -9.
45. Lee KA, Won H-S, Shim J-Y, Lee PR, Kim A. Molecular genetic, cardiac and neurodevelopmental findings in cases of prenatally diagnosed rhabdomyoma associated with tuberous sclerosis complex. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1 mars 2013;41(3):306 -11.
46. Niewiadomska-Jarosik K, Stańczyk J, Janiak K, Jarosik P, Moll JJ, Zamojska J, et al. Prenatal diagnosis and follow-up of 23 cases of cardiac tumors. *Prenat Diagn.* sept 2010;30(9):882 -7.
47. Ozeren S, Cakiroglu Y, Doger E, Caliskan E. Sonographic diagnosis of fetal cardiac rhabdomyomas in two successive pregnancies in a woman with tuberous sclerosis. *J Clin Ultrasound JCU.* avr 2012;40(3):179 -82.
48. Pucci A, Botta G, Sina N, Tibaldi M, Valori A, Grosso E, et al. Life-threatening tumors of the heart in fetal and postnatal age. *J Pediatr.* mai 2013;162(5):964 -9.e1.
49. Schlaegel F, Takacs Z, Solomayer EF, Abdul-Kaliq H, Meyberg-Solomayer G. Prenatal diagnosis of giant cardiac rhabdomyoma with fetal hydrops in tuberous sclerosis. *J Prenat Med.* juill 2013;7(3):39 -41.
50. Tworetzky W, McElhinney DB, Margossian R, Moon-Grady AJ, Sallee D, Goldmuntz

- E, et al. Association between cardiac tumors and tuberous sclerosis in the fetus and neonate. *Am J Cardiol.* 15 août 2003;92(4):487 - 9.
51. Zhang Y-X, Meng H, Zhong D-R, Jiang Y-X, Dai Q, Zhang H. Cardiac Rhabdomyoma and Renal Cyst in a Fetus Early Onset of Tuberous Sclerosis With Renal Cystic Disease. *J Ultrasound Med.* 6 janv 2008;27(6):979 - 82.
 52. Milunsky A, Ito M, Maher TA, Flynn M, Milunsky JM. Prenatal molecular diagnosis of tuberous sclerosis complex. *Am J Obstet Gynecol.* mars 2009;200(3):321.e1 - 6.
 53. Nemec SF, Horcher E, Kasprian G, Brugger PC, Bettelheim D, Amann G, et al. Tumor disease and associated congenital abnormalities on prenatal MRI. *Eur J Radiol.* févr 2012;81(2):e115 - 22.
 54. Kivelitz DE, Mühler M, Rake A, Scheer I, Chaoui R. MRI of cardiac rhabdomyoma in the fetus. *Eur Radiol.* août 2004;14(8):1513 - 6.
 55. Levine D, Barnes P, Korf B, Edelman R. Tuberous sclerosis in the fetus: second-trimester diagnosis of subependymal tubers with ultrafast MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* oct 2000;175(4):1067 - 9.
 56. Khanna PC, Godinho S, Pungavkar SA, Patkar DP. Ultrafast MRI in the prenatal diagnosis of Bourneville's tuberous sclerosis. *Neurol India.* sept 2005;53(3):349 - 50.
 57. Axt-Flidner R, Qush H, Hendrik HJ, Ertan K, Lindinger A, Mäusle R, et al. Prenatal diagnosis of cerebral lesions and multiple intracardiac rhabdomyomas in a fetus with tuberous sclerosis. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* janv 2001;20(1):63 - 7.
 58. Geipel A, Krapp M, Germer U, Becker R, Gembruch U. Perinatal diagnosis of cardiac tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* janv 2001;17(1):17 - 21.
 59. Czechowski J, Langille EL, Varady E. Intracardiac tumour and brain lesions in tuberous sclerosis. A case report of antenatal diagnosis by ultrasonography. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. juill 2000;41(4):371 - 4.
 60. Sgro M, Barozzino T, Toi A, Johnson J, Sermer M, Chitayat D. Prenatal detection of cerebral lesions in a fetus with tuberous sclerosis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* nov 1999;14(5):356 - 9.
 61. Uzun O, McGawley G, Wharton GA. Multiple cardiac rhabdomyomas: tuberous sclerosis or not? *Heart Br Card Soc.* avr 1997;77(4):388.
 62. Paladini D, Palmieri S, Russo MG, Pacileo G. Cardiac multiple rhabdomyomatosis: prenatal diagnosis and natural history. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* janv 1996;7(1):84 - 5.
 63. Holley DG, Martin GR, Brenner JJ, Fyfe DA, Huhta JC, Kleinman CS, et al. Diagnosis and management of fetal cardiac tumors: a multicenter experience and review of published reports. *J Am Coll Cardiol.* août 1995;26(2):516 - 20.
 64. Bordarier C, Lellouch-Tubiana A, Robain O. Cardiac rhabdomyoma and tuberous sclerosis in three fetuses: a neuropathological study. *Brain Dev.* déc 1994;16(6):467 - 71.
 65. Chen C-P, Liu Y-P, Huang J-K, Chang T-Y, Chen M-R, Chiu N-C, et al. Contribution of ultrafast magnetic resonance imaging in prenatal diagnosis of sonographically undetected cerebral tuberous sclerosis associated with cardiac rhabdomyomas. *Prenat Diagn.* juin 2005;25(6):523 - 4.
 66. Mlczech E, Hanslik A, Luckner D, Kitzmüller E, Prayer D, Michel-Behnke I. Prenatal diagnosis of a gigantic cardiac rhabdomyoma in Tuberous Sclerosis Complex- a new therapeutic option with Everolimus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1 juin 2014
 76. Shen Q, Shen J, Qiao Z, Yao Q, Huang G, Hu X. Cardiac rhabdomyomas associated with tuberous sclerosis complex in children: From presentation to outcome. *Herz.* juin 2015;40(4):675 - 8.
 77. Bader RS, Chitayat D, Kelly E, Ryan G, Smallhorn JF, Toi A, et al. Fetal rhabdomyoma: prenatal diagnosis, clinical outcome, and incidence of associated tuberous

sclerosis complex. *J Pediatr.* nov 2003;143(5):620 - 4.

78. Wacker-Gusmann A, Strasburger JF, Cuneo B, Wiggins D, Gotteiner N, Wakai RT. Fetal Arrhythmias Associated with Cardiac Rhabdomyomas. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc.* avr 2014;11(4):677 - 83.

79. De Rosa G, De Carolis MP, Pardeo M, Bersani I, Tempera A, De Nisco A, et al. Neonatal Emergencies Associated with Cardiac Rhabdomyomas: An 8-Year Experience. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(2):169 - 77.

Epilepsie et développement psychomoteur

69. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* avr 2014;55(4):475 - 82.

70. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 1 juin 2010;51(6):1069 - 77.

71. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013. 1629 p.

72. Sparrow SS, Balla DA, Cicchetti DV, Harrison PL. Vineland adaptive behavior scales: [VABS]. Circle Pines, Minn: American Guidance Service; 1984.

73. Jóźwiak S, Nabbout R, Curatolo P. Management of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol.* juill 2013;17(4):348 - 52.

75. Lux AL, Osborne JP. A Proposal for Case Definitions and Outcome Measures in Studies of Infantile Spasms and West Syndrome: Consensus Statement of the West Delphi Group. *Epilepsia.* 1 nov 2004;45(11):1416 - 28.

80. Rovira À, Ruiz-Falcó ML, García-Esparza E, López-Laso E, Macaya A, Málaga I, et al. Recommendations for the radiological diagnosis and follow-up of neuropathological abnormalities associated with tuberous sclerosis complex. *J Neurooncol.* 27 avr 2014;118(2):205 - 23.

81. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex: Epilepsy in TSC. *Epilepsia.* 22 déc 2009;51(7):1236 - 41.

82. Overwater IE, Bindels-de Heus K, Rietman AB, ten Hoopen LW, Vergouwe Y, Moll HA, et al. Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: Chance of remission and response to antiepileptic drugs. *Epilepsia.* juin 2015.

83. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol.* juill 2015;14(7):733 - 45.

84. Humphrey A, MacLean C, Ploubidis GB, Granader Y, Clifford M, Haslop M, et al., the Tuberous Sclerosis 2000 Study Group. Intellectual development before and after the onset of infantile spasms: A controlled prospective longitudinal study in tuberous sclerosis. *Epilepsia.* janv 2014;55(1):108 - 16.

85. O'Callaghan FJK. The relation of infantile spasms, tubers, and intelligence in tuberous sclerosis complex. *Arch Dis Child.* 1 juin 2004;89(6):530 - 3.

86. Cusmai R, Moavero R, Bombardieri R, Vigeveno F, Curatolo P. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav.* déc 2011;22(4):735 - 9.

87. Bombardieri R, Pinci M, Moavero R, Cerminara C, Curatolo P. Early control of seizures improves long-term outcome in children with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol.* mars 2010;14(2):146 - 9.

88. Muzykewicz DA, Costello DJ, Halpern EF, Thiele EA. Infantile spasms in tuberous sclerosis complex: Prognostic utility of EEG: Infantile Spasms in TSC. *Epilepsia.* 27 janv

2009;50(2):290 - 6.

89. Philippi H, Wohlrab G, Bettendorf U, Borusiak P, Kluger G, Strobl K, et al. Electroencephalographic evolution of hypsarrhythmia: Toward an early treatment option. *Epilepsia*. nov 2008;49(11):1859 - 64.
90. Domańska-Pakieła D, Kaczorowska M, Jurkiewicz E, Kotulska K, Dunin-Wąsowicz D, Jóźwiak S. EEG abnormalities preceding the epilepsy onset in tuberous sclerosis complex patients – A prospective study of 5 patients. *Eur J Paediatr Neurol*. juill 2014;18(4):458 - 68.
91. Kotulska K, Jurkiewicz E, Domańska-Pakieła D, Grajkowska W, Mandera M, Borkowska J, et al. Epilepsy in newborns with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol EJPJN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. nov 2014;18(6):714 - 21.
92. Curatolo P, Jóźwiak S, Nabbout R. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol*. nov 2012;16(6):582 - 6.
93. Ascaso FJ, Lopez MJ, Mauri JA, Cristobal JA. Visual field defects in pediatric patients on vigabatrin monotherapy. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. sept 2003;107(2):127 - 30.
94. Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH, McGrogan JR, Freeman JM. Tuberous Sclerosis Complex and the Ketogenic Diet. *Epilepsia*. 1 oct 2005;46(10):1684 - 6.
95. Jansen FE, van Huffelen AC, Algra A, van Nieuwenhuizen O. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a systematic review. *Epilepsia*. août 2007;48(8):1477 - 84.
96. De Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, Byars AW, Dunn D, Ess KC, et al. Tuberous Sclerosis Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol*. janv 2015;52(1):25 - 35.
97. Leclezio L. Pilot validation of the Tuberous Sclerosis Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND) Checklist as a screening tool for neuropsychiatric manifestations [Internet]. Faculty of Health Sciences UNIVERSITY OF CAPE TOWN January 2014 Supervisor: Professor Petrus J de Vries Division of Child and Adolescent Psychiatry, University of Cape Town; 2014 [cité 14 juill 2015]. Disponible sur: https://open.uct.ac.za/bitstream/item/5887/thesis_hsf_2014_leclezio_l.pdf?sequence=1
98. Davis PE, Peters JM, Krueger DA, Sahin M. Tuberous Sclerosis: A New Frontier in Targeted Treatment of Autism. *Neurotherapeutics*. juill 2015;12(3):572 - 83.
99. Bolton PF, Park RJ, Higgins JNP, Griffiths PD, Pickles A. Neuro - epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Brain*. 1 juin 2002;125(6):1247 - 55.
100. Dalton KM, Nacewicz BM, Johnstone T, Schaefer HS, Gernsbacher MA, Goldsmith HH, et al. Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. *Nat Neurosci* [Internet]. 6 mars 2005 [cité 7 août 2015]; Disponible sur: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nn1421>
101. Adriaensen ME a. PM, Schaefer-Prokop CM, Stijnen T, Duyndam D a. C, Zonnenberg BA, Prokop M. Prevalence of subependymal giant cell tumors in patients with tuberous sclerosis and a review of the literature. *Eur J Neurol*. 1 juin 2009;16(6):691 - 6.
67. Brunet O, Lézine I, Josse D. Brunet-Lézine révisé: échelle de développement psychomoteur de la première enfance. Paris, France: Editions et Applications Psychologiques; 2001. 308 p.
68. Wechsler D. Echelle d'intelligence de Wechsler pour enfants WISC-IV Manuel d'administration et de cotation Manuel d'interprétation Livret de stimuli. Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée; 2005.

Atteinte rénale

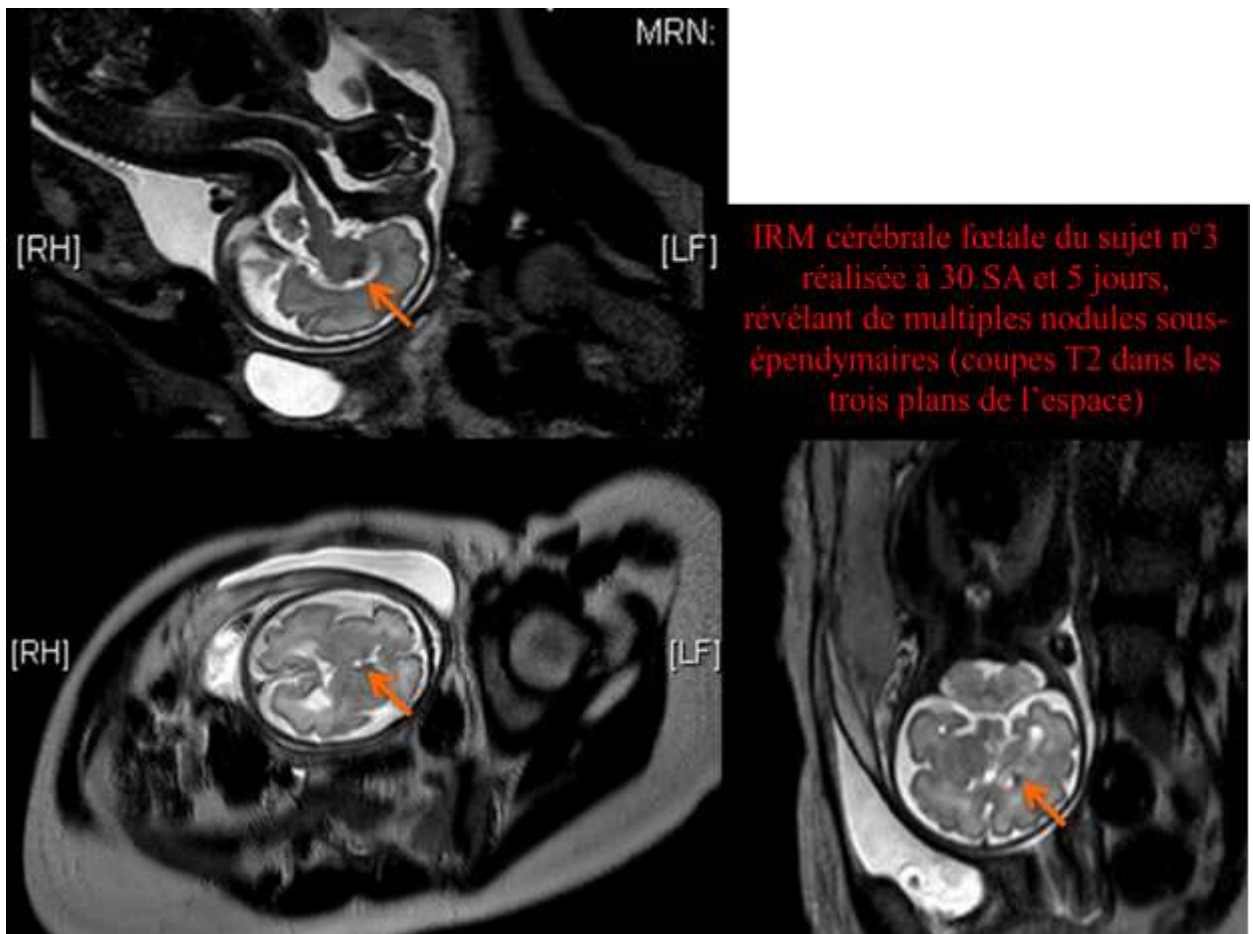
102. De Waele L, Lagae L, Mekahli D. Tuberous sclerosis complex: the past and the future.

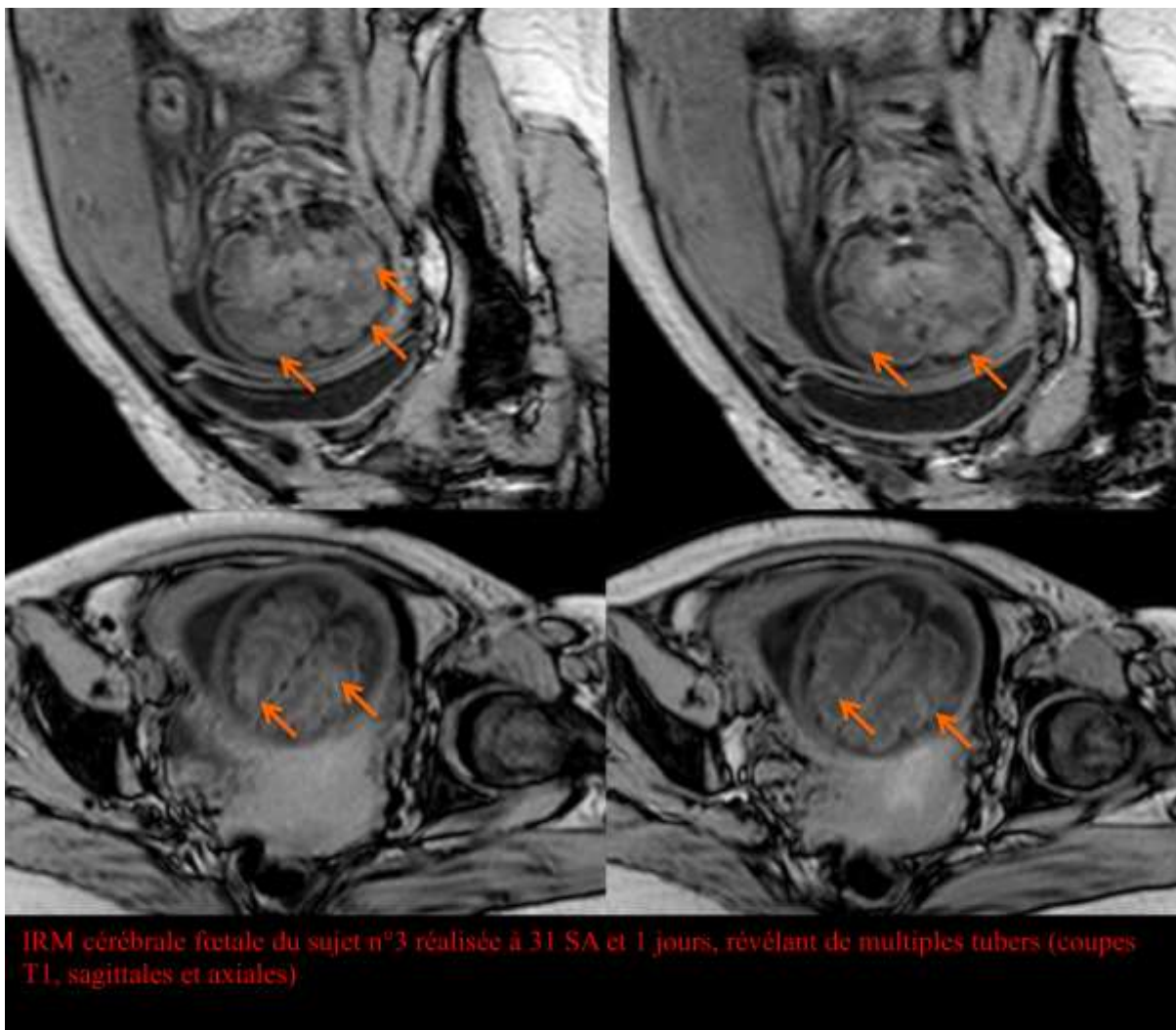
Pediatr Nephrol [Internet]. 23 déc 2014 [cité 7 mars 2015]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00467-014-3027-9>

103. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, Katayama I. Trends in the Prevalence of Tuberous Sclerosis Complex Manifestations: An Epidemiological Study of 166 Japanese Patients. West J, éditeur. PLoS ONE. 17 mai 2013;8(5):e63910.
104. Halpenny D, Snow A, McNeill G, Torreggiani WC. The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma—current status. Clin Radiol. févr 2010;65(2):99 - 108.
105. Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, Delgado MR, Roach ES. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. J Urol. juill 1998;160(1):141 - 5.
106. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJR, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. Kidney Int. nov 2006;70(10):1777 - 82.
107. Robert A, Leroy V, Riquet A, Gogneau L, Boutry N, Avni FE. Renal involvement in tuberous sclerosis complex with emphasis on cystic lesions. Radiol Med (Torino). 29 juill 2015;1 - 7.
108. Eijkemans MJC, van der Wal W, Reijnders LJ, Roes KCB, van Waalwijk van Doorn-Khosrovani SB, Pelletier C, et al. Long-term Follow-up Assessing Renal Angiomyolipoma Treatment Patterns, Morbidity, and Mortality: An Observational Study in Tuberous Sclerosis Complex Patients in the Netherlands. Am J Kidney Dis [Internet]. [cité 6 août 2015]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638615008458>
109. Cook JA, Oliver K, Mueller RF, Sampson J. A cross sectional study of renal involvement in tuberous sclerosis. J Med Genet. 6 janv 1996;33(6):480 - 4.
110. Rouvière O, Nivet H, Grenier N, Zini L, Lechevallier E. Kidney damage due to tuberous sclerosis complex: Management recommendations. Diagn Interv Imaging. mars 2013;94(3):225 - 37.

Annexes

Annexe n°1 : IRM cérébrales fœtales





IRM cérébrale fœtale du sujet n°3 réalisée à 31 SA et 1 jours, révélant de multiples tubers (coupes T1, sagittales et axiales)

THE TAND CHECKLIST

Lifetime version (TAND-L)

US English version

Tuberous Sclerosis Complex (TSC) is associated with a range of neuropsychiatric disorders which we refer to as **TAND (TSC-Associated-Neuropsychiatric-Disorders)**. All people with TSC are at risk of having some of these difficulties. Some people with TSC have very few, while others will have many of them.

Each person with TSC will therefore have their own TAND profile, and this profile may change over time.

This checklist was developed to help clinical teams, individuals with TSC and their families

a) *screen for TAND at every clinic visit and b) prioritize what to do next.*

Instructions for use

The TAND Checklist was designed to be completed by a clinician with relevant knowledge and experience in TSC, *in partnership* with individuals with TSC or their parents/carers.

The Checklist should take about 10 minutes to complete.

Where individuals answer YES to an item, the clinician should explore the difficulty in sufficient detail to help guide decisions about further evaluation or treatment. All items should be completed.

About the interview

Name of TSC Subject: DOB: / / Age:

Name of Interviewer: Date of interview: / /

Name of interviewee: Self / Parent / Carer / Other (circle)

Let's begin

As you will know, the majority of people with TSC have some difficulty in learning, behavior, mental health, specific aspects of their development and so on. We are going to use this checklist to help us check for these kinds of difficulties. I am going to ask you a number of questions.

Some may be directly relevant; some might not be relevant at all. Just answer as best as you can.

At the end I will check to see if there are any additional difficulties we didn't talk about.

For parents/carers of individuals with TSC, please start with question 1.

For individuals with TSC who complete this about themselves, please start with question 3.

01

Let's begin by talking about [subject]'s development to get a sense of where they are at. How old was [subject] when he/she:

- | | | |
|---|---------------------------|-----------------------------------|
| a. First smiled? | Age: <input type="text"/> | Not yet: ☐ |
| b. Sat without support? | Age: <input type="text"/> | Not yet: ☐ |
| c. Walked without holding on? | Age: <input type="text"/> | Not yet: ☐ |
| d. Used single words other than "mama" or "dada"? | Age: <input type="text"/> | Not yet: ☐ |
| e. Used two words/short phrases? | Age: <input type="text"/> | Not yet: ☐ |
| f. Was toilet trained during the day? | Age: <input type="text"/> | Not yet: ☐ |
| g. Was toilet trained at night? | Age: <input type="text"/> | Not yet: ☐ |

02

What is [subject]'s current level of (please tick):

- a. Language: ☐ non-verbal ☐ simple language ☐ fluent
 b. Self-care: ☐ dependent on others ☐ some self-care skills ☐ independent
 c. Mobility: ☐ wheelchair ☐ needs significant support ☐ some difficulty ☐ completely mobile

03

Let's talk about behaviors causing concern to you or to other people.
 Have/has [subject] ever had difficulty with any of the following?

- | | | |
|---|-----------------------------|------------------------------|
| a. Anxiety | NO ☐ | YES ☐ |
| b. Depressed mood | NO ☐ | YES ☐ |
| c. Extreme shyness | NO ☐ | YES ☐ |
| d. Mood swings | NO ☐ | YES ☐ |
| e. Aggressive outbursts | NO ☐ | YES ☐ |
| f. Temper Tantrums | NO ☐ | YES ☐ |
| g. Self-injury, such as hitting self, biting self, scratching self | NO ☐ | YES ☐ |
| h. Absent or delayed onset of language to communicate | NO ☐ | YES ☐ |
| i. Repeating words or phrases over and over again | NO ☐ | YES ☐ |
| j. Poor eye contact | NO ☐ | YES ☐ |
| k. Difficulties getting on with other people of similar age | NO ☐ | YES ☐ |
| l. Repetitive behaviors, such as doing the same thing over and over again | NO ☐ | YES ☐ |
| m. Very rigid or inflexible about how to do things or not liking change in routines | NO ☐ | YES ☐ |
| n. Overactivity/hyperactivity, such as being constantly on the go | NO ☐ | YES ☐ |
| o. Difficulty paying attention or concentrating | NO ☐ | YES ☐ |
| p. Restlessness or fidgetiness, such as wriggling or squirming | NO ☐ | YES ☐ |
| q. Impulsivity, such as butting in, not waiting turn | NO ☐ | YES ☐ |
| r. Difficulties with eating, such as eating too much, too little, unusual things | NO ☐ | YES ☐ |
| s. Sleep difficulties, such as with falling asleep or waking | NO ☐ | YES ☐ |
| If you answered YES to any of the above: | | |
| Have you had further evaluation or support for it? | NO ☐ | YES ☐ |
| Would you like to have further evaluation or support for it? | NO ☐ | YES ☐ |

04

Problem behaviors may add up to meet criteria for specific psychiatric disorders.
 Have/has [subject] ever received a diagnosis of:

- | | | |
|--|-----------------------------|------------------------------|
| a. Autism Spectrum Disorder (ASD), including autism, Asperger's | NO ☐ | YES ☐ |
| b. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) | NO ☐ | YES ☐ |
| c. Anxiety Disorder, including as panic, phobia, separation anxiety disorder | NO ☐ | YES ☐ |
| d. Depressive Disorder | NO ☐ | YES ☐ |
| e. Obsessive Compulsive Disorder | NO ☐ | YES ☐ |
| f. Psychotic Disorder, including schizophrenia | NO ☐ | YES ☐ |
| If you answered YES to any of the above | | |
| Have you had further evaluation or support for it? | NO ☐ | YES ☐ |
| Would you like to have further evaluation or support for it? | NO ☐ | YES ☐ |

05

About half of people with TSC will have significant difficulties in their overall intellectual development and may have 'intellectual disability'.

- a. Have you ever been concerned about this for [subject]? NO ☐ YES ☐
- b. Have/has [subject] ever had a formal evaluation of intelligence by a professional using IQ tests? NO ☐ YES ☐
 If YES, what did results show?
 Normal Intellectual Ability (IQ > 80) ☐
 Borderline Intellectual Ability (IQ 70-80) ☐
 Mild Intellectual Disability (IQ 50-69) ☐
 Moderate Intellectual Disability (IQ 35-49) ☐
 Severe Intellectual Disability (IQ 21-34) ☐
 Profound Intellectual Disability (IQ <20) ☐
- c. What is your view of [subject]'s intellectual ability? Normal Intellectual Ability ☐
 Mild-Moderate Intellectual Disability ☐
 Severe - Profound Intellectual Disability ☐
- d. Would you like to have further evaluation or support for it? NO ☐ YES ☐

06

Many people with TSC who are of school age will have difficulty in school.

[For individuals of school age]: Does/do [subject] have any difficulty with any of the following:

[For individuals after school age]: Did [subject] have any difficulty with any of the following:

- a. Reading N/A ☐ NO ☐ YES ☐
 b. Writing N/A ☐ NO ☐ YES ☐
 c. Spelling N/A ☐ NO ☐ YES ☐
 d. Mathematics N/A ☐ NO ☐ YES ☐

If you answered YES to any of the above

Have/has [subject] had further evaluation or support for it? NO ☐ YES ☐

Have/has [subject] been considered for any additional support in school such as extra help or an Individual Educational Plan (IEP)? NO ☐ YES ☐

Would you like to have further evaluation or support for [subject]? NO ☐ YES ☐

07

The majority of people with TSC will have some difficulties in some specific brain skills. Do/does [subject] have difficulty with any of the following:

- a. Memory, such as remembering things that have happened NO ☐ YES ☐
 b. Attention, such as concentrating well, not getting distracted NO ☐ YES ☐
 c. Dual-tasking/ Multi-tasking, such as doing 2 tasks at the same time NO ☐ YES ☐
 d. Visuo-spatial tasks, such as solving puzzles or using building blocks NO ☐ YES ☐
 e. Executive skills, such as planning, organizing, flexible thinking NO ☐ YES ☐
 f. Getting disoriented, such as not knowing the date or where you are NO ☐ YES ☐

If you answered YES to any of the above

Have/has [subject] had further evaluation or support for it? NO ☐ YES ☐

Would you like to have further evaluation or support for these difficulties? NO ☐ YES ☐

08 Apart from the challenges listed above, TSC can have a big impact on people's lives in other ways. Have/has [subject] had any difficulties with:

a. Low self-esteem NO ☐ YES ☐

b. Very high levels of stress in families, for instance between *siblings* NO ☐ YES ☐

c. Very high levels of stress between *parents* leading to significant relationship difficulties NO ☐ YES ☐

If you answered YES to any of the above

Have/has [subject] and/or your family had further evaluation or support for it? NO ☐ YES ☐

Would you like to have further evaluation or support for it? NO ☐ YES ☐

09 Taking together all the difficulties discussed above, how much have these bothered, troubled or distressed you/your child/family?

Not at all 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extremely

10 Of all the concerns listed above, what are your top priorities to work on next?

a.

b.

c.

11 Do you have any other worries about TAND for [subject] that we have not talked about as we went through the checklist?

NO ☐ YES ☐ If YES, please list:

.....
.....
.....
.....
.....

Thank You!

12 Interviewer's judgment of impact/burden on the individual/child/family.

Not at all 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extremely

The TAND Checklist is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International Licence (<http://creativecommons.org/>).
The TAND Checklist may be copied, reproduced and used in paper format for non-commercial purposes provided that the original work is properly credited and that no changes are made to the checklist. For any enquiries regarding use of the TAND Checklist, please contact Prof Petrus de Vries (petrus.devries@uct.ac.za).

MATHIEU Marie-Laure : DIAGNOSTIC PRENATAL DE SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE DEVANT DES RHABDOMYOMES CARDIAQUES : DEVENIR POST-NATAL DE 36 ENFANTS

Nbr f. 91 ill. 20 tab. 14
Th. Méd : Lyon 2015 n°147

Résumé : Nous rapportons ici la première série présentant le suivi longitudinal d'une population d'enfants avec Sclérose Tubéreuse de Bourneville révélés en période pré ou périnatale par des rhabdomyomes cardiaques. L'objectif principal de l'étude est de décrire le devenir, en particulier neurodéveloppemental, de cette population d'enfants suivis de manière prospective et systématique à partir de la période néonatale. Ces enfants sont âgés de 6 mois à 14 ans (médiane 5 ans). Treize présentent un développement psychomoteur sans particularité, 8 présentent des troubles spécifiques (du langage, des praxies, de mémoire), et 15 d'entre eux présentent un retard de développement ou une déficience intellectuelle avérée, soit 42%.

Vingt-huit enfants (77.7%) présentent une épilepsie, qui a commencé à un âge médian de 4 mois ½, par des spasmes infantiles dans la moitié des cas, et des crises partielles dans l'autre moitié des cas. La moitié d'entre eux a une épilepsie pharmacorésistante. Environ un tiers des enfants présentent des troubles du spectre autistique, et/ou des troubles de l'attention. La survenue de troubles du spectre autistique et/ou une déficience intellectuelle est associée de manière significative à la présence d'une épilepsie pharmacorésistante. Ces résultats apparaissent assez semblables aux données reportées dans la littérature sur l'évolution neurologique des patients avec STB. Sur le plan radiologique, l'IRM cérébrale post-natale a montré des anomalies (tubers et/ou NSE) dans tous les cas, mais seuls 70 % de ces anomalies avaient été observés sur l'IRM prénatale lorsque celle-ci avait été réalisée. L'IRM cérébrale fœtale a donc une bonne valeur prédictive positive (100%), mais une valeur prédictive négative médiocre de 37%. Il existe par ailleurs une association entre la présence de lésions à l'IRM cérébrale fœtale et l'existence d'une mutation TSC2 ($p=0.001$), avec une tendance à une plus grande fréquence de déficience intellectuelle ($p=0.07$) et d'épilepsie pharmacorésistante ($p=0.05$) associées. Ces résultats contribuent à préciser le discours pronostic proposé lors des consultations prénatales. La mise en place d'un suivi systématique permet d'améliorer le dépistage et la prise en charge précoces des troubles des fonctions cognitives et du spectre autistique. L'enjeu d'un dépistage et d'un traitement précoce de l'épilepsie, parfois avant même la survenue de toute manifestation clinique, dans le but d'améliorer le pronostic cognitif, fait actuellement l'objet de discussion. La poursuite du suivi longitudinal de cette population doit se poursuivre afin d'affiner les données sur l'évolution à long terme.

MOTS CLES : Rhabdomyomes cardiaques ; Sclérose Tubéreuse de Bourneville ; Diagnostic prénatal ; Epilepsie ; Déficience Intellectuelle

JURY : Président : Monsieur le Professeur DES PORTES

Membres : Monsieur le Professeur COCHAT
Monsieur le Professeur GUIBAUD
Madame le Docteur VILLE
Monsieur le Docteur TOURAINE
Monsieur le Docteur MASSARDIER

DATE DE SOUTENANCE : 1^{er} septembre 2015 _____

Adresse de l'auteur : 7 cours Lavoisier 69150 DECINES CHARPIEU

Votre mail : mathieumarielaure@gmail.com