

Sclérose tubéreuse de Bourneville

G. Georgescu, S. de la Vaissière, P. Castelnau, J.-M. Halimi, A. Toutain

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie génétique multisystémique, de transmission autosomique dominante, caractérisée par le développement de tumeurs bénignes, les hamartomes, dans plusieurs organes : peau (angiofibromes, fibromes unguéaux), système nerveux central (astrocytomes à cellules géantes, nodules sous-épendymaires, tubers corticaux), reins (angioomyolipomes, kystes rénaux), cœur (rhabdomyomes), poumons (lymphangioliomyomes), yeux. Elle est due à des mutations de deux gènes, Tuberous sclerosis 1 ou Tuberous sclerosis 2 (TSC1 ou TSC2). Ces gènes sont des suppresseurs de tumeurs et codent deux protéines, l'hamartine (TSC1) et la tubérine (TSC2) qui interagissent et forment le complexe hamartine-tubérine. Ce complexe a un rôle essentiel dans l'inhibition de la voie de signalisation mammalian target of rapamycin (mTOR). La protéine mTOR est une kinase qui joue un rôle central dans la régulation du processus de prolifération et croissance cellulaire. C'est la désinhibition de cette voie de signalisation qui est à l'origine de la formation de tumeurs dans la STB. Il y a une grande variabilité en nombre, taille et localisation des lésions à l'origine des manifestations cliniques très diverses d'un individu à l'autre. La triade classique, adénomes sébacés, épilepsie, déficit intellectuel, n'est présente que dans moins d'un tiers des cas. Des critères cliniques, radiologiques et génétiques permettent un diagnostic précis. Une meilleure compréhension des anomalies moléculaires, en particulier du rôle de la voie mTOR a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques pour un certain nombre de manifestations cliniques comme les astrocytomes à cellules géantes ou les angioomyolipomes.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Sclérose tubéreuse de Bourneville ; Génodermatose ; Hamartome ; Angiofibromes ; Astrocytomes à cellules géantes ; mTOR

Plan

| | |
|--|---|
| ■ Introduction | 1 |
| ■ Historique | 2 |
| ■ Épidémiologie | 2 |
| ■ Génétique | 2 |
| Fonctions de TSC1 et TSC2 et voie mTOR | 2 |
| Type de mutations | 2 |
| Corrélations génotype-phénotype | 3 |
| Perte d'hétérozygotie dans les lésions de la sclérose tubéreuse de Bourneville | 3 |
| Pénétrance et expressivité | 3 |
| ■ Manifestations cliniques et traitement | 3 |
| Manifestations cutanées et orales | 3 |
| Manifestations neurologiques | 5 |
| Manifestations cardiaques | 6 |
| Manifestations rénales | 7 |
| Manifestations pulmonaires | 7 |
| Manifestations ophtalmologiques | 7 |
| Autres manifestations | 7 |
| ■ Critères diagnostiques | 8 |
| ■ Prise en charge | 8 |

| | | |
|-----------------------------|---|----|
| ■ Suivi génétique | 8 | 45 |
| Conseil génétique | 8 | 46 |
| Diagnostic présymptomatique | 8 | 47 |
| Diagnostic prénatal | 8 | 48 |
| Diagnostic préimplantatoire | 9 | 49 |
| ■ Conclusion | 9 | 50 |
| | | 51 |

■ Introduction

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une affection génétique d'expression clinique variable caractérisée par la formation de tumeurs bénignes, les hamartomes. Ceux-ci se développent dans de nombreux organes, principalement la peau, le système nerveux central, les reins, les yeux, le cœur, les poumons [1-3]. La STB est de transmission autosomique dominante et liée à des mutations de deux gènes, *tuberous sclerosis 1* ou 2 (*TSC1* ou *TSC2*) [4,5]. La pénétrance de la maladie est de 100 % mais les manifestations cliniques et leur gravité sont très variables d'un individu à l'autre, même chez des apparentés proches [3,6,7]. Elles dépendent de l'âge du patient : les atteintes cardiaques, cutanées, cérébrales peuvent être présentes chez le nourrisson ou le petit

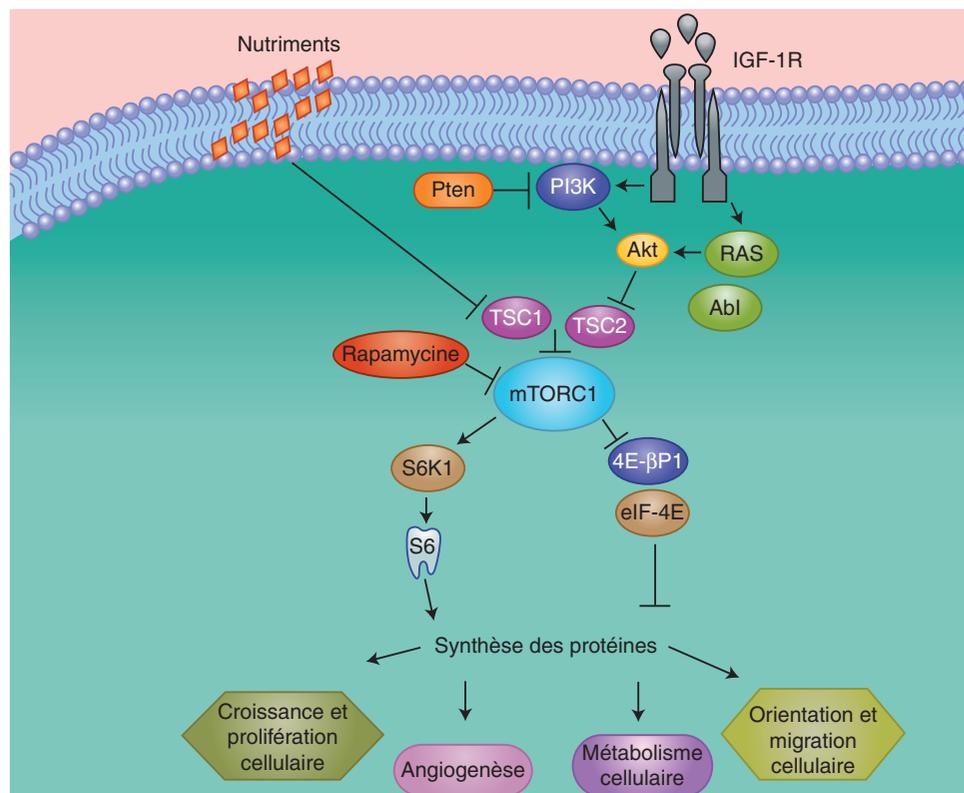


Figure 1. Voie de signalisation mTOR et rôle de TSC1 et TSC2. 4E-βP1 : 4E-binding protein 1 ; Abl : Abelson kinase ; Akt : protéine kinase B ; eIF-4E : eukaryotic initiation factor 4E ; IGF-1R : insulin-like growth factor-1 receptor ; PI3K : phosphoinositide 3-kinase ; Pten : phosphatase and tensin homolog ; RAS : rat sarcoma ; S6K1 : 40 S ribosomal S6 kinase ; TSC1 : tuberous sclerosis complex 1 ; TSC2 : tuberous sclerosis complex 2 ; mTORC1 : mammalian target of rapamycin complex 1.

EMC

enfant, les manifestations rénales ou pulmonaires se développent plus tardivement^[8]. Le diagnostic est basé sur des critères cliniques, radiologiques, histologiques et génétiques, critères revus en 1998^[1] et réactualisés en 2012^[9]. Les trois critères classiques : adénomes sébacés, épilepsie, déficit intellectuel, ne sont présents que dans 29 % des cas^[10]. Le traitement est complexe et fait appel à des équipes multidisciplinaires. La découverte du rôle de la voie mTOR (*mammalian target of rapamycin*) dans la physiopathologie a permis, récemment, l'utilisation des inhibiteurs de cette voie dans la prise en charge de certaines de ses manifestations cliniques^[11,12].

■ Historique^[13,14]

En 1862, von Recklighausen rapporte le cas d'un nouveau-né décédé « après quelques respirations » qui avait plusieurs tumeurs cardiaques qu'il a appelé « myomes » et de nombreuses « scléroses » cérébrales. C'est Bourneville, neurologue français, qui, en 1880, a rapporté le premier cas détaillé et a créé le terme de « sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales », pour se référer aux « tubers scléreux » cérébraux présents chez une jeune patiente décédée et ayant présenté des convulsions, un retard mental, des tumeurs rénales et « une éruption vésiculopapuleuse » du visage. En 1908, Vogt décrit la triade classique : adénomes sébacés, retard mental, épilepsie et, en 1913, Berg démontre la transmission héréditaire de la maladie.

■ Épidémiologie^[9,15-17]

La maladie touche tous les groupes ethniques et les deux sexes d'une façon égale. Actuellement, l'incidence est estimée à 1 pour 6000 naissances et la prévalence entre 1 pour 12000 et 1 pour 14000 dans la population âgée de moins de 10 ans.

■ Génétique

La STB est une maladie génétique de transmission autosomique dominante. Elle s'exprime dans les deux sexes, en cas de mutation

hétérozygote d'un des gènes en cause, *TSC1* localisé sur le chromosome 9 (en 9q34.13)^[5] ou *TSC2* localisé sur le chromosome 16 (en 16p13.3)^[4]. Le gène *TSC1* est impliqué dans environ 30 % des cas et *TSC2* dans 70 % des cas.

Fonctions de TSC1 et TSC2 et voie mTOR

Ces gènes sont des gènes suppresseurs de tumeurs qui codent respectivement l'hamartine, protéine de 200 kDa, pour *TSC1*, et la tubérine, protéine de 130 kDa, pour *TSC2*. Ces deux protéines s'associent pour former un complexe dimérique actif qui est un inhibiteur de la kinase mTOR intervenant dans la cascade cellulaire PI3 K (phosphoinositide 3-kinase) qui contrôle la croissance cellulaire (Fig. 1). L'anomalie ou l'absence d'une des deux protéines fait que le complexe ne se forme pas ou est inactif, entraînant ainsi une activation constitutionnelle et permanente de cette voie de signalisation^[18].

Type de mutations

Les mutations observées au sein des gènes *TSC1* et *TSC2* sont des mutations inactivatrices. Elles sont très variées, réparties tout le long des gènes et de tout type : petites délétions ou insertions, faux sens, non-sens et mutations des sites d'épissage. Les grandes délétions sont très rares. Plus de 450 mutations différentes ont été décrites à ce jour. Il n'y a quasiment pas de mutations récurrentes et on peut dire que chaque famille a sa propre mutation (mutation privée)^[19].

Le séquençage classique des gènes (par la méthode de Sanger) ne détecte que les mutations ponctuelles des régions codantes (exons) et des jonctions intron-exon au niveau des sites d'épissage. Les autres types de mutations introniques et les grands réarrangements (grandes délétions ou duplications mono- ou multiexoniques) ne sont pas détectés en routine dans la plupart des laboratoires qui font l'étude de ces gènes. En outre *TSC1* et *TSC2* sont des gènes de grande taille. Ainsi, même en combinant le séquençage et la recherche de grands réarrangements, une mutation n'est identifiée actuellement que dans 85 % des

cas de STB avérée^[3]. L'avènement des techniques de séquençage à haut débit devrait améliorer prochainement le diagnostic moléculaire.

Corrélations génotype–phénotype

Bien qu'il ne soit pas possible de distinguer cliniquement les patients qui ont une mutation de *TSC1* de ceux qui ont une mutation de *TSC2*, plusieurs études suggèrent que les mutations de *TSC2* entraînent un phénotype plus sévère que celles de *TSC1*^[6]. Les mutations de *TSC2* semblent conférer un risque accru de cancer rénal, de déficience intellectuelle, d'autisme, de spasmes infantiles et de lymphangioliomyomatose (LAM). En revanche, le type de mutation et sa localisation dans le gène ne permettent aucune prédiction clinique.

Alors que l'existence de kystes rénaux dans la STB est fréquente, de très rares patients développent une authentique polykystose rénale, qui est en général sévère et précoce, et qui est liée à un syndrome de gènes contigus par délétion simultanée du gène *TSC2* et du gène de la polykystose rénale autosomique dominante, *PKD1*, qui est localisé à proximité sur le chromosome 16^[20].

Perte d'hétérozygotie dans les lésions de la sclérose tubéreuse de Bourneville

Les lésions hamartomateuses dans la STB sont liées à la survenue localisée dans un tissu donné, donc au niveau somatique, d'un deuxième événement mutationnel (*second hit* selon le modèle de Knudson) qui aboutit à une perte d'hétérozygotie ou *loss of heterozygosity* (LOH) pour le gène impliqué^[21].

Pénétrance et expressivité

Il est maintenant reconnu que la pénétrance dans la STB est de 100 % mais l'expressivité est extrêmement variable aussi bien entre les familles qu'entre individus d'une même famille, du fait du caractère aléatoire de la survenue du deuxième événement mutationnel ou par l'action d'autres facteurs génétiques ou environnementaux qui restent pour le moment largement méconnus^[7].

■ Manifestations cliniques et traitement

Manifestations cutanées et orales

Presque 100 % des patients ont des lésions cutanées et orales^[9]. Elles sont faciles à détecter à l'examen clinique et évoluent avec l'âge^[22].

Manifestations cutanées

Macules hypopigmentées

Ce sont les manifestations cutanées les plus fréquentes, présentes chez 90 à 98 % des patients^[23,24]. Elles sont présentes à la naissance ou apparaissent dans les premières années de vie, souvent avant l'âge de 5 ans^[25,26]. Classiquement de forme ovale, en « feuille de sorbier », elles peuvent être polygonales ou rondes et mesurent de un à plusieurs centimètres (Fig. 2). Elles sont mieux visibles à la lumière ultraviolette (lampe de Wood). Leur distribution est aléatoire, avec une prédominance sur le tronc et les fesses. La localisation sur le cuir chevelu s'accompagne d'une poliose. Leur nombre est variable, de trois jusqu'à 40^[10]. Il y a un pic de fréquence à l'adolescence (plus de 80 % des patients), puis leur nombre diminue avec l'âge^[25,27]. Elles constituent un critère majeur pour le diagnostic de STB lorsque leur nombre est supérieur à trois avec une taille supérieure à 5 mm^[1,9]. Le diagnostic différentiel doit être fait avec le nævus (hamartome) anémique (macule achromique congénitale, bien limitée qui ne rougit pas au frottement), le nævus (hamartome) achromique (macules achromiques congénitales avec des contours irréguliers,



Figure 2. Macule hypopigmentée en « feuille de sorbier ».



Figure 3. Macules hypopigmentées en « confettis ».

de disposition souvent ségmentaire), le vitiligo, les eczématides ou l'hypopigmentation postinflammatoire. Des lésions hypopigmentées de très petite taille (1–3 mm) en « confettis » peuvent aussi être présentes (Fig. 3). Elles sont souvent nombreuses, distribuées d'une façon symétrique, en particulier aux extrémités. Leur présence est notée surtout chez l'adulte, à partir de 20 ans. La fréquence globale est de 58 %^[10].

Angiofibromes et plaque fibreuse du front

Les angiofibromes faciaux sont présents dans environ 75 % des STB. Ils apparaissent entre 3 et 5 ans^[10,25,26,28]. Il s'agit de lésions nodulaires de couleur rose ou rouge de disposition médiofaciale, symétrique, touchant les sillons nasogéniens, les joues et parfois le front ou les paupières. Ils mesurent de un à plusieurs millimètres. Leur nombre est variable, de quelques lésions discrètes, peu visibles, à plusieurs dizaines, de grande taille, à l'origine d'une gêne esthétique majeure (Fig. 4, 5). Il y a une augmentation en taille et en nombre avec l'âge, surtout à la puberté ou pendant la grossesse. Rarement, ils peuvent avoir une disposition unilatérale^[29]. Des angiofibromes isolés, sporadiques, peuvent être observés dans la population générale. Ils sont donc considérés comme un critère majeur pour la STB lorsque leur nombre est supérieur à trois^[9]. Des formes multiples ont été décrites dans le syndrome de Birt-Hogg-Dubé ou dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 1^[30,31]. Dans ces cas, leur survenue est plus tardive, à l'âge adulte. Histologiquement, ils sont caractérisés par une prolifération vasculaire et fibromateuse.



Figure 4. Angiofibromes faciaux, forme sévère.



Figure 6. Fibromes unguéaux.



Figure 5. Angiofibromes faciaux, forme légère.



Figure 7. Plaque en « peau de chagrin ».

La plaque fibreuse du front ou plaque fibreuse céphalique^[9] est une forme particulière d'angiofibrome facial. On la note chez 25 % des patients et elle peut être présente à la naissance. Elle est brun jaunâtre, en relief, de taille et forme variables^[10,24]. Elle est habituellement unilatérale sur le front mais peut survenir sur d'autres parties du visage ou du cuir chevelu^[9]. Histologiquement, elle est similaire aux angiofibromes.

Fibromes unguéaux

Appelés aussi tumeurs de Koenen, les fibromes unguéaux sont de petites lésions nodulaires oblongues, fermes, de couleur rouge rosé situées autour ou sous les ongles des doigts et des orteils. Ils se développent au repli proximal ou au sillon latéral et poussent

parallèlement à l'ongle (Fig. 6). Leur apparition est tardive, à l'adolescence ou à l'âge adulte (environ 80 % des adultes avec une STB). Ils sont souvent multiples et font partie des critères majeurs de diagnostic^[9,10,25]. Les fibromes unguéaux, post-traumatiques, décrits dans la population générale sont habituellement solitaires.

Plaque en « peau de chagrin »

Il s'agit de plaques uniques ou multiples, en relief, du dos, en particulier de la région lombosacrée. Leur surface est granitée, en « peau d'orange », et leur couleur rouge jaunâtre ou rosé (Fig. 7). Cet aspect est spécifique de la STB. Elles sont observées chez



Figure 8. Fibromes gingivaux.

environ 50 % des cas et apparaissent, en général, dans les dix premières années de vie. Histologiquement, elles correspondent à un hamartome conjonctif [9, 10, 25, 26].

D'autres lésions cutanées, non spécifiques, ont été décrites, comme les taches café-au-lait ou les molluscums pendulum. En raison de leur forte prévalence dans la population générale et de leur fréquence incertaine dans la STB, ces deux manifestations cutanées ont été exclues des critères de diagnostic clinique.

Manifestations orales

Fibromes gingivaux (oraux)

Ce sont de petits nodules fibreux, rouges ou rosés, le plus souvent visibles sur la gencive, en particulier de la mâchoire supérieure, mais aussi sur la muqueuse buccale et la face dorsale de la langue. Ils sont présents chez 20 à 50 % des porteurs d'une STB, avec une plus grande fréquence chez les adultes [9, 32, 33] (Fig. 8).

« Pits » dentaires

Ces dépressions ponctiformes de l'émail dentaire touchent les dents de lait ou définitives. La prévalence est de 48 à 100 %. Cette prévalence élevée fait de l'examen de la cavité buccale un outil important dans le diagnostic de la maladie, surtout si l'examen est paucisymptomatique [1, 10, 34].

Les angiofibromes, lorsqu'ils sont nombreux et de grande taille, peuvent se compliquer d'hémorragies lors des traumatismes, de surinfections ou d'une gêne esthétique majeure, d'où une demande importante de prise en charge. Plusieurs traitements ont été proposés : électrocoagulation, cryochirurgie [35], dermabrasion, exérèse chirurgicale [36], suivis souvent de cicatrices atrophiques et dyschromiques. L'approche thérapeutique actuelle fait surtout appel aux différents types de lasers : dioxyde de carbone (CO₂), argon, colorant pulsé, erbium : *yttrium aluminium garnet* (YAG), *neodymium-doped yttrium aluminium garnet* (Nd:YAG). Ils peuvent être utilisés indépendamment mais l'association de plusieurs types donne des meilleurs résultats et réduit le risque de complications (cicatrices, hypopigmentation) [37, 38]. Ils sont efficaces mais sont souvent suivis de récurrences [39]. Récemment, une amélioration des angiofibromes faciaux a été notée chez les patients traités par des inhibiteurs de la voie mTOR (sirolimus, évérolimus) pour des astrocytomes à cellules géantes (SEGA) et des angiomyolipomes (AML) rénaux [40, 41]. Des études ont montré l'efficacité de ces molécules en traitement topique, avec une amélioration après trois à six mois de traitement et une bonne tolérance [42, 43]. La concentration optimale, la fréquence d'administration et les effets à long terme ne sont pas bien déterminés. Les fibromes unguéaux ou gingivaux gênants peuvent bénéficier d'une exérèse chirurgicale ou par laser CO₂ [10, 44].

Manifestations neurologiques

Présentes chez plus de 90 % des patients, les anomalies neurologiques sont, avec les anomalies cutanées, une des manifestations les plus fréquentes [23]. Sont distinguées les anomalies tissulaires du système nerveux, hamartomes et anomalies de substance blanche et les troubles neurocognitifs tels que l'épilepsie, le déficit intellectuel et les troubles de type autistique.

Hamartomes cérébraux

Tubers corticaux (Fig. 9)

Ils sont caractérisés par la prolifération anarchique de cellules gliales et neuronales. Cette prolifération entraîne la disparition des six couches histologiques caractérisant la migration des neuroblastes lors de la différenciation corticale et se traduit sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) par une dédifférenciation substance blanche-substance grise principalement visible dans les sillons corticaux [45]. Les tubers sont multiples et de taille variable. Ils sont présents chez 90 % des patients et peuvent être détectés par l'IRM fœtale dès 26 semaines de gestation [46].

Outre l'activation de la voie mTOR, il est décrit au sein de tubers la présence de récepteurs ionotropiques au glutamate, identiques à ceux observés dans les neurones immatures. Ces récepteurs expliqueraient l'hyperexcitabilité des tubers par l'augmentation de la fonction glutamatergique [47].

Nodules sous-épendymaires

Généralement présents dans la paroi épendymaire des ventricules latéraux, ils peuvent faire saillie dans la cavité ventriculaire. Ils se développent pendant la vie fœtale et sont présents, comme les tubers, chez la plupart des patients. Ils sont habituellement asymptomatiques mais lorsqu'ils mesurent plus de 5 mm de diamètre et sont situés à proximité du foramen de Monro, ils ont une forte probabilité d'évoluer vers une tumeur sous-épendymaire à cellules géantes [48].

Astrocytomes à cellules géantes

Il s'agit de tumeurs à croissance lente apparaissant majoritairement dans les deux premières décennies. Elles sont présentes chez 10 à 20 % des patients et peuvent continuer à se développer après la deuxième décennie [49]. Leur impact clinique dépend de leur localisation : leur croissance peut entraîner une hydrocéphalie par blocage de la circulation du liquide cérébrospinal au niveau du foramen de Monro.

La prise en charge de ces tumeurs a longtemps été exclusivement chirurgicale du fait de l'absence de réponse aux chimiothérapies. Pour les tumeurs de faible diamètre et peu infiltrantes, la résection complète peut permettre une guérison avec une faible morbidité. À l'inverse, pour les tumeurs de diagnostic tardif et invasives, la morbidité postchirurgicale peut être importante [50].

Récemment, plusieurs études prospectives ont montré le bénéfice des traitements inhibiteurs de la voie mTOR avec des effets secondaires acceptables et une plus faible morbidité post-thérapeutique. La réduction du volume des SEGA a été démontrée et les recommandations actuelles préconisent l'utilisation de ces thérapeutiques en première intention en cas de tumeurs inopérables [12, 41, 51]. Ces thérapeutiques sont d'autant plus intéressantes qu'elles semblent avoir un effet positif, aussi, sur les troubles neurologiques dont l'épilepsie [23].

Anomalies de la substance blanche

Plus récemment décrites, elles sont souvent adjacentes aux tubers et correspondent à un défaut de myélinisation de la substance blanche sous-corticale. Bien mise en évidence en IRM sur les séquences de diffusion, leur fréquence est corrélée positivement avec l'existence de troubles cognitifs [52].

Troubles neurocognitifs

Épilepsie

L'épilepsie survient dans 70 à 90 % des cas et le plus souvent de façon très précoce. Les crises peuvent même apparaître dès les premiers jours de vie.

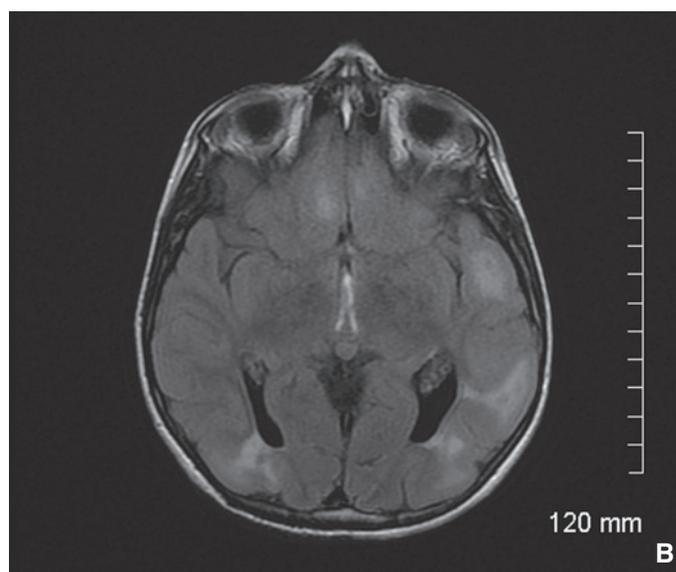
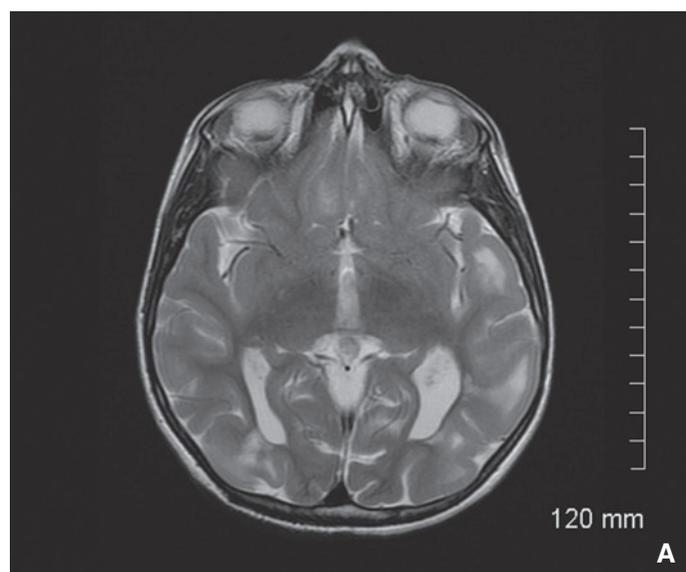


Figure 9. Tubers corticaux : imagerie par résonance magnétique en coupe axiale, séquence T2 (A), et en coupe axiale, séquence FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) (B).

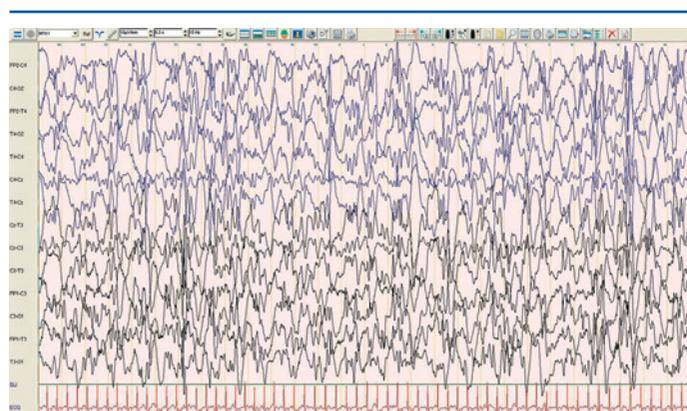


Figure 10. Électroencéphalogramme montrant une hypsarythmie typique du syndrome de West dans la sclérose tubéreuse de Bourneville.

La forme d'épilepsie la plus fréquente est le syndrome de West, défini par la triade « spasmes épileptiques, hypsarythmie et régression neurologique ». Il s'observe chez près de 50 % des patients atteints de STB. Inversement, la STB représenterait environ 10 % des causes des syndromes de West. Les spasmes sont le plus souvent typiques et symétriques. Ils sont très souvent associés à des crises partielles. L'électroencéphalogramme (EEG) ne montre pas d'hypsarythmie typique mais des signes irritatifs en foyers uniques ou multiples ou un aspect d'hypsarythmie atypique [53] (Fig. 10).

Les crises partielles motrices ou complexes sont le deuxième type de crise le plus fréquemment observé. Chez le grand enfant, des crises très diverses peuvent coexister : crises toniques, atoniques, absences atypiques, etc.

Sur le plan thérapeutique, le vigabatrin est utilisé en première intention pour le traitement du syndrome de West, avec une efficacité supérieure à celle observée dans les autres causes de syndrome de West. Il peut également être efficace en cas d'épilepsie partielle simple [54, 55].

Sur le plan physiopathologique, de récentes études ont mis en cause le caractère épileptogène des régions périphériques aux tubers et l'implication de la voie mTOR dans cette épileptogénicité [56, 57]. Cliniquement, l'effet bénéfique des inhibiteurs de la voie mTOR a été observé chez les patients traités pour d'autres indications [58]. Ces molécules apportent donc un nouvel espoir pour le traitement de l'épilepsie souvent pharmacorésistante dans la STB.

Troubles des fonctions cognitives

Le déficit intellectuel est présent chez 50 à 60 % des patients avec une distribution bimodale du quotient intellectuel (QI) : les patients atteints de STB ont soit un QI normal, supérieur à 80, soit un déficit intellectuel sévère avec un QI inférieur à 40 [59]. Les enfants ayant un syndrome de West sont plus à risque de déficience intellectuelle mais celle-ci n'est pas constante dans cette population. L'élément déterminant du pronostic intellectuel est l'âge de début précoce des crises. Plus de 90 % des sujets ayant eu leur première crise avant 2 ans ont un retentissement sur leurs fonctions cognitives. D'autre part, la précocité de la prise en charge thérapeutique semble être un critère pronostique important, avec une déficience intellectuelle moins fréquente chez les enfants traités précocement [60].

Des difficultés d'apprentissage sont également présentes, même chez les sujets ayant une intelligence normale. Il s'agit le plus souvent de troubles de la mémoire, de troubles visuospatiaux et de troubles praxiques.

Troubles du spectre autistique

Les troubles du spectre autistique concernent 17 à 61 % des patients [2]. Ils semblent plus fréquents après les spasmes infantiles liés à la STB, et plus particulièrement chez les garçons. La présence de tubers corticaux dans les régions temporales ou de SEGAs sont des facteurs prédictifs de troubles du spectre autistique associés ou non à une déficience intellectuelle [61, 62].

Manifestations cardiaques

Les rhabdomyomes intracardiaques sont souvent la première et la plus précoce des manifestations cliniques de la STB. Ils sont détectables in utero, à l'échographie, dès 22 semaines d'aménorrhée (SA). Il s'agit de tumeurs bénignes intramurales ou intracavitaires localisées le plus souvent aux ventricules [22, 63, 64]. Environ 50 % des patients ont des rhabdomyomes mais la découverte prénatale d'une telle tumeur est associée à un risque de 75 à 80 % de STB, risque qui augmente si les lésions sont multiples [9, 65, 66]. La majorité des patients restent asymptomatiques et les lésions régressent le plus souvent spontanément avec l'âge. La régression peut être totale (18 %) ou partielle (50 %). Une augmentation de la taille ou une apparition de novo ont été notées chez 4 % des patients [64, 67]. Dans des rares cas, ils peuvent se compliquer de troubles du rythme cardiaque : arythmies auriculaires, ventriculaires ou syndrome de Wolff-Parkinson-White, nécessitant la mise en place de traitements antiarythmiques [68, 69]. Lorsqu'ils sont volumineux, les rhabdomyomes peuvent être responsables d'obstruction à l'éjection ou au remplissage ventriculaire à l'origine d'une anasarque de pronostic sévère [70].

Manifestations rénales

L'atteinte rénale est présente chez 48 à 80 % des patients. C'est la première cause de mortalité après 30 ans et la deuxième cause de morbidité après l'atteinte neurologique, tous âges confondus [71-73]. Il y a trois principales manifestations : les AML, les kystes rénaux, le cancer rénal.

Angiomyolipomes

Lésions rénales les plus fréquentes, ils sont présents chez 70 à 90 % des patients adultes. Il faut différencier les AML sporadiques de petite taille, touchant surtout la femme de plus de 40 ans, des AML liés à la STB. Dans ce cas, ils apparaissent à l'adolescence (moyenne d'âge 11 ans), sont habituellement bilatéraux, multiples, de grande taille. Leur incidence augmente avec l'âge et leur croissance est parfois rapide (plus de 4 cm par an) [73-76]. Des cas chez le petit enfant ont été décrits, mais sont peu fréquents (8 à 16 % avant l'âge de 2 ans) [24, 71]. L'atteinte est plus fréquente et plus sévère chez la femme que chez l'homme [75]. Histologiquement, il s'agit d'hamartomes composés de cellules musculaires lisses, de tissus adipeux et de vaisseaux sanguins anormaux. Ils sont souvent asymptomatiques et de découverte fortuite, lors d'une échographie abdominale. Ils se manifestent cliniquement lorsqu'ils sont volumineux (4 cm ou plus) par une hématurie, des douleurs abdominales, des lombalgies, une masse cliniquement palpable [76]. La complication la plus importante est la rupture spontanée à l'origine d'un hématome périrénal ou d'une hémorragie rétro-péritonéale massive, à l'issue parfois fatale. Le traitement de première intention est l'embolisation, la chirurgie étant réservée aux cas où celle-ci n'est pas techniquement possible [73]. Dans la STB, le risque hémorragique est d'environ 6 % et augmente avec la taille des lésions. Des AML volumineux ou en nombre élevé peuvent être la cause d'une insuffisance rénale par destruction du parenchyme rénal [73, 75]. Le diagnostic se fait à l'échographie abdominale mais l'examen tomodensitométrique (TDM) ou l'IRM sont les examens de choix [73, 77].

Un traitement préventif peut être proposé pour les tumeurs supérieures à 3 ou 4 cm : embolisation, exérèse chirurgicale ou, plus récemment, les inhibiteurs de la voie mTOR [11, 73, 77]. Pour certains, le traitement de première intention reste l'embolisation qui réduit la taille des tumeurs. Il y a peu de complications comme le « syndrome postembolisation » avec douleurs et fièvre, contrôlable par des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou corticothérapie courte. Le risque d'hémorragie spontanée après embolisation est faible (0-5,3 %). L'acte doit être répété dans 6 à 50 % des cas [73]. L'exérèse chirurgicale des AML comporte moins de récurrences mais elle est plus difficile dans la STB du fait du nombre élevé de lésions. Le traitement conservateur épargnant le plus possible le tissu rénal doit être privilégié. Lors des études cliniques, les inhibiteurs de la voie mTOR ont montré leur efficacité dans la réduction d'environ 50 % du volume des AML. Toutefois, leur effet est suspensif (sirolimus) et il n'a pas encore été prouvé que la diminution de taille réduise le risque hémorragique [11, 12, 41, 73]. Les complications les plus fréquentes des inhibiteurs de la voie mTOR sont : stomatite, acné, diarrhée, pneumopathies, dyslipidémies, aménorrhée. Certains les recommandent en première ligne de traitement pour les AML asymptomatiques supérieurs à 3 cm [77] mais d'autres ne les conseillent qu'en deuxième intention [73].

Kystes rénaux

Ils touchent 14 à 45 % des adultes et 10 à 20 % des enfants avec une STB. Ils sont de petite taille, simples, uniques ou multiples mais peu nombreux (moins de 5) et asymptomatiques [73-75]. Dans une minorité des cas (2 %), la STB s'associe à une polykystose rénale vraie dès l'enfance, responsable d'une insuffisance rénale chronique terminale à l'âge adulte, par délétion conjointe du gène *PKD1* (cf. supra) [20, 71, 73].

Cancer du rein [71, 73-75, 78, 79]

Le taux de cancer rénal dans la STB est de 0,5 à 4,2 %, mais cette association est discutée. Des cas pédiatriques ont été décrits,

ainsi que des tumeurs multiples. Les critères de suspicion d'un cancer sont : une masse rénale à croissance rapide sans contingent graisseux avec des calcifications ou une nécrose centrale. Dans ce cas, une biopsie doit être faite.

Manifestations pulmonaires

L'atteinte pulmonaire, cliniquement évidente, est rare, avec une prévalence d'environ 1 à 6 % [10, 24].

La LAM est la principale manifestation et touche surtout les femmes (30 à 40 % des femmes avec une STB). La fréquence augmente avec l'âge et concerne jusqu'à 80 % des patientes à l'âge de 40 ans [80]. Elle est peu rencontrée chez l'homme ou l'enfant [23, 76]. La LAM peut être isolée (LAM sporadique) ou associée à la STB. Le tableau clinique et l'aspect histologique sont identiques dans les deux formes. Il s'agit d'une maladie interstitielle progressive due à une prolifération de cellules musculaires lisses atypiques, infiltrant et détruisant le tissu pulmonaire avec formation de lésions kystiques multiples. L'aspect tomodensitométrique est typique [81]. Les cas associés à la STB sont le plus souvent liés à des mutations du gène *TSC2* [23]. Les symptômes sont : une dyspnée d'effort, une toux, un pneumothorax ou un chylothorax. Le pneumothorax est le symptôme initial dans 50 % des cas et récidive dans 30 % des cas [81]. La survenue, surtout chez la femme, et des poussées évolutives pendant la grossesse suggèrent une possible hormonodépendance de la maladie. Il y a une forte association entre les angiomyolipomes rénaux et la LAM. Les AML sont présents chez 32 % des patients avec une LAM sporadique et chez 93 % des porteurs d'une LAM associée à la STB.

Le traitement de la LAM repose, actuellement, sur les anti-estrogènes, dont l'effet est très incertain [3, 81]. L'évolution de l'atteinte pulmonaire est de pronostic sévère, avec une installation progressive d'une insuffisance respiratoire terminale nécessitant une transplantation. Des résultats prometteurs avec ralentissement ou amélioration des signes cliniques ont été notés lors des essais cliniques avec les inhibiteurs de la voie mTOR [11, 41, 82].

L'atteinte pulmonaire de la STB peut se présenter aussi sous la forme d'une hyperplasie nodulaire pneumocytaire multifocale, chez l'homme et la femme, avec des nodules de 1 à 5 mm en TDM et des images en « verre dépoli » [23, 81].

Manifestations ophtalmologiques [23, 76, 83]

Les hamartomes rétinien sont associés à la STB dans 40 à 50 % des cas. Ils sont présents à tous les âges, même chez les nouveau-nés. Il existe plusieurs types :

- le plus fréquent : discret, plan, lisse, de couleur saumonée, translucide, circulaire ou ovale, situé près du pôle postérieur ;
- le plus facile à reconnaître : saillant, opaque, blanc, multinodulaire, d'aspect « muriforme », calcifié ;
- le type intermédiaire, plus rare, avec des caractéristiques des deux précédents.

Ces lésions sont habituellement asymptomatiques, de diagnostic fortuit lors de l'examen ophtalmologique systématique. Elles sont peu évolutives. Des macules achromiques rétinien sont présentes dans 39 % des cas, similaires aux taches hypochromiques cutanées.

Autres manifestations

Digestives

Les atteintes digestives sont rares. Les angiomyolipomes hépatiques sont présents chez 10 à 25 % des patients [84]. Ils sont souvent asymptomatiques, plus fréquents chez l'adulte (23-45 %) et chez la femme [85]. Des hamartomes rectaux surviennent chez deux tiers des porteurs d'une STB. Ils sont en général multiples et asymptomatiques [76].

Endocriniennes

Peu de désordres endocriniens ont été rapportés dans la STB. Des angiomyolipomes surrénaliens peuvent être présents chez un

Tableau 1.

Critères diagnostiques de la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) [9].

| | |
|--|--|
| Test génétique | Une mutation pathogène d'un des gènes <i>TSC1</i> ou <i>TSC2</i> suffit pour le diagnostic définitif. Un résultat négatif n'exclut pas le diagnostic de STB car 10 à 15 % des patients n'ont pas de mutation identifiée |
| Critères cliniques majeurs | Macules hypopigmentées (≥ 3 , diamètre > 5 mm) Angiofibromes (≥ 3) ou plaque frontale Fibromes unguéaux (≥ 3) Plaque en « peau de chagrin » Multiples hamartomes rétiens Dysplasies corticales (tubers et anomalies de la substance blanche cérébrale inclus) Nodules sous-épendymaires Astrocytome à cellules géantes Rhabdomyome cardiaque unique ou multiple Lymphangioliéiomyomatose ^a Angiomyolipomes rénaux (≥ 2) ^a |
| Critères cliniques mineurs | Pits dentaires (> 3) Lésions cutanées « en confettis » Fibromes intraoraux (≥ 2) Macules rétinienne achromiques Kystes rénaux multiples Hamartomes extrarénaux |
| Diagnostic définitif | 2 critères majeurs ou 1 critère majeur et ≥ 2 critères mineurs |
| Diagnostic possible | 1 critère majeur ou ≥ 2 critères mineurs |
| Diagnostic probable^[1] | 1 critère majeur et 1 critère mineur |

^a L'association lymphangioliéiomyomatose et angiomyolipomes rénaux sans autre critère ne remplit pas les critères requis pour un diagnostic définitif.

quart des patients [86]. D'autres tumeurs neuroendocrines ont été décrites : adénomes pituitaires et parathyroïdiens, tumeurs pancréatiques (insulinome, gastrinome, etc.), tumeurs carcinoïdes [87].

Osseuses

Elles se manifestent par des zones d'ostéocondensation du bassin, de la voûte crânienne, des côtes, du rachis, visibles à l'examen radiologique. Elles sont asymptomatiques [76].

■ Critères diagnostiques

La conférence de consensus de 1998 [1] a établi des critères de diagnostic majeurs et mineurs révisés en 2012 par Northrup et al. [9]. Ce dernier inclut un test génétique positif et réduit les trois classes de diagnostic (possible, probable, définitif) à deux classes (possible, définitif) (Tableau 1).

■ Prise en charge

Le suivi des patients porteurs d'une STB doit être régulier et coordonné entre plusieurs spécialités : pédiatres, neurologues, dermatologues, cardiologues, néphrologues, pneumologues, ophtalmologistes, généticiens. Il consiste en un bilan initial pour confirmer le diagnostic définitif et déterminer l'atteinte de différents organes et un bilan de suivi pour dépister les manifestations cliniques qui peuvent bénéficier d'un traitement et améliorer ainsi le pronostic des patients [73, 77]. Les recommandations de la conférence internationale de consensus de 2012 sont résumées dans le Tableau 2 [77].

Au suivi médical doivent s'ajouter une prise en charge psychologique et un accompagnement social des patients et de leur famille.

■ Suivi génétique

Conseil génétique

Une consultation de conseil génétique doit être proposée aux patients en âge de procréer, aux parents d'un premier enfant atteint, ainsi qu'à tout autre apparenté qui s'interroge sur son propre statut.

Un individu atteint de STB, quel que soit son sexe, a une probabilité de 50 % de transmettre la maladie à chacun de ses enfants, fille ou garçon.

Dans deux tiers des cas environ, la maladie chez un enfant survient alors qu'aucun de ses parents n'est atteint, par phénomène de néomutation [6]. Un risque de récurrence très faible ne peut cependant être donné aux parents que s'ils ont fait l'objet d'un bilan complet (dermatologique avec lampe de Wood, fond d'œil, échographie abdominale et IRM cérébrale) et/ou d'une recherche de la mutation si celle-ci est connue. Il existe en effet des formes mineures ou frustes qui peuvent passer inaperçues.

Certaines de ces formes frustes s'expliquent par l'existence de mosaïques somatiques qui concerneraient 1 % des personnes atteintes de STB [88, 89]. Ces mosaïques peuvent ne pas être détectées par l'analyse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) extrait du sang selon l'importance et la répartition de la population cellulaire porteuse de la mutation [90]. À l'extrême, il existe des mosaïques confinées aux cellules germinales, non détectables, mais qui exposent à un risque de récurrence de STB dans la descendance de l'individu qui en est porteur [91].

Diagnostic présymptomatique

Si la mutation est connue dans une famille, elle peut être recherchée chez les apparentés proches qui souhaitent être informés de leur statut, alors même qu'ils ne sont pas (encore) reconnus comme atteints de la maladie. Cependant, ce type de pratique n'est pas sans difficultés et doit obéir aux dispositions réglementaires. D'une part, chez les enfants mineurs asymptomatiques, ces tests ne sont autorisés qu'en cas de bénéfice immédiat. D'autre part, le test génétique ne permet que de définir le statut génétique de la personne et ne permet en aucun cas d'établir un pronostic.

Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal (DPN) peut se discuter dans une famille où la maladie est déjà connue. Si la mutation est connue, on peut proposer un diagnostic moléculaire, soit par biopsie de trophoblaste à partir de 11 à 12 SA, soit par amniocentèse à partir de 15 à 16 SA, mais sans pouvoir établir de pronostic. Si la mutation n'est pas connue, on recherche des rhabdomyomes cardiaques qui peuvent se voir à l'échographie dès le deuxième trimestre de la grossesse, puis des localisations cérébrales à l'IRM fœtale à partir de 30 SA. Le diagnostic est alors plus tardif et il ne peut être exclu en l'absence de signes détectables.

Tableau 2.Bilan et suivi de la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)^[77].

| Spécialité/atteinte | Bilan initial | Bilan de suivi |
|---------------------|---|--|
| Génétique | Histoire familiale sur 3 générations pour dépister d'autres membres avec une STB Test génétique si le diagnostic clinique est incertain | Conseil génétique pour les patients en âge de procréer |
| Neurologique | IRM cérébrale (recherche SEGA, NSE, tubers corticaux) EEG de référence. EEG vidéo/24 h en cas d'anomalies Évaluation neurocognitive Apprendre aux parents à reconnaître les spasmes infantiles | IRM cérébrale tous les 1 à 3 ans pour tous les patients < 25 ans. La présence de SEGA chez l'enfant impose une surveillance à vie, selon l'évolution EEG en cas d'épilepsie et en fonction de l'évolution Évaluation neurocognitive 1 fois/an aux âges « clé » : 0-3, 3-6, 6-9, 12-16, 18-25 ans et selon l'évolution à l'âge adulte |
| Rénale | IRM/TDM abdominale (rénale) Évaluation de la fonction rénale : créatinine, débit de filtration glomérulaire Mesure de la PA | TDM ou IRM abdominale tous les 1 à 3 ans Évaluation de la fonction rénale 1 fois/an Mesure de la PA au moins 1 fois/an |
| Cardiaque | Échographie cardiaque : recherche de rhabdomyomes chez les enfants de moins de 3 ans ECG : recherche de troubles de la conduction | Échographie cardiaque tous les 1 à 3 ans chez l'enfant jusqu'à la régression des rhabdomyomes. La fréquence est adaptée chez les enfants symptomatiques ECG tous les 3 à 5 ans chez les patients asymptomatiques, plus fréquemment en cas de symptômes |
| Pulmonaire | TDM thoracique chez les patients avec risque de LAM : femmes après 18 ans et hommes avec des manifestations cliniques | TDM thoracique tous les 5 à 10 ans en l'absence de LAM chez les patients à risque ou tous les 2 à 3 ans, en présence de LAM Évaluation de la fonction pulmonaire 1 fois/an en cas de LAM |
| Cutanéomuqueuse | Examen cutané détaillé (lampe de Wood) Examen dentaire | Examen clinique dermatologique 1 fois/an Examen buccodentaire tous les 6 mois Un panoramique dentaire à l'âge de 7 ans |
| Ophthalmologique | Examen initial détaillé | Un examen clinique annuel en cas de lésions détectées à l'examen initial ou des troubles de la vision. Il n'est pas nécessaire de répéter les examens chez les patients sans lésions |

IRM : imagerie par résonance magnétique ; SEGA : astrocytomes à cellules géantes ; NSE : nodules sous-épendymaires ; EEG : électroencéphalogramme ; TDM : tomodensitométrie ; PA : pression artérielle ; ECG : électrocardiogramme ; LAM : lymphangioliéomyomatose.

La situation la plus fréquente est la découverte échographique de rhabdomyomes intracardiaques qui font évoquer une STB sans antécédent familial connu. La probabilité que le futur enfant soit atteint de STB dans cette situation est de 75 à 80 % et atteint 95 % en cas de lésions multiples^[9]. Dans certains cas, une analyse des gènes *TSC1* et *TSC2* après amniocentèse permet de l'affirmer mais l'absence de mutation ne permet pas d'exclure le diagnostic. La mise en évidence de localisations cérébrales par une IRM fœtale permet de confirmer le diagnostic sans établir un pronostic. La possibilité d'une atteinte neurologique avec retard des acquisitions et/ou épilepsie doit être discutée avec les futurs parents.

Diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic préimplantatoire (DPI), qui consiste à faire une fécondation in vitro puis un diagnostic génétique sur une seule cellule prélevée sur chacun des embryons ainsi obtenus, pour ne réimplanter dans l'utérus maternel que des embryons non porteurs de la mutation, permet de s'affranchir de la problématique soulevée par le DPN. Il n'est proposé que lorsqu'il y a déjà un cas connu dans la famille car la technique consiste à rechercher une mutation déjà identifiée. En outre, cette technique n'est justifiée que si le futur enfant du couple a un risque élevé d'être à son tour atteint (50 % dans la STB), donc si un des conjoints lui-même est atteint. Il s'agit d'une méthode lourde relevant d'une technologie délicate qui n'est disponible que dans quatre centres en France.

Conclusion

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une affection génétique multisystémique avec un spectre très large de manifestations cliniques, des plus légères aux plus sévères. Une approche multidisciplinaire est essentielle pour un diagnostic précoce et une prise en charge rapide et adaptée. Un examen clinique détaillé prenant en compte les critères majeurs et mineurs est souvent suffisant pour un diagnostic définitif, mais la mise en évidence d'une mutation d'un des gènes *TSC1* ou *TSC2* facilite ce diagnos-

tic lorsque les signes cliniques sont discrets. Les avancées récentes dans la compréhension du rôle de la voie mTOR dans la physiopathologie de la STB a conduit à l'utilisation d'une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs de la voie mTOR, dans le traitement de certaines manifestations cliniques comme les astrocytomes à cellules géantes, les angiomyolipomes ou les lésions pulmonaires. D'autres développements sont en cours dans les lésions cutanées, l'épilepsie ou les troubles neurocognitifs.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



Références

- Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998;**13**:624-8.
- Rosser T, Panigrahy A, McClintock W. The diverse clinical manifestations of tuberous sclerosis complex: a review. *Semin Pediatr Neurol* 2006;**13**:27-36.
- Northrup H, Koenig MK, Au KS. Tuberous sclerosis complex. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, et al., editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014, 13 juillet 1999 [mise à jour 23 novembre 2011].
- European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993;**75**:1305-15.
- van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene *TSC1* on chromosome 9q34. *Science* 1997;**277**:805-8.
- Yates JR. Tuberous sclerosis. *Eur J Hum Genet* 2006;**14**:1065-73.
- Dabora SL, Roberts P, Nieto A, Perez R, Jozwiak S, Franz D, et al. Association between a high-expressing interferon-gamma allele and a lower frequency of kidney angiomyolipomas in *TSC2* patients. *Am J Hum Genet* 2002;**71**:750-8.
- Serra A, Bonny O, Bürki S, Dorn T, Fuster D, Guzman R, et al. La sclérose tubéreuse de Bourneville : pathogenèse, clinique et nouvelles options thérapeutiques. *Forum Med Suisse* 2013;**13**:696-702.

- [9] 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* 2013;**49**:243–54.
- [10] Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Józwiak S. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;**57**:189–202.
- [11] Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;**358**:140–51.
- [12] Franz DN. Everolimus in the treatment of subependymal giant cell astrocytomas, angiomyolipomas, and pulmonary and skin lesions associated with tuberous sclerosis complex. *Biologics* 2013;**7**:211–21.
- [13] Gomez MR. History of tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 1995;**17**:55–7.
- [14] Jansen FE, van Nieuwenhuizen O, van Huffelen AC. Tuberous sclerosis complex and its founders. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;**75**:770.
- [15] Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991;**615**:125–7.
- [16] O'Callaghan F, Shiell A, Osborne J, Martyn C. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture recapture analysis. *Lancet* 1998;**352**:318–9.
- [17] Napolioni V, Curatolo P. Genetics and molecular biology of tuberous sclerosis complex. *Curr Genomics* 2008;**9**:475–87.
- [18] Kwiatkowski DJ, Manning BD. Tuberous sclerosis: a GAP at the crossroads of multiple signaling pathways. *Hum Mol Genet* 2005;**14**(Suppl. 2):R251–8.
- [19] Mayer K, Fonatsch C, Wimmer K, van den Ouweland AM, Maat-Kievit AJ. Clinical utility gene card for: tuberous sclerosis complex (*TSC1*, *TSC2*). *Eur J Hum Genet* 2014;**22**(2).
- [20] Brook-Carter PT, Peral B, Ward CJ, Thompson P, Hughes J, Maheshwar MM, et al. Deletion of the *TSC2* and *PKD1* genes associated with severe infantile polycystic kidney disease—a contiguous gene syndrome. *Nat Genet* 1994;**8**:328–32.
- [21] Yu J, Astrinidis A, Henske EP. Chromosome 16 loss of heterozygosity in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:1537–40.
- [22] O'Callaghan F. Tuberous sclerosis complex. *Paediatr Child Health* 2007;**18**:30–6.
- [23] Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008;**372**:657–68.
- [24] Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Bielicka-Cymerman J. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *J Child Neurol* 2000;**15**:652–9.
- [25] Webb DW, Clarke A, Fryer A, Osborne JP. The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br J Dermatol* 1996;**135**:1–5.
- [26] Józwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Michałowicz R, Chmielik J. Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int J Dermatol* 1998;**37**:911–7.
- [27] Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, Katayama I. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients. *PLoS ONE* 2013;**8**:e63910.
- [28] Hake S. Cutaneous manifestations of tuberous sclerosis. *Ochsner J* 2011;**10**:200–4.
- [29] Trauner MA, Ruben BS, Lynch PJ. Segmental tuberous sclerosis presenting as unilateral angiofibromas. *J Am Acad Dermatol* 2003;**49**:S164–6.
- [30] Darling TN, Skarulis MC, Steinberg SM, Marx SJ, Spiegel AM, Turner M. Multiple facial angiofibroma and collagenomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Dermatol* 1997;**133**:853–7.
- [31] Toro JR, Wei MH, Glenn GM, Weinreich M, Toure O, Vocke C, et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J Med Genet* 2008;**45**:321–33.
- [32] Lygidakis NA, Lindenbaum RH. Oral fibromatosis in tuberous sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;**68**:725–8.
- [33] Sparling J, Hong C, Brahim J, Moss J, Darling T. Oral findings in 58 adults with tuberous sclerosis complex. *J Am Acad Dermatol* 2007;**56**:786–90.
- [34] Mlynarczyk G. Enamel pitting: a common symptom of tuberous sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;**71**:63–7.
- [35] Dvir E, Hirshowitz B. The use of cryosurgery in treating the fibrous papules of tuberous sclerosis. *Ann Plast Surg* 1980;**4**:158–60.
- [36] Fischer K, Blain B, Zhang F, Richards L, Lineaweaver WC. Treatment of angiofibromas of tuberous sclerosis by shave excision and dermabrasion in a dark-skinned patient. *Ann Plast Surg* 2001;**46**:332–5.
- [37] Weiss ET, Geronemus RG. New technique using combined pulsed dye laser and fractional resurfacing for treating facial angiofibromas in tuberous sclerosis. *Lasers Surg Med* 2010;**42**:357–60.
- [38] Fioramonti P, De Santo L, Ruggieri M, Carella S, Federico LT, Onesti MG, et al. Co2/Erbium:YAG/Dye laser combination: an effective and successful treatment for angiofibromas in tuberous sclerosis. *Aesthetic Plast Surg* 2014;**38**:192–8.
- [39] Bittencourt RC, Huilgol SC, Seed PT, Calonje E, Markey AC, Barlow RJ. Treatment of angiofibromas with scanning carbon dioxide laser: a clinicopathologic study with long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2001;**45**:731–5.
- [40] 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**:473–5.
- [41] 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**:817–24.
- [42] Koenig MK, Hebert AA, Roberson J, Samuels J, Slopis J, Woerner A, 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 topically applied rapamycin. *Drugs R D* 2012;**12**:121–6.
- [43] Dill PE, Bernardis GD, Weber P, Lösch U. Topical everolimus for facial angiofibromes in the tuberous sclerosis complex. A first case report. *Pediatr Neurol* 2014;**51**:109–13.
- [44] Berlin AL, Billick RC. Use of CO₂ laser in the treatment of periungual fibromas associated with tuberous sclerosis. *Dermatol Surg* 2002;**28**:434–6.
- [45] Inoue Y, Nemoto Y, Murata R, Tashiro T, Shakudo M, Kohno K, et al. CT and MR imaging of cerebral tuberous sclerosis. *Brain Dev* 1998;**20**:209–21.
- [46] Khanna PC, Godinho S, Pungavkar SA, Patkar DP. Ultrafast MRI in the prenatal diagnosis of Bourneville's tuberous sclerosis. *Neurol India* 2005;**53**:349–50.
- [47] Talos DM, Kwiatkowski DJ, Cordero K, Black PM, Jensen FE. Cell-specific alterations of glutamate receptor expression in tuberous sclerosis complex cortical tubers. *Ann Neurol* 2008;**63**:454–65.
- [48] Rovira A, Ruiz-Falcó ML, García-Esparza E, López-Laso E, Macaya A, Málaga I, et al. Recommendations for the radiological diagnosis and follow-up of neuropathological abnormalities associated with tuberous sclerosis complex. *J Neurooncol* 2014;**118**:205–23.
- [49] Adriaensen ME, Zonnenberg BA, de Jong PA. Natural history and CT scan follow-up of subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex patients. *J Clin Neurosci* 2014;**21**:939–41.
- [50] Roth J, Roach ES, Bartels U, Józwiak S, Koenig MK, Weiner HL, et al. Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. *Pediatr Neurol* 2013;**49**:439–44.
- [51] Józwiak S, Nababout R, Curatolo P. Participants of the TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;**17**:348–52.
- [52] van Eeghen AM, Ortiz-Terán L, Johnson J, Pulsifer MB, Thiele EA, Caruso P. The neuroanatomical phenotype of tuberous sclerosis complex: focus on radial migration lines. *Neuroradiology* 2013;**55**:1007–14.
- [53] Curatolo P, Seri S, Verdecchia M, Bombardieri R. Infantile spasms in tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 2001;**23**:502–7.
- [54] Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Vigabatrin for tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 2001;**23**:649–53.
- [55] Friedman D, Bogner M, Parker-Menzer K, Devinsky O. Vigabatrin for partial-onset seizure treatment in patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2013;**27**:118–20.
- [56] Hunold A, Haeuelsen J, Ahtam B, Doshi C, Harini C, Camposano S, et al. Localization of the epileptogenic foci in tuberous sclerosis complex: a pediatric case report. *Front Hum Neurosci* 2014;**8**:175.
- [57] Ruppe V, Dilsiz P, Reiss CS, Carlson C, Devinsky O, Zagzag D, et al. Developmental brain abnormalities in tuberous sclerosis complex: a comparative tissue analysis of cortical tubers and perituberal cortex. *Epilepsia* 2014;**55**:539–50.
- [58] Moavero R, Coniglio A, Garaci F, Curatolo P. Is mTOR inhibition a systemic treatment for tuberous sclerosis? *Ital J Pediatr* 2013;**39**:57.

- [59] Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, Martyn C, Harris T, Bolton PF. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychol Med* 2003;**33**:335-44.
- [60] Bombardieri R, Pinci M, Moavero R, Cerminara C, Curatolo P. Early control of seizures improves longterm outcome in children with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;**14**:146-9.
- [61] Huang CH, Peng SS, Weng WC, Su YN, Lee WT, National Taiwan University Hospital Tuberous Sclerosis Complex (NTUH TSC) Study Group. The relationship of neuroimaging findings and neuropsychiatric comorbidities in children with tuberous sclerosis complex. *J Formos Med Assoc* 2014 Mar 31 [Epub ahead of print].
- [62] Kothare SV, Singh K, Hochman T, Chalifoux JR, Staley BA, Weiner HL, et al. Genotype/phenotype in tuberous sclerosis complex: associations with clinical and radiologic manifestations. *Epilepsia* 2014;**55**:1020-4.
- [63] Sciacca P, Giacchi V, Mattia C, Greco F, Similari P, Betta P, et al. Rhabdomyomas and tuberous sclerosis complex: our experience in 33 cases. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;**14**:66.
- [64] Józwiak S, Kotulska K, Kasprzyk-Obara J, Domańska-Pakieła D, Tomyń-Drabik M, Roberts P, et al. Clinical and genotype studies of cardiac tumors in 154 patients with tuberous sclerosis complex. *Pediatrics* 2006;**118**:e1146-51.
- [65] Harding CO, Pagon RA. Incidence of tuberous sclerosis in patients with cardiac rhabdomyoma. *Am J Med Genet* 1990;**37**:443-6.
- [66] Bader RS, Chitayat D, Kelly E, Ryan G, Smallhorn JF, Toi A, et al. Fetal rhabdomyoma: prenatal diagnosis, clinical outcome, and incidence of associated tuberous sclerosis complex. *J Pediatr* 2003;**143**:620-4.
- [67] Perez T, Christiaens L, Bonneau D, Nassimi A, Oriot D. Cardiac hamartomas in Bourneville's tuberous sclerosis. Perinatal echographic diagnosis and spontaneous evolution. *Arch Pediatr* 2003;**10**:126-9.
- [68] O'Callaghan FJ, Clarke AC, Joffe H, Keeton B, Martin R, Salmon A, et al. Tuberous sclerosis complex and Wolff-Parkinson-White syndrome. *Arch Dis Child* 1998;**78**:159-62.
- [69] De Rosa G, De Carolis MP, Pardeo M, Bersani I, Tempera A, De Nisco A, et al. Neonatal emergencies associated with cardiac rhabdomyomas: an 8-year experience. *Fetal Diagn Ther* 2011;**29**:169-77.
- [70] Sharma J, Inglis S, Cavalieri R, Udom-Rice I. Fetal demise secondary to massive rhabdomyoma in the early second trimester of pregnancy. *Pediatr Cardiol* 2011;**32**:243-4.
- [71] Cook JA, Oliver K, Mueller RF, Sampson J. A cross sectional study of renal involvement in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1996;**33**:480-4.
- [72] Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1991;**66**:792-6.
- [73] Rouvière O, Nivet H, Grenier N, Zini L, Lechevallier E. Kidney damage due to tuberous sclerosis complex: management recommendations. *Prog Urol* 2012;**22**:367-79.
- [74] O'Callaghan FJ, Noakes MJ, Martyn CN, Osborne JP. An epidemiological study of renal pathology in tuberous sclerosis complex. *BJU Int* 2004;**94**:853-7.
- [75] Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int* 2006;**70**:1777-82.
- [76] Ballanger F, Quéreux G, Stalder JF, Schmitt S, Jacquemont S. Sclérose tubéreuse de Bourneville. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-760-A-10, 2005 :8 p.
- [77] 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* 2013;**49**:255-65.
- [78] Tello R, Blickman JG, Buonomo C, Herrin J. Meta-analysis of the relationship between tuberous sclerosis complex and renal cell carcinoma. *Eur J Radiol* 1998;**27**:131-8.
- [79] Yang P, Cornejo KM, Sadow PM, Cheng L, Wang M, Xiao Y, et al. Renal cell carcinoma in tuberous sclerosis complex. *Am J Surg Pathol* 2014;**38**:895-909.
- [80] Cudzilo CJ, Szczesniak RD, Brody AS, Rattan MS, Krueger DA, Bissler JJ, et al. Lymphangioleiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest* 2013;**144**:578-85.
- [81] Urban T. Lymphangioleiomyomatose pulmonaire avec ou sans sclérose tubéreuse de Bourneville. *Rev Mal Respir* 2007;**24**:725-40.
- [82] McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011;**364**:1595-606.
- [83] Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J Ophthalmol* 2001;**85**:420-3.
- [84] Nakhleh RE. Angiomyolipoma of the liver. *Pathol Case Rev* 2009;**14**:47-9.
- [85] Jozwiak S, Michalowicz R, Pedich M, Rajszyz P. Hepatic hamartoma in tuberous sclerosis. *Lancet* 1992;**339**:180.
- [86] Compton WR, Lester PD, Kyaw MM, Madsen JA. The abdominal angiographic spectrum of tuberous sclerosis. *AJR Am J Roentgenol* 1976;**126**:807-13.
- [87] Dworakowska D, Grossman AB. Are neuroendocrine tumours a feature of tuberous sclerosis? A systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2009;**16**:45-58.
- [88] Kozłowski P, Roberts P, Dabora S, Franz D, Bissler J, Northrup H, et al. Identification of 54 large deletions/duplications in TSC1 and TSC2 using MLPA, and genotype-phenotype correlations. *Hum Genet* 2007;**121**:389-400.
- [89] Qin W1, Kozłowski P, Taillon BE, Bouffard P, Holmes AJ, Janne P, et al. Ultra deep sequencing detects a low rate of mosaic mutations in tuberous sclerosis complex. *Hum Genet* 2010;**127**:573-82.
- [90] Kwiatkowska J, Wigowska-Sowinska J, Napierala D, Slomski R, Kwiatkowski DJ. Mosaicism in tuberous sclerosis as a potential cause of the failure of molecular diagnosis. *N Engl J Med* 1999;**340**:703-7.
- [91] Rose VM, Au KS, Pollom G, Roach ES, Prashner HR, Northrup H. Germ-line mosaicism in tuberous sclerosis: how common? *Am J Hum Genet* 1999;**64**:986-92.

G. Georgesco (g.georgesco@chu-tours.fr).

Service de dermatologie, CHRU de Tours, 37044 Tours cedex 9, France.
Faculté de médecine, Université François-Rabelais, Tours, France.

S. de la Vaissière.

P. Castelnaud.

Service de neuropédiatrie et handicaps, Centre de compétence maladies rares épilepsies et Bourneville, CHRU de Tours, Tours, France.

Faculté de médecine, Université François-Rabelais, Tours, France.

Inserm UMR 930, Université François-Rabelais, Tours, France.

J.-M. Halimi.

Service de néphrologie-immunologie clinique, CHRU de Tours, Tours, France.

Faculté de médecine, Université François-Rabelais, Tours, France.

A. Toutain.

Service de génétique, CHRU de Tours, Tours, France.

Faculté de médecine, Université François-Rabelais, Tours, France.

Inserm UMR 930, Université François-Rabelais, Tours, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Georgesco G, de la Vaissière S, Castelnaud P, Halimi JM, Toutain A. Sclérose tubéreuse de Bourneville. *EMC - Dermatologie* 2015;0(0):1-11 [Article 98-760-A-10].

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos/
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique