



Recherche STB

Une vision pour le futur

Assemblée Générale de l'ASTB
- 13 Novembre 2021 -

Emmanuelle Logette, Biologiste moléculaire
Responsable Scientifique ASTB

Que s'est-il passé en 2021 ?



tsa
tuberous sclerosis
association



INTERNATIONAL
**TUBEROUS
SCLEROSIS
COMPLEX
RESEARCH
CONFERENCE**
2021
A VISION FOR
THE FUTURE

PROUDLY ORGANISED BY THE
TUBEROUS SCLEROSIS ASSOCIATION



CPD
CERTIFIED
The CPD Certification
Service



TOSCA
Tuberous Sclerosis Registry to Increase disease Awareness

TOSCA
What patients and families need to know

ORIGINAL ARTICLE | VOLUME 123, P50-66, OCTOBER 01, 2021

Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations

Hope Northrup, MD • Mary E. Aronow, MD • E. Martina Bebin, MD, MPA • ... Alexander J. Towbin, MD •

Darcy A. Krueger, MD, PhD   on behalf of the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group # •

Show all authors • Show footnotes



TSC-Associated Neuropsychiatric Disorders

Retour sur la recherche



INTERNATIONAL
**TUBEROUS
SCLEROSIS
COMPLEX**
RESEARCH
CONFERENCE

2021

A VISION FOR
THE FUTURE

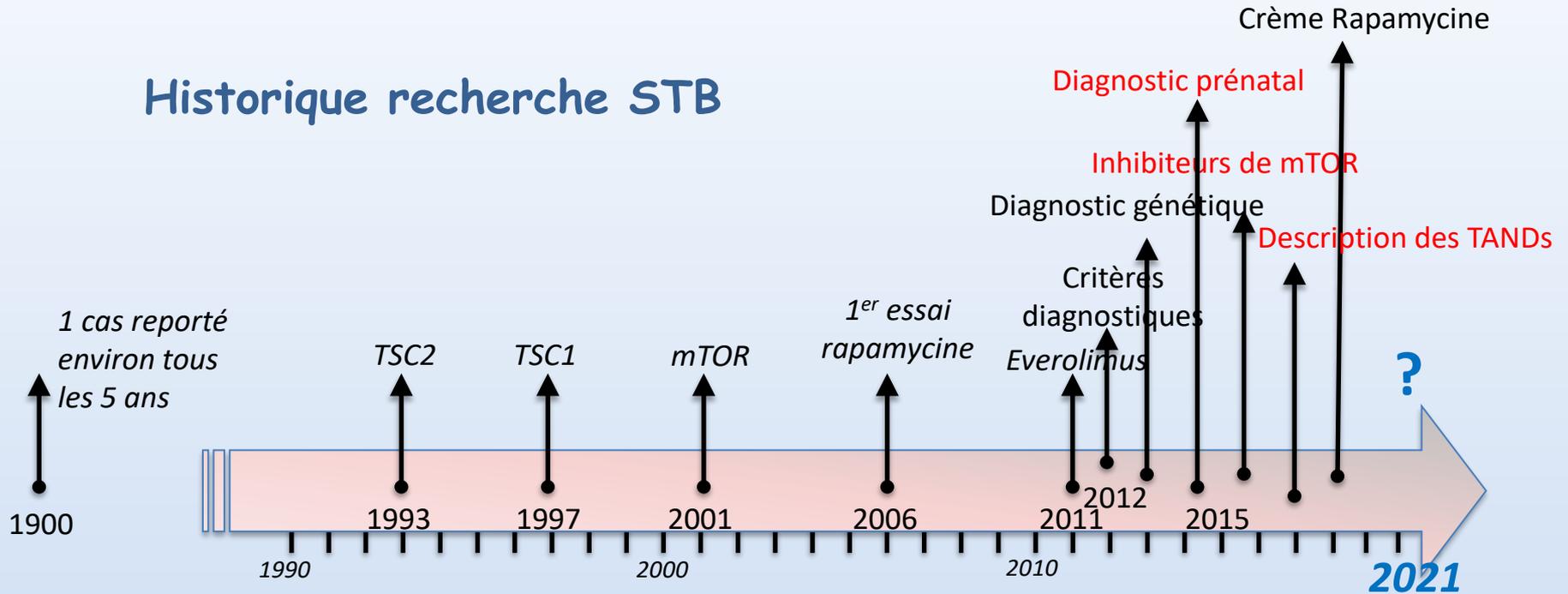
PROUDLY ORGANISED BY THE
TUBEROUS SCLEROSIS ASSOCIATION





' Une vision pour le Futur '

Historique recherche STB





Diagnostic génétique

Historique

En 2016 : 15-20% avec mutation TSC1, 65-70% avec mutation TSC2 et **10-15% de cas non-identifiés**

Identification de la mutation est importante :

- pour le patient et la famille (poser un diagnostic)
- pour la recherche (mieux comprendre la physiopathologie de la STB)

2021

Le diagnostic à partir de **tissus** a permis de résoudre 90% des cas « non-identifiés » (nouvelles mutations, mutations rares ...) avec des résultats très consistants entre différents groupes, réduisant le pourcentage de cas **non-identifiés à 2-5%**.

Meilleurs tissus sont les SEGA et LAM – prélèvements difficiles

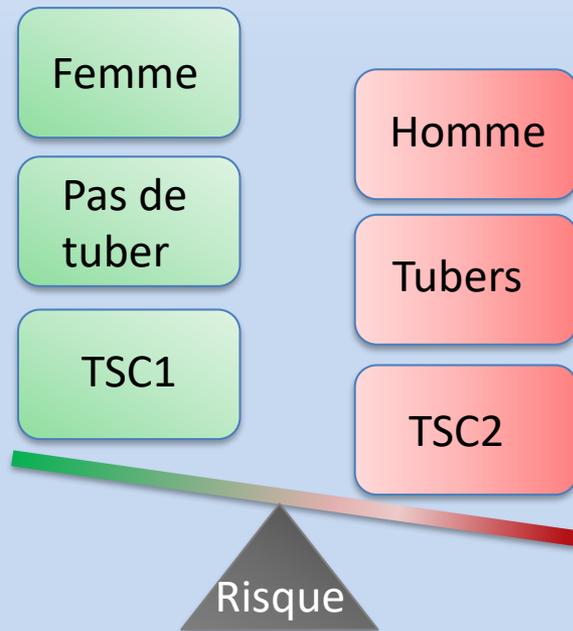
Plaques 'peau de chagrin' et angiofibromes du visage très bons et bien plus faciles à collecter.

+ Evolution des Base de données des variants

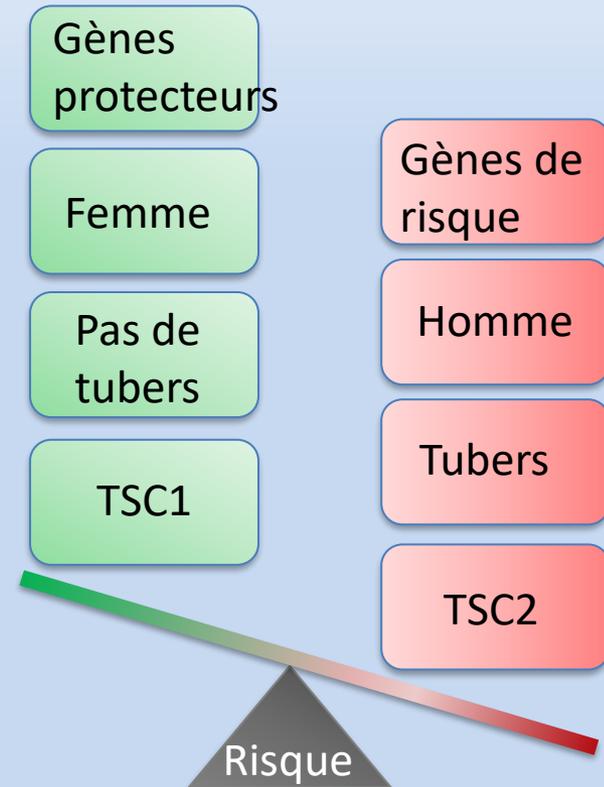
Modèles de prédiction de l'épilepsie

Epilepsie présente chez **80-90%** des patients STB, avec des fréquences et sévérités très variables. Le but de ces 'modèles' est de prédire l'apparition de l'épilepsie selon des critères cliniques, démographiques et génétiques, pour guider la prise en charge.

Historique



2021



✚ Associer une prédiction de **sévérité** de l'épilepsie (avec plus de gènes)
Potentiellement aider au choix des anti-épileptiques

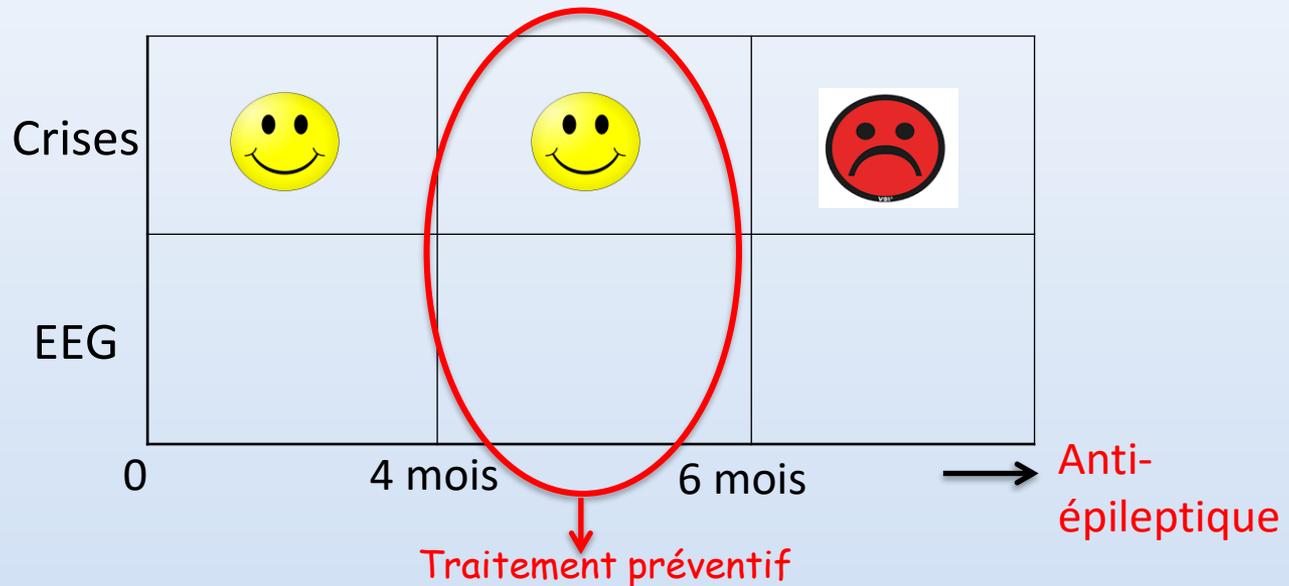


EPISTOP

Historique

Etude Clinique (2011) de l'efficacité d'un traitement préventif de l'épilepsie + recherche de biomarqueurs d'épileptogénèse

Possible grâce à la détection prénatale des rhabdomyomes cardiaques



Etude Clinique : Groupe control avec intervention classique (traitement après l'apparition de la première crise)

Groupe traité préventivement

Les Résultats d'EPISTOP (7 ans après)

- Un traitement préventif retarde l'apparition des crises, réduit la fréquence et la sévérité des crises, réduit la résistance au traitement et les risques de retards intellectuels (effets maintenus à long-terme).

+ Plus l'EEG épileptiforme est précoce, plus le risque de déficit intellectuel est grand : EEG épileptiforme peut-être utilisé comme un biomarqueur de déficit Intellectuel.

+ Le risque d'ASD n'est pas différent avec un traitement préventif, ce qui indique que épilepsie et ASD sont deux pathologies indépendantes.

Hypothèse: *Epilepsie -> Retard intellectuel*

Tubers ou autres -> Autisme ?

!! 30^{aine} patients !!

+ 0 patient (groupe controle ou préventif) n'a développé de retard intellectuel sévère.

Hypothèse: Tous les patients ont été étroitement suivis et l'épilepsie a été mieux prise en charge dans tous les cas.

Suite à cette étude, des recommandations pour un suivi EEG précoce et un traitement préventif de l'épilepsie ont été ajoutées aux recommandations européennes en 2018.

EPISTOP en 2021

Question : Est-ce que ces recommandations ont été suivies par les praticiens ?

Etude en 2021 avec questionnaire envoyé aux cliniciens spécialistes STB et aux centres de référence STB dans 23 pays, sur la prise en charge de l'épilepsie des nouveaux patients STB.

Une majorité des répondeurs (principalement Europe, Australie et Amérique du Sud) ont suivi les recommandations et pratiqué un suivi EEG précoce (70%) et un traitement préventif (50%)



Cannabidiol (CBD) et épilepsie de la STB

Historique

- Efficace pour l'épilepsie du syndrome de Dravet et du syndrome de Lennox-Gastaut
- Etude clinique initiée en 2016 sur patients STB
- Moyenne de 50% de réduction de la fréquence des crises chez 50% des patients STB
- Effets secondaires fréquents (diarrhées, agitation, somnolence..) mais acceptables (10% ont du arrêter le traitement)

2021

Extension d'étude (200 patients – en cours)

Effets maintenus après 1 an ½ de traitement (10% sans crise)

85% des familles rapportent une amélioration de la qualité de vie

Mais attention aux interactions médicamenteuses (clobazam, mTORi)

Questions ?

Mécanisme d'action ?

- Pas un inhibiteur de mTOR
- Inflammation ? Prolifération cellulaire ? Angiogénèse ?

Dosage, effets secondaires, interactions médicamenteuses ?

Effet sur les TANDs ?

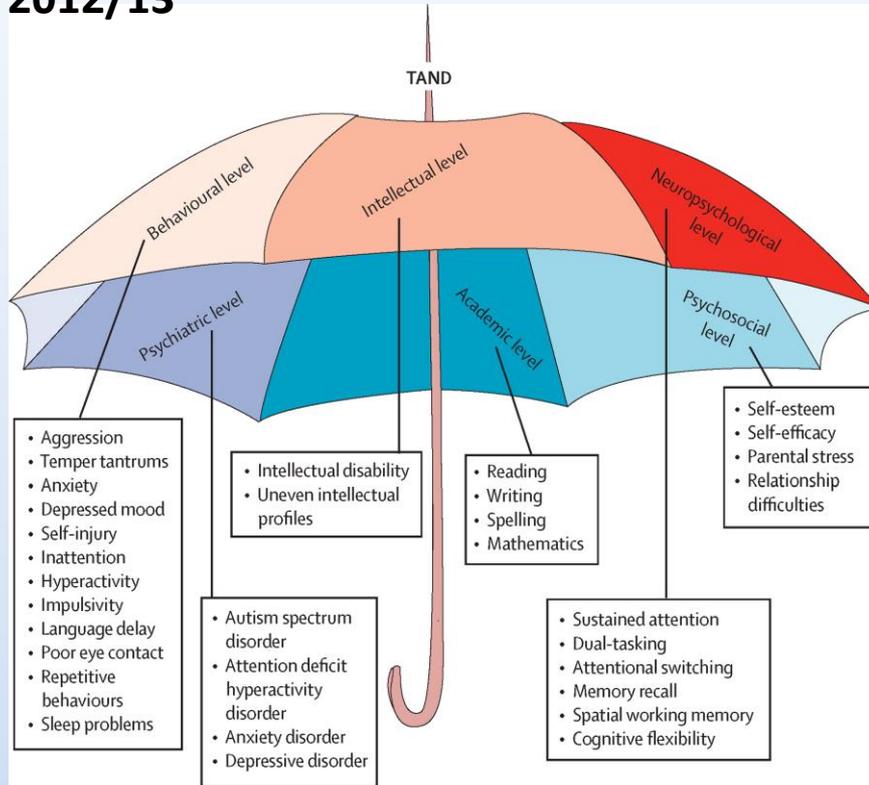


TANDs

Troubles neuropsychiatriques associés à la STB

Historique :

2012/13



2015



2017 : Notion de « Clusters de TAND »

La préoccupation N°1 des familles



TANDs

Troubles neuropsychiatriques associés à la STB

2021 :

Identifier les besoins des familles

- Très variables en fonctions de l'environnement socio-économique
- Etude de la littérature – la plupart des données concernent des interventions pharmacologiques (*ex : mélatonine pour les troubles du sommeil ou anxiolytiques pour troubles de l'anxiété*)

Etudes d'interventions non-pharmacologiques sont rares mais prometteuses :

- **JASPER** (unique étude clinique, 64 patients de 12-36 mois) – *Intervention comportementale basée sur le jeu, à distance dans le but d'améliorer les compétences sociales et de communication (résultats Juin 2022)*
- **Etudes de cas** : « Speech » intervention; neuropsychological intervention (tâches précises)



Traitements Pharmacologiques de la STB

- ★ Inhibiteurs de mTOR « classique » (everolimus, rapamycine)

2021 : Efficacité du Sirolimus « pré-natal » pour les Rhabdomyomes cardiaques à risque pour le fœtus

- ★ Les « autres » inhibiteurs de mTOR ? Plus sélectifs avec moins d'effet secondaires

2021 : en cours

- ★ Autres traitements : *Beaucoup de candidats mais peu d'élus* (exemple du CBD pour l'épilepsie)

2021 = Metformine (résultats préliminaires)

- Pas de réduction de volume des AML
- Réduction du volume des SEGAs (20%) et de la fréquence des crises – mieux tolérée et moins coûteuse

La diversité de traitements permettrait une approche plus personnalisée en fonctions des présentations de la maladie

Quelques autres axes d'étude

- **Les tumeurs pancréatiques**

 - Rares mais de plus en plus reportées

 - Pas encore de recommandations sur le suivi ni le traitement de ces tumeurs

- **Diagnostic dermatologique**

 - Reconnaissance de signes dermatologiques moins connus (Red cornets, molluscum Fibrosum)

 - Une distribution asymétrique des angiofibromes du visage pourrait indiquer un mosaïcisme

- **Immunothérapie**

 - Les tumeurs STB auraient un « profil immunologique précis »

Mise à jour des recommandations internationales « Guidelines » de 2012

Ligne de conduite à adopter pour le diagnostique, le suivi et la prise en charge de la STB, à destination des praticiens, sur la base de données scientifiques et cliniques

ORIGINAL ARTICLE | [VOLUME 123](#), P50-66, OCTOBER 01, 2021

Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations

[Hope Northrup, MD](#) • [Mary E. Aronow, MD](#) • [E. Martina Bebin, MD, MPA](#) • ... [Alexander J. Towbin, MD](#)

[Darcy A. Krueger, MD, PhD](#)   • on behalf of the [International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group](#) #

[Show all authors](#) • [Show footnotes](#)



TSC-Associated Neuropsychiatric Disorder

« Guidelines internationales 2021 »

Consistantes avec les recommandations de 2012, avec quelques mises à jour :

- **Détection précoce de traces épileptogéniques; marqueurs de risque de retard intellectuel.**
 - **Importance d'identifier les TANDs pour permettre une prise en charge la plus appropriée possible.**
 - **Régulation légale dans plusieurs pays (US) de l'utilisation des inhibiteurs de mTOR pour les crises focales de la STB, du CBD pour le traitement de l'épilepsie de la STB, et du Sirolimus pour la LAM**
- ✦ Au-delà des « guidelines », les associations à travers le monde (TSCi) travaillent ensemble pour savoir **comment diffuser ces guidelines le plus efficacement possible** et comment elles peuvent travailler ensemble pour améliorer le bien-être des patients.

2021 : Publication d'une synthèse des résultats de TOSCA pour les patients et les familles



TOSCA

What patients and families need to know

Qu'est ce que TOSCA ?

Un registre des manifestations de la STB et de leurs traitements = « Une collection de données effectuée sur +2000 patients (la plus grande cohorte mondiale de patients STB) effectuée sur 5 ans. »

Qu'indiquent ces données ?

Confirment les résultats de la littérature existante
Soulèvent les problèmes rencontrés par les patients et les familles

Frequency of overall TAND difficulties at baseline



Psychiatric (%)	Intellectual (%)	Behavioural (%)	Neuropsychological (%) ^a	Academic/scholastic (%) ^a
<ul style="list-style-type: none"> • ASD (21.6) • ADHD (19.2) • Anxiety disorder (9.8) • Depressive disorder (6.0) • Others (8.6) 	<ul style="list-style-type: none"> • Normal IQ (44.2) • Mild ID (28.1) • Moderate ID (15.3) • Severe ID (9.3) • Profound ID (3.1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Overactivity (45.5) • Sleep difficulties (44.1) • Impulsivity (42.8) • Anxiety (33.0) • Mood swings (29.6) • Severe aggression (24.2) • Depressed mood (18.6) • Self-harm (15.5) • Obsessions (13.9) • Psychosis (5.5) • Hallucinations (3.6) 	<p>(56.3)*</p> <p>Sustained attention, dual-tasking, attentional switching, memory recall, spatial working memory, cognitive ability, flexibility, etc.</p>	<p>(59.5)</p> <p>Reading, writing, spelling, mat</p>

* Patients with performance <5th percentile

The average (median) age at diagnosis of renal angiomyolipoma in patients with a **TSC2** mutation was **13.2 years**, significantly lower than in those with a **TSC1** mutation (**23.5 years**).

TSC2

13.2yrs

TSC1

23.5yrs



- Genetic testing was performed in 81.8% of patients, but counselling was lacking in 23.1%.

- Surgery and mammalian target of rapamycin (mTOR drugs) were the two most common treatments. For most people, the first-line treatment of choice has changed from surgery (embolisation) to mTOR drugs in more recent years.

2021 : Publication d'une synthèse des résultats de TOSCA pour les patients et les familles



TOSCA

What patients and families need to know

Qui TOSCA peut aider, et comment ?

- Les patients à connaître les manifestations de la maladie et leur évolution, et ainsi montrer qu'ils ne sont pas seuls face à ces symptômes.
- Les professionnels de soin et de santé à connaître la maladie et les problèmes que rencontrent les patients et leur familles.
- À avoir une vue d'ensemble des thérapies utilisées et de leur efficacité.

' Une vision pour le Futur '

LES AVANCÉES MAJEURES :

- Diagnostique prénatal (rhabdomyomes cardiaques)
- Prédiction de risque de l'épilepsie (modèles + EEG)
- Traitement préventif de l'épilepsie (réduction du risque de retard intellectuel et de résistance aux traitements)
- Traitement des tumeurs et épilepsie avec inhibiteurs de mTOR
- Traitement de l'épilepsie avec le CBD

CE QU'IL RESTE A FAIRE :

Autisme reste un domaine où les progrès sont à faire, mais les études sont de plus en plus nombreuses

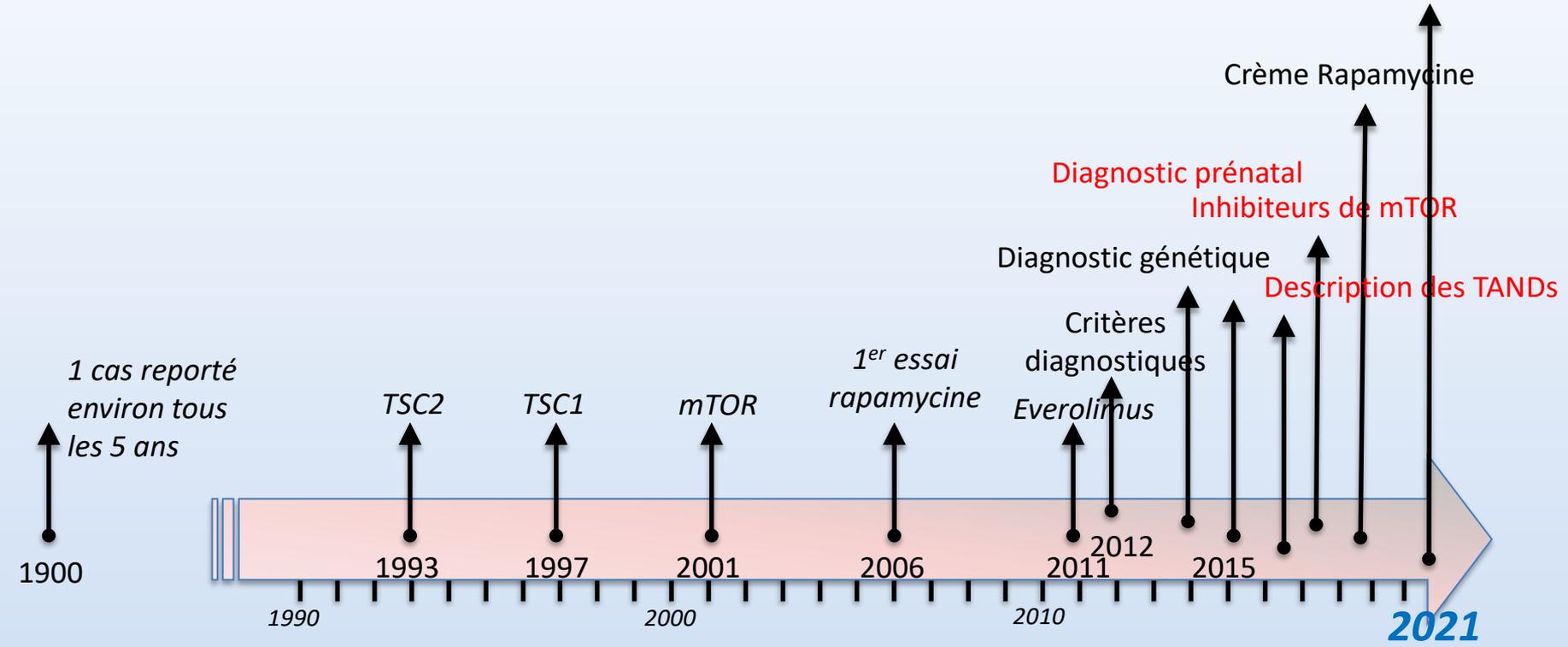
- pas amélioré par un traitement préventif de l'épilepsie (EPISTOP) ni par les inhibiteurs de mTOR.
- **Sommeil** : Les enfants STB ont des durées de sommeil nocturne plus courtes; ce qui serait associé au développement des troubles autistiques

Tous les autres TANDs à étudier et trouver des interventions efficaces



' Une vision pour le Futur '

CBD
Vigabatrine préventif
Sirolimus prénatal
TANDs intervention



- Etude de cas sur l'impact de la prise en charge sur 2 générations: un oncle (58 ans, diagnostiqué à 10 ans) et sa nièce (3 ans)