

# LES INHIBITEURS mTOR : NOUVEL OUTIL THÉRAPEUTIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE.

## EXPÉRIENCE DE L'ÉQUIPE MULTIDISCIPLINAIRE DES CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC

V. Dekeuleneer (1), T-A Ho (2), K. Van Rijckevorsel (3), Y. Sznajder (4), M-C. Nassogne (5), N. Godefroid (5), A-S. Derouaux (6), Y. Pirson (2)

### mTOR inhibitors: a new treatment option in the management of tuberous sclerosis complex. Experience of the multidisciplinary team at Saint-Luc University Clinics

Tuberous sclerosis complex (TSC) is a multisystemic disorder requiring a multidisciplinary approach. Until recently, only symptomatic treatments were available. Over the last years, however, the treatment of TSC has been revolutionized by the proven usefulness and efficacy of mTOR inhibitors offering a multisystemic and targeted approach.

A Center for congenital neurocutaneous diseases has recently been created at the Saint-Luc University Clinics, proposing multidisciplinary consultations, especially for TSC patients.

#### What is already known about the topic?

- Tuberous sclerosis: disease characterized by an overactivation of the mTOR pathway
- Usefulness of mTOR inhibitors (sirolimus and everolimus) in the management of severe tuberous sclerosis manifestations

#### What does this article bring up for us?

- Updated diagnostic criteria for tuberous sclerosis
- Indications, practical aspects, and perspectives of orally and topically administered rapamycin based on the experience of the multidisciplinary team at the Saint-Luc University Clinics
- Pertinence and usefulness of the multidisciplinary team in tuberous sclerosis management.

### KEY WORDS

Tuberous sclerosis complex, mTOR inhibitors, multidisciplinary

La Sclérose Tubéreuse de Bourneville (STB) est une affection multisystémique, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire.

Jusqu'il y a peu, les possibilités de traitement dans les atteintes graves de cette affection, se limitaient à des traitements symptomatiques.

Ces dernières années ont vu apparaître une révolution dans la prise en charge de la STB, avec mise en évidence de l'intérêt et de l'efficacité thérapeutique des inhibiteurs de la voie mTOR, premières molécules ayant une action ciblée et multisystémique.

Le Centre des Maladies Neuro-Cutanées Congénitales a été créé il y a peu aux Cliniques universitaires Saint-Luc, avec mise en place de consultations multidisciplinaires, notamment pour les patients atteints de STB.

#### Que savons-nous à propos ?

- Sclérose tubéreuse de Bourneville : maladie dans laquelle il existe une hyperactivation de la voie mTOR
- Intérêt des inhibiteurs mTOR (sirolimus, everolimus) dans la prise en charge des atteintes sévères de la STB

#### Que nous apporte cet article ?

- Critères diagnostiques mis à jour de la STB
- Indications, modalités pratiques et perspectives des traitements par inhibiteurs de la voie mTOR, via l'expérience de l'équipe multidisciplinaire des Cliniques universitaires Saint-Luc
- Importance et intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire dans la STB.

## INTRODUCTION

La Sclérose Tubéreuse de Bourneville (STB) est une affection autosomique dominante. Sa prévalence est estimée à environ 1/ 10000. Près de 1000 personnes devraient en être atteintes en Belgique.

La maladie est cependant sous-diagnostiquée car certains patients sont paucisymptomatiques, voire asymptomatiques.

Cette affection est causée par une mutation du gène TSC1 (pour *Tuberous Sclerosis Complex 1*) (9q34) ou TSC2 (16p13). Fonctionnant comme des gènes suppresseurs de tumeurs, ils codent respectivement pour l'hamartine et la tubérine.

La STB est caractérisée par le développement de tumeurs bénignes (hamartomes) dans divers organes : cerveau, peau, reins le plus souvent ; yeux, cœur et poumons de façon moins fréquente.

Les critères diagnostiques ont fait l'objet d'un consensus d'experts en 2012.

## Critères diagnostiques en 2012 (1)

### A. Critère diagnostique génétique

(principal changement par apport aux critères de 1998) (2)

L'identification d'une mutation reconnue comme pathogène dans un des 2 gènes TSC1 ou TSC2 suffit à établir le diagnostic de STB.

Notons que la mutation d'un des gènes responsables n'est identifiée que chez 80% des patients STB. Un résultat négatif n'exclut dès lors pas le diagnostic : on doit alors faire appel aux critères cliniques déclinés plus bas.

NB : le Centre de génétique des Cliniques universitaires Saint-Luc est le seul des huit centres de génétique nationaux qui réalise en routine l'étude des deux gènes responsables connus à ce jour, dans un but diagnostique.

### B. Critères diagnostiques cliniques

#### Critères majeurs

1. Macules hypopigmentées ( $\geq 3$ , minimum 5mm de diamètre)
2. Angiofibromes ( $\geq 3$ ) ou plaque céphalique fibreuse
3. Fibromes unguéaux ( $\geq 2$ )
4. Plaque « peau de chagrin »
5. Hamartomes rétinien multiples
6. Dysplasies du cortex cérébral\*
7. Nodules sous-épendymaires
8. Astrocytome sous épendymaire à cellules géantes (SEGA)
9. Rhabdomyome cardiaque
10. Lymphangioliomyomatose (LAM)\*\*
11. Angiomyolipomes (AML) ( $\geq 2$ )\*\*

#### Critères mineurs

1. Lésions cutanées hypopigmentées en « confettis »
2. Puits de l'émail dentaire ( $> 3$ )
3. Fibromes intra-oraux ( $\geq 2$ )
4. Patch achromique de la rétine
5. Multiples kystes rénaux
6. Hamartomes extra-rénaux

Diagnostic définitif : 2 critères majeurs ou un critère majeur avec  $\geq 2$  critères mineurs

Diagnostic possible : un critère majeur ou  $\geq 2$  critères mineurs

\* Inclut les tubers et anomalies de migration de la substance blanche

\*\* La combinaison des 2 critères cliniques majeurs (LAM et AML) sans autre critère ne permet pas de poser un diagnostic définitif.

Le caractère multisystémique de cette affection rend compte de l'intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire, afin d'optimiser la mise au point diagnostique, le suivi et la prise en charge thérapeutique. C'est ce que notre groupe a mis en place aux Cliniques universitaires Saint-Luc sous l'égide du Centre des Maladies Neuro-Cutanées Congénitales : une consultation multidisciplinaire est organisée tous les 3 mois, permettant aux patients atteints de consulter différents médecins concernés (neurologue adulte/pédiatrique, néphrologue adulte/pédiatrique, généticien et dermatologue), dans les mêmes locaux, au cours de la même demi-journée. La consultation est suivie d'une réunion des différents intervenants et un compte-rendu commun est rédigé.

La démonstration récente de l'efficacité des inhibiteurs de la voie mTOR dans la STB a révolutionné sa prise en charge. Cet article fait état des premiers résultats de notre équipe.

## MISE AU POINT ET RÉSULTATS DU TRAITEMENT PAR LES INHIBITEURS mTOR

C'est l'identification des deux gènes responsables de la maladie qui, en permettant de comprendre comment se formaient ces tumeurs, a ouvert la voie au traitement médical. Une découverte cruciale fut que les protéines codées par ces deux gènes forment un complexe qui inhibe physiologiquement la voie de signalisation mTOR (pour *mammalian Target Of Rapamycine*), qui a un rôle central dans le contrôle physiologique de la prolifération cellulaire. Il est apparu que lorsqu'une de ces protéines est déficiente en raison d'une mutation de TSC1 ou de TSC2, l'activation excessive de cette voie de signalisation mTOR conduit, dans les tissus où se produit une deuxième mutation somatique, à la prolifération tumorale qui va constituer l'hamartome.

D'où l'utilisation des inhibiteurs mTOR (déjà utilisés en greffe d'organe) : le sirolimus ou rapamycine (Rapamune®) ou l'everolimus (Certican®).

L'effet de ces médicaments a d'abord été testé dans des modèles animaux puis chez quelques patients ayant un volumineux hamartome cérébral ou rénal. Les résultats étant favorables, des essais cliniques ont été conduits chez des patients ayant des manifestations rénales (3), pulmonaires (3), et cérébrales (4).

Les résultats en sont impressionnants et concordants : après 6 mois de traitement, la taille des tumeurs dans ces différents organes se réduit de plus de 30% chez 75% des patients (5). Dans deux essais cliniques récemment rapportés utilisant l'everolimus et portant sur 117 patients traités pour astrocytome cérébral (84% âgés de moins de 18 ans) et 118 traités pour un AML rénal, une réduction de taille de plus de 50% des tumeurs visées est obtenue, au bout d'un an, chez respectivement 35 et 42% des patients (6,7). Au terme du suivi actuel (19-33 mois ; moyenne 28 mois), les lésions continuent à décroître ou en tout cas se

stabilisent. Ces médicaments entraînent cependant assez souvent quelques effets secondaires, dont les principaux sont des stomatite et infections des voies respiratoires (8,9).

La rapamycine a également été essayée en usage topique à des concentrations allant de 0,003 % à 1%, pour le traitement des angiofibromes de la face, avec des résultats très encourageants tant sur la taille que sur l'aspect érythémateux des lésions (21-33).

## RAPAMYCINE PER OS DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA STB : INDICATIONS, MODALITES PRATIQUES, ET PERSPECTIVES

### En néphrologie

#### Introduction

Les manifestations rénales de la Sclérose Tubéreuse de Bourneville (STB) sont la cause la plus fréquente de décès chez l'adulte qui en est atteint. Des lésions rénales sont observées chez les 2/3 des patients (10). Elles comportent principalement des kystes et des AML rénaux.

Les AML sont composés, comme le nom l'indique, de tissu adipeux, musculaire et vasculaire. Ils sont souvent multiples et bilatéraux (Figure 1). Leur prévalence augmente avec l'âge et atteint 70 à 90% chez l'adulte (11). Leur complication la plus redoutable est l'hémorragie spontanée, qui peut menacer le pronostic vital et nécessite généralement le recours en urgence à une embolisation, voire une néphrectomie partielle. Ces traitements amputent significativement la fonction des reins, et quand ils sont réalisés de manière répétée, peuvent aboutir à une insuffisance rénale chronique, évoluant parfois jusqu'au stade terminal. Le risque d'hémorragie est proportionnel à la taille de l'AML et devient sérieux au-dessus de 4 cm de diamètre.

L'objectif d'un traitement par inhibiteur de mTOR est de bloquer la croissance des AML rénaux, et, partant, de diminuer le risque d'hémorragie qui y est associé.

Les experts recommandent aujourd'hui d'instaurer un traitement par inhibiteur de mTOR chez les patients STB présentant un AML en croissance, atteignant un diamètre de plus de 3 cm (12).

#### **Patients STB traités à Saint-Luc pour AML**

Aucun des 2 inhibiteurs de mTOR actuellement disponibles sur le marché belge, à savoir le sirolimus et l'everolimus, n'est à ce jour enregistré officiellement dans l'indication STB. Cependant, convaincus par les résultats publiés et sur base des recommandations internationales, nous avons proposé aux patients concernés un traitement compassionnel par inhibiteur de mTOR dès 2012. Ces patients ayant bien entendu été informés des bénéfices et inconvénients potentiels du traitement et ayant donné leur consentement.

Nous avons traité jusqu'à présent 12 patients atteints de STB et présentant les critères rénaux mentionnés plus haut. Les caractéristiques de base des patients sont résumées dans le tableau I.

Onze patients sont actuellement sous traitement, depuis une durée allant de 4 à 36 mois : 10 patients sous sirolimus et 1 patient sous everolimus. Le traitement a dû être arrêté définitivement chez une patiente en raison de la survenue d'une pneumopathie, après 2 mois de traitement. Les doses de sirolimus prescrites vont de 1.5 à 7 mg/j (3.7 mg/j en moyenne), tandis que le patient sous everolimus le prend à raison de 0.75 mg/j. Le taux sanguin résiduel est monitoré régulièrement. Les effets secondaires recensés sont : acné (n=5), aphtes (n=5), diarrhée (n=3), œdème des membres inférieurs (n=1), albuminurie (n=2), leucopénie (n=2), toux (n=1), pneumonie (n=1).



Figure 1. Patient de 32 ans présentant de multiples angiomyolipomes bilatéraux, dont le plus volumineux au sein du rein gauche a déjà été embolisé

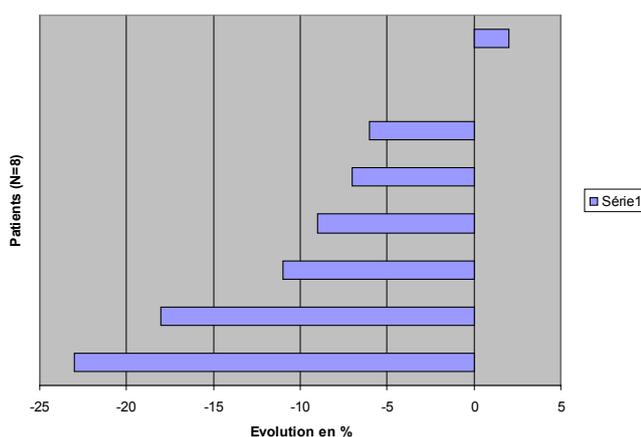
**Tableau I. Caractéristiques de base des patients**

	Age	Sexe	Génotype	GFR	HTA	Atcd rénal	Atcd neuro	Atcd pneumo
1	13	F	NI	109	-	-	E, SEGA	-
2	21	M	TSC1	93	-	embol	E	-
3	21	F	TSC2	129	-	-	E	-
4	22	M	TSC2	123	-	-	E	LAM, PNO
5	25	F	TSC2	71	-	embol, néphrect	E	LAM, PNO
6	26	M	TSC2	91	-	-	E	-
7	30	M	TSC2	83	+	-	SEGA	-
8	32	M	TSC2	93	-	embol	E	-
9	34	F	TSC2	110	-	-	E	LAM
10	36	M	TSC2	119	-	-	E	-
11	51	F	TSC2	65	+	embol	E	-
12	62	F	NI	47	-	embol, néphrect	-	LAM

Légende : GFR, taux de filtration glomérulaire (MDRD) ; HTA, hypertension ; Atcd, antécédent ; F, féminin ; M, masculin ; NI, non identifié ; embol, embolisation ; néphrect, néphrectomie ; E, épilepsie ; SEGA, astrocytome subépendymaire à cellules géantes ; LAM, lymphangiomeiomyomatose ; PNO, pneumothorax.

La réponse au traitement est évaluée par imagerie (CT ou IRM). Nous avons à ce jour pu évaluer la réponse à 1 an chez 8 patients : on observe une réduction de la somme totale des diamètres des AML de 6 à 23% chez 6 patients, une stabilité chez un patient (alors que les AML progressaient avant l'instauration du traitement), et une majoration de 2% chez une patiente (évolution antérieure inconnue). Ces résultats sont illustrés par la Figure 2.

**Figure 2. Evolution de la somme des diamètres des AML à 1 an**



Nos résultats sont moins spectaculaires que ceux rapportés dans les publications antérieures (7, 13, 14, 15). D'après nous, la raison principale en est que la dose de sirolimus ou d'everolimus administrée à nos patients est plus faible que celle utilisée dans les études, mais par conséquent probablement mieux tolérée à long terme. En effet, plutôt que de donner une dose fixe et d'emblée élevée comme dans l'essai clinique de Bissler *et al.* (7), nous avons préféré initier le traitement en majorant progressivement la dose,

et adopter comme dose d'entretien celle qui permet d'atteindre un taux résiduel entre 5 et 10 ng/ml (comme chez nos patients greffés), afin de minimiser les effets secondaires, sachant que l'objectif n'est pas de réduire la taille des hamartomes de 30 à 50%, mais bien de bloquer leur croissance.

Ajoutons que l'instauration de ce traitement à visée néphrologique permet, parallèlement, d'engranger des bénéfices extra-rénaux, appréciés des patients et de leurs familles : régression parfois spectaculaire des angiofibromes faciaux, diminution de la fréquence, de la durée ou de la sévérité des crises d'épilepsie, et amélioration –qui reste à objectiver– des capacités neurocognitives et des troubles du comportement.

### En neurologie

Les trois principales lésions cérébrales associées à la STB sont les hamartomes glioneuronaux (tubers corticaux), les nodules sous-épendymaires (NSE) et les astrocytomes à cellules géantes (appelés subependymal giant cell astrocytoma ou SEGA). Des amas de cellules situés sur les bords des ventricules forment des tumeurs cérébrales bénignes appelées nodules sous-épendymaires (NSE). Ces NSE peuvent (environ dans 5-10 % des cas) grossir sous la forme d'astrocytomes à cellules géantes (SEGA). Lorsque ces SEGA sont situés autour du trou de Monro, ils peuvent l'obstruer et provoquer une hypertension intracrânienne. Les SEGA apparaissent chez l'enfant et l'adolescent et peuvent continuer à grossir chez l'adulte. C'est pourquoi il est nécessaire de rechercher systématiquement ces lésions et de les surveiller avec des IRM cérébrales régulières afin de les détecter et de les traiter préventivement avant l'apparition des signes d'hypertension intracrânienne (16).

Jusque récemment, seule une prise en charge chirurgicale pouvait être proposée mais n'était pas toujours possible si la lésion était volumineuse sans risque de séquelles. Le recours aux inhibiteurs de la voie mTOR a modifié la prise en charge thérapeutique de ces lésions, en permettant de diminuer leur volume (4, 6, 8).

Les recommandations internationales indiquent l'instauration d'un traitement par inhibiteur de mTOR chez les patients, dès l'âge de 3 ans, présentant un SEGA en croissance et asymptomatique, ou inopérable (12).

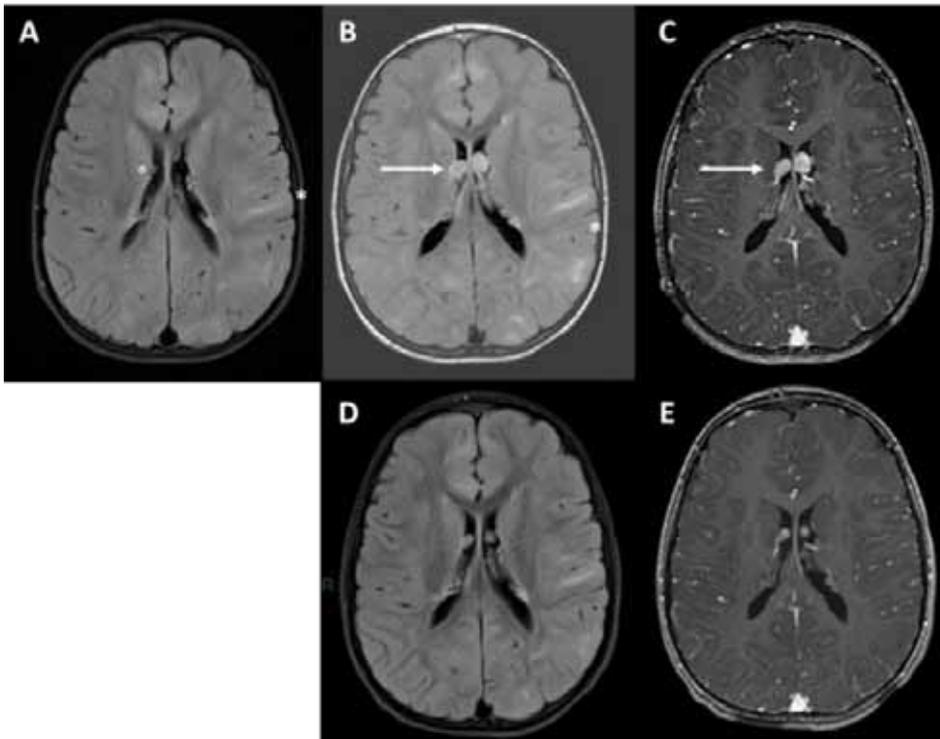
Deux enfants ont bénéficié à Saint-Luc de ce traitement dans le cadre de lésions cérébrales évolutives (illustration par le cas clinique).

### Cas clinique

X. est suivi pour une sclérose tubéreuse de Bourneville diagnostiquée pendant la grossesse suite à la découverte de rhabdomyomes intracardiaques. Il a développé à l'âge de 5 mois un syndrome de West (épilepsie du

nourrisson avec spasmes en flexion et hypsarythmie à l'électroencéphalogramme), traité par Vigabatrin et Topiramate avec une stabilisation des crises d'épilepsie. Il présente un déficit cognitif. X a bénéficié d'un suivi régulier sur le plan de l'imagerie cérébrale. Lors d'un contrôle d'IRM cérébrale réalisé à l'âge de 5 ans, on note une majoration de taille avec prise de contraste de deux nodules sous-épendymaires (Figure 3b et c). Ces modifications laissent suspecter une évolution vers un astrocytome à cellules géantes. X a bénéficié d'un traitement par inhibiteur de mTOR (Everolimus) avec une stabilisation et même une légère diminution de volumes des lésions deux ans plus tard (Figure 3d et e). Sur le plan clinique, il n'y a pas eu de récurrence de crise d'épilepsie et on note une stabilisation sur le plan comportemental. Il a présenté pendant cette période deux pneumonies et une aphtose ayant bien répondu aux traitements habituels. Aucune anomalie n'a été mise en évidence sur le plan biologique en dehors des épisodes infectieux.

Figure 3. Coupes axiales d'IRM cérébrales réalisées à différents âges chez un enfant atteint de STB



Légende : Coupes axiales d'IRM cérébrales réalisées à l'âge de 3 ans (A), de 5 ans (B et C) et de 7 ans (D et E). Séquences FLAIR (A, B & D) et séquences pondérée en T1 avec injection de gadolinium (C, E). On retrouve les lésions habituelles hyperintenses en séquence FLAIR de type tubers corticaux (\*) ainsi que des nodules sous-épendymaires (°). Notons la majoration de taille avec prise de contraste de nodules sous-épendymaires laissant suspecter une évolution vers des lésions de type astrocytome à cellules géantes (↑), puis une stabilisation des lésions avec le traitement.

## RAPAMYCINE TOPIQUE DANS LA STB

### Introduction

Les angiofibromes du visage (Figure 4), se présentent sous forme de papules de couleur chair à érythémateuse, apparaissant dans l'enfance. Ces lésions, souvent localisées de façon symétrique, au niveau des sillons nasogéniens, des joues, et du menton, augmentent en nombre, en épaisseur et en taille à l'adolescence.

Figure 4. Angiofibromes du visage



Les angiofibromes sont présents chez plus de 80% des adultes présentant une sclérose tubéreuse de Bourneville, et représentent fréquemment une gêne esthétique et sociale importante. L'apparition de ces derniers pourrait être favorisée par les dommages causés par l'exposition solaire (17).

Auparavant, les seuls traitements disponibles étaient des ablations : cryothérapie, shave-coagulation de lésions, traitements laser (CO<sub>2</sub> ou colorant pulsé) (18, 19). Cependant, de multiples récurrences ont été observées, et ces traitements, souvent douloureux, nécessitent chez certains patients la réalisation d'une anesthésie générale.

Depuis la mise en évidence de l'efficacité secondaire de la rapamycine *per os* (prise pour un autre motif) sur les angiofibromes du visage (20), plusieurs équipes ont rapporté l'effet favorable de la rapamycine en utilisation topique dans le traitement de ces angiofibromes (21-33), positionnant la rapamycine topique comme une alternative efficace et sûre par rapport aux traitements ablatifs.

L'étude la plus longue s'étend sur 30 mois (30).

### Expérience aux Cliniques universitaires Saint-Luc

Nous utilisons la rapamycine topique 0,1 % pet. depuis avril 2013, à titre compassionnel, avec consentement éclairé des patients.

Tous les patients présentant une STB, demandeurs d'une prise en charge thérapeutique des angiofibromes et ne répondant pas aux critères d'un traitement *per os*, peuvent bénéficier du traitement. L'âge minimal requis pour l'introduction du traitement étant de 3 ans (par analogie à la rapamycine *per os*, indiquée dans le traitement des SEGAs inopérables dès l'âge de 3 ans).

La préparation magistrale est réalisée à la pharmacie de l'hôpital (comprimés de rapamycine écrasés dans de la vaseline).

Notre cohorte comporte actuellement 13 patients (6 enfants et 7 adultes), dont les caractéristiques sont décrites dans le tableau ci-dessous (Tableau II).

La rapamycine topique 0,1% pet. a été appliquée à raison de 1 à 2 x/j durant 6 mois, puis espacement des applications.

Les patients ont été revus à 1 mois de traitement, à 2 mois de traitement et à 6 mois, puis tous les 3 à 6 mois.

L'efficacité a été évaluée sur base de photographies à chaque RDV et de l'évaluation subjective des patients et/ou de leurs parents (en terme de pourcentage d'amélioration) (Tableau II). La sécurité a été évaluée sur base des effets secondaires décrits à chaque consultation et réalisation de prises de sang régulières.

Le suivi actuel moyen est de 14,5 mois (1 mois-27 mois).

Nos résultats sont en accord avec ceux de la littérature : au bout de 2 à 4 semaines, les angiofibromes pâlisent et ensuite s'aplatissent dans les semaines qui suivent. (Figures 5a-b, 7a-b).

Nous avons par ailleurs observé que l'amélioration clinique est d'autant plus rapide et importante, que le traitement est débuté tôt dans l'enfance (lorsque les angiofibromes sont encore peu nombreux et plats).

La rapamycine topique peut néanmoins être également utilisée chez l'adulte présentant des angiofibromes plus volumineux, avec obtention de bons résultats cosmétiques, mais d'apparition plus tardive.

L'arrêt du traitement entraîne une récurrence des lésions ; 3 applications/semaine permettent de maintenir le résultat obtenu (30) (Figures 6a-6b).

L'effet secondaire principal est l'apparition d'une dermatite irritative (7/13), et ce d'autant plus que le nombre d'applications quotidiennes est élevé.

**Tableau II. Caractéristiques des patients traités par rapamycine topique et évaluation subjective du traitement**

Patient n°	Sexe	Age (*)	Génotype	Effets secondaires	% amélioration estimé à 1mois		à 6 mois		à 12 mois		Durée TTT
					P	F	P	F	P	F	
1	F	51 ans	NI	Irritation ++	0 %	/	/	/	/	/	1 m stop
2	F	62 ans	NI	Acné, cosmétique	20 %	/	35%	/	>50%	/	24 m
3	F	25 ans	TSC2-PKD1	Irritation	25 %	/	65%	/	/	/	14 m
4	G	31 ans	TSC2	/	20 %	/	60%	/	/	/	12 m puis per os
5	G	19 ans	NI	/ cosmétique	70 %	/	75%	75%	/	/	6 m
6	F	18 ans	TSC2	Irritation, cosmétique	30 %	/	45%	/	>50%	/	14 m
7	F	12 ans ½	NI	cosmétique	oui	/	/	/	/	/	14m
8	G	16 ans ½	NI	Acné, Irritations	25 %	/	/	/	70%	40%	18 m
9	F	32 ans	TSC2-PKD1	/ application irrégulière	?	/	/	/	/	/	7 m
10	F	15 ans ½	TSC1	Irritation initiale	40 %	/	60%	80%	90%	/	21 m
11	F	5 ans ½	NI	Irritation, cosmétique	/	20-30%	/	60%	/	/	27m stop l'été récurrence reprise
12	G	4 ans ½	NI	Irritation, cosmétique	/	/	/	/	/	70 %	11m
13	G	3 ans ½	TSC2	/	/	/	/	80%	/	/	6m Stop Récurrence reprise

(\*) Age à l'introduction du traitement

Légende : G = garçon ; F = fille ; NI = non identifié ; P = personnel ; F = familial

Une seule patiente (adulte) a arrêté le traitement au bout d'un mois en raison de la survenue de phénomènes irritatifs importants (à 2 applications/j). Pour les autres patients, la réduction du nombre d'applications à une application par jour a permis une disparition de la dermite irritative.

Des prises de sang avec hémogramme et dosage sérique du sirolimus ont été faites chez tous les patients à 1 mois, 2 mois et 6 mois du début du traitement. Aucune anomalie n'a été observée et le sirolimus n'était pas détectable dans le sang.

Figure 5a. Enfant âgée de 5 ans et demi. Angiofibromes des joues. Angiofibromes en plaque du front. Avant traitement



Figure 5b. Après 7 mois d'application de la rapamycine topique 0,1% 1x/j. Nette diminution de l'érythème et du relief des angiofibromes



Figure 6a. Même enfant, après 7 mois d'application du traitement



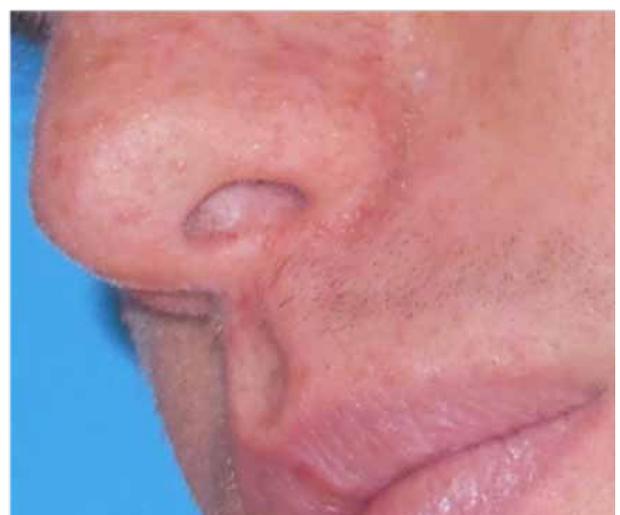
Figure 6b. Récidive à l'arrêt de l'application du traitement (3 mois d'arrêt)



Figure 7a. Patient âgé de 19 ans, avant



Figure 7b. Après un mois de traitement. Diminution nette de l'aspect érythémateux



## CONCLUSION

Jusqu'il y a peu, les possibilités de traitement dans les atteintes graves de la STB, se limitaient à des traitements symptomatiques ou ablatifs : usage d'antiépileptiques, voire interventions neurochirurgicales en cas d'épilepsie, exérèse chirurgicale de tumeurs neurologiques ou rénales se soldant souvent par des séquelles fonctionnelles.

Le sirolimus et l'everolimus, en inhibant la voie mTOR (hyperactivée dans la STB), sont les premières molécules permettant d'infléchir le cours de la maladie et d'éviter potentiellement le recours à la chirurgie.

Comme on l'a vu, ce traitement a permis, chez une majorité de nos patients, de réduire la taille des AML et partant, leur risque d'hémorragie. Grâce à une stratégie de dosage prudente, les effets secondaires que nous avons rencontrés ont été acceptables.

L'administration d'everolimus chez 2 enfants présentant des SEGA, a permis une stabilisation et même une légère diminution de volume des lésions.

Notre expérience concernant l'usage de la rapamycine topique dans la prise en charge des angiofibromes de la sclérose tubéreuse de Bourneville permet de confirmer

l'efficacité et la sécurité de ce traitement (du moins à court terme), y compris chez les enfants. Davantage d'études devront être réalisées afin de déterminer la concentration optimale, le véhicule optimal, les modalités d'application, ainsi que la sécurité à long terme.

Nous participons actuellement à des études concernant l'effet potentiel des inhibiteurs mTOR sur l'épilepsie (34, 35, étude EXIST-3, étude EPISTOP) et les désordres neuropsychiatriques associés (« TAND » : tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders) (études TRON, RAPT, RAPIT) (36).

Nous sommes également impliqués dans le registre TOSCA, suivant prospectivement environ 2000 patients, issus de 25 pays répartis dans 4 continents.

Nous soutenons par ailleurs les associations de patients STB en France (ASTB : Association Sclérose Tubéreuse de Bourneville) et en Flandre (TSIV : Tubereuze Sclerosis in Vlaanderen).

Un suivi multidisciplinaire se révèle de plus en plus indispensable afin d'offrir aux patients et à leurs familles une prise en charge globale et des soins de qualité optimale.

## RÉFÉRENCES

1. 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 Neuro* 2013 ; 49 : 243-54.
2. Roach E, Gomez M, Northrup H. tuberous sclerosis complex consensus conference : revisited clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998 ; 13 :624-628.
3. Bissler J, McCormack F, Young L *et al.* Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 140-51.
4. Krueger DA, Care MM, Holland K, *et al.* Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med.* 2010; 363(19):1801-11.
5. Pirson Y. Tuberous sclerosis complex-associated kidney angiomyolipoma : from contemplation to action. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:1680-1685.
6. Franz DN, Belousova E, Sparagana S *et al.* Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1) : a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013 ; 381 : 125-32.
7. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E *et al.* Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2) : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013 ; 381 :817-824.
8. Franz DN, Belousova E, Sparagana S *et al.* Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis complex : 2 -year open-label extension of the randomised EXIST-1 study. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 :1513-20.
9. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E *et al.* Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis : extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2015.
10. 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* 2006 ;70 :1777-1782.
11. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous Sclerosis. *Lancet* 2008 ;372 :657-668.
12. 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. *Paediatric Neurology* 2013;49:255-265.
13. Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, McCartney DL, Cox JA, Serra AL *et al.* Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis : a phase 2 trial. *Clin Cancer Res* 2011;17:4071-4081.
14. Dabora SL, Franz DN, Ashwal S, Sagalowsky A, DiMario FJ Jr, Miles D *et al.* Multicenter phase 2 trial of sirolimus for tuberous sclerosis : kidney angiomyolipomas and other tumors regress and VEGF-D levels decrease. *PLoS One* 2011;6:e23379.
15. Cabrera-Lopez C, Marti T, Catala V, Torres F, Mateu S, Ballarin J *et al.* Assessing the effectiveness of rapamycin on angiomyolipoma in tuberous sclerosis : a two years trial. *Orphanet J of Rare Dis* 2012;7:87.
16. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006; 355: 1345-56.
17. Tyburczy ME, Wang JA, Li S, *et al.* Sun exposure causes second-hit mutations and angiofibromas development in tuberous sclerosis complex. *Hum Mol Genet* 2014 ; 23 (8) : 2023-9

## RÉFÉRENCES

18. Song MG, Park KB, Lee ES. Resurfacing of facial angiofibromas in tuberous sclerosis patients using CO2 laser with flashscanner. *Dermatol Surg* 1999 ; 25(12) : 970-973.
19. Papadavid E, Markey A, Bellaney G, Walker NPJ. Carbon dioxide and pulsed dye laser treatment of angiofibromas in 29 patients with tuberous sclerosis. *Br J Dermatol* 2002 ; 147 : 337-342.
20. Hofbauer GF, Marcollo-Pini A, Corsenca A, et al. The mTOR inhibitor rapamycin significantly improves facial angiofibroma lesions in a patient with tuberous sclerosis. *Br J Dermatol* 2008 ; 159(2) : 473-475.
21. Haemel A, O'Brian A, Teng J. Topical rapamycin : a novel approach to facial angiofibromas in tuberous sclerosis. *Arch Dermatol* 2010 ; 146 : 715-718.
22. McNamara EK, Curtis AR, Fleischer AB. Successful treatment of angiofibromata of tuberous sclerosis complex with rapamycin. *J Dermatolog Treat* 2010 ; 23 : 46-48.
23. Mutizwa MM, Berk DR, Anadkat MJ. Treatment of facial angiofibromas with topical application of oral rapamycin solution (1mg/mL(-1)) in two patients with tuberous sclerosis. *Br J Dermatol* 2011 ; 165(4) : 922-3.
24. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I. A topical combination of rapamycin and tacrolimus for the treatment of angiofibroma due to tuberous sclerosis complex: a pilot study of nine Japanese patients with TSC of different disease severity. *Br J dermatol* 2011 ; 165(4) : 912-6.
25. Deklotz CM, Ogram AE, Singh S, Dronavalli S, Mac Gregor JL. Dramatic improvement of facial angiofibromas in tuberous sclerosis with topical rapamycin: optimizing a treatment protocol. *Arch Dermatol* 2011 ; 147(9) : 1116-7.
26. Salido R, Garnacho-Saucedo G, Cuevas-Asencio I, Ruano J, Galan-Gutierrez M, Vélez A, Moreno-Gliménez JC. Sustained clinical effectiveness and favourable safety profile of topical sirolimus for tuberous sclerosis-associated facial angiofibromas. *J Eur Acad Venereol* 2012 ; 26(10) : 1315-8.
27. Foster RS, Bint LJ, Halbert AR. Topical 0,1 % rapamycin for angiofibromas in paediatrics patients with tuberous sclerosis: a pilot study of four patients; *Australas J Dermatol* 2012 ; 53 (1) : 52-6.
28. Koenig M, Hebert A, Roberson J, et al. Topical rapamycin therapy to alleviate the cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex : a double-blind, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of topical applied rapamycin. *Drugs R D*. 2012 ; 12 : 121-126.
29. Tanaka M, Wataya-Kaneda M, Nakamura A et al. First left-right comparative study of topical rapamycin versus vehicle for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex. *Br J Dermatol* 2013 ; 169(6) : 1314-8.
30. Tu J, Foster RS, Bint LJ et al. Topical rapamycin for angiofibromas in paediatric patients with tuberous sclerosis : follow up of a pilot study and promising future directions. *Australas J dermatol* 2014 ; 55 : 63-69.
31. Dill PE, De Bernardis G, Weber P, Löscher U. Topical everolimus for facial angiofibromas in the tuberous sclerosis complex. A first case report. *Pediatr Neurol* 2014 ; 51 (1) : 109-13.
32. Balestri R, Neri I, Patrizi A, Angileri L, Ricci L, Magnano M. Analysis of current data on the use of topical rapamycin in the treatment of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 Jan;29(1):14-20.
33. Pynn EV, Collins J, Hunasehally PR, Hugues J. Successful topical rapamycin treatment for facial angiofibromata in two children. *Pediatr Dermatol* 2015 ; 32 (3) : 120-3.
34. Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K, et al. Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 2013 ; 74(5) : 679-87.
35. Cardamone M, Flanagan D, Mowat D, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitors for intractable epilepsy and subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *J Pediatr* 2014 ; 164(5) : 1195-200.
36. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol* 2015 ; 14(7) : 733-45.

## AFFILIATIONS

- (1) Service de Dermatologie,
  - (2) Service de Néphrologie,
  - (3) Service de Neurologie,
  - (4) Centre de Génétique humaine,
  - (5) Service de Pédiatrie,
  - (6) Pharmacie
- Centre des Maladies Neuro-Cutanées Congénitales,  
Institut des Maladies Rares,  
Cliniques universitaires Saint-Luc,  
Bruxelles, Belgique

## Correspondance

Dr. VALÉRIE DEKEULENEER

Centre des Maladies Neuro-Cutanées Congénitales  
Institut des Maladies Rares  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service de Dermatologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles