

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Sclérose Tubéreuse de Bourneville**

Argumentaire

**Centres de Référence des Epilepsies Rares du CHU de Lille et
de Necker Enfants Malades, APHP, Paris**

Septembre 2021

Cet argumentaire a été élaboré par les centres de Référence des Epilepsies Rares du CHU de Lille et de Necker Enfants Malades, APHP, de Paris, en septembre 2021.

Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Sclérose Tubéreuse de Bourneville.
Le PNDS est téléchargeable sur le site de la filière associée aux centres de référence des épilepsies rares, Défiscience : <http://www.defiscience.fr/>

Sommaire

Liste des abréviations (classement alphabétique)	4
Préambule	5
Méthode globale d'élaboration du PNDS	5
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	9
Annexe 2. Liste des participants	10
Références bibliographiques	13

Liste des abréviations (classement alphabétique)

ACTH	Adrénocorticotrophine
AML	Angiomyolipomes
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASL	Arterial spin labeling
ASTB	Association française sclérose tubéreuse de Bourneville
CPDPN	Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal
CRÉER	Centre de référence des épilepsies rares
CVF	Capacité vitale forcée
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DLCO	Capacité de diffusion pulmonaire pour le monoxyde de carbone
ECG	Electrocardiogramme
EEG	Electroencéphalogramme
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
ERG	Electrorétinogramme
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
HAS	Haute autorité de santé
HTIC	Hypertension intracrânienne
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LAM	Lymphangioléiomyomatose pulmonaire
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MMPH	Hyperplasie micronodulaire multifocale pneumocytaire
mTOR	Mammalian target of rapamycin
OCT	Optical Coherence Tomography (tomographie par cohérence optique)
PKD	Polykystose rénale autosomique dominante
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RNFL	Retinal Nerve Fiber Layer (épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes)
SEGA	Subependymal giant cell astrocytomas (astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes)
SEN	Subependymal nodules (nodule sous-épendymaire)
STB	Sclérose tubéreuse de Bourneville
TA	Tension artérielle
TAND	TSC associated neuropsychiatric disorders (troubles neuropsychiatriques associés à la STB)
TEP	Tomographie par émission de positons

TSC	Tuberous sclerosis complex (= STB)
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde

Préambule

Le PNDS sur la Sclérose Tubéreuse de Bourneville a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte les données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Méthode globale d'élaboration du PNDS

Ce travail a été mené sous la coordination du Pr Sylvie Nguyen, du Dr Audrey Riquet, centre de référence des Epilepsies Rares (CRéER) du CHU de Lille, et du Pr. Rima Nabbout, CRéER de l'APHP de Necker Enfants Malades à Paris. Deux chefs de projet ont été successivement impliqués, M. Guinamard Antoine, neuropsychologue, et Madame Hennion Sophie, neuropsychologue, PhD, afin de coordonner la réalisation de ce pnds. Leurs missions consistaient à l'animation d'un groupe de travail pluridisciplinaire, le soutien à la rédaction, et l'ajustement du pnds en lien avec les retours de chacun des contributeurs. Un travail de recherche et d'analyse critique de la littérature internationale a tout d'abord été réalisé afin d'élaborer une première version du PNDS. La période couverte pour la revue de littérature est de janvier 2012, année des premières recommandations internationales sur le diagnostic et la prise en soins de la sclérose tubéreuse de Bourneville, à septembre 2021. Un premier document a été élaboré par un groupe de travail multidisciplinaire, composé de spécialistes médicaux et paramédicaux traitant ce type de pathologie. Ce groupe s'est rencontré à plusieurs reprises afin d'aboutir à un consensus sur ce premier document. Il fut ensuite soumis à relectures et modifications libres, par un autre groupe d'étude multidisciplinaire, composé également de spécialistes médicaux et paramédicaux traitant ce type de pathologie, ainsi que par des membres de l'association de patients ASTB. Au total, les contributeurs de ce PNDS ont été divers : médecin généraliste, neuropédiatre, neurologue, néphrologue, dermatologue, cardiologue, ophtalmologiste, odontologiste, pharmacien, neuropsychologue, membres de l'association ASTB. Les remarques et modifications issues de ces relectures ont été intégrées à la version initiale du PNDS, permettant ainsi d'aboutir au document final.

Tableau 1. Recommandations de bonnes pratiques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic. Pediatr Neurol.2021. International. (1)	Recommandations quant au suivi et à la prise en charge des patients présentant une STB	Non (très sommairement)	Oui, groupe de professionnels experts internationaux.	Non	Personnes atteintes de STB. Différentes techniques selon les disciplines impliquées.	Recommandations internationales concernant le diagnostic, le suivi, la prise en charge.
Northrup, H., Krueger, DA. & the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Pediatr Neurol. 2013. International. (2)	Mise à jour des critères diagnostics de la Sclérose Tubéreuse de Bourneville	Oui (dans le second article concernant les recommandations de suivi et de prise en charge)	Oui, groupe de professionnels experts internationaux.	Non	Personnes atteintes de STB. Différentes techniques selon les disciplines impliquées.	Consensus.Les manifestations cliniques de la STB sont toujours un des principaux moyens de diagnostic. Les principaux changements par rapport aux critères de 1998 sont la prise en compte des résultats aux tests génétiques et la réduction du nombre de classes de diagnostic.
Northrup, H., Krueger, DA. & the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Pediatr Neurol. 2013. International. (3)	Recommandations quant au suivi et à la prise en charge des patients présentant une STB	Oui	Oui, le groupe de consensus international sur la Sclérose Tubéreuse de Bourneville était composé de 79 professionnels spécialisés provenant de 14 pays	Non	Personnes atteintes de STB. Différentes techniques selon les disciplines impliquées.	Consensus. Les recommandations internationales de 2012 concernant la prise en soins des personnes atteintes de STB sont présentées dans cet article. Ces recommandations sont basées sur des preuves et s'appliquent à toute la durée de vie du patient, de la petite enfance à l'âge adulte. Elles concernent aussi bien les personnes nouvellement diagnostiquées que

						celles chez qui le diagnostic est déjà établi. Chaque recommandation est accompagnée d'une gradation en fonction du niveau de preuve.
Curatolo, P., et al. Drugs. 2016. International. (4)	Recommandations concernant l'utilisation d'inhibiteurs de mTOR dans la STB	Non	Oui, groupe de professionnels expert européens.	Non	Personnes atteintes de STB, utilisation d'inhibiteurs de mTOR	Présentation des situations pour lesquelles les inhibiteurs mTOR sont recommandés.
Shipkova, M, et al. Ther Drug Monit. International. (5)	Recommandations concernant le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) de l'Everolimus (EVR) en fonction des indications de prescription	Non	Oui, recommandations élaborées par le groupe de consensus international qui est composé de professionnels experts.	Non	Populations présentant diverses pathologies (dont la STB) pour laquelle l'Everolimus est indiqué dans la prise en charge.	Il n'existe pas de preuves solides du bénéfice du STP de l'EVR chez les patients atteints de STB. Comme de nombreux patients atteints de STB ont besoin d'un anti-épileptique inducteur enzymatique, le STP de l'EVR semble recommandé au moins pour cette population et les résultats de la pharmacodynamique suggèrent que le STP pourrait aider à éviter la surexposition et à améliorer la sécurité.
Davies, M., Saxena, A., Kingswood, JC. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2017. Royaume-Uni. (6)	Recommandations concernant les effets indésirables associés à L'Everolimus chez les patients atteints de STB	Non	Non	Non	Personnes atteintes de STB, utilisation de l'Everolimus	Dans cette revue, les auteurs reprennent les résultats des études cliniques et formulent des recommandations sous forme de guide pratique concernant l'ajustement du traitement par Everolimus et la conduite à tenir en cas d'effets indésirables. Ils abordent également la question des interactions médicamenteuses, des différentes populations et de la fertilité.
Peron, A,; et al. Am J Med Genet. 2018. Italie.	Recommandations concernant la transition de l'enfance à l'âge	Non	Oui, recommandations élaborées par des	Non	Personnes atteintes de STB et professionnels	Dans cet article, les auteurs discutent des services nécessaires à l'age

(7)	adulte dans la prise en charge de la STB		professionnels		impliqués dans la prise en soins.	adulte en fonction des manifestations de la STB. Ils passent ensuite en revue différents modèles de transition, discutent de leur expérience et proposent un modèle général de transition dans le cadre de la STB.
Amin, S. et al. QJM: An International Journal of Medicine. 2019. Royaume-Uni.(8)	Recommandations quant au suivi et à la prise en charge des patients présentant une STB au Royaume Uni	Les bases de données utilisées sont indiquées	Oui, recommandations élaborées par des professionnels experts	Oui, indirectement, via la Tuberos Sclerosis Association	Personnes atteintes de STB. Différentes techniques selon les disciplines impliquées.	Sous la même formes que les recommandations internationales du consensus de 2012, les experts de la STB au Royaume-Uni (cliniciens et chercheurs) formulent des recommandations quant au suivi et à la prises en charge des patients STB. Ces recommandations ont été produites via la methode du consensus de Delphe.
Annear, NMP. Et al. Front Neurol. 2019. Royaume-Uni. (9)	Recommandations concernant la coordination des soins dans la prise en charge (PEC) de la STB	Non	Oui, recommandations élaborées par des professionnels experts	Non	Personnes atteintes de STB et professionnels impliqués dans la prise en soins.	Revue des recommandations internationales et UK concernant la STB, et proposent un modèle d'organisation entre les différents services de soin impliqués dans la prise en charge de la STB ainsi que l'orientation des patients.
Curatolo, P., et al. Eur J Paediatr Neurol.. 2018. Européen. (10)	Mise à jour des recommandations concernant la prise en charge de l'épilepsie associée à la STB	Non	Oui, recommandations élaborées par des professionnels experts	Non	Personnes atteintes de STB et professionnels impliqués dans la prise en soins.	Recommandations pour le traitement de l'épilepsie associée à la STB

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : PubMed Sites internet : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/
Période de recherche	2012-2021
Langues retenues	Anglais
Mots clés utilisés	Tuberous sclerosis complex
Nombre d'études recensées	4112
Nombre d'études retenues	187

Critères de sélection des articles

Les articles ont été sélectionnés selon :

- leur date de publication
- le journal éditeur (revue internationale à comité de lecture)
- l'équipe ou les équipes auteurs
- langue (anglais)

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Sylvie Nguyen, le Dr Audrey Riquet, centre de référence des Epilepsies Rares (CRÉER) du CHU de Lille, et le Pr. Rima Nabbout, CRÉER de l'APHP de Necker Enfants Malades à Paris.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Spécialité	Nom et Prénom	Ville d'exercice
Médecine générale		
Médecin généraliste	Dr Frédéric Lecouvez	Lille
Génétique		
Généticienne	Pr Florence Petit	Lille
Généticien	Dr Marie-Claire Malinge	Angers
Neurologie		
Neuropédiatre	Dr Audrey Riquet	Lille
Neuropédiatre	Pr Sylvie Nguyen	Lille
Neuropédiatre	Dr Adeline Trauffer	Lille
Neuropédiatre	Dr Sylvie Joriot	Lille
Neuropédiatre	Pr Rima Nabbout	Paris
Neuropédiatre	Pr Stéphane Auvin	Paris
Neuropédiatre	Dr Mathieu Milh	Marseille
Neurologue	Pr Philippe Derambure	Lille
Neurologue	Dr Laurence Chaton	Lille
Neurologue	Dr Louis Maillard	Nancy
Néphrologie		
Néphrologue	Dr François Provot	Lille
Néphrologue	Pr Dominique Joly	Paris
Néphropédiatre	Dr Ania Bennour	Lille
Pneumologie		
Pneumologue	Dr Lidwine Wemeau	Lille

Pneumologue	Pr Vincent Cottin	Lyon
Cardiologie		
Cardiopédiatre	Dr Guy Vaksman	Lille
Cardiopédiatre	Pr Pierre Mauran	Reims
Cardiologue	Dr Fanny Bajolle	Paris
Dermatologie		
Dermatologue	Pr Ludovic Martin	Angers
Dermatologue	Pr Smail Hadj-Rabia	Paris
Pharmacie		
Pharmacien	Dr Damien Lannoy	Lille
Ophtalmologie		
Neuro-ophtalmo-pédiatre	Dr Matthieu Robert	Paris
Odontologie		
Chirurgien maxillo-facial	Dr Sandrine Touze	Lille
Coordination		
Coordinatrice CRÉER Lille	Sophie Hennion	Lille
Chef de projet du PNDS	Antoine Guinamard	Lille
Association		
Président et administrateur ASTB - ingénieur	Guillaume Beure d'Augères	
Vice-présidente et administratrice ASTB - pharmacien	Nathalie Rudelle	
Administratrice ASTB – chirurgien dentiste	Ann-Kristell Beure d'Augères	
Administrateur ASTB - ingénieur	Guillaume Rousseau	
Salariée ASTB	Christelle Delbergue	
Paramédical		

Neuropsychologue	Alice Mary	Lille

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sclérose tubéreuse de Bourneville ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet de la filière des centres de référence des épilepsies rares, défiscience : <http://www.defiscience.fr/>

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

23 réunions ont été organisées avec le groupe de contributeur du PNDS. En 2019 – 6/9, 18/11, 16/12. En 2020 : 20/1, 2/3, 27/4, 4/5, 11/5, 8/6, 13/6, 22/6, 31/8, 26/10. EN 2021 : 18/1, 25/1, 8/2, 22/2, 29/3, 3/5, 14/6, 28/6, 12/7, 6/9.

A ceci s'ajoute de nombreux échanges par mails, ainsi que des rencontres en visio et des rencontres en binômes coordinateur-contributeur.

Références bibliographiques

1. 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.
2. Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* oct 2013;49(4):243- 54.
3. Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* oct 2013;49(4):255- 65.
4. Curatolo P, Bjørnvold M, Dill PE, Ferreira JC, Feucht M, Hertzberg C, et al. The Role of mTOR Inhibitors in the Treatment of Patients with Tuberous Sclerosis Complex: Evidence-based and Expert Opinions. *Drugs.* avr 2016;76(5):551- 65.
5. Shipkova M, Hesselink DA, Holt DW, Billaud EM, van Gelder T, Kunicki PK, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus: A Consensus Report. *Ther Drug Monit.* avr 2016;38(2):143- 69.
6. Davies M, Saxena A, Kingswood JC. Management of everolimus-associated adverse events in patients with tuberous sclerosis complex: a practical guide. *Orphanet J Rare Dis.* 15 2017;12(1):35.
7. Peron A, Canevini MP, Ghelma F, Di Marco F, Vignoli A. Healthcare transition from childhood to adulthood in Tuberous Sclerosis Complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018;178(3):355- 64.
8. Amin S, Kingswood JC, Bolton PF, Elmslie F, Gale DP, Harland C, et al. The UK guidelines for management and surveillance of Tuberous Sclerosis Complex. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 1 mars 2019;112(3):171- 82.
9. Annear NMP, Appleton RE, Bassi Z, Bhatt R, Bolton PF, Crawford P, et al. Tuberous Sclerosis Complex (TSC): Expert Recommendations for Provision of Coordinated Care. *Front Neurol* [Internet]. 2019 [cité 29 janv 2020];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2019.01116/full>
10. Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, Aronica E, Ferreira JC, Feucht M, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol.* 1 sept 2018;22(5):738-48.