

NEURONE

Vol 21 - n° 10 | 15 décembre 2016 - 15 janvier 2017 |



Les lymphocytes B et les anticorps, principaux acteurs dans la SEP progressive

| Judith Fraussen, Laura de Bock, Veerle Somers

Apports de la posturologie chez le patient parkinsonien

| Mélanie Schenkel

Dysfonctionnement cognitif après un cancer

| Wim Schrauwen



Retrouvez Neurone
sur internet

www.neurone.be



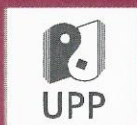

Wellbutrin[®]
bupropion hydrochloride XR



BE 240.001.7175 - 03/1 2013
© 2013 Schering-Plough Research Institute

Comité de rédaction

M Anseau
J Bertrand
P Boon
H Carton
R Cluydts
P Cosyns
L Crevits
J Croonenberghs
PP De Deyn
K Demyttenaere
A De Nayer
J De Reuck
M Dierick
M Floris
R Gonsette
B Gribomont
M Kerkhofs
C Lejeune
J Mendlewicz
G Moonen
P Papart
J Peuskens
C Piets
R Poirrier
JP Roussaux
B Sadzot
J Schoenen
P Van den Bergh
D Van West
N Zdanowicz



SOMMAIRE



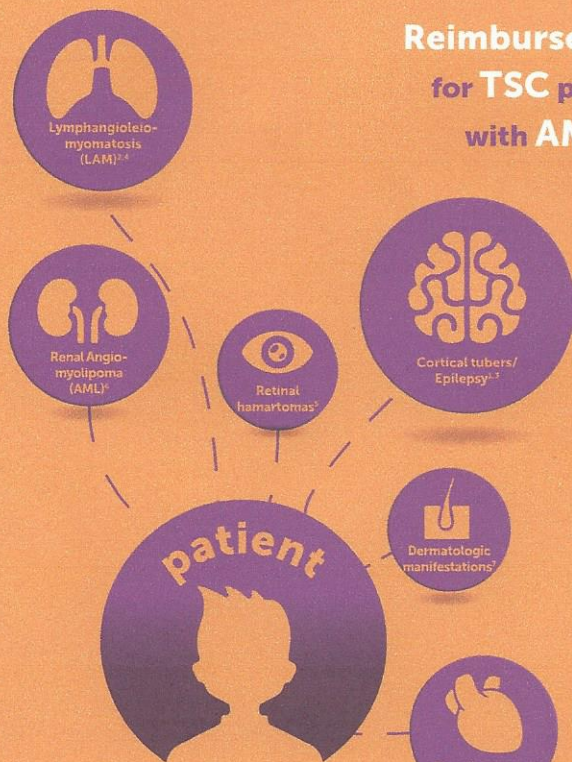
- 3 ÉDITO**
Une impulsion en faveur du leadership médical
Wessel Fuijkschot (VUmc, Amsterdam, Pays-Bas)
- 6 ACTUA**
Dysfonctionnement cognitif après un cancer
Wim Schrauwen (UZ Gent)
- 12 NOUVEAUTÉS EN NEUROSCIENCES**
Les lymphocytes B et les anticorps, principaux acteurs dans la SEP progressive
Judith Fraussen, Laura de Bock, Veerle Somers (Universiteit Hasselt)
- 19 CONGRÈS**
Les Marronniers à Tournai, capitale du *Good Lives Model* pendant deux jours
Pierre Oswald
- 22 AGENDA**
- 25 CONGRÈS**
Le Club des Mouvements Anormaux fête déjà ses 30 ans
Jean-Emile Vanderheyden
- 31 NOUVEAUTÉS EN NEUROSCIENCES**
Le langage humain, fruit de l'évolution?
Philippe Lambert
- 36 MISE À JOUR**
La sclérose tubéreuse de Bourneville: options et défis relatifs au suivi et au traitement (partie 2)
Anna C. Jansen (UZ Brussel), Liesbeth De Waele (UZ Leuven)
- 44 MISE À JOUR**
Apports de la posturologie chez le patient parkinsonien
Mélanie Schenkel (Podologue, Posturologie dynamique)

TSC

Tuberous Sclerosis Complex is a genetic disorder that can result in serious, potentially life-threatening manifestations, impacting several organ systems^{1,2}

Ex factory Price	
Comprimés (SEGA et AML)	
2,5mg – 30comp.	- 1,242,46€
5mg – 30comp.	- 2,484,90€
10mg – 30comp.	- 3,577,05€
Comprimés dispersibles (seul SEGA)	
2mg – 30 comp. disp.	- 993,96€
3mg – 30 comp. disp.	- 1,490,94€
5mg – 30 comp. disp.	- 2,484,90€

Reimbursement for TSC patients with AML and SEGA



Recommendations for Brain Tumors And Tubers: Neurocognition and Behavior

- **Brain Imaging**
 - MRI should be performed every 1-3 years in asymptomatic patients with TSC <25 years of age to monitor for new occurrence of SEGA
 - Patients with large, growing SEGA, or SEGA causing ventricular enlargement but asymptomatic should be imaged more frequently
 - Asymptomatic SEGA in childhood should continue to be imaged periodically in adulthood
- **Surgical resection for acutely symptomatic SEGA**; CSF shunt might also be necessary
- Either **surgical resection or medical treatment with mTOR inhibitors for growing but otherwise asymptomatic SEGA**
- Decision-making process for best treatment option should include discussion of the complication risks, AEs, cost, duration of treatment, and **potential impact on TSC-associated comorbidities**
- **Screening for TAND symptoms at least annually.**
 - Comprehensive formal evaluation for TAND at key developmental time points: infancy (0-3 years), preschool (3-6 years), pre-middle school (6-9 years), adolescence (12-16 years), early adulthood (18-25 years), and as needed thereafter

**NOVARTIS IS COMMITTED TO A MULTIDISCIPLINARY
APPROACH TO TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX (TSC)**



Dénomination : Votubia 2,5 / 5 / 10 mg comprimés. Votubia 2 / 3 / 5 mg comprimés dispersibles. **Composition :** Chaque comprimé contient 2,5 / 5 / 10 mg d'évérolimus. **Excipients à effet notoire :** Chaque comprimé contient 74 / 149 / 297 mg de lactose. Chaque comprimé dispersible contient 2 / 3 / 5 mg d'évérolimus.

Excipients à effet notoire : Chaque comprimé dispersible contient 1,96 / 2,94 / 4,90 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 de la notice complète. **Forme Pharmaceutique :** Comprimé : Comprimé ovale de couleur blanche à légèrement jaunâtre à bords biseautés et sans barre de cassure, portant la mention "LCL" (2,5 mg) / "5" (5 mg) / "UHE" (10 mg) gravée sur une face et « NVR » sur l'autre face. Comprimé dispersible : Comprimé rond plat de couleur blanche à légèrement jaunâtre à bords biseautés et sans barre de cassure, portant la mention "D2" (2 mg) / "D3" (3 mg) / "D5" (5 mg) gravée sur une face et « NVR » sur l'autre face. **Indications thérapeutiques :** Angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) : Votubia est indiquée chez les adultes ayant un angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) qui présentent un risque de complications (sur la base de facteurs de risque tels que la taille de la tumeur ou la présence d'un anévrisme ou la présence de tumeurs multiples ou bilatérales) mais qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate. L'efficacité a été démontrée sur l'analyse de la variation de la somme des volumes des angiomyolipomes. Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) : Votubia est indiquée chez les patients ayant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de SEGA. L'efficacité a été démontrée sur l'analyse de la variation du volume du SEGA. D'autres bénéfices cliniques, tels que l'amélioration des symptômes liés à la maladie, n'ont pas été démontrés. **Posologie :** Le traitement par Votubia doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients présentant une STB et du suivi thérapeutique pharmacologique. **Angiomyolipome rénal associé à une STB :** La dose recommandée est de 10 mg d'évérolimus une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la dose suivante comme prévu. **SEGA associé à une STB :** Un suivi soigneux de la concentration plasmatique peut être nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique optimal. Les doses qui seront tolérées et efficaces varient entre les patients. Un traitement antiepileptique concomitant peut modifier le métabolisme de l'évérolimus et contribuer à cette variabilité (voir notice complète). La posologie est établie individuellement sur la base de la surface corporelle (SC) en utilisant la formule de Dutois, où le poids (P) est exprimé en kilogrammes et la taille (T) est exprimée en centimètres : $SC = (P^{0,425} \times T^{7,25}) \times 0,007184$. La dose initiale recommandée de Votubia pour le traitement des patients présentant un SEGA est de 4,5 mg/m². Conformément aux données de la simulation pharmacocinétique (voir notice complète), une dose initiale plus élevée, de 7 mg/m², est recommandée chez les patients de 1 an à moins de 3 ans. Différents dosages de Votubia comprimés peuvent être associés pour obtenir la dose souhaitée. La concentration résiduelle d'évérolimus dans le sang total doit être déterminée au moins 1 semaine après l'instauration du traitement pour les patients âgés de moins de 3 ans et environ 2 semaines après l'instauration du traitement pour les patients de 3 ans et plus. La posologie doit être adaptée pour obtenir une concentration résiduelle de 5 à 15 ng/ml. La dose peut être augmentée pour atteindre une concentration cible afin d'obtenir une efficacité-tolérance optimale. Les recommandations posologiques pour les enfants ayant un SEGA sont les mêmes que pour la population adulte ayant un SEGA, à l'exception des patients âgés de 1 an à moins de 3 ans, et ceux présentant une insuffisance hépatique (voir notice complète). Le volume de l'astrocytome doit être évalué environ 3 mois après l'instauration du traitement par Votubia, en prenant en compte pour les adaptations posologiques ultérieures les variations du volume tumoral, la concentration résiduelle correspondante et la tolérance. Une fois qu'une dose stable a été obtenue, la concentration résiduelle doit être surveillée tous les 3 à 6 mois chez les patients dont la surface corporelle évolue ou tous les 6 à 12 mois chez les patients avec une surface corporelle stable, pendant toute la durée du traitement. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la dose suivante comme prévu. **Ajustements de dose en raison d'effets indésirables :** voir notice complète. **Suivi thérapeutique :** Le suivi thérapeutique des concentrations sanguines d'évérolimus à l'aide d'une technique de dosage validée est obligatoire chez les patients traités pour un SEGA. Les concentrations résiduelles doivent être déterminées environ 2 semaines après la première dose, après toute modification de dose ou de forme pharmaceutique, après l'instauration ou la modification d'un traitement concomitant par des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4 (voir notice complète) ou après toute modification de la fonction hépatique (Child-Pugh) (voir notice complète). Pour les patients âgés de moins de 3 ans, les concentrations résiduelles doivent être évaluées au moins 1 semaine après l'instauration du traitement ou après tout changement de dose ou de forme pharmaceutique (voir notice complète). Le suivi thérapeutique des concentrations sanguines d'évérolimus à l'aide d'une technique de dosage validée est une option à considérer chez les patients traités pour un angiomyolipome rénal associé à une STB (voir notice complète) après l'instauration ou la modification d'un traitement concomitant par des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4 (voir notice complète) ou après toute modification de la fonction hépatique (Child-Pugh) (voir notice complète). La même technique de dosage et le même laboratoire doivent si possible être utilisés pour le suivi thérapeutique tout au long du traitement. **Populations particulières :** notice complète. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active, aux autres dérivés de la rapamycine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 de la notice complète. **Effets indésirables :** Résumé du profil de tolérance : voir notice complète. **Résumé tabulé des effets indésirables :** Le Tableau 3 présente l'incidence des effets indésirables sur la base des données regroupées des patients recevant l'évérolimus dans ces trois études dans la STB (y compris l'étude en double aveugle et l'étude d'extension en ouvert, si applicable). Les effets indésirables sont présentés selon les classes de systèmes d'organes MedDRA. Les catégories de fréquence ont été définies selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Infections et infestations :** Très fréquent : Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, sinusite, otite moyenne, pneumonie¹ ; Fréquent : Infection urinaire, pharyngite, cellulite, pharyngite à streptocoque, gastroentérite virale, gingivite, zona ; Peu fréquent : Bronchite virale. **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique :** Fréquent : Neutropénie, anémie, leucopénie, lymphopénie, thrombocytopénie. **Affections du système immunitaire :** Peu fréquent : Hypersensibilité. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Très fréquent : Hypercholestérolémie ; Fréquent : Hyperlipidémie, diminution de l'appétit, hypertriglycéridémie, hypophosphatémie, hyperglycémie. **Affections psychiatriques :** Fréquent : Irritabilité, agressivité ; Peu fréquent : Insomnie. **Affections du système nerveux :** Fréquent : Céphalées, dysgueusie. **Affections vasculaires :** Fréquent : Hypertension artérielle, lymphœdème. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Fréquent : Toux, épistaxis, pneumopathie. **Affections gastro intestinales :** Très fréquent : Stomatite² ; Fréquent : Diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale, douleur de la cavité buccale, flatulence, constipation, gastrite. **Affections de la peau et du tissu sous cutané :** Très fréquent : Acné ; Fréquent : Rash³, dermatite acnéiforme, sécheresse cutanée, prurit, alopecie ; Peu fréquent : Œdème de Quincke. **Affections musculo squelettiques et systémiques :** Peu fréquent : Rhabdomyolyse. **Affections du rein et des voies urinaires :** Fréquent : Protéinurie. **Affections des organes de reproduction et du sein :** Très fréquent : Aménorrhée, menstruation irrégulière⁴ ; Fréquent : Hémorragie vaginale, ménorragie, kyste ovarien, menstruation retardée⁴. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Fréquent : Fatigue, fièvre. **Investigations :** Fréquent : Augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase, augmentation du taux sanguin d'hormone lutéinisante, perte de poids ; Peu fréquent : Augmentation du taux sanguin d'hormone folliculostimulante. ¹Inclut pneumonie à pneumocystis jirovecii (carinii) (PPJ, PPC). ²Inclut (très fréquent) stomatite, ulcération buccale, stomatite aphteuse et (peu fréquent) douleur gingivale, glossite, ulcération des lèvres, ulcération de la langue. ³Inclut (fréquent) rash, rash érythémateux, érythème et (peu fréquent) rash maculopapulaire, rash généralisé. ⁴Fréquence fondée sur le nombre de femmes âgées de 10 à 55 ans pendant le traitement issu des données regroupées. **Description des effets indésirables sélectionnés. Population pédiatrique. Personnes âgées :** voir notice complète. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. **Titulaire et numéro(s) de l'autorisation de mise sur le marché :** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni. EU/1/11/710/001-015. **Date de mise à jour du texte :** 25.02.2016. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

References :

- 1) Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. Lancet. 2008; 372:657-668; 2) Yates JRW. Tuberous sclerosis. Eur J Hum Genet. 2006; 14(10):1065-1073; 3) Haque A, Shami LS, Ekram AS, Islam S. Tuberous sclerosis complex in a family. Journal of Medicine. 2010; 11(1):94-98; 4) Leung AKC, Robson WLM. Tuberous sclerosis complex: a review. J Pediatr Health Care. 2007; 21(2):108-114; 5) Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. Br J Ophthalmol. 2001; 85(4):420-423; 6) Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. J Child Neurol. 2004; 19(9):643-648; 7) Sweeney SM. Pediatric dermatologic surgery: a surgical approach to the cutaneous features of tuberous sclerosis complex. Adv Dermatol. 2004; 20:117-135; 8) Hinton RB et al. Cardiovascular manifestations of tuberous sclerosis complex and summary of the revised diagnostic criteria and surveillance and management recommendations from the international tuberous sclerosis consensus group. J Am Heart Assoc. 2014; 3:e001493. doi: 10.1161/JAHA.114.014933; CSF, cerebrospinal fluid; MRI, magnetic resonance imaging; TAND, TSC-associated neuropsychiatric disorders; Krueger DA, Northrup H. Pediatr Neurol. 2013;45(4):255-265.

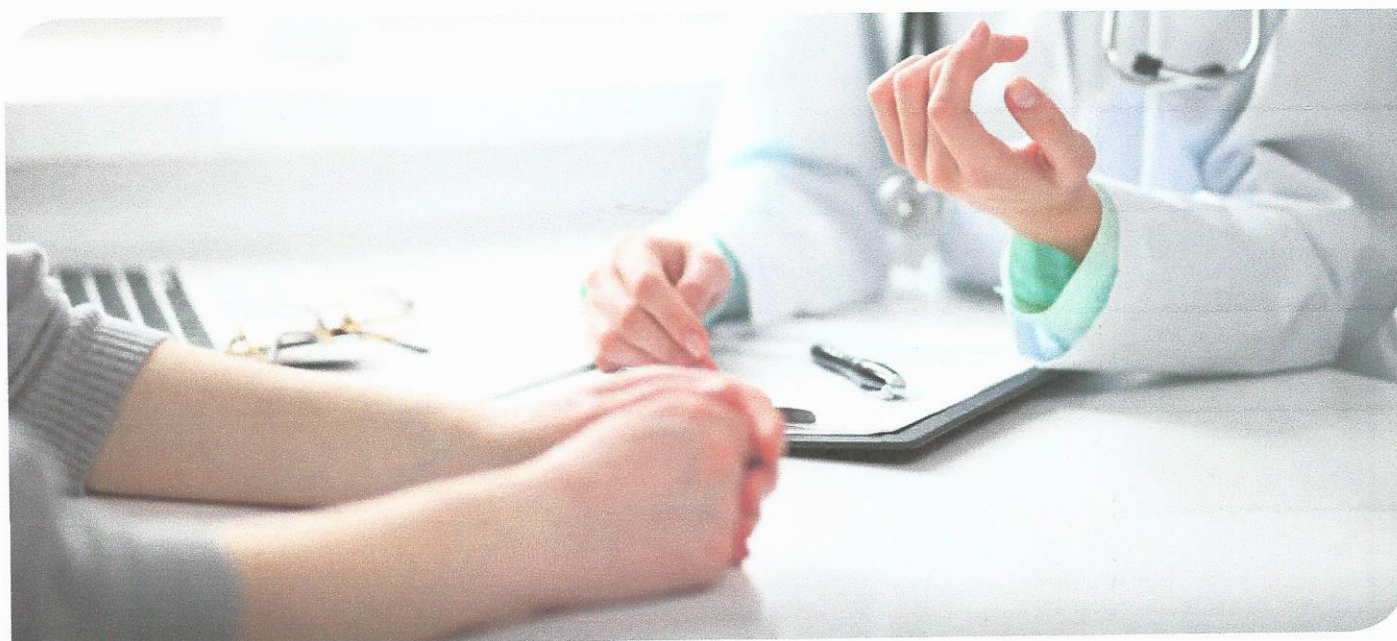
VOTUBIA®
(everolimus) tablets



La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie autosomique dominante rare, dont la prévalence est estimée à 6,8-12,4 pour 100.000 personnes, sans distinction de race ou de sexe (1). L'extrapolation de ces données permet de suspecter qu'un millier de personnes souffrent de STB en Belgique. Toutefois, le nombre de personnes souffrant de STB qui bénéficient d'un suivi régulier et pluridisciplinaire est considérablement plus faible. La première partie de cet article, parue dans la précédente édition de Neurone, a traité du suivi pluridisciplinaire. Dans cette seconde partie seront abordées les options thérapeutiques.

PARTIE II: OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

LA SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE: OPTIONS ET DÉFIS RELATIFS AU SUIVI ET AU TRAITEMENT



Anna C. Jansen¹, Liesbeth De Waele²

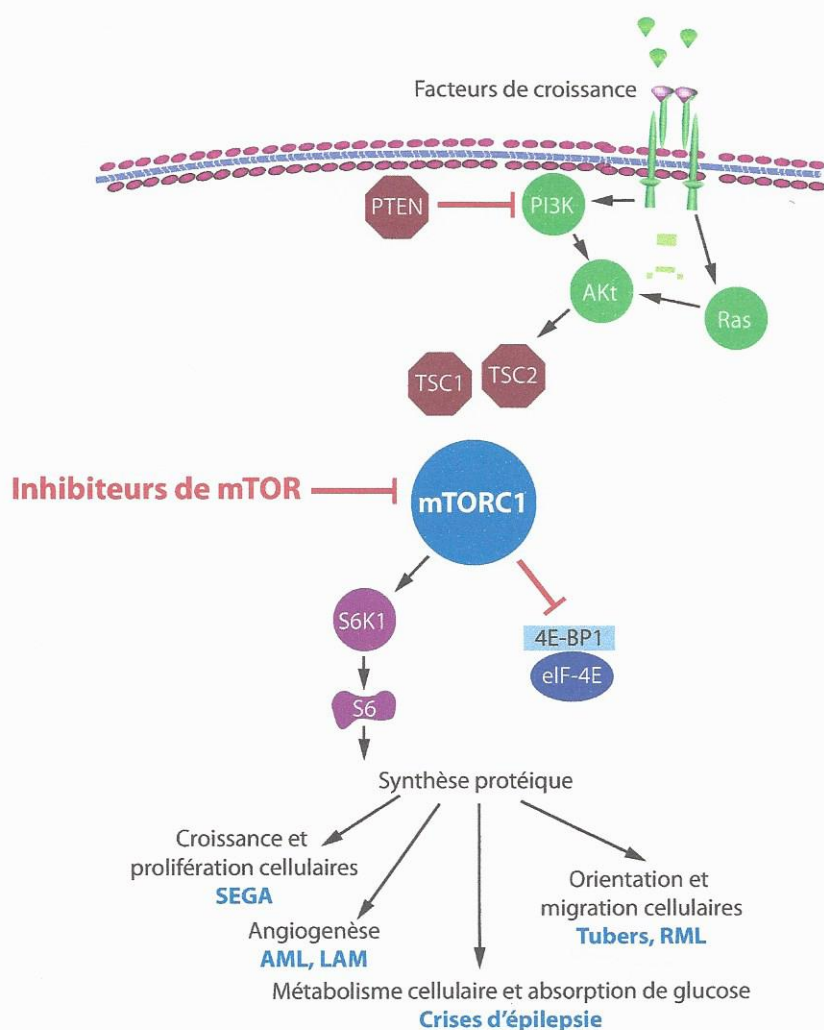
1. Neuropédiatrie UZ Brussel,
Coordinatrice de l'équipe STB, UZ Brussel

2. Neuropédiatrie UZ Leuven,
Coordinatrice de l'équipe STB, UZ Leuven

Le traitement de la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) et le rôle des inhibiteurs de mTOR

Jusqu'à récemment, le traitement des hamartomes associés à la STB consistait en un «suivi rigoureux avec attitude attentiste» et, si nécessaire, en la résection chirurgicale des tumeurs bénignes. Depuis qu'on a compris qu'une mutation au niveau de TSC1 ou de TSC2 entraîne une régulation positive constitutionnelle de la voie mTOR (**Figure 1**), les études portant sur les possibilités thérapeutiques avec les inhibiteurs de mTOR en cas de STB sont devenues prioritaires dans le cadre des recherches sur la STB. La reconnaissance de l'efficacité possible des inhibiteurs de mTOR, tels que l'évérolimus, sur les tumeurs associées à la STB, a été à l'origine de multiples études en double aveugle, contrôlées par placebo, lors desquelles on a démontré un effet significatif en

Figure 1: Représentation fortement simplifiée de la voie de signalisation mTOR.



Abréviations: Akt = protéine kinase B; AML = angiomyolipome; EIF4EBP1 = *eukaryotic initiation factor 4E binding protein 1*; LAM = lymphangioléiomyomatose; mTOR = *mammalian target of rapamycin*; mTORC1 = complexe mTOR 1; PI3K = phosphatidylinositol-3-kinase; PTEN = *Phosphatase And Tensin Homolog*; RML = lignes de migration radiaire; S6K1 = *Ribosomal protein S6 kinase beta-1*; SEGA = astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes; STB = sclérose tubéreuse de Bourneville

cas de SEGA, d'AML, de LAM et d'épilepsie. L'effet d'un traitement topique par inhibiteurs de mTOR en cas d'angiofibromes de la face a été rapporté dans de précédentes petites séries de cas. Les résultats d'une étude contrôlée par placebo sont attendus dans le courant de cette année. Par ailleurs, quatre études de phase II sont en cours actuellement, lesquelles évaluent le rôle des inhibiteurs de mTOR dans le cadre du traitement des TAND (2). Ces découvertes positives ont débouché sur de nouvelles recommandations internationales pour le traitement des patients souffrant de STB.

Les effets indésirables des inhibiteurs de mTOR sont fréquents, mais le plus souvent légers à modérés, dose-dépendants et presque toujours réversibles après une réduction de la dose ou l'arrêt (temporaire) du traitement (3). Les effets indésirables les plus fréquents sont une stomatite et une mucosite orale, qui réagissent généralement bien aux bains de bouche et, si nécessaire, à une réduction de la dose. Les infections peuvent traîner plus longtemps et, dans ce cas également, une réduction temporaire de la dose ou l'interruption temporaire du traitement, jusqu'à la guérison complète, sont souvent

judicieuses. Un effet indésirable rare, mais potentiellement grave, est une pneumopathie non infectieuse qui, si elle est décelée à temps, est réversible après l'arrêt du traitement. Parmi les anomalies biochimiques fréquentes, citons l'hyperlipidémie et/ou l'hypertriglycéridémie, l'hyperglycémie, l'anémie et/ou une neutropénie. Il est indiqué de bien connaître la situation initiale, avant le début du traitement, et de suivre régulièrement les patients traités par inhibiteurs de mTOR. En l'absence de plaintes, un contrôle biochimique semestriel suffit, tandis que des contrôles plus fréquents peuvent être nécessaires en cas de plaintes. On observe très souvent une perturbation du profil lipidique, mais cela constitue rarement un motif d'intervention supplémentaire. Le suivi doit être basé sur les recommandations internationales pour le traitement des dyslipidémies. Le traitement consiste en adaptations du régime alimentaire et du mode de vie, éventuellement associées à des médicaments. Il en va de même pour l'hyperglycémie. L'anémie microcytaire est également un effet indésirable connu, le plus souvent léger et répondant rapidement à une réduction de la dose, le cas échéant. Il est important d'évaluer le statut martial, de prescrire des suppléments de fer en cas de carence et de contrôler l'évolution après le traitement. D'autres causes d'anémie ne peuvent toutefois pas être perdues de vue. Chez les femmes, un traitement par inhibiteurs de mTOR peut entraîner des cycles irréguliers, ce qui est également réversible après l'interruption (temporaire) du traitement.

Les principales options thérapeutiques pour la STB sont résumées au **tableau 1**.

SEGA

Il existe deux modalités thérapeutiques pour les SEGA: la résection chirurgicale, d'une part, et le traitement médicamenteux par inhibiteurs de mTOR, d'autre part. Les recommandations internationales pour le traitement des SEGA ont été résumées dans la directive générale et développées plus en détail dans une publication distincte de Roth et al. en 2012 (4).

En Belgique, la décision thérapeutique doit être le résultat d'une concertation interdisciplinaire entre un neurologue (pédiatrique) et un neurochirurgien, qui font partie d'une équipe STB et qui ont l'expérience du traitement de cette affection. Les résultats de la résection chirurgicale ont été rapportés dans un certain nombre de séries rétrospectives avec des indications hétérogènes (intervention pour hypertension intracrânienne aiguë versus résection élective), des nombres de patients variables et des dimensions variables des SEGA, ce qui a donné des chiffres divergents au sujet de la morbi-mortalité et des résultats (*outcome*) (5).

De manière générale, on admet que la résection de petits SEGA asymptomatiques non invasifs est associée à d'excellents résultats, avec une résection complète et une morbi-mortalité faible. Les SEGA constatés à un stade ultérieur envahissent plus souvent les structures avoisinantes telles que le fornix,

l'hypothalamus, les ganglions de la base ou le genou de la capsule interne, ce qui explique qu'une résection complète n'est parfois pas envisageable, avec un risque plus élevé de récurrence et une morbi-mortalité accrue (5).

Une récente étude clinique prospective, randomisée, contrôlée par placebo (EXIST-1), a démontré qu'un traitement systémique par évérolimus, un inhibiteur de mTOR, entraîne une diminution significative (> 50%) du volume des SEGA chez 35% des patients au bout de 6 mois (6). 111 patients souffrant de SEGA ont par ailleurs été traités dans une étude d'extension ouverte. La dose initiale d'évérolimus atteignait 4,5mg/m²/jour, suivie d'une titration pour atteindre des taux sanguins compris entre 5-15ng/ml. La réponse des SEGA était définie comme une réduction du volume des SEGA de ≥ 50%, en l'absence d'augmentation de volume de *non-target*-SEGA ou de l'apparition de nouveaux SEGA ou d'une hydrocéphalie.

Sur les 111 patients (âge médian 9,5 ans) qui ont reçu ≥ 1 dose d'évérolimus (durée médiane 47,1 mois), 57,7% ont présenté une réponse des SEGA. Chez 41 patients inclus dans cette étude, on a également suivi un angiomyolipome du rein de ≥ 3cm durant le traitement, et 73,2% des patients ont présenté une diminution de ≥ 50% du volume de l'AML. Sur les 105 patients présentant ≥ 1 lésion cutanée dans cette série, 58,1% ont présenté une amélioration sur la base de l'évaluation clinique par le médecin traitant (7, 8).

Les recommandations internationales soulignent que la décision relative au traitement doit idéalement tenir compte d'un certain nombre de facteurs qui sont propres au patient individuel souffrant de STB, parmi lesquels le tableau clinique, les caractéristiques anatomiques des SEGA, l'expertise de l'équipe STB en matière de traitement des SEGA, d'éventuels antécédents de chirurgie des SEGA, d'autres comorbidités associées à la STB

Tableau 1: Résumé des principales recommandations internationales pour le traitement des patients souffrant de STB, adaptées d'après Krueger et al. 2013 (20).

SYSTÈME NERVEUX CENTRAL	AUTRES ORGANES
Lésions cérébrales	Reins
- Résection chirurgicale avec éventuellement drainage ventriculo-péritonéal en cas de SEGA symptomatiques aigus; - résection chirurgicale ou inhibiteurs de mTOR en cas de SEGA croissants, mais asymptomatiques (décision prise sur la base des risques de complications, des effets indésirables, du coût, de la durée du traitement et de l'impact potentiel sur les comorbidités).	- Embolisation artérielle suivie d'une corticothérapie en cas d'AML hémorragiques aigus; - inhibiteurs de mTOR en première ligne en cas d'AML asymptomatiques, croissants, ≥ 3cm, éventuellement embolisation sélective ou résection avec épargne rénale en traitement de deuxième ligne; - il faut toujours éviter une néphrectomie (partielle).
Épilepsie	Poumons
- La vigabatrine est le traitement de première ligne recommandé pour les spasmes épileptiques, suivie par les corticoïdes; - les autres formes d'épilepsie doivent être traitées selon les recommandations spécifiques (AED et/ou régime céto-gène); - envisager une chirurgie de l'épilepsie en cas d'épilepsie réfractaire.	- Inhibiteurs de mTOR chez les patients moyennement ou sévèrement atteints, ou en cas de progression rapide d'une LAM; - éventuellement transplantation pulmonaire en fonction des comorbidités.
TAND	Peau
Traitement basé sur les recommandations de bonne pratique (RBP) <i>evidence-based</i> pour les troubles psychiatriques spécifiques (TDAH, TSA, anxiété, dépression) et/ou les troubles de l'apprentissage, adapté au profil TAND de chaque patient individuel.	Inhibiteurs de mTOR topiques, résection chirurgicale ou traitement au laser pour les lésions cutanées rapidement évolutives, gênantes ou symptomatiques.
	Dents
	Résection chirurgicale ou curetage de lésions dentaires symptomatiques ou déformantes, de fibromes intrabuccaux ou de lésions osseuses de la mâchoire.

(comme AML ou épilepsie), et l'avis du patient – informé – et/ou de ses parents (4). En cas de tableau aigu avec signes d'hypertension intracrânienne, la résection chirurgicale avec ou sans mise en place d'un drain ventriculo-péritonéal constitue la référence. En cas de SEGA asymptomatiques qui peuvent être réséqués en totalité, la chirurgie est proposée en première ligne. Les SEGA difficiles à réséquer en totalité, en raison d'un envahissement des structures avoisinantes, les grands SEGA multiples/bilatéraux ou les lésions qui grossissent à nouveau après une précédente résection subtotale entrent en ligne de compte pour un traitement par inhibiteurs de mTOR. Les patients présentant des contre-indications à la chirurgie ou à l'anesthésie entrent également en ligne de compte pour un traitement par évérolimus. Jusqu'à présent, on ne dispose que de données anecdotiques au sujet des résultats obtenus après une résection chirurgicale dans un contexte néo-adjuvant (après un traitement par un inhibiteur de mTOR). Enfin, il est important de tenir compte du caractère multisystémique de la STB lors de la décision thérapeutique. En cas de comorbidité sous la forme d'AML croissants, d'épilepsie réfractaire, d'angiofibromes sévères de la face ou d'une LAM, il va de soi que l'évérolimus peut apporter une valeur ajoutée.

Depuis le 1^{er} août 2016, on peut demander le remboursement de l'évérolimus dans le cadre du traitement des SEGA. La demande peut être introduite par un pédiatre ou un neurologue (pédiatrique) ayant l'expérience du traitement de la STB, pour des SEGA ≥ 1 cm qui présentent au moins 25% de croissance, qui ne sont pas associés à des symptômes d'hypertension intracrânienne et qui n'entrent pas en ligne de compte pour la chirurgie, en raison de contre-indications à l'anesthésie ou à la chirurgie, parce qu'ils ne peuvent être réséqués en totalité ou en cas d'envahissement du fornix. Toutes les demandes sont évaluées par un collègue pour les médicaments orphelins (www.inami.fgov.be).

Épilepsie

Les options thérapeutiques pour l'épilepsie en cas de STB consistent en antiépileptiques, chirurgie de l'épilepsie, régime cétogène et stimulateur du nerf vague. Récemment, on a également démontré que l'évérolimus apporte une valeur ajoutée dans le cadre du traitement de l'épilepsie réfractaire en cas de STB (9).

Pour les spasmes épileptiques, le traitement de première ligne consiste en vigabatrine, suivie de corticoïdes en cas d'hypsarythmie ou de topiramate en cas d'anomalies multifocales à l'EEG. En troisième ligne, le régime cétogène ou d'autres antiépileptiques (AED) sont indiqués. Le choix d'AED *add-on* est déterminé par le type de crises, l'existence d'un syndrome épileptique et/ou d'autres caractéristiques des patients. Pour les crises focales qui apparaissent lors de la première année de vie, la vigabatrine constitue également le premier choix. Pour les crises focales chez les enfants plus grands ou les adultes, on suit les recommandations générales, et on utilise souvent le topiramate et la carbamazépine. En deuxième ligne, on propose une évaluation préchirurgie et en troisième ligne un régime cétogène, un stimulateur du nerf vague ou d'autres AED. Pour les autres types de crises ou les syndromes épileptiques, on suit les recommandations générales au sujet de l'épilepsie (10). Par le passé, on a déjà souligné l'importance d'une détection précoce des crises chez les nourrissons. Pour le moment, on se demande encore si l'évolution est plus favorable lorsqu'on débute la vigabatrine dès que l'EEG montre une activité épileptiforme, plutôt que dès le début des crises cliniques, comme l'a suggéré une première étude-pilote de Jozwiak et al. (11). Ces constatations sont actuellement évaluées dans le cadre du projet EPISTOP, sous la forme d'une étude multicentrique randomisée internationale, qui a par ailleurs également pour but d'inventorier les biomarqueurs de l'épileptogénèse en cas de STB (www.epistop.eu).

Lorsque des enfants souffrant d'épilepsie sont réfractaires à ≥ 2 AED correctement

choisis et administrés à une posologie suffisamment élevée, il est indiqué de les réorienter pour une évaluation de la chirurgie de l'épilepsie. Les résultats de la chirurgie de l'épilepsie sont les suivants: 25-90% des patients ne présentent plus de crises (en moyenne ~60%) et ~20% présentent $\geq 90\%$ de diminution de la fréquence des crises (12). Lorsqu'il existe plusieurs types de crises, la probabilité d'absence de crises est faible, mais la disparition des crises les plus invalidantes peut parfois déjà apporter un grand soulagement. Plus l'intervalle entre le début des crises et la chirurgie est court, plus la probabilité de disparition des crises est élevée (10).

Les options thérapeutiques pour l'épilepsie en cas de STB consistent en antiépileptiques, chirurgie de l'épilepsie, régime cétogène et stimulateur du nerf vague.

En septembre 2016, on a publié les résultats de l'étude EXIST-3, une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, portant sur l'évérolimus pour le traitement de l'épilepsie réfractaire. À cet effet, 366 patients souffrant de STB et d'épilepsie (≥ 18 crises/8 semaines) ont été randomisés vers l'un des trois groupes suivants: placebo ($n = 119$), faible dose d'évérolimus ($n = 117$, taux à la vallée 3-7ng/ml) ou dose élevée d'évérolimus ($n = 130$, taux à la vallée 9-15ng/ml). Après l'inclusion, il y a eu une période de titration de 8 semaines et une phase stable de 12 semaines, après quoi les résultats ont été évalués. Le critère d'évaluation primaire de l'étude était la proportion de patients présentant $\geq 50\%$ de diminution de la fréquence des crises par rapport au départ et le pourcentage médian de réduction de la fréquence des crises. Les crises ont été consignées dans un journal de l'épilepsie. La plupart des patients (82%) avaient < 18 ans et 39% des sujets avaient pris > 6 antiépileptiques différents avant

l'inclusion dans l'étude, ce qui illustre une fois de plus le caractère réfractaire de l'épilepsie en cas de STB. La réponse ($\geq 50\%$ de diminution de la fréquence des crises) atteignait 15,1% dans le groupe placebo versus 28,2% dans le groupe «faible dose» et 40% dans le groupe «dose élevée». Il n'y avait pas de différence significative au niveau du taux de *drop-out* entre les trois groupes. Le profil d'effets indésirables était comparable à celui rapporté dans les études antérieures conduites avec l'évérolimus en cas de STB. Ces résultats indiquent qu'un traitement *add-on* par évérolimus peut apporter une plus-value dans le cadre du traitement de l'épilepsie en cas de STB. Pour le moment, l'évérolimus n'est pas encore approuvé par l'Agence européenne des Médicaments (EMA) pour cette indication, et ne peut donc pas (encore) être prescrit pour l'épilepsie en Belgique.

La coordination des soins, le suivi et le traitement avec concertation entre les différents membres de l'équipe STB sont essentiels pour la qualité des soins et pour la qualité de vie des patients souffrant de STB.

TAND

En ce qui concerne le traitement des TAND, on observe souvent une *treatment paralysis* (13). D'une part, les personnes ayant l'expérience de la STB ne se sentent souvent pas bien placées pour prendre en charge les TAND et, d'autre part, les personnes ayant l'expérience des affections neuropsychiatriques ne connaissent souvent pas bien la STB, ce qui explique que la prise en charge et le traitement des TAND ont tendance à stagner. Jusqu'à présent, il n'y a pas de recommandations spécifiques pour l'autisme, le TDAH, les troubles anxieux, la dépression, les troubles de l'apprentissage ou les problèmes comportementaux en cas de STB. La prise en charge doit suivre les recommandations générales, formulées pour le suivi et le traitement (médicamenteux).

AML

La valeur ajoutée de l'évérolimus pour le traitement des angiomyolipomes rénaux en cas de STB ou d'une LAM sporadique a été démontrée dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo (EXIST-2). Dans ce cadre, 118 patients âgés de > 18 ans, présentant ≥ 1 AML de ≥ 3 cm, ont été randomisés selon un rapport 2:1 entre 10mg d'évérolimus *per os* ou un placebo. Le critère d'évaluation primaire a été défini comme le pourcentage de patients présentant $\geq 50\%$ de diminution de volume de l'AML par rapport au départ. Le taux de réponse au bout de 6 mois était de 42% dans le groupe évérolimus versus 0% dans le groupe placebo. Au bout d'un suivi médian de 28,9 mois, le taux de réponse atteignait 54% (14). Aucun des patients traités n'a présenté d'hémorragies rénales ni n'a eu

L'embolisation sélective, suivie de l'administration de corticoïdes, d'une résection épargnant le rein ou d'un traitement ablatif en cas de lésions exophytiques constituent des alternatives en deuxième ligne. Toutefois, en cas d'hémorragies rénales aiguës, l'embolisation, suivie d'une corticothérapie, est la plus appropriée. Il faut toujours éviter une néphrectomie, en raison du risque fortement accru d'insuffisance rénale et de défaillance rénale, associées à un moins bon pronostic. Un contrôle régulier de la tension artérielle est également un point important. L'hypertension artérielle doit être traitée par un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone. Cependant, il faut éviter un traitement par IEC chez les patients recevant des inhibiteurs de mTOR.

LAM

Le traitement d'une LAM a toujours été limité au traitement symptomatique de l'obstruction des voies aériennes, avec bronchodilatateurs, oxygénothérapie et utilisation d'antagonistes des estrogènes. Toutefois, en 2008, on a démontré que les inhibiteurs de mTOR stabilisent ou améliorent la fonction pulmonaire, la qualité de vie et la fonctionnalité chez des adultes sélectionnés, souffrant d'une LAM, présentant une atteinte modérée à sévère ou rapidement progressive des poumons (15). Le dosage des taux de *serum vascular endothelial growth factor D* (VEGF-D) s'avère judicieux pour le suivi de l'évolution d'une LAM. Les patients souffrant de STB et d'une LAM sont des candidats à une transplantation pulmonaire. Toutefois, il faut toujours tenir compte des interactions médicamenteuses entre les AED et les médicaments antirejet, ainsi que des comorbidités. Les recommandations pour le suivi et le traitement d'une LAM ont été publiées en 2010 par la *European Respiratory Society* et en 2016 par l'*American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society* (16, 17).

Angiofibromes de la face

Auparavant, le traitement des angiofibromes de la face consistait en

besoin d'une embolisation ou d'une chirurgie. Sur la base de ces résultats, on a observé un important glissement au niveau du traitement des AML rénaux. Pour les AML asymptomatiques de ≥ 3 cm, présentant une croissance, un traitement par inhibiteurs de mTOR est actuellement accepté à l'échelle internationale comme traitement de première ligne le plus efficace. En Belgique, l'évérolimus peut être prescrit par un pédiatre ayant une accréditation en néphrologie ou par un néphrologue aux patients souffrant de STB, âgés de ≥ 18 ans, ayant un AML ≥ 3 cm pour lequel il n'existe aucune indication aiguë de chirurgie. Comme pour les SEGAs, toutes les demandes sont évaluées par un collège pour les médicaments orphelins (www.inami.fgov.be).

dermabrasion, cryochirurgie, curetage, peeling chimique, exérèse ou traitement au laser (toujours avec un résultat limité et avec une nécessité de traitements répétés). Toutefois, ces dernières années, on a publié plusieurs rapports décrivant des résultats très favorables obtenus avec un traitement topique des angiofibromes de la face par sirolimus (Krueger et al. Ped Neurol 2013). Ce traitement a dès lors été repris dans les recommandations internationales. Les lésions réapparaissent toutefois à l'arrêt de ce traitement local. Par ailleurs, il est très important que les patients souffrant de STB se protègent soigneusement le visage du soleil, étant donné que des éléments indiquent que les dommages de l'ADN, induits par les U.V., sont la cause de mutations *second-hit* à la base du développement d'angiofibromes de la face (18).

Nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire, avec une attention particulière accordée à la transition

Étant donné que la STB touche de multiples organes, que les lésions peuvent augmenter en nombre et en volume tout au long de la vie, et qu'il est souvent possible de prévenir les complications grâce à un dépistage préventif régulier, un suivi pluridisciplinaire annuel personnalisé est crucial. Une enquête réalisée auprès de 271 personnes souffrant de STB aux États-Unis a révélé que les patients consacrent en moyenne 8 à 9 heures par an (avec un maximum de 20 heures par an) à fixer et à organiser les rendez-vous médicaux. L'étude a également démontré que le nombre d'heures consacrées aux rendez-vous est négativement corrélé avec les scores de qualité de vie liée à la santé (19).

La coordination des soins, le suivi et le traitement avec concertation entre les différents membres de l'équipe STB sont dès lors essentiels pour la qualité des soins et pour la qualité de vie des patients souffrant de STB. La transition lors du passage de l'adolescence à l'âge adulte, en mettant l'accent sur un transfert chaleureux

En dépit de la récente (r)évolution sur le plan de la prise en charge et du traitement de la STB depuis l'introduction des inhibiteurs de mTOR, de nombreuses questions restent encore sans réponse.

et minutieux, est également un point crucial dans le suivi des patients souffrant de STB. Dans l'enfance, l'accent est très souvent mis sur le traitement de l'épilepsie, sur un soutien au sujet de divers aspects des TAND et sur le traitement des lésions cutanées. Les problèmes rénaux ne surviennent que plus tardivement. Toutefois, un bon suivi de la fonction rénale et de la tension artérielle, et des examens réguliers d'imagerie rénale, dès l'adolescence, peuvent contribuer de manière importante à la préservation de la fonction rénale à un âge plus avancé. À l'âge adulte, l'accent est surtout mis sur le suivi des problèmes rénaux et pulmonaires. Toutefois, dans leur vie quotidienne, les patients ont également souvent besoin d'accompagnement et de soutien au sujet de la planification familiale, de l'autonomie (habitat), du travail et d'autres aspects des TAND. Il est dès lors très important de ne négliger aucun de ces différents éléments. Le patient doit également recevoir le soutien et l'accompagnement nécessaires, sur tous les plans, de la part d'une équipe pluridisciplinaire spécialisée constituée d'un neurologue (pédiatrique), d'un néphrologue (pédiatrique), d'un urologue, d'un pneumologue, d'un ophtalmologue (pédiatrique), d'un cardiologue pédiatrique et d'un dermatologue. Un centre expérimenté dans le traitement de la STB et l'organisation des consultations de transition sont très importants pour le suivi des patients souffrant de STB. Ceci permet en outre d'inclure adéquatement ces patients dans les études cliniques et les registres internationaux.

Perspectives d'avenir

En dépit de la récente (r)évolution sur le plan de la prise en charge et du traitement

de la STB depuis l'introduction des inhibiteurs de mTOR, de nombreuses questions restent encore sans réponse. Quels patients peuvent tirer le plus de bénéfices d'un traitement par inhibiteurs de mTOR? Quelle est la durée de traitement optimale? Quel est le moment idéal pour débuter un traitement? Quel est le risque de morbidité en cas d'arrêt des inhibiteurs de mTOR? Mais la principale question en suspens est incontestablement la suivante: un traitement précoce par inhibiteurs de mTOR peut-il influencer l'évolution de la maladie à long terme, en prévenant l'apparition de nouvelles lésions?

Étant donné qu'un traitement par inhibiteurs de mTOR réduit le volume des tumeurs associées à la STB, mais ne les fait pas disparaître, bon nombre de chercheurs se concentrent également sur le développement de traitements alternatifs qui, envisagés isolément ou associés aux inhibiteurs de mTOR, pourraient supprimer les lésions.

Pour le moment, on détermine les priorités pour les recherches ultérieures sur la STB au niveau belge, à l'aide d'un *multi-stakeholder dialogue* sous l'égide de la Fondation Roi Baudouin et en collaboration avec Be-TSC. On espère que l'énorme synergie entre les organisations de patients, les médecins, les scientifiques et les firmes pharmaceutiques concernés par la STB débouchera sur une plus ample évolution du traitement et du suivi de la STB au cours des prochaines années.

Références sur www.neurone.be.