

Type of the Paper (Article)

SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE : DÉFIS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES À L'ÈRE DES INHIBITEURS DE MTOR

M Djalleb^{a,*}, R Laouar^a; C Beghoura^a; H Menzer^a N; Djebbar^a; D Aid^b; F Haouam^c

^aService de Pédiatrie, Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine, Algérie.

^bService de service d'imagerie médicale, hôpital militaire régional de Constantine

^cService de neurochirurgie, hôpital militaire régional de Constantine

* Corresponding authors : djallebmoufida25@gmail.com, Tel.0672426369

Résumé

Introduction : La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie génétique caractérisée par des hamartomes multi-systémiques, dont l'atteinte neurologique conditionne le pronostic.

Observation : Nous rapportons le cas d'un adolescent de 15 ans, suivi pour une épilepsie pharmaco-résistante depuis la petite enfance, admis pour un état de mal épileptique. L'imagerie cérébrale a mis en évidence des nodules sous-épendymaires compliqués d'hydrocéphalie active. L'examen clinique retrouvait des lésions cutanées évocatrices et le bilan systématique objectivait des angiomyolipomes rénaux. La prise en charge a reposé sur l'optimisation du traitement antiépileptique et l'introduction d'un inhibiteur de la voie mTOR (évérolimusR).

Conclusion : Ce cas souligne l'intérêt d'un diagnostic clinique structuré, d'un dépistage multisystémique exhaustif et du recours raisonné aux inhibiteurs de mTOR, les options neurochirurgicales restant conditionnées à l'évolution sous traitement médical.

Mots clés : Sclérose tubéreuse de Bourneville ; Épilepsie pharmaco-résistante ; Hamartomes ; Inhibiteurs mTOR ; Évérolimus.

Summary

Introduction :

Tuberous sclerosis complex (TSC) is a rare genetic disorder characterized by multisystem hamartomas, with neurological involvement largely determining prognosis.

Case report :

We report the case of a 15-year-old adolescent followed since early childhood for drug-resistant epilepsy, admitted for status epilepticus. Brain imaging revealed subependymal nodules complicated by active hydrocephalus, consistent with a subependymal giant cell astrocytoma (SEGA). Clinical examination showed characteristic cutaneous lesions, and systematic evaluation identified renal angiomyolipomas. Management was based on optimization of antiepileptic therapy and initiation of an mTOR pathway inhibitor (everolimus).

Conclusion :

This case highlights the importance of a structured clinical diagnosis, comprehensive multisystem screening, and the judicious use of mTOR inhibitors. Neurosurgical options should be considered according to clinical and radiological evolution under medical treatment.

Keywords: Tuberous sclerosis complex; Drug-resistant epilepsy ; Hamartomas ; mTOR inhibitors; Everolimus.

1 Introduction :

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), aussi appelée sclérose tubéreuse complexe (Tuberous Sclerosis Complex, TSC), est une maladie génétique à transmission autosomique dominante. Elle est provoquée par des mutations hétérozygotes des gènes TSC1 et TSC2, codant respectivement pour l'hamartine et la tubérine. Ces protéines forment un complexe régulateur inhibiteur mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin) et la perte de fonction de ce complexe entraîne une hyperactivation de la voie mTOR, responsable d'une prolifération cellulaire anarchique à l'origine d'hamartomes multisystémiques [1].

L'incidence de la STB est estimée entre 1/6 000 et 1/10 000 naissance dans la population générale, avec une expression clinique variable [2–4].

Sur le plan clinique, la maladie se manifeste par des atteintes touchant principalement le système nerveux central, la peau, les reins, le cœur et les poumons. Les manifestations neurologiques, dominant le tableau clinique, notamment l'épilepsie précoce souvent pharmaco-résistante, les troubles du neuro-développement et les troubles du spectre autistique, constituant la principale source de morbidité. Le diagnostic ainsi se repose sur des critères cliniques et radiologiques internationaux validés, complétés lorsque cela est possible, par l'identification de la mutation génétique pathogène de TSC1 ou TSC2. Les avancées physiopathologiques ont permis le développement de nouvelles options thérapeutiques ciblées, en particulier les inhibiteurs de mTOR [1,5]. Nous rapportons une observation clinique illustrant les défis diagnostiques et thérapeutiques de cette affection.

2 PRÉSENTATION DU CAS

Il s'agit de HS, adolescent HS de 15 ans, issu d'un mariage consanguin de premier degré, suivi depuis l'âge de 18 mois pour une épilepsie pharmaco-résistante associée à un retard du développement psychomoteur. Aucun antécédent familial de pathologie neurologique ou génétique n'a été retrouvé.

Le patient a été admis aux urgences pédiatriques pour des crises tonico-cloniques généralisées récidivantes évoluant depuis 48 heures, sans reprise de conscience en période intercritique, correspondant à un état de mal épileptique. Une prise en charge urgente en réanimation avec intubation orotrachéale a été nécessaire, suivie d'un transfert en pédiatrie après stabilisation clinique.

À l'examen clinique l'enfant était eutrophique avec un développement pubertaire classé Tanner stade I. L'examen neurologique objectivait une hypertonie des quatre membres, des réflexes ostéo-tendineux vifs et un signe de Babinski bilatéral, sans signe clinique d'hypertension intracrânienne. L'examen cutané était particulièrement évocateur, révélant des angiofibromes du visage disposés en ailes de papillon au niveau des régions nasolabiales, des plaques fibreuses brunâtres frontales, ainsi que de multiples macules hypomélaniques achromiques disséminées (figure 1).

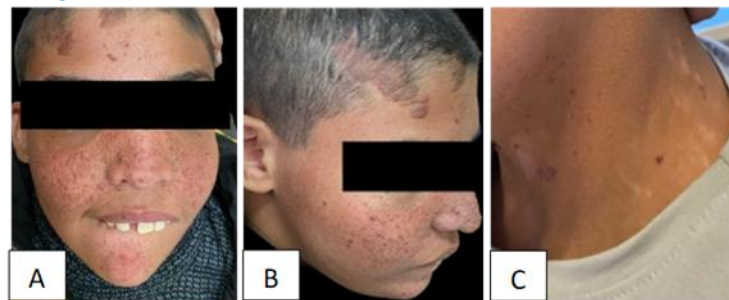


Figure 1 : Manifestations cliniques de la sclérose tubéreuse de Bourneville chez le patient : Angiofibromes du visage (A) ; plaques fibreuses brunâtres au niveau du front (B) ; taches achromiques (C)

Citation: To be added by editorial staff during production.

Academic Editor: First name Last name

Received: date: 13/05/2026

Revised: date: 04/07/2026

Accepted: date: 28/07/2026

Published: date: 26/09/2026

Copyright: © 2024 by the authors. Submitted publication under the terms and conditions of the Creative Commons

La tomodensitométrie cérébrale a mis en évidence des nodules sous-épendymaires associés à une hydrocéphalie obstructive (figure 2.A). L'IRM cérébrale a confirmé la présence d'hamartomes sous-épendymaires compatibles avec un astrocytome à cellules géantes sous-épendymaire (SEGA) (figure 2.B). L'échographie rénale a révélé plusieurs angiomyolipomes. La TDM thoracique a objectivé la présence de matériel endoluminal avec défaut de vascularisation du lobe inférieur gauche (figure 3). En revanche, l'échocardiographie n'a pas retrouvé d'hamartomes cardiaques. L'examen ophtalmologique n'a pas pu être réalisé en raison de l'agitation de l'enfant. Les examens biologiques, incluant la numération formule sanguine ainsi que les bilans hépatique et rénal, la glycémie et le bilan lipidique étaient dans les limites de la normale.

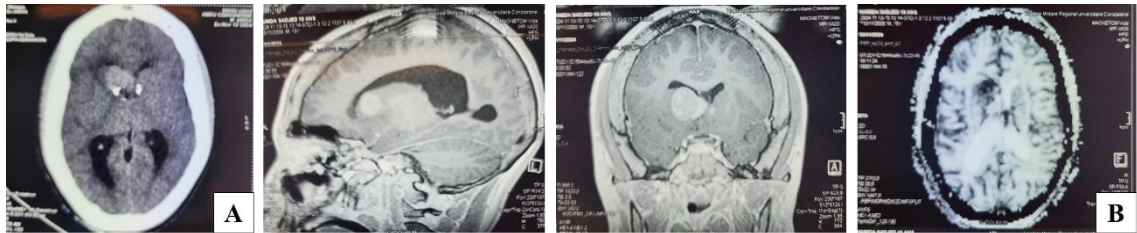


Figure 2 :A. Scanner cérébral : nodules sous-épendymaires calcifiés et une lésion volumineuse sous-épendymaire frontale droite responsable d'une hydrocéphalie obstructive avec discrète déviation de la ligne médiane B. IRM cérébrale : hamartomes sous-épendymaires à cellules géantes (B).

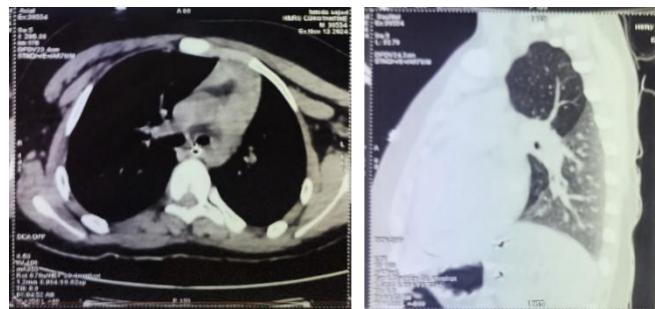


Figure 3 : TDM thoracique objectivant du matériel endoluminal et défaut de vascularisation

L'avis de neurochirurgie a recommandé une surveillance clinique et radiologique, avec indication chirurgicale en cas d'apparition d'une symptomatologie aiguë d'hypertension intracrânienne (HTIC). Durant l'hospitalisation, malgré l'optimisation du traitement antiépileptique associant la lamotrigine et le lévétiracétam, les crises épileptiques ont persisté. Compte tenu de l'épilepsie pharmacorésistante et de l'atteinte multisystémique, une stratégie thérapeutique ciblée a été instaurée. Un inhibiteur de la voie mTOR, l'évérolimus[®], a été initié par voie orale à une posologie adaptée à la surface corporelle du patient (1,54 m²), 5 mg/j, avec un objectif de concentration résiduelle compris entre 5 et 15 ng/mL (contrôlée à J15), après réalisation d'un bilan pré-thérapeutique. Ce traitement systémique a été associé à un traitement topique par sirolimus pour les lésions cutanées.

Le suivi en cours repose sur une surveillance clinique, biologique et radiologique régulière. Le rôle potentiel de la radiochirurgie stéréotaxique de type Gamma Knife reste une option thérapeutique ultérieure à discuter en fonction de l'évolution.

3 Discussions

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une affection génétique rare à expression clinique hétérogène, dont la prise en charge demeure complexe en raison de son caractère multisystémique et évolutif [1]. Le diagnostic repose sur des critères cliniques et radiologiques internationalement validés, présentés dans le tableau 1, éventuellement complétés par une confirmation génétique, mais la variabilité phénotypique peut être à l'origine de retards diagnostiques, en particulier lorsque les manifestations initiales sont peu spécifiques ou d'apparition progressive [1,6]. Chez notre patient, les lésions cutanées typiques notamment les angiofibromes faciaux et les macules hypomélanotiques ont permis de suspecter une sclérose tubéreuse de Bourneville, diagnostic confirmée par les examens d'imagerie.

Tableau 1 : Critères diagnostiques pour la Sclérose Tubéreuse de Bourneville [1,6] <i>Adaptation en français : Centre de Référence Epilepsies Rares et Sclérose Tubéreuse de Bourneville (CReER)</i>	
Critères diagnostiques cliniques Diagnostic définitif : deux critères majeurs ou un critère majeur associé à ≥ 2 critères mineurs. Diagnostic possible : soit un critère majeur, soit ≥ 2 critères mineurs.	
Critères majeurs	Critères mineurs
1. Macules hypochromiques (≥ 3 ; d'au moins 5 mm de diamètre) 2. Angiofibromes du visage (≥ 3) ou plaque fibreuse céphalique 3. Fibromes unguéaux (≥ 2) 4. Plaque « peau de chagrin » 5. Hamartomes rétiens multiples 6. Tubers corticaux multiples et/ou anomalies radiaires de la substance blanche 7. Nodule sous-épendymaire (SEN) 8. Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) 9. Rhabdomyome cardiaque 10. Lymphangioliéomyomatose (LAM) * 11. Angiomyolipomes (≥ 2) *	1. Lésions cutanées hypochromiques « en confettis » 2. Puits de l'émail dentaire (≥ 3) 3. Fibromes intra-oraux (≥ 2) 4. Tache achromique rétinienne 5. Kystes rénaux multiples 6. Hamartomes non rénaux 7. Lésions osseuses de type ostéosclérose
* La présence de ces deux critères majeurs (LAM et angiomyolipomes) sans autre manifestation ne permet pas de poser un diagnostic définitif de STB	

L'atteinte neurologique conditionne largement le pronostic fonctionnel des patients atteints de STB. L'épilepsie qui est souvent précoce et fréquemment pharmacorésistante, constitue la principale source de morbidité et s'associe volontiers à des troubles du neurodéveloppement. Les lésions cérébrales, notamment les nodules sous-épendymaires et les astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes (SEGA), peuvent entraîner des complications obstructives et d'hypertension intracrânienne, justifiant une surveillance clinique et radiologique étroite [3,7, 8].

La prise en charge optimale repose sur une approche multidisciplinaire, un suivi régulier et une individualisation des décisions thérapeutiques en fonction de l'atteinte d'organes et de l'évolution clinique [1,4, 6]. Notre cas présente des défis spécifiques, notamment l'épilepsie pharmacorésistante nécessitant des ajustements fréquents des traitements anticonvulsivants. L'introduction des inhibiteurs de la voie mTOR a profondément modifié la stratégie thérapeutique de la STB.

L'évérolimus s'est imposé comme une option thérapeutique majeure, avec une efficacité démontrée tant dans le contrôle des épilepsies focales pharmacorésistantes que dans la réduction du volume des SEGA, en particulier lorsque la chirurgie est contre-indiquée ou difficilement réalisable [3,7, 9,10]. Son utilisation nécessite une adaptation posologique en fonction de la surface corporelle ($\leq 1,2 \text{ m}^2 \rightarrow 2,5 \text{ mg}$; $1,3 \text{ à } 2,1 \text{ m}^2 \rightarrow 5 \text{ mg}$; $\geq 2,2 \text{ m}^2 \rightarrow 7,5 \text{ mg}$) [1]. Le suivi des concentrations résiduelles est indispensable, ainsi qu'une surveillance attentive des effets indésirables, principalement digestifs, infectieux, métaboliques et rénaux, afin d'optimiser le rapport bénéfice-risque sur le long terme [9,11]. L'objectif thérapeutique visait une concentration résiduelle comprise entre 5 et 15 ng/mL [1].

Les manifestations cutanées, bien que souvent considérées comme bénignes sur le plan fonctionnel, ont un impact esthétique et psychologique non négligeable. Le sirolimus topique représente actuellement une option efficace et bien tolérée pour le traitement des angiofibromes faciaux, en association avec des mesures de photoprotection. Dans les formes sévères ou très défigurantes, des traitements complémentaires tels que le laser ou la dermabrasion peuvent être proposés [13].

Dans le cas rapporté, l'option d'une radiochirurgie stéréotaxique de type Gamma Knife a été discutée de manière multidisciplinaire. Conformément aux recommandations actuelles, cette approche a été retenue comme alternative thérapeutique conditionnelle. Son utilisation dépend de l'évolution clinique et radiologique sous traitement médical, l'évérolimus permettant dans de nombreux cas une stabilisation satisfaisante des lésions tumorales [10,12]. Par ailleurs, les recommandations internationales insistent sur la nécessité d'un suivi régulier et structuré des patients atteints de STB, comprenant une évaluation clinique annuelle, une imagerie cérébrale et rénale périodique, ainsi qu'un suivi ophtalmologique et biologique adapté. Cette surveillance prolongée est essentielle pour l'ajustement dynamique des stratégies thérapeutiques dans une maladie au cours évolutif imprévisible [1,6, 11,14].

4 Conclusion

Ce cas clinique de sclérose tubéreuse de Bourneville illustre les défis diagnostiques et thérapeutiques associés à cette maladie génétique rare. Les avancées récentes dans les options thérapeutiques, en particulier les inhibiteurs de mTOR, ouvrent de nouvelles perspectives d'amélioration de la qualité de vie des patients. Néanmoins, une prise en charge multidisciplinaire et individualisée demeure essentielle pour assurer un suivi régulier, adapté aux défis posés par cette maladie hétérogène.

Déclaration d'intérêts

« Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt ».

Références bibliographiques

1. Centres de Référence des Epilepsies Rares du CHU de Lille et de Necker Enfants Malades, APHP, Paris. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Sclérose Tubéreuse de Bourneville. 2021.
2. Słowińska M, Józwiak S, Peron A, Borkowska J, Chmielewski D, Sadowski K, et al. Early diagnosis of tuberous sclerosis complex: a race against time. How to make the diagnosis before seizures? Orphanet J Rare Dis. 29 janv 2018 ; 13(1) : 25.
3. Samanta D. Evolving treatment strategies for early-life seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A review and treatment algorithm. Epilepsy Behav EB. déc 2024 ; 161:110123.
4. Pfirmann P, Combe C, Rigother C. Sclérose tubéreuse de Bourneville : mise au point. Rev Médecine Interne. oct 2021 ; 42(10):714-21.
5. Bonny O, Buerki SE, Dill P, al. Sclérose tubéreuse de Bourneville : pathogenèse, clinique et nouvelles options thérapeutiques. Forum Med Suisse 2013;1336696–702. 2013;13(36):696-702.
6. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. Pediatr Neurol. oct 2021;123:50-66.
7. Vitale G, Terrone G, Vitale S, Vitulli F, Aiello S, Bravaccio C, et al. The Evolving Landscape of Therapeutics for Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. Biomedicines. 7 déc 2023;11(12):3241.
8. Samanta D, Bhatia S, Hunter SE, Rao CK, Xiong K, Karakas C, et al. Current and Emerging Precision Therapies for Developmental and Epileptic Encephalopathies. Pediatr Neurol. juill 2025;168:67-81.
9. Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K, Anderson AE, Agricola K, Tudor C, et al. Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. Ann Neurol. nov 2013;74(5):679-87.
10. Arredondo KH, Jülich K, Roach ES. Tuberous sclerosis complex: Diagnostic features, surveillance, and therapeutic strategies. Semin Pediatr Neurol. oct 2024;51:101155.
11. Specchio N, Nabbout R, Aronica E, Auvin S, Benvenuto A, de Palma L, et al. Updated clinical recommendations for the management of tuberous sclerosis complex associated epilepsy. Eur J Paediatr Neurol EJPJN Off J Eur Paediatr Neurol Soc. nov 2023;47:25-34.
12. Randle SC. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. Pediatr Ann. 1 avr 2017;46(4):e166-71.
13. Madke B. Topical rapamycin (sirolimus) for facial angiofibromas. Indian Dermatol Online J. janv 2013;4(1):54-7.
14. l'astrocytome à cellules géantes sous-épendymaires et la maladie de Bourneville. neurochirurgie pédiatrique. 24 sept 2017 ;