

ROYAUME DU MAROC المملكة المغربية



# LA PRISE EN CHARGE DE L'ATTEINTE RENALE AU COURS DE LA SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE

Mémoire présenté par :  
**Docteur Soufiane ENNACIRI**  
Né le 25/02/1987 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE  
Option : Chirurgie Urologique

Sous la direction du :  
**Pr. Moulay Hassan FARIH**

Session Avril 2020

# **LA PRISE EN CHARGE DE L'ATTEINTE RENALE AU COURS DE LA SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE**

Mémoire présenté par :  
**Docteur Soufiane ENNACIRI**  
Né le 25/02/1987 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN  
MEDECINE  
**Option : Chirurgie Urologique**

Sous la direction du :  
**Pr. Moulay Hassan FARIH**



Session Avril 2020

# SOMMAIRE

SOMMAIRE .....	2
REMERCIEMENTS .....	5
ABREVIATIONS.....	6
INTRODUCTION .....	7
LA SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE .....	8
I.    HISTORIQUE.....	8
II.   EMBRYOGENESE.....	9
A.   Généralités sur les phacomatoses.....	9
B.   Particularités de la sclérose tubéreuse de Bourneville .....	10
III.  EPIDEMIOLOGIE.....	11
IV.  ASPECT GENETIQUE.....	11
A.   Fonction des gènes TSC1 et TSC2 .....	11
B.   Mécanisme tumoral .....	12
C.   Répartition des mutations et corrélation génotype-phénotype.....	12
1.   TSC1.....	12
2.   TSC2.....	13
3.   Cas particulier de la polykystose rénale .....	13
V.   DIAGNOSTIC.....	14
A.   Les manifestations cliniques de la STB .....	14
1.   L'atteinte cutanée .....	14
a.   Les angiofibromes .....	14
b.   Les tâches achromiques .....	15
c.   Fibromes péri unguéaux :.....	16
d.   Plaque « Peau de chagrin » : .....	16
e.   Autres manifestations cutanées :.....	16
2.   L'atteinte neurologique.....	17
a.   L'épilepsie :.....	17
b.   Le retard mental :.....	18
c.   L'autisme : .....	19
d.   Difficultés d'apprentissage :.....	20
e.   Les troubles du comportement.....	20
f.   Les troubles du sommeil :.....	21
g.   Les tumeurs cérébrales et hydrocéphalie : .....	21
3.   L'atteinte rénale .....	21

a.	Angiomyolipome .....	22
b.	Kystes rénaux.....	22
c.	Cancer du rein .....	22
d.	Autres atteintes rénales .....	23
3.	L'atteinte cardiaque .....	23
a.	Rhabdomyome .....	23
b.	Malformations congénitales.....	24
c.	Autres : .....	24
4.	L'atteinte ophtalmologique.....	24
a.	Le phacome rétinien :.....	24
b.	Lésions non rétiniennes :.....	25
5.	L'atteinte pulmonaire.....	25
7.	Les autres atteintes .....	26
B.	Le diagnostic positif et les critères diagnostic.....	26
VI.	LE TRAITEMENT .....	29
A.	Traitement des lésions cutanées.....	29
B.	Traitement des manifestations neurologiques .....	29
1.	Le traitement médicamenteux.....	29
a.	Crises partielles et généralisées .....	30
b.	Syndrome de West .....	31
2.	Traitement non médicamenteux.....	32
C.	Traitement des lésions rénales.....	32
D.	Traitement des lésions cardiaques.....	33
E.	Traitement des lésions ophtalmologiques .....	33
F.	Place des inhibiteurs de la voie mTOR .....	33
G.	Le Conseil génétique .....	33
VII.	L'EVOLUTION .....	34
VIII.	LE PRONOSTIC .....	35
IX.	LE SUIVI.....	36
NOTRE ETUDE.....		37
I.	METHODOLOGIE.....	37
II.	RESULTATS.....	38
A.	LES OBSERVATIONS .....	38
1.	Cas n° 1 .....	38
2.	Cas n° 2.....	43
3.	Cas n° 3.....	47

4. Cas n° 4.....	51
5. Cas n° 5.....	57
6. Cas n° 6.....	60
B. SYNTHÈSE .....	63
III. DISCUSSION .....	68
1. Le dépistage de l'atteinte rénale.....	68
2. Le suivi .....	68
a. Avant l'âge de 20 ans.....	68
b. A l'âge adulte.....	70
3. Différencier les AMLs des tumeurs malignes .....	71
4. La recherche d'une lymphangioléiomyomatose pulmonaire en présence d'atteintes rénales de la STB.....	72
5. La stratégie thérapeutique .....	73
a. Cas de la rupture spontanée d'un AML.....	73
b. Traitement préventif des AML associés à la STB.....	75
c. Technique d'embolisation.....	78
d. Conseils en cas de désir de grossesse ou de traitement oestroprogestatif .....	78
e. Le traitement médicamenteux par les inhibiteurs de mTOR .....	80
CONCLUSION .....	82
RESUME .....	83
REFERENCES .....	85

# REMERCIEMENTS

*A Mon Cher Maître et Rapporteur  
Monsieur le Professeur Moulay Hassan FARIH*

*Je suis très sensible à l'honneur que vous me faite en acceptant d'être le rapporteur de ce mémoire. Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines seront pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de cette profession noble. Je tiens à vous remercier pour le meilleur accueil que vous m'avez réservé. Veuillez croire à l'expression de ma grande admiration et mon profond respect.*

*A Mes Chers Maîtres  
Monsieur le Professeur Mohammed Jamal EL FASSI  
Monsieur le Professeur Mohammed Fadl TAZI  
Monsieur le Professeur Jalal Eddine EL AMMARI  
Monsieur le Professeur Soufiane MELLAS  
Monsieur le Professeur Mustapha AHSAINI*

*Je tiens à vous remercier très cordialement pour votre soutien et pour les efforts que vous n'avez cessez de déployer pour nous accompagner et nous garantir une qualité de formation tant sur le plan pratique que théorique. Vos qualités humaines et professionnelles, votre sens de responsabilité ainsi que votre rigueur scientifique ont toujours suscité en moi une grande admiration et un profond respect. Pour tout cela, je vous serais éternellement reconnaissant et sincèrement respectueux.*

# ABREVIATIONS

**STB** : Sclérose tubéreuse de Bourneville

**STS** : Sclérose tubéreuse systémique

**kDa** : kilodalton

**GAP** : GTP-ase activating protéine

**LAM** : lymphangioléiomyomatose

**AML** : Angiomyolipome

**LTG** : Lamotrigine

**TPM** : Topiramate

**VGB** : Vigabatrin

**SEGA** : astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes

**TA** : Tension artérielle.

**IRA** : Insuffisance rénale aigue

**IRCT** : Insuffisance rénale chronique terminale

**mmHg** : millimètre de mercure

**BU** : Bandelette urinaire

**Hu** : Hématurie

**Pu** : Protéinurie

**FR** : Fonction rénale

**NFS** : Numération formule sanguine

**TDM** : tomodensitométrie

**Hb** : Hémoglobine

**CTAP** : Cervico-thoraco-abdomino-pelvienne

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**PNO** : Pneumothorax

**PKR** : Polykystose rénale

**mTOR** : mammalian Target Of Rapamycin

# INTRODUCTION

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), ou la sclérose tubéreuse systémique (STS) est une maladie multi systémique à hérédité autosomale dominante caractérisée par la croissance d'hamartomes et d'autres tumeurs dans différents organes tels que le cerveau, les reins, la peau, le cœur, l'intestin, le foie, la rétine et les poumons.

Elle fait partie du groupe des phacomatoses qui comprend essentiellement : la maladie de Van Recklinghausen, la maladie de Sturge-Weber et la maladie de Von-Hippel Lindau. Les phacomatoses rassemblent des dysplasies évolutives d'un ou de plusieurs feuilletts embryonnaires traduisant une anomalie souvent génétique du développement, affectant principalement les structures d'origine ectodermique [1].

Le diagnostic est posé cliniquement selon des critères bien établis, dont figure les atteintes rénales.

La morbidité et la mortalité de la sclérose tubéreuse sont considérables. Après l'atteinte neurologique, qui est la première cause de décès, c'est l'atteinte rénale qui conditionne le pronostic de la maladie, en rapport avec la survenue d'accidents hémorragiques, d'IRCT, ou plus rarement de transformation maligne.

Nous proposons dans ce travail de rapporter nos cas d'atteinte rénale au cours de la STB afin de dégager les particularités cliniques, biologiques, radiologiques et évolutives.

# LA SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE

## I. HISTORIQUE DE LA STB

Von Recklinghausen était le premier à avoir décrit cette affection en 1862, dans un rapport nécropsique d'un nouveau-né décédé quelques minutes après sa naissance, chez qui il avait découvert des tumeurs cardiaques et des lésions cérébrales [2, 3].

Puis, Désiré Magloire Bourneville, en 1880, l'avait bien détaillée, lui donnant la dénomination de "sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales", lorsqu'il avait rapporté l'existence d'un durcissement semblable à une tubéreuse des gyrus cérébraux hypertrophiques d'une jeune fille de 15 ans atteinte d'épilepsie, d'hémiplégie et de retard mental. C'est également à Bourneville que revient le mérite d'avoir cité pour la première fois l'association de ces lésions cérébrales à des tumeurs rénales [2, 3].

En 1890, Hallopeau, Lerrede, Pringle avaient mis en évidence l'association des lésions dermatologiques aux altérations cérébrales [3, 4].

Vogt, en 1908, était le premier à évoquer la triade caractéristique de la STB regroupant : l'épilepsie, le retard mental et les angiofibromes de la face (adénomes sébacés). Il mentionna aussi que l'atteinte cardiaque et rénale pourraient faire partie de la maladie. Il faut noter que ces lésions cutanées avaient déjà été illustrées par Rayer dans son Atlas des maladies cutanées en 1835 [2, 3, 5].

En 1920, Van Der Hoeve avait décrit la tumeur naevoïde lenticulaire de la rétine qu'il appela « phacome rétinien » d'où s'édifie le concept de phacomatoses, sous lequel il avait regroupé la STB et les neurofibromatoses [2, 3, 4].

La nature héréditaire de la sclérose tubéreuse était rapportée pour la première fois en 1913. Elle fut étudiée en 1935 par Von Bogaert qui avait montré l'évolution blastomateuse de ces dysplasies, allant d'une simple malformation à une tumeur plus proliférative [2, 4, 6].

Entre temps, le tableau clinique de la STB n'avait cessé de s'enrichir : les calcifications intracrâniennes étaient décrites par Marcus en 1924, les tumeurs fibromateuses péri-unguéales par Koenen en 1932, l'atteinte pulmonaire par Berg et Vejlens en 1939, et l'atteinte rénale par Moolten en 1940 [3, 4, 6].

Ensuite, des critères de diagnostic précis (divisés en critères majeurs et mineurs) furent établis par Gomez en 1988 [5].

En 1992, la nature génétique de la maladie avait été déterminée avec identification de deux locus impliqués, situés sur les chromosomes 9 et 16. Ce dernier gène fut isolé en 1993 [3].

## **II. EMBRYOGENESE**

### **A. Généralités sur les phacomatoses**

Les phacomatoses regroupent des maladies congénitales très différentes sur le plan génétique, clinique et radiologique. Elles touchent de façon variable et parfois associée le neuroectoderme, le mésoderme et l'endoderme. Les maladies les plus fréquentes sont : les neurofibromatoses 1 et 2, la STB, la maladie de Sturge-Weber, la maladie de Von-Hippel Lindau et la naevomatose baso-cellulaire [4, 7, 8].

Elles sont responsables de la formation de lésions hamartomateuses ou tumorales, dont l'atteinte préférentielle est le système nerveux central et la peau. Les hamartomes sont des masses ressemblant à des tumeurs bénignes,

constituées de cellules de l'organe où elles s'implantent mais avec une organisation anormale [9].

Les phacomatoses sont des anomalies de développement de l'embryon (dysembryoplasie) survenant à la fin du premier mois de la vie intra-utérine. Le terme de phacomatose peut être remplacé préférentiellement par le terme de neuroectodermose ou de syndrome neurocutané [4, 7, 8, 10].

## **B. Particularités de la sclérose tubéreuse de Bourneville**

La STB est la neuroectodermose la plus fréquente après la neurofibromatose de type 1 (Von Recklinghausen) [10]. Elle semble liée à des troubles de la migration, la différenciation et de l'organisation des cellules issues du tube neural. Cette migration s'effectue entre la 6<sup>ème</sup> et la 8<sup>ème</sup> semaine de gestation. Les cellules se détachent du neuroépithélium du tube neural dorsal, migrent vers diverses destinations selon leur situation sur l'axe neural, et se différencient en divers types cellulaires [4, 8].

Cette affection est caractérisée par des dysplasies et/ou des néoplasies essentiellement au niveau des organes dérivés du feuillet ectodermique (peau, système nerveux central et périphérique, yeux). Les structures dérivant du mésoderme (vaisseaux sanguins, os et cartilage) et de l'endoderme (épithélium intestinal) peuvent également être intéressées [10].

### III. EPIDEMIOLOGIE

Cette maladie est rare, elle intéresse environ 1 pour 6000 naissances avec une prévalence de 1/11 000—14 000 après l'âge de dix ans [11,12]. Le diagnostic est bien souvent porté dans l'enfance suite à la symptomatologie neurologique (épilepsie, retard mental) et plus rarement à l'âge adulte suite à la symptomatologie rénale.

### IV. ASPECT GENETIQUE

La STB présente une hétérogénéité génétique et clinique : deux gènes responsables de STB ont été décrits et, pour une même mutation, on observe un spectre clinique très large [13].

#### A. Fonction des gènes TSC1 et TSC2

Le gène *TSC2* code pour la tubérine, une protéine de 200 kDa qui comporte un domaine *GTP-ase activating protéine* (GAP). Ce gène, localisé en 16p13.3 [14], est contigu au gène *PKD1* responsable de la polykystose rénale autosomique dominante. *TSC1* code pour une protéine de 130 kDa : l'hamartine [15]. L'association de l'hamartine aux protéines de la famille ERM permet d'expliquer son rôle déterminant dans l'adhésion et la migration cellulaires [16]. L'hamartine et la tubérine interagissent ensemble pour former un complexe protéique [17]. Il a été démontré que le complexe hamartine-tubérine est un inhibiteur sélectif de la kinase mTOR, protéine clé dans la cascade contrôlant la croissance cellulaire. La perte fonctionnelle de ce complexe entraîne une activation permanente de cette voie de signalisation, ce qui pourrait être à l'origine du développement des tumeurs

hamartomateuses. La découverte de l'importance de mTOR dans la physiopathologie de la STB ouvre de nouvelles perspectives en recherche thérapeutique par l'utilisation de molécules inhibitrices de kinase comme la rapamycine. [13, 18]

## **B. Mécanisme tumoral**

L'apparition des tumeurs hamartomateuses est liée à une perte d'hétérozygotie. C'est-à-dire qu'en plus de la mutation d'un allèle de *TSC1* ou *TSC2* hérité d'un des deux parents, une seconde mutation (en général une délétion) survient de façon aléatoire sur le second allèle au cours de la vie du patient. La tumeur est donc secondaire à une anomalie récessive de *TSC1* ou *TSC2*, mais le type de transmission observé est autosomique dominant. Ces observations tendent à prouver que *TSC1* et *TSC2* sont des gènes suppresseurs de tumeur [19]. La perte d'hétérozygotie a été décrite dans une large variété d'hamartomes ou de tumeurs plus agressives [13, 20].

## **C. Répartition des mutations et corrélation génotype-phénotype**

### **1. TSC1**

Il est beaucoup plus présent dans les formes familiales (37 % des mutations retrouvées) que dans les formes sporadiques (8 %). Au niveau de *TSC1*, il n'y a pas de délétion. Les mutations ponctuelles, responsables de protéines tronquées dans la plupart des cas, sont également réparties de façon homogène le long de *TSC1*. Très peu sont récurrentes : trois mutations retrouvées chez deux individus non apparentés dans une étude sur 169 cas [13, 21].

## 2. TSC2

Dans une étude portant sur 90 patients atteints de STB, il a été retrouvé des mutations pathogènes du gène *TSC2* dans 32% des cas sporadiques et dans 9% des cas familiaux. Le long de *TSC2*, les mutations sont distribuées de façon homogène et tous les types sont représentés : délétions, insertions, duplications, non sens, faux sens. [22]

De façon générale, il semble que les mutations dans *TSC2* soient associées à des formes plus sévères de la maladie.

Plusieurs études rapportent que le retard mental et l'épilepsie sont plus fréquents chez les patients *TSC2* [23, 24]. Ces patients présentent aussi une fréquence plus élevée de tubers corticaux multiples. L'atteinte rénale et certaines atteintes dermatologiques (angiofibromes essentiellement) sont plus sévères chez les patients porteurs de mutations dans *TSC2*. En revanche, il n'existe pas de corrélation génotype/phénotype en fonction des différentes mutations dans *TSC2* [13, 21].

## 3. Cas particulier de la polykystose rénale

Dans la STB, les kystes rénaux touchent presque un tiers des patients, mais seule une minorité développe une polykystose rénale sévère [25]. Cette forme grave n'est observée que lorsqu'une délétion emporte *TSC2* et *PKD* [26]. *PKD1* est le gène responsable de la polykystose rénale autosomique dominante. Il s'agit alors d'un syndrome des gènes contigus [13].

## V. DIAGNOSTIC

### A. Les manifestations cliniques de la STB

#### 1. L'atteinte cutanée

Quatre-vingt-seize pour cent des patients porteurs de STB ont une atteinte cutanée [27, 28]. Ces lésions peuvent exister à la naissance ou n'apparaître que plus tardivement dans la vie.

##### a. Les angiofibromes

Improprement nommés « adénomes sébacés », ils sont pathognomoniques de la STB, et sont retrouvés dans 80 à 90 % des cas [10]. Ils se présentent comme des élevures globuleuses de surface lisse et brillante, de 1 à 4 mm de diamètre, groupés par dizaines ou par centaines. Ils sont distribués de manière bilatérale et symétrique au niveau médio facial, principalement au niveau des sillons nasogéniens et peuvent déborder vers le front et le menton. On distingue classiquement deux types :

- Le type Pringle : de couleur rose ou rouge et de consistance élastique, à prédominance vasculaire.
- Le type Hallopeau-Leredde : variété dure à prédominance fibreuse [1, 8,10].

Les angiofibromes sont rarement présents à la naissance. Ils apparaissent habituellement entre 5 et 10 ans ou même plus tardivement. Il existe un type particulier d'angiofibrome facial : la plaque fibreuse du front qui est retrouvée chez 20% des patients. Des cas d'angiofibromes faciaux unilatéraux ont été

décrits dans la littérature : il s'agirait d'une mutation postzygotique [13, 29, 30].

### **b. Les tâches achromiques**

Elles sont détectées dans 90 à 98 % des STB, mais elles ne sont pas spécifiques de la maladie. Elles sont courantes dans la population générale, ce qui leur confère un faible poids diagnostique [1, 13, 31]. Elles sont le plus souvent présentes à la naissance, ou peuvent survenir lors des premières années de la vie.

Ces macules hypo-pigmentées sont parfois évidentes cliniquement mais parfois seulement visibles après un examen minutieux à la lampe de Wood. Elles peuvent être uniques ou multiples, localisées à la racine des membres ou sur le tronc, épargnant la face. Elles sont de taille variable de quelques millimètres à 10 cm. Ces lésions sont uniformément blanches, sans halo hyperhémique ni hyperpigmentation périphérique, et rougissent au frottement, ce qui les distingue des nævi achromiques [1, 8, 10, 32, 33]. Leur forme est variable : ovalaire, linéaire ou typiquement en "feuille de sorbier". Un autre aspect classique est celui d'une hypopigmentation en « confettis », faite de tâches de 1 à 2 mm de diamètre, distribuées symétriquement sur les membres. Les tâches peuvent se pigmenter légèrement avec l'âge, mais en général, ne se modifient ni en taille ni en forme [13, 29].

Histologiquement, le nombre de mélanocytes est normal avec des mélanosomes de petite taille et en nombre restreint [13].

### **c. Fibromes péri unguéaux :**

Encore appelés « Tumeurs de Koënen », ils sont caractéristiques de la STB et retrouvés chez 15% des patients atteints. Ils apparaissent rarement avant 10 ans, plus souvent à l'adolescence. Leur fréquence augmente avec l'âge [13]. Il s'agit de petites proliférations charnues, grises ou rosées, fermes, se détachant en bas du sillon péri unguéal et poussant parallèlement à l'ongle, qu'elles dépriment parfois en gouttière longitudinale. Elles sont oblongues, en " grain de blé" avec une extrémité distale souvent cornée [8, 13]. Ces fibromes siègent plus souvent au niveau des orteils que des doigts, généralement uniques par ongle mais parfois au nombre de deux ou trois [13, 28]. Histologiquement, il s'agit d'hamartomes avec hyperkératose, prolifération vasculaire et collagène [34].

### **d. Plaque « Peau de chagrin » :**

Cette plaque apparaît en général entre 2 et 5 ans. A l'examen, elle est retrouvée chez environ 48% des patients souffrant de S.T.B [13]. La lésion se présente comme une plaque unique, discrètement surélevée, de surface fripée granitée. Elle siège préférentiellement dans la région lombosacrée. Sa taille varie de 1 à 10 cm de diamètre [8, 13, 34].

### **e. Autres manifestations cutanées :**

D'autres lésions sont décrites chez les patients atteints de STB :

- Molluscum pendulum : localisés le plus souvent au niveau du cou. Ils sont observés chez environ un patient sur cinq [13].
- Tâches « café au lait » : ne sont pas plus fréquentes que dans la population générale [35].

- Les phanères peuvent également être atteints. Cette atteinte se manifeste par des mèches de cheveux grises (poliose) ou blanches (leucotrichie) [1, 8].
- L'atteinte des muqueuses est également possible. En effet, les gencives, le voile du palais, la langue sont assez souvent le siège de petits éléments miliaires en semis ou de nodules fibreux. Les fibromes gingivaux sont retrouvés dans 36 % des cas [36]. Les dents peuvent présenter des défauts de l'émail : « pits » dentaires [37].

## **2. L'atteinte neurologique**

L'atteinte neurologique est responsable de la majorité de morbidité et de mortalité dans la STB. Le système nerveux central est le plus fréquemment atteint, le cervelet n'est atteint que dans 15 % des cas et l'atteinte du système nerveux périphérique est extrêmement rare [1, 13, 38]. L'épilepsie et le retard mental en sont les principales manifestations.

### **a. L'épilepsie :**

Elle survient dans 70 à 90 % des cas quel que soit l'âge et peut être isolée ou associée à d'autres manifestations neurologiques. Le type le plus précoce et le plus caractéristique est le syndrome de West (spasmes infantiles), révélateur de la STB dans 70 % des cas [39]. La STB n'est en revanche responsable que de 15 % des syndromes de West. Ce syndrome de West est plus fréquent chez le garçon et débute le plus souvent entre 3 et 12 mois. Il correspond à la triade : spasmes en flexion, régression psychomotrice et hypersarythmie à l'EEG. Le pronostic est généralement sombre. Avec la maturation corticale et sous-corticale, les spasmes se résolvent parfois spontanément mais sont souvent remplacés par d'autres crises convulsives

partielles ou généralisées. Dans 60 % des cas, l'évolution se fait vers un syndrome de Lennox-Gastaut : crises atoniques et toniques débutant vers 4 ans et salves de pointes-ondes à deux cycles par seconde sur l'EEG. La STB est responsable de 2 % des syndromes de Lennox-Gastaut [13].

#### **b. Le retard mental :**

Les capacités intellectuelles des patients atteints de STB sont très variables, allant du développement rigoureusement normal jusqu'à l'arriération mentale profonde. Joinson, dans une étude récente de 108 patients, avait retrouvé que 55.5% des cas avaient un QI normal. 44% des cas avaient un QI <70 dont 30.5% présentaient un QI <21 [29, 40]. Kandt, en 2003, avait rapporté que les troubles mentaux surviennent approximativement chez 50% des patients atteints de STB [33].

Selon Ballanger et al, le retard mental est constaté chez 50 à 60% des malades ayant une STB, mais de profondeur variable [13].

Selon plusieurs auteurs, Il semble y avoir une relation directe entre la sévérité du retard mental et l'épilepsie surtout si :

- les crises convulsives surviennent précocement avant l'âge de 12 mois (spasmes infantiles en général).
- elles persistent et évoluent vers un syndrome de Lennox-Gastaut.
- elles sont difficiles à contrôler par le traitement [40, 41, 42].

Plusieurs études ont rapporté une association entre le nombre de tubérosités corticales, le risque d'épilepsie et le retard mental. En effet, la survenue d'un retard mental semble corrélée au nombre de tubers corticaux (plus de cinq) et à leur localisation (dans les régions frontales et occipitales) [13, 43, 44, 45].

D'autres études génétiques récentes ont montré que les patients porteurs d'une mutation TSC2 ont plus de tubers corticaux à l'imagerie, des crises convulsives plus fréquentes, et une incidence plus élevée de retard mental qu'il soit modéré ou sévère [29].

### **c. L'autisme :**

Les troubles autistiques sont observés, en fonction des études, dans 17 à 68 % des cas de STB sans différence de fréquence entre filles et garçons [9, 13, 29, 46]. Smalley, quant à lui, a expliqué cette grande variabilité des résultats par le fait que certaines études incluent tous les troubles envahissants du développement sous le diagnostic "autisme". Elle retenait une fréquence de l'autisme de 25 % dans la maladie de Bourneville [4, 8].

Les spasmes infantiles et le retard mental paraissent être des facteurs de risque d'autisme dans cette maladie, mais il peut survenir en leur absence [5]. Par ailleurs, il a été montré chez les sujets ayant une STB avec autisme et/ou retard mental, un nombre plus important de tubers corticaux par rapport aux sujets sans retard mental. Plusieurs études ont été faites sur la localisation des tubers favorisant l'autisme mais les résultats sont contradictoires. Bolton et Griffiths rapportaient que les tubers temporaux pourraient être en cause, mais Baker ne retrouvait pas de localisation particulière (10). Une étude plus ancienne proposait l'implication de lésions multiples bi-frontales et postérieures dans les manifestations autistiques. D'autres auteurs avaient suggéré que les calcifications périventriculaires caractéristiques de la STB pourraient avoir un rôle dans la survenue des comportements autistiques [5, 9, 29].

Au vu de toutes ces études, il est donc encore très difficile de comprendre les mécanismes de l'autisme dans la STB. Plusieurs hypothèses ont été avancées : l'épilepsie, le retard mental, les lésions anatomiques pourraient être des facteurs de risque. Mais les exceptions sont nombreuses quelle que soit l'hypothèse retenue [13, 45, 46].

#### **d. Difficultés d'apprentissage :**

Des difficultés d'apprentissage ont été décrites chez les sujets ayant une STB, même chez les sujets ayant une intelligence normale. Les tests psychomoteurs permettent de mettre en évidence des faiblesses de mémorisation, un retard de langage, une dyscalculie, des difficultés visuospatiales, une apraxie. Les antécédents d'épilepsie sont prédictifs de ces difficultés d'apprentissage [1].

#### **e. Les troubles du comportement**

Ils sont fréquents dans la STB. Outre que l'autisme, il existe d'autres manifestations classiques dont : l'hyperactivité, l'agressivité et les automutilations. Ces troubles sont d'origine multifactorielle :

- Directement liés au dysfonctionnement cérébral.
- Conséquences du retard d'apprentissage.
- Liés à l'usage simultané de plusieurs antiépileptiques.
- Ou, plus rarement, séquelles d'une épilepsie mal contrôlée.

Ceci amène à proposer un suivi psychiatrique systématique des enfants atteints de la maladie de Bourneville étant donné la fréquence des troubles psychiatriques associés [1, 5, 13].

#### **f. Les troubles du sommeil :**

Hunt, dans une étude faite sur 300 enfants atteints de STB, a rapporté la présence des troubles du sommeil dans 58% des cas. Et dans 41% des cas, ces troubles étaient liés à l'épilepsie. Ces troubles se manifestent par des retards à l'endormissement ou des réveils fréquents [47].

La pathogénie est difficile à déterminer, tout comme ses rapports avec l'épilepsie, le retard d'apprentissage ou les troubles du comportement. Cependant, il est clair que des troubles sommeil peuvent engendrer des difficultés d'apprentissage et une majoration des troubles du comportement [1].

#### **g. Les tumeurs cérébrales et hydrocéphalie :**

Les nodules sous-épendymaires ou les tubérosités peuvent entraîner une obstruction du trou de Monro, ou moins fréquemment de l'aqueduc responsable alors d'une hydrocéphalie. Celle-ci va se traduire par un syndrome d'hypertension intracrânienne, ou par la survenue de crises partielles [1].

### **3. L'atteinte rénale**

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 morbi mortalité après l'atteinte neurologique, tous âges confondus [48]. Il y a trois principales manifestations : les AML, les kystes rénaux, le cancer rénal.

Les symptômes sont variés. L'hématurie est la plus fréquente, souvent révélatrice d'un angiomyolipome. Les autres symptômes peuvent être des

douleurs abdominales, des lombalgies ou une masse palpable à l'examen clinique, mais les lésions peuvent rester asymptomatiques [13].

#### **a. Angiomyolipome**

C'est l'atteinte rénale la plus fréquente : 75 à 80 % des lésions rénales au cours de la STB [49]. Il s'agit d'une tumeur bénigne hamartomateuse non encapsulée, composée de cellules musculaires lisses, de tissu adipeux et de vaisseaux sanguins anormaux. On différencie la forme sporadique (80 % des cas, tumeur de petite taille, asymptomatique, le plus souvent chez la femme à partir de 40 ans) et la forme associée à la STB (20 % des cas, généralement multiples, bilatéraux, augmentant de taille avec l'âge). Dans la plupart des cas, ces tumeurs sont asymptomatiques et découvertes de façon fortuite. Ces lésions sont néanmoins caractérisées par leur risque hémorragique (5 à 25 % des cas), responsable d'hématurie et de rupture spontanée dans le rétropéritoine. L'importance de la symptomatologie clinique est corrélée au volume tumoral. En effet, 90 % des tumeurs symptomatiques ont un volume supérieur ou égal à 4 cm [13, 50].

#### **b. Kystes rénaux**

Il s'agit généralement de kystes simples des reins et seule une minorité de patients (2 %) présente une polykystose rénale vraie [13].

#### **c. Cancer du rein**

Les patients atteints de STB ont un risque plus élevé de cancer du rein que la population générale. Le taux de cancer rénal dans la STB est de 0,5 à 4,2 %. Les critères de suspicion d'un cancer sont : une masse rénale à croissance rapide sans contingent graisseux avec des calcifications ou une nécrose

centrale [48]. Ainsi, devant une lésion hypoéchogène atypique, une ponction-biopsie rénale doit être réalisée pour éliminer un cancer [13].

#### **d. Autres atteintes rénales**

Il a été décrit des cas de glomérulosclérose segmentaire, de fibrose interstitielle, de microlésions hamartomateuses et de microlésions intraglomérulaires [16].

### **3. L'atteinte cardiaque**

#### **a. Rhabdomyome**

Il est considéré comme la manifestation hamartomateuse la plus précoce de la STB, détectable dès 22 semaines d'aménorrhée. La découverte d'un rhabdomyome est fortement évocatrice du diagnostic de STB (en particulier quand ils sont multiples). L'incidence des rhabdomyomes à la naissance chez les patients atteints de STS serait de 58% et diminuerait rapidement pour atteindre 18% à l'âge adulte. Ceci s'explique par leur tendance spontanée à la régression [1].

D'après une étude réalisée sur 154 malades atteints de STB, Jozwiak rapportait que les rhabdomyomes cardiaques étaient objectivés chez 74 patients (48%), avec une fréquence nettement élevée dans la tranche d'âge de moins de 2 ans (66%) [51].

Si les rhabdomyomes sont souvent asymptomatiques, ils peuvent être responsables, s'ils sont de grande taille, d'obstruction ou de fuite valvulaire entraînant une insuffisance cardiaque, avec tableau d'anasarque en période néonatale de pronostic redoutable. Les tumeurs intra murales peuvent se

manifester par des troubles du rythme divers. Ces dernières peuvent également simuler des myocardiopathies [13, 52, 53, 54].

#### **b. Malformations congénitales**

Des malformations cardiaques peuvent être observées : communication interauriculaire ou interventriculaire, transposition des gros vaisseaux, hypoplasie du cœur gauche [10].

#### **c. Autres :**

Les lésions vasculaires en rapport avec une dysplasie fibromusculaire sont possibles. Les anévrysmes artériels se localisent au niveau des gros troncs artériels : aorte, artères cérébrales ou artères des membres. L'atteinte des artères périphériques des extrémités est rare [10, 55, 56]. Sur le plan histologique, il a été démontré qu'il y a une perte des fibres élastiques, similaire à celle retrouvée dans le syndrome de Marfan [33].

### **4. L'atteinte ophtalmologique**

#### **a. Le phacome rétinien :**

L'anomalie la plus fréquente est l'hamartome rétinien astrocytique encore appelé "phacome rétinien". Il est associé à la STB dans 50 % des cas, et peut être bilatéral dans 34 à 50 % des cas [13, 57].

D'après une étude de Rowley et al portant sur 100 patients atteints de STS, les hamartomes rétiniens étaient retrouvés chez 44 malades dont 34% avaient une atteinte bilatérale [58].

Les phacomes rétiniens étant en général asymptomatiques, le diagnostic est fait de façon fortuite ou lors d'un examen systématique chez un sujet ayant d'autres signes de la maladie [1, 13].

Les autres lésions rétiniennes sont des troubles de pigmentation associant des zones d'hyperpigmentation et surtout des zones de dépigmentation chorio-rétinienne, siégeant au pôle postérieur ou à la périphérie rétinienne moyenne. Ces lésions sont inconstantes, et leur présence peut orienter le diagnostic dans les cas suspects [59].

**b. Lésions non rétiniennes :**

Les lésions non rétiniennes associées à la STB comprennent : les angiofibromes des paupières, le colobome irien, le strabisme, la poliose des sourcils, l'œdème papillaire, la dépigmentation de l'iris en secteur et les troubles de la réfraction [13, 58].

## **5. L'atteinte pulmonaire**

L'atteinte pulmonaire est rare (1 % des STB). Les femmes sont le plus souvent touchées, particulièrement en période d'activité génitale. Les manifestations pulmonaires de la STB chez l'enfant et chez l'homme sont très rares [60, 61]. Les présentations cliniques sont variées. Il s'agit le plus fréquemment d'une dyspnée d'aggravation progressive, d'un pneumothorax spontané, plus rarement d'une toux, d'une douleur thoracique ou d'une hémoptysie [62]. Histologiquement, deux aspects ont été décrits : une atteinte identique à celle de la lymphangioliomyomatose et, plus rarement, une hyperplasie alvéolaire multifocale. Dans le premier cas [63], la radiographie pulmonaire objective un syndrome interstitiel diffus pouvant être associé à des images kystiques. La fréquence de la LAM au cours de la STB varie de 2-3 à 26 % selon les études [64, 65]. Plusieurs études suggèrent que STB et LAM pourraient mettre en jeu les mêmes mécanismes physiopathogéniques [63, 64].

Dans le cas de l'hyperplasie alvéolaire multifocale, il existe un collapsus des septa alvéolaires avec prolifération de cellules interstitielles et de collagène. L'association des deux formes histologiques est possible [65].

## 7. Les autres atteintes

- L'existence d'un **angiomyolipome hépatique** a été décrite chez 25 % des sujets atteints de STB [66]. Cette lésion est en général asymptomatique et de découverte fortuite au cours d'une échographie abdominale [13].
- Des **désordres endocriniens** peuvent s'observer dans la STB : thyroïde, parathyroïdes, surrénales, gonades et pancréas. Cette atteinte glandulaire est rare, et peut se manifester par : une puberté précoce [67], un diabète insipide, un déficit en hormone de croissance.
- Les **localisations osseuses** de la STB sont asymptomatiques et se manifestent radiologiquement par des zones ostéo-condensées au niveau de la voûte crânienne, des côtes, du rachis ou du bassin [13].
- Des **micro hamartomes rectaux** surviennent chez deux tiers des patients atteints de STS. Ils sont en général multiples et asymptomatiques [68].
- La présence de **polypes de l'estomac, des intestins, d'hamartomes spléniques** est aussi possible [6].
- Des cas d'**angiomyolipomes utérins** ont été également décrits [69].

## B. Le diagnostic positif et les critères diagnostic

L'expression clinique de la STB est caractérisée par son polymorphisme et sa variabilité d'un sujet à l'autre. Le diagnostic peut être évident dans les formes classiques : épilepsie, retard mental, signes cutanés. Mais bien souvent, l'expression est plus discrète, et il est alors important de reconnaître (à l'aide

de critères cliniques stricts), les signes de la maladie pouvant affirmer la STB [1].

Le bilan initial a pour but de confirmer le diagnostic de STB et d'évaluer les atteintes. Il est conseillé de réaliser :

- ✓ Un scanner et une IRM cérébrale. Un scanner initial doit être systématiquement réalisé, dans les premières années, à la recherche d'un astrocytome à cellules géantes ;
- ✓ Un électroencéphalogramme, dans les cas de crises convulsives ;
- ✓ Une échographie rénale ;
- ✓ Un électrocardiogramme à la recherche d'arythmie cardiaque ;
- ✓ Une échographie cardiaque à la recherche de rhabdomyomes ;
- ✓ Une évaluation neurodéveloppementale ;
- ✓ Un examen ophtalmologique complet avec fond d'œil et angiographie à la fluorescéine ;
- ✓ Un examen dermatologique.

Les critères diagnostiques ont été réévalués à la lumière de nouvelles informations cliniques et génétiques sur la STS. Ainsi lors d'une conférence tenue en juin 1998 par la "National Institutes of Health" et la "Tuberous Sclerosis Association".

Les critères diagnostiques de sclérose tubéreuse incluent des critères génétiques et/ou des critères cliniques [71] :

- **Critères génétiques** : l'identification d'une mutation pathogène soit de *TSC1*, soit de *TSC2* dans l'ADN provenant de tissu normal est suffisante pour faire un diagnostic certain ;

- **Critères cliniques** : séparés en critères majeurs et critères mineurs [Figure 1] [72].

#### Critères majeurs

- Macules hypopigmentées ( $\geq 3$ , d'au moins 5 mm de diamètre)
- Angiofibromes ( $\geq 3$ ) ou plaque fibreuse céphalique
- Fibromes unguéaux ( $\geq 2$ )
- Plaque peau de chagrin
- Hamartomes rétiniens multiples
- Dysplasie corticale
- Nodules sous-épendymaires
- Astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes (« SEGA »)
- Rhabdomyome cardiaque
- Lymphangioliomyomatose
- Angiomyolipomes ( $\geq 2$ ) rénaux

#### Critères mineurs

- Macules leucodermiques en confettis.
- Puits dentaires ( $> 3$ )
- Fibromes gingivaux ( $\geq 2$ )
- Taches rétinienne blanches
- Kystes rénaux multiples
- Hamartomes extrarénaux

Le diagnostic est certain si deux critères majeurs sont présents ou un majeur et deux mineurs.

Le diagnostic est possible en cas de présence d'un critère majeur ou de deux critères mineurs.

**Figure 1** : Les critères diagnostiques de la STB [72].

## **VI. LE TRAITEMENT**

### **A. Traitement des lésions cutanées**

Les angiofibromes constituent souvent la principale gêne chez les patients et peuvent se compliquer de surinfection ou de saignement après traumatisme.

La cryochirurgie et la dermabrasion, l'électrocautérisation et le curetage ont été essayés avec des résultats variables [73, 74].

Plus récemment, les lasers vasculaires (colorant pulsé, argon) se sont révélés plus efficaces. Le laser à l'argon est utilisé pour traiter les petites lésions avec un bon résultat cosmétique et des cicatrices minimales [75]. Le laser CO<sub>2</sub> provoque un phénomène de vaporisation des tissus lié à un effet thermique et permet donc de détruire de façon non spécifique des tumeurs superficielles [76]. Mais il peut provoquer des dégâts non négligeables au niveau de la peau péri lésionnelle [13].

Le traitement précoce des angiofibromes permet de limiter les risques de complications [77].

Concernant les fibromes péri-unguéaux, le traitement classique repose sur l'exérèse chirurgicale, mais ils ont tendance à récidiver. Le laser peut être une alternative intéressante [13, 78].

### **B. Traitement des manifestations neurologiques**

#### **1. Le traitement médicamenteux :**

Le traitement de l'épilepsie dans la STB est souvent difficile avec une réponse limitée aux anticonvulsivants conventionnels [9, 45].

La prise d'une décision de traitement à long terme nécessite, de ce fait, des connaissances approfondies sur la situation du patient, la maladie épileptique, son évolution, l'efficacité et les effets secondaires du médicament. Il est nécessaire d'évaluer d'une part les effets bénéfiques, d'autre part les possibles risques. Le but thérapeutique étant non seulement le contrôle des convulsions mais également une qualité de vie optimale pour le malade [79].

**a. Crises partielles et généralisées :**

Le médicament de choix pour le traitement des crises partielles et des crises partielles secondairement généralisées reste la Carbamazépine [79].

*Gillberg*, en 1991, avait expliqué les effets néfastes des anticonvulsivants sur les symptômes négatifs de l'autisme (retrait, inertie, manque de motivation). Mais il décrit l'amélioration de la symptomatologie autistique sous Carbamazépine, avec peu d'effets indésirables sur le comportement par rapport aux autres molécules [5].

Le Valproate de sodium est connu depuis plusieurs décennies comme un médicament à large spectre agissant aussi bien sur les crises partielles que généralisées. Il est considéré comme le médicament de premier choix [79].

Le Phénobarbital est prescrit aussi bien dans les crises généralisées que partielles à la dose de 3 à 5 mg/kg/j [4].

La Lamotrigine (LTG) vient en deuxième lieu après la Carbamazépine et le Valproate. Cette substance est efficace aussi bien sur les crises généralisées idiopathiques que les crises partielles. Son impact positif sur le comportement et son efficacité dans le syndrome de Lennox–Gastaut, ainsi que dans d'autres formes d'épilepsie réfractaire fait de lui un traitement de choix dans l'épilepsie liée à la STS [79, 80].

Par ailleurs, la LTG a été étudiée chez 50 enfants épileptiques dont 13 étaient autistes. Il paraissait plus efficace sur les crises partielles et les absences avec amélioration des performances et des symptômes autistiques chez 8 autistes sur 13 [5].

Un des médicaments introduits récemment est le Topiramate. Il est admis aussi bien en tant que médication « add-on » qu'en monothérapie dès l'âge de 2 ans. Il est indiqué aussi bien pour le traitement des crises généralisées que des crises partielles. Son efficacité est comparable à celle des médicaments de premier choix [81].

Le Lévétiracétam est le dernier arrivé sur le marché des drogues anti-épileptiques. Chez l'adulte, il agit aussi bien sur les crises généralisées que partielles, et a démontré une très bonne tolérance [79].

Le Vigabatrin a montré son efficacité comme thérapie d'adjonction en cas d'épilepsie partielle [82].

Les effets indésirables des anti-épileptiques ont été étudiés de façon générale. Tous les auteurs déconseillent l'association de plusieurs médicaments. Cependant, ce principe peut être difficile à appliquer.

La Phénytoïne est la molécule entraînant le plus de diminution des performances mnésiques, motrices et de concentration. Le Phénobarbital n'entrave pas le développement mais diminue les capacités mnésiques [79].

#### **b. Syndrome de West :**

Le VGB a prouvé son efficacité comme drogue antiépileptique contre les spasmes infantiles chez environ 50% des patients. Son rendement est plus important en cas de Spasme infantile dus à la STS avec une cessation complète des crises dans plus de 95% [83].

Néanmoins, cette molécule n'est pas sans effets secondaires. 87 effets indésirables ont été rapportés dont le plus sérieux est l'altération du champ visuel sous forme de rétrécissements concentriques, remarqués dans plus de 40 à 50% des cas [79, 83, 84].

## **2. Traitement non médicamenteux**

La STB est souvent associée à une épilepsie résistante au traitement médical, due aux lésions cérébrales. Les chances de voir disparaître les crises ne se sont pas beaucoup améliorées depuis l'introduction des nouveaux anti-comitiaux [79].

Les patients atteints de STS avec une épilepsie pharmaco-résistante (absence de contrôle des crises avec au moins deux médicaments de premier choix en monothérapie puis en polythérapie durant deux ans), disposent des options suivantes : la chirurgie, le régime cétoène et la stimulation du nerf vague [79, 85].

Le traitement chirurgical a démontré son efficacité et sa capacité à réduire ou contrôler totalement l'épilepsie pharmaco-résistante, avec de meilleurs résultats si un tuber épileptogène unique est identifié [86, 87].

La stimulation du nerf vague (SNV) part du principe que les impulsions émises par le pacemaker avec les électrodes implantées sur le nerf vague préviennent chez certains patients la survenue et la propagation de crises épileptiques [79].

## **C. Traitement des lésions rénales**

Le traitement de l'atteinte rénale au cours de la STB dépend de l'existence ou non de complications surtout hémorragiques et de la forme de STB [6].

Nous développerons ce sujet dans le chapitre discussion.

## **D. Traitement des lésions cardiaques**

La majorité des rhabdomyomes régressent spontanément, ce qui est un plaidoyer pour une abstention ou un simple traitement médical des troubles du rythme. Seuls les rhabdomyomes responsables de troubles hémodynamiques ou d'arythmie résistante au traitement médical devront bénéficier de la chirurgie qui reste difficile n'enlevant que le segment intracavitaire de la tumeur [1, 6, 88].

## **E. Traitement des lésions ophtalmologiques**

Les phacomés rétiniens sont classiquement peu évolutifs et n'ont pas de traitement spécifique. Par contre, une fois compliqués, le laser à Xénon ou à Argon ou même la cryothérapie peuvent être envisagés [1, 89].

## **F. Place des inhibiteurs de la voie mTOR**

Les inhibiteurs de la voie mTOR (Everolimus – Sirolimus) sont proposées et ont l'AMM pour le traitement des astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes (chez les patients qui nécessitent une intervention chirurgicale mais qui ne sont pas candidats), des angiomyolipomes, et de l'épilepsie pharmaco-résistante [90].

## **G. Le Conseil génétique**

Dans la STB, il se heurte à la très grande variabilité d'expression. Il existe trois cas de figure :

- la forme familiale connue où le risque de transmission est de un sur deux ; dans ce cas, un diagnostic prénatal (DPN) est possible par biologie moléculaire lorsque la mutation est préalablement identifiée ;

- la forme sporadique qui doit être confirmée par un examen clinique et paraclinique complet (ou par étude génétique) chez les parents. Le risque pour les parents d'avoir un enfant à nouveau atteint de STB est estimé à 2 %, en raison du risque de mosaïque germinale. Un DPN est indiqué si la mutation a été identifiée ;
- la découverte fortuite de rhabdomyomes à l'échographie anténatale du deuxième trimestre. La prévalence de la STB chez les fœtus/nouveaux-nés présentant des tumeurs cardiaques multiples a été évaluée à 95 % [91]. La présence de rhabdomyomes multiples est donc quasi pathognomonique de STB. Le suivi des cas dépistés en anténatal montre que près d'un tiers présenteront un retard des acquisitions plus ou moins associé à une épilepsie [50]. Ainsi lors du conseil génétique, devant le diagnostic prénatal de rhabdomyomes cardiaques, il faut évoquer le risque de complications cérébrales [13].

## VII. L'EVOLUTION

L'évolution de la maladie suit des modalités particulières. Les symptômes de la STB font leur apparition selon une chronologie régulière.

En période néonatale, le problème cardiaque est au premier plan avec la survenue de troubles du rythme ou la découverte systématique de rhabdomyomes. Ces tumeurs régressent souvent spontanément en période néonatale ou à l'âge nourrisson [1, 10].

Chez l'enfant, l'épilepsie et le retard mental sont un mode classique de révélation de la maladie [1]. Les taches dépigmentées peuvent également être les premières manifestations. Si elles ne sont pas spontanément visibles, il

convient de les rechercher par examen à la lampe de Wood. Les angiofibromes de la face se multiplient à la puberté [1, 13].

A l'âge adulte, apparaissent les AMLs hépatiques et rénaux ainsi que l'atteinte pulmonaire [1]. L'apparition des complications cérébrales ou viscérales sous forme de tumeurs, après des années d'évolution, souligne encore l'évolutivité du processus embryogénique pathologique [1, 6].

## VIII. LE PRONOSTIC

Il dépend de la localisation de la STB.

L'atteinte cérébrale est responsable de décès précoces dans 30 à 40 % des cas avant 5 ans, et dans 50 à 75 % des cas avant 20 ans [6]. Les crises épileptiques dans la STB ont, en général, une évolution défavorable avec possibilité d'encéphalopathies convulsivantes difficiles à équilibrer, et décès au décours d'un état de mal épileptique. Mais des rémissions, avec les traitements anti-comitiaux et les possibilités de la neurochirurgie, sont actuellement possibles [4]. L'évolution neuropsychique est aussi dominée par le risque de détérioration neurologique et les troubles de comportement sévères, avec aggravation du déficit intellectuel souvent tardive, pouvant aller jusqu'à l'agressivité nécessitant le placement en institution. Mais dans les formes frustes avec déficit modéré et absence de crises, l'espérance de vie peut rejoindre la moyenne générale [4].

Par contre l'atteinte rénale est pourvoyeuse de complications et de décès à un âge moyen entre 30 et 45 ans. Les accidents hémorragiques sont responsables de décès dans 8% des cas. Et dans 13 % des cas, l'évolution peut se faire vers

l'IRC qui ne s'exprime que tardivement chez des patients ayant survécu aux autres localisations [6].

Cette sévérité de pronostic ne s'applique pas aux autres formes isolées en particulier cutanées, ophtalmologiques ou osseuses [4, 6].

## **IX. LE SUIVI**

Le suivi clinique a pour but de dépister les lésions pour lesquelles un traitement peut être proposé. Il est conseillé de réaliser :

- Une imagerie cérébrale (scanner ou IRM) tous les 1 à 3 ans. La fréquence doit être adaptée en fonction des symptômes cliniques. Pour certains, une IRM cérébrale systématique à 2 ans permettrait de mettre en évidence des lésions absentes à la naissance ;
- Une échographie abdominale et rénale tous les 1 à 3 ans ;
- Une radiographie pulmonaire chez les femmes à l'adolescence et une TDM thoracique dans le cas de symptômes.

En revanche, il n'est pas nécessaire de répéter l'examen ophtalmologique, l'échographie cardiaque et la radiographie pulmonaire si le patient est asymptomatique [13].

# NOTRE ETUDE

## I. METHODOLOGIE

- Nous avons étudié rétrospectivement les dossiers de 6 patients ayant une sclérose tubéreuse de Bourneville avec une atteinte rénale, diagnostiquée au service d'urologie du CHU Hassan II de Fès, durant une période de 06 ans allant du 01/01/2014 au 31/12/2019. Nous avons soulevé et analysé les caractères épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs de chaque patient. Puis, nous avons discuté l'ensemble de ces données à lumière d'une revue extensive et récente de la littérature.
- **Les critères d'inclusion** : Nous avons inclus dans cette étude tous les patients ayant une STB avec une atteinte rénale confirmée, hospitalisés ou vus en consultation d'urologie, durant la période étalée entre le 01 janvier 2014 et 31 décembre 2019.
- **Les critères d'exclusion** : Nous avons exclus les patients ayant une atteinte rénale (cancer du rein, AML, kyste rénal) qui ne rentre pas dans le cadre de la STB.

## II. RESULTATS

### A. LES OBSERVATIONS

#### 1. Cas n° 1

Monsieur S. J, âgé de 46 ans, ayant la notion de cas similaire chez le frère et ayant subi 10 ans auparavant, une néphrectomie totale droit, dont le résultat anatomo-pathologique est revenu en faveur d'un angiomyolipome.

Admis aux urgences pour douleur lombaire gauche avec hématurie macroscopique, suite à un traumatisme abdominal par chute de vélo avec point d'impact sur le flanc gauche.

L'examen clinique avait trouvé un patient conscient, apyrétique, eupnéique, tachycarde à 105 bpm, la TA à 100/70 mmHg. Les conjonctives étaient décolorées et la diurèse conservée avec des urines hématiques. La Bandelette urinaire avait montré une Pu (+) et une Hu (++++).

L'inspection de l'abdomen avait dévoilé une cicatrice sous costale droite. A la palpation on avait retrouvé une sensibilité lombaire et du flanc gauche avec contacte lombaire et la présence d'une grosse masse prenant tout l'hypochondre et tout le flanc gauche.

A l'examen dermatologique des tumeurs au niveau du visage, du cou et des épaules correspondants à des angiofibromes étaient notées avec une plaque fibreuse en avant de l'oreille gauche [Figure 2]. Ainsi que des fibromes péri-unguéaux correspondants à des tumeurs de Koenen [Figure 3].

Le reste de l'examen somatique était sans particularités notamment pleuropulmonaire, cardiovasculaire, neurologique et ophtalmologique.

Au bilan biologique, l'Hémoglobine était une anémie à 7.2 g/dl, hypochrome microcytaire, la créatininémie à 15 mg/l, avec une clairance à 69 ml/min, la protéinurie de 24h était normale.

Une TDM thoraco-abdominale réalisée en urgence avait objectivé au niveau du rein gauche, plusieurs lésions, à composante majoritairement graisseuse, à paroi fine, de taille variable, dont la plus volumineuse siège au niveau polaire supérieur, mesurant 40x32cm et contenant des zones hémorragiques. L'ensemble réalisant une volumineuse masse graisseuse rétropéritonéale correspondant à des AML. Cette masse vient au contact de l'aorte, du pédicule rénal gauche qui l'englobe et de l'artère iliaque primitive sur 180°. En haut, elle vient en contact intime avec le pancréas et la grande courbure gastrique, ainsi qu'avec le paquet vasculaire splénique avec fin liseré de séparation. La loge rénale droite était vide [Figure 4].

Le foie était le siège de quelques lésions de densité graisseuse, non modifiées après contraste, de taille variable mesurant pour la plus grande 24mm au niveau du segment VII, en faveur d'AML hépatiques [Figure 5].

Il s'y associe un épanchement hématique intra et rétropéritonéal.

Le reste du bilan radiologique avait comporté une échocardiographie et une TDM cérébrale qui étaient normales.

Le diagnostic de STB a été retenu devant la présence de trois critères majeurs – deux critères majeurs étant suffisants – les angiofibromes avec la plaque fibreuse de la face, les tumeurs de Koenen et les angiomyolipomes rénaux.

La prise en charge thérapeutique a consisté initialement à transférer le patient dans un service de réanimation où il a eu un remplissage vasculaire et une transfusion sanguine iso-groupe iso-rhésus, une surveillance de l'état hémodynamique et de l'hémoglobine.

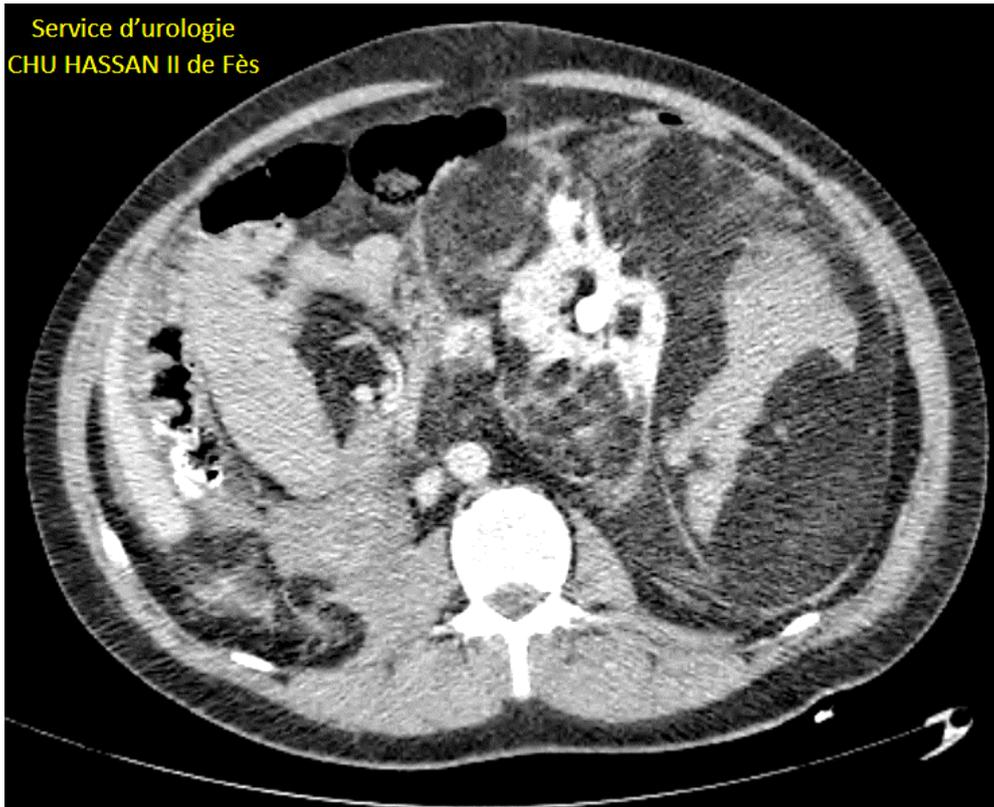
L'évolution a été marquée par une déglobulisation jusqu'à 6 g/dl d'Hb. La décision était de réaliser une angiographie en vue d'une embolisation. En effet, l'embolisation de l'artère polaire supérieure ainsi réalisée, a permis la stabilisation de l'Hb et l'évolution a été favorable. Cependant le contrôle de la fonction rénale a montré une altération de la créatininémie à 25 mg/l.



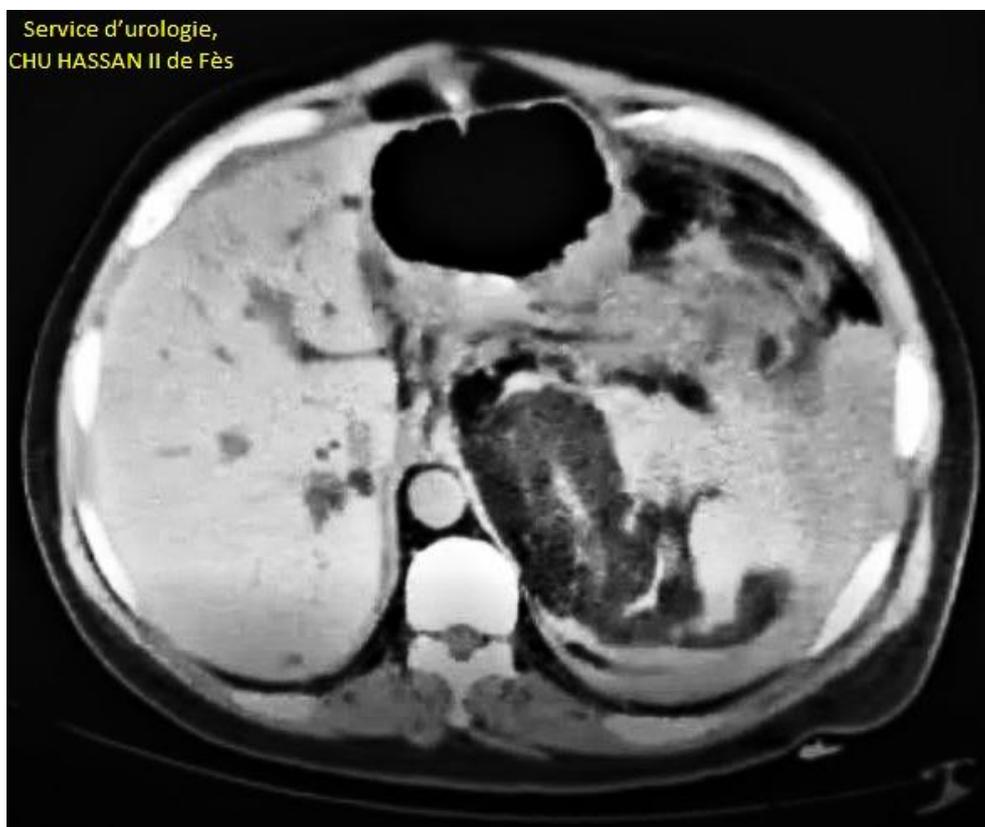
**Figure 2 :** Photos cliniques montrant les angiofibromes de la face, du cou et des épaules.



**Figure 3 :** Photo clinique montrant les tumeurs de Koenen.



**Figure 4 :** Coupe scanographique abdominale au temps tardif montrant les AML du rein gauche constituant une énorme masse prenant toute la moitié gauche de la cavité abdominale.



**Figure 5 :** Coupe scanographique abdominale montrant les AML hépatiques.

## 2. Cas n° 2

Monsieur S. K, âgé de 42 ans, hypertendu, suivi pour une IRCT sous hémodialyse. Issu d'un mariage consanguin de premier degré, sans cas similaire dans la famille.

Un avis urologique a été demandé devant la découverte de lésions rénales à l'imagerie, durant son hospitalisation en néphrologie pour IR.

L'histoire de sa maladie remonte à la petite enfance par l'apparition des lésions du visage associées à une dysarthrie et à un retard mental.

L'examen clinique trouve un patient conscient, agité, eupnéique, hypertendu à 145/85 mmHg sous antihypertenseur. La Bandelette urinaire avait montré une Pu (++) et une Hu (+).

L'abdomen était souple, légèrement sensible aux flancs et au niveau lombaire en bilatéral avec la présence d'un contact lombaire bilatéral.

L'examen cutanéomuqueux avait mis en évidence des papules confluentes par endroits et siégeant de façon bilatérale au niveau des sillons nasogéniens, du front et de la partie supérieure du dos, correspondants à des angiofibromes [Figure 6]. Présence de macules hypopigmentées au niveau du bas du dos [Figure 7], en plus d'une plaque peau de chagrin d'environ 25cm.

L'examen neurologique avait montré une agitation psychomotrice avec dysarthrie et infirmité mentale.

Le reste de l'examen somatique était sans anomalies décelables notamment cardio vasculaire, pleuropulmonaire et ophtalmologique.

Au bilan biologique la créatininémie était à 87mg/l avec une clairance à 12ml/min. La protéinurie de 24h était positive.

Le bilan radiologique fait d'une échographie abdomino-rénale puis d'un scanner abdominal avaient objectivé des reins de contours irréguliers, à cortex détruits, sièges d'infiltrats hypodenses contenant des ilots graisseux en rapports avec des AML multiples. On note aussi la présence de quelques kystes corticaux simples [Figure 8].

La TDM cérébrale avait dévoilé des nodules sous épendymaires [Figure 9].

Le diagnostic de STB a été retenu face à la présence des lésions dermatologiques typiques qui font parties des critères majeurs de la maladie : Les angiofibromes + Les macules hypo pigmentées + La plaque peau de chagrin, sur lesquelles viennent s'ajouter les AML rénaux et les nodules sous épendymaires.

Notre conduite à tenir a été l'abstention thérapeutique vu le caractère bénin et l'absence de saignement des lésions rénales (AML + Kystes rénaux simples).



**Figure 6** : Photo clinique du patient numéro 2, montrant les angiofibromes de la face, plus marqués au niveau des sillons nasogéniens.



**Figure 7** : Photo clinique du patient numéro 2, montrant les macules hypopigmentées du bas du dos.



**Figure 8** : Coupe scanographique abdominale passant par les 2 reins, montrant des détruits, truffées d'AML et de kystes simples.



**Figure 9** : Coupe scanographique axiale révélant des nodules sous épendymaires.

### 3. Cas n° 3

Monsieur B. A, âgé de 20 ans, sans antécédents pathologiques notables notamment pas de cas similaire dans la famille.

Il s'est présenté en consultation d'urologie pour des lombalgies bilatérales.

L'histoire de sa maladie remonte à l'âge de 6 ans par l'apparition de lésions dermatologiques au niveau de la face et du cuir chevelu, augmentant progressivement de taille et sans autre signes associés notamment pas crises comitiales ni troubles du comportement. La symptomatologie a été marquée par l'installation des douleurs lombaires évoluant depuis quelques mois.

L'examen clinique avait trouvé un patient conscient, cohérent, eupnéique, TA à 110/70 mmHg. La diurèse était conservée avec des urines claires. A la bandelette urinaire une Hu (+)

L'abdomen était souple, avec une sensibilité lombaire bilatérale plus marquée à droite avec un contact lombaire du même côté.

L'examen cutanéomuqueux avait mis en évidence des papules érythémateuses au niveau du visage notamment les sillons naso-géniens et les joues correspondantes à des angiofibromes [Figure 10], ainsi qu'un molluscum pendulum au niveau du dos.

Le reste de l'examen somatique, y compris cardiovasculaire, pleuropulmonaire, neurologique et ophtalmologique n'a pas montré d'anomalie.

Au bilan biologique, la créatininémie était à 9mg/l et la protéinurie de 24 heures négative.

L'imagerie faite d'une échographie rénale puis d'une TDM abdominale a dévoilé, au niveau du rein droit : une masse médio-rénale antérieure, lobulée, bien limitée, réhaussée après contraste avec un contingent hyper vasculaire, mesurant 100x50mm. Une deuxième masse polaire supérieure, bien limitée, de contours réguliers, réhaussée après contraste faisant 45x30mm. Au niveau du rein gauche : une masse médio-rénale interne, bien limitée, lobulée, prenant le contraste avec un contingent hyper vasculaire mesurant 45x40mm. Ainsi qu'une deuxième masse juste au-dessous de la première, réhaussée après contraste avec un contingent hyper vasculaire mais sans contingent graisseux macroscopique faisant 30x20mm [Figure 11, 12].

Le scanner cérébral avait montré des nodules sous épendymaires calcifiés [Figure 13] avec des calcifications sous corticales linéaires pariétales et insulaires droites et cérébelleuses gauches.

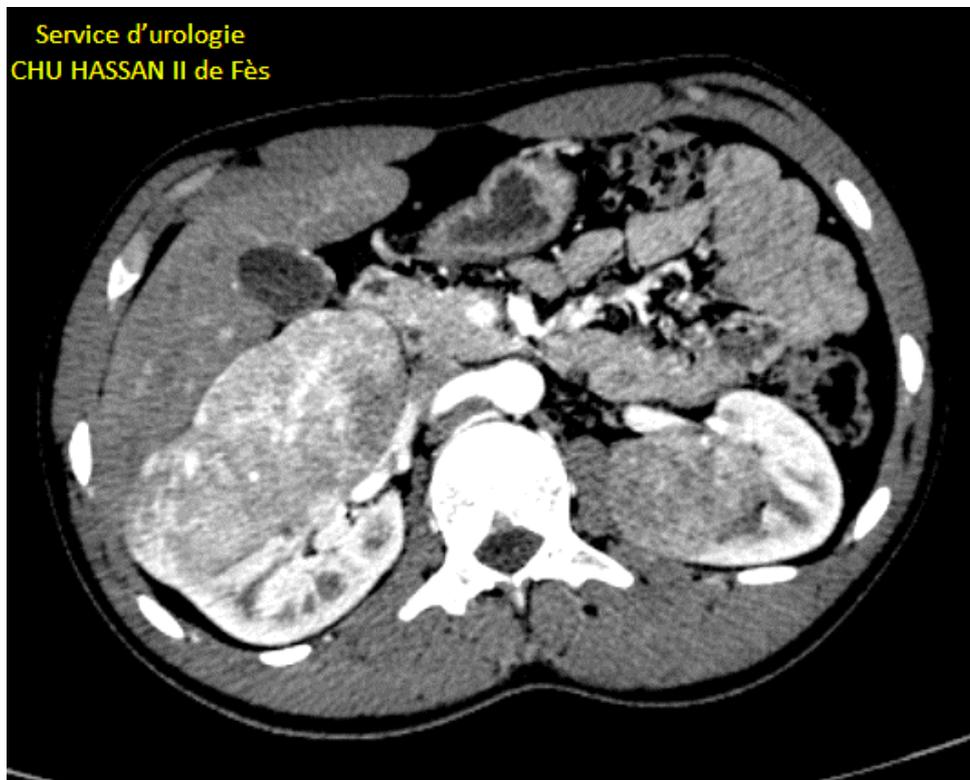
L'échocardiographie était tout à fait normale.

Le diagnostic positif de la STB a été retenu en la présence des critères majeurs suivants : les angiofibromes, les AML rénaux et les nodules sous épendymaires.

Chez ce patient nous avons opté pour une abstention chirurgicale devant l'absence de complications, avec une surveillance annuel clinique et biologique et radiologique.



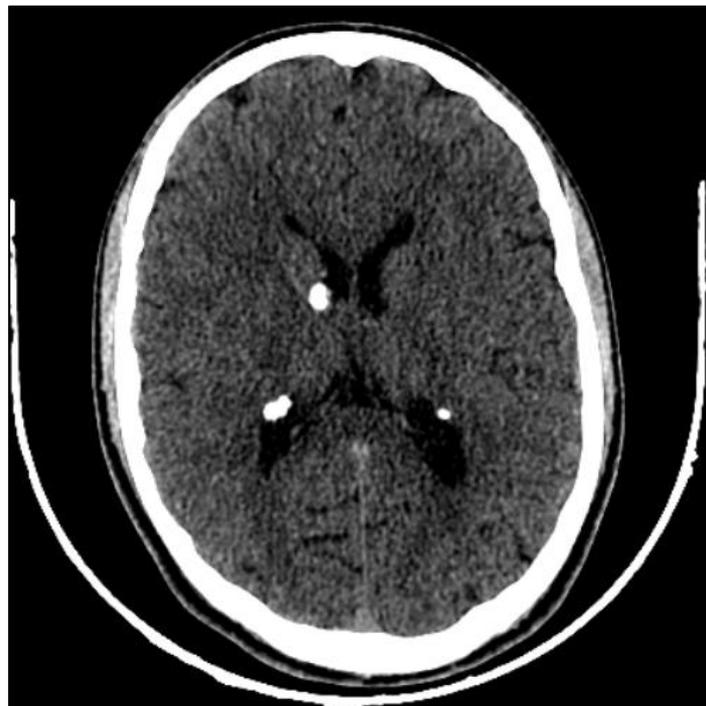
**Figure 10** : Photo clinique montrant les angiofibromes de la face



**Figure 11** : Coupe scanographique abdominale transversale au temps artériel montrant les AML rénaux bilatéraux.



**Figure 12** : Coupe scanographique abdominale frontale au temps artériel montrant les AML rénaux bilatéraux, on note le contingent hyper vasculaire.



**Figure 13** : Coupe scanographique cérébrale montrant les nodules sous épendymaires.

#### 4. Cas n° 4

Mademoiselle E. N, âgé de 25 ans, aux antécédents de crises épileptiques dans l'enfance. Sans notion de consanguinité.

Avis urologique sollicité pour des lésions rénales bilatérales au cours de son hospitalisation en pneumologie pour pneumothorax spontané.

L'histoire de sa maladie remonte à 8 ans par l'apparition de lésions cutanées au niveau du visage et du dos non prurigineuses et indolores. La symptomatologie s'est aggravée 1 mois auparavant par l'installation d'une dyspnée stade III avec une toux productive, des douleurs lombaires bilatérales avec des troubles du cycle menstruel, ce qui a motivé sa consultation chez un pneumologue qui a fait réaliser une radiographie thoracique d'où le diagnostic d'un pneumothorax bilatéral. La patiente a bénéficié d'un drainage thoracique puis adressée pour hospitalisation.

L'examen clinique avait trouvé une patiente consciente avec un retard mental patent, polyénique à 26 cycles/min, TA à 120/70 mmHg. Diurèse conservée faite d'urine claire. A la BU, la Pu (+) Hu (-).

L'abdomen était souple avec une sensibilité et contacte lombaires de façon bilatérale.

L'examen dermatologique avait montré des angiofibromes du visage avec 2 plaques fibreuses au niveau du front, une plaque peau de chagrin au niveau du bas du dos [Figure 14], 3 macules hypo pigmentée au niveau du front et du genou droit. Ainsi que des anomalies de l'émail dentaire [Figure 15].



**Figure 14** : Photo clinique de notre patiente montrant la plaque peau de chagrin au niveau du bas du dos.



**Figure 15** : Photo clinique de notre patiente montrant les angiofibromes au niveau des sillons nasogéniens et les lésions de l'émail dentaire.

L'examen neurologique avait montré un retard mental patent sans déficit sensitivo-moteur.

A l'examen pleuropulmonaire : une polypnée avec tirage intercostal, la saturation en oxygène à l'air ambiant était de 79 %. Drain thoracique droit en place.

L'examen cardiovasculaire et ophtalmologique étaient sans anomalies.

Au bilan biologique, la créatininémie était à 26 mg/l avec une clairance à 35ml/min. La protéinurie de 24h était négative.

L'échographie abdominale avait objectivé des masses volumineuses lombaires bilatérales à composantes mixtes avec absence de visualisation des reins pouvant être en rapport avec des tumeurs rénales notamment des AML [Figure 16].

Une TDM sans injection du produit de contraste vu l'insuffisance, rénale a été réaliser objectivant :

A l'étage cérébral : Lésions temporales hypodenses temporales gauches en rapport avec des tubers, en plus de la présence de nodules sous épendymaires [Figure 17].

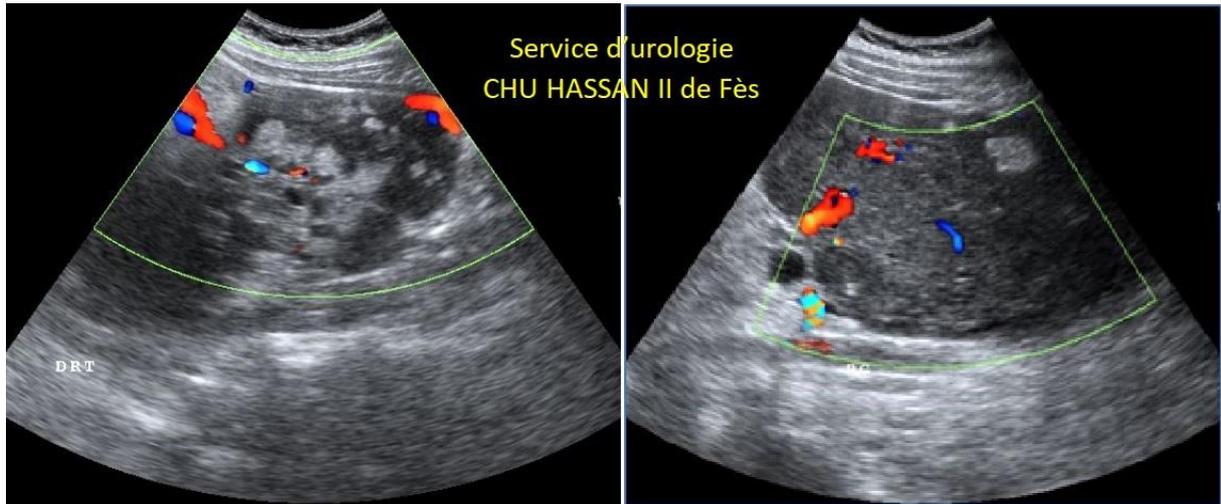
A l'étage thoracique : Poumons emphysémateux mal ventilés avec pneumothorax bilatéral plus marqué à droite (drain en place). Présence de multiples kystes sans parois en rapport avec une lymphangiomeiomatose [Figure 18].

A l'étage abdominale : deux masses rénales bilatérales faisant évoquer des AML [Figure 19].

A l'étage pelvien : Présence de quelques kystes ovariens bilatéraux le plus volumineux siège du côté droit et faisant environ 3 cm de diamètre.

Le diagnostic de STB a été retenu selon les critères de Gomez : Angiofibromes et plaques fibreuses, macules hypo pigmentées, plaque peau de chagrin, anomalies de l'émail dentaire, nodules sous épendymaires, tubers cérébraux, LAM pulmonaire et AML rénaux.

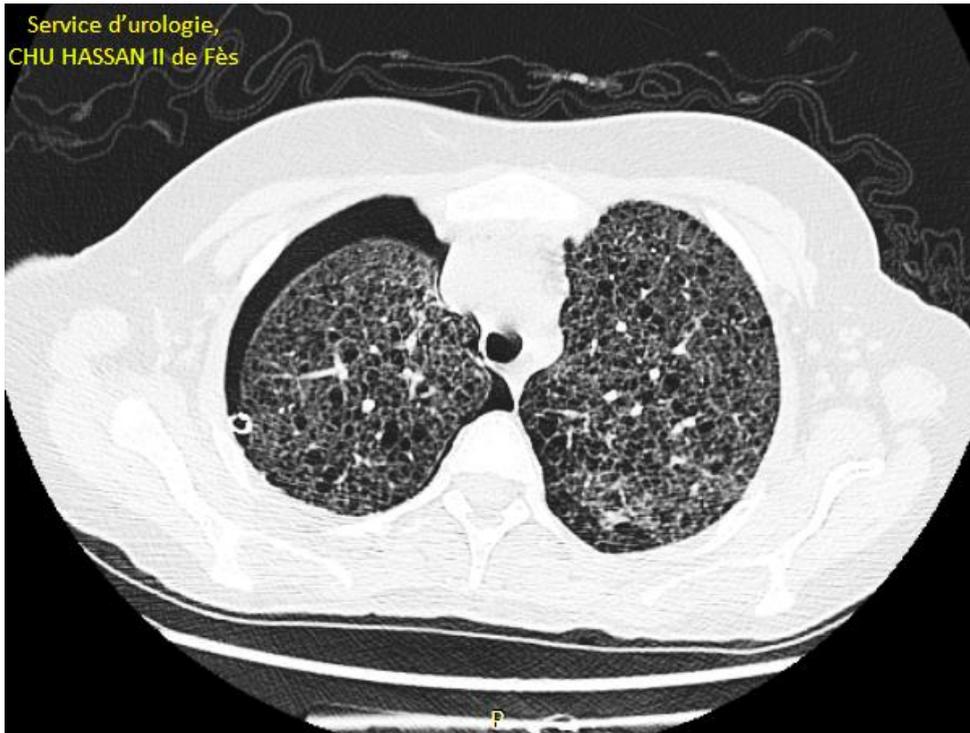
L'attitude devant les AML rénaux était l'abstention thérapeutique en l'absence de complications avec une surveillance annuelle clinique et radiologique par des échographies rénales.



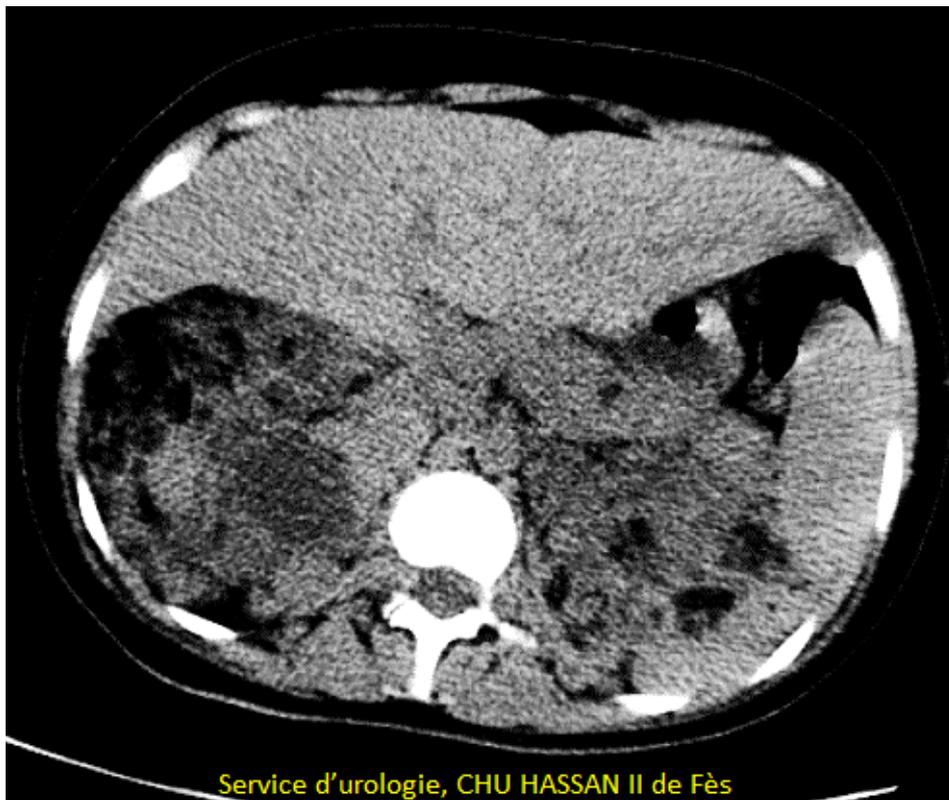
**Figure 16** : Images échographique montrant les deux masses lombaires à double composante en rapport avec des AML rénaux.



**Figure 17** : Hypodensités temporales gauche en rapport avec des tubers corticaux.



**Figure 18** : Coupe scanographique thoracique transversale montrant le PNO droit avec les lésions de LAM.



**Figure 19** : Coupe scanographique abdominale passant par les deux loges rénales montrant deux masses rénales avec une composante grasseuse en rapport avec des AML multiples.

## 5. Cas n° 5

Monsieur A. E, âgé de 18 ans, sans notion de cas similaire dans la famille.

Adressé en consultation d'urologie pour avis concernant des lésions rénales pouvant rentrer dans le cadre d'une STB.

Le début de sa symptomatologie remonte à l'enfance par l'apparition de lésions cutanées au niveau du visage non inflammatoires et augmentant progressivement de taille.

L'examen clinique avait trouvé un patient conscient, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, la TA à 110/75 mmHg. La diurèse est conservée avec des urines claires. La BU Hu (-) et Pu (-).

L'abdomen était souple sans masse palpable ni sensibilité notamment lombaire.

L'examen dermatologique avait montré des angiofibromes du visage avec une plaque fibreuse au niveau du menton [Figure 20].

L'examen cardiovasculaire, pleuropulmonaire, neurologique et ophtalmologique n'avaient pas révélé d'anomalies particulières.

Au bilan biologique, la créatininémie était à 8 mg/l avec une clairance à 144 ml/min. La protéinurie de 24 heures était négative.

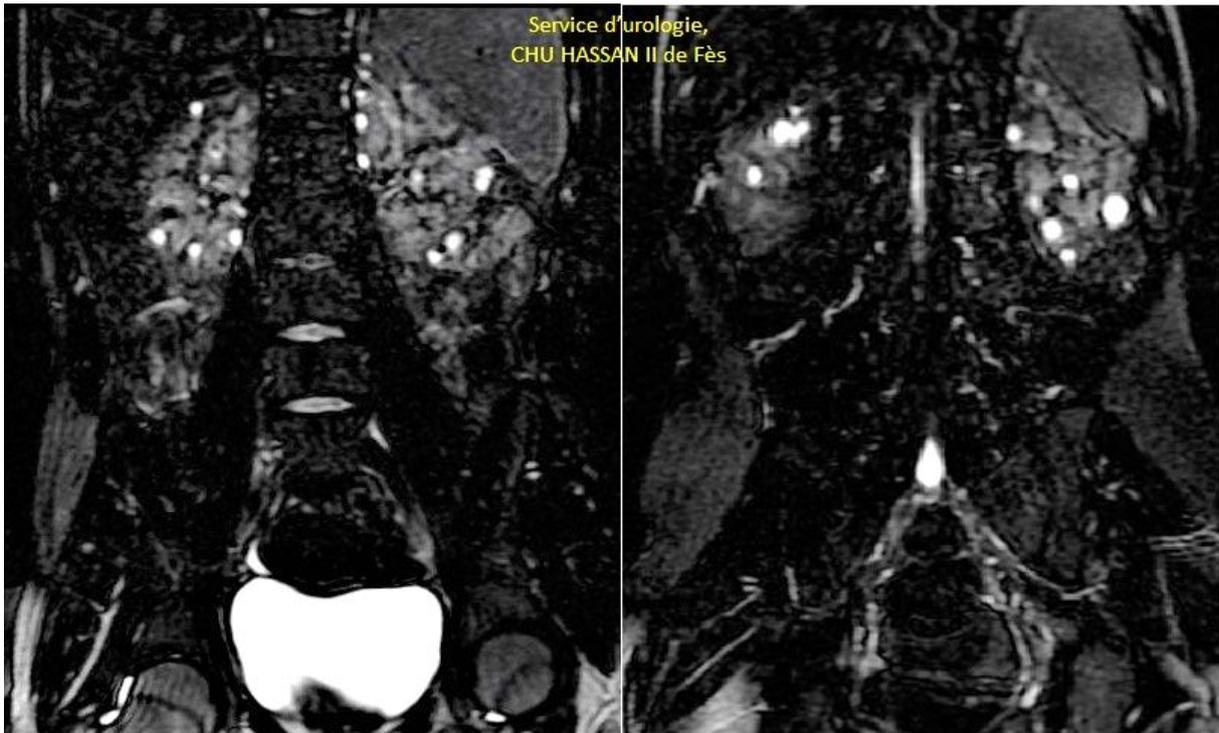
Le bilan radiologique fait d'une échographie rénale avait parlé de lésions hyperéchogènes millimétriques corticales rénales en bilatérale pouvant correspondre à des AML.

Un complément par IRM abdominale avait objectivé des kystes rénaux cortico-médullaires multiples en bilatéral, mesurant pour le plus grand 11mm de diamètre au niveau polaire inférieur gauche. Absence d'AML rénal [Figure 21].

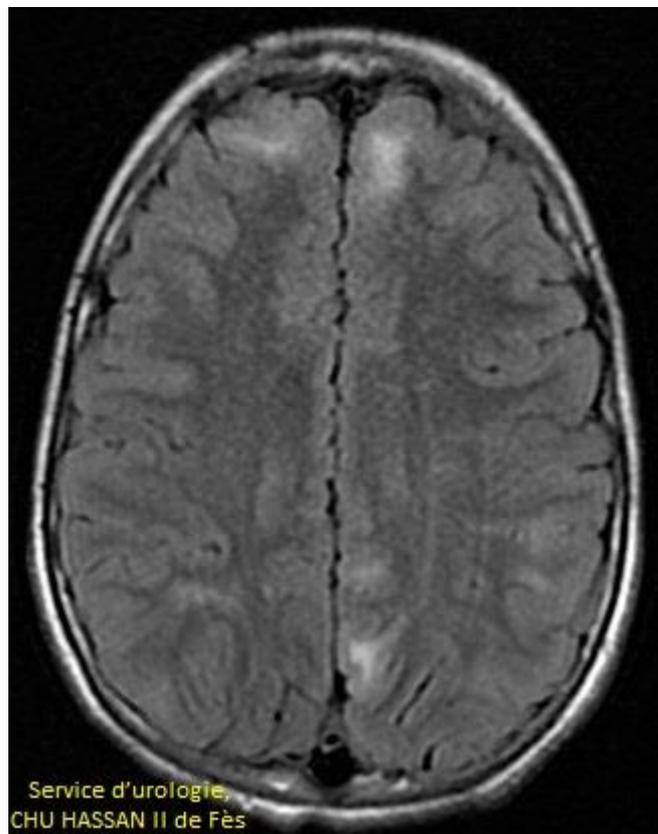
Par ailleurs, l'échocardiographie avait dévoilé 2 rhabdomyomes cardiaques et l'IRM cérébrale des lésions nodulaires hémisphériques bilatérales et sous épendymaires des 2 ventricules latéraux se présentant en iso-signal T1, hypersignal T et Flair, dont certaines sont calcifiées en asignal T2\*, réhaussées après contraste mesurant pour la plus grande 12mm en rapport avec des tubers [Figure 22].



**Figure 20** : Photo clinique du patient n° 5, montrant les angiofibromes de la face avec la plaque fibreuse du menton.



**Figure 21** : Coupes frontales de l'IRM abdominale en séquence T2 montrant des reins truffés de lésions kystiques.



**Figure 22** : Coupe axiale cérébrale d'IRM Flair montrant des hypersignaux sous corticaux hémisphériques en rapport avec des tubers cérébraux.

## 6. Cas n° 6

Il s'agit de Mlle H. R, 27 ans, issu d'un mariage consanguin de deuxième degré avec antécédent d'épilepsie dans l'enfance.

Elle a été reçue en consultation d'urologie pour la prise en charge de lombalgies bilatéral évoluant depuis 6 mois associées à des lésions cutanées depuis l'enfance.

L'examen clinique avait trouvé une patiente consciente, stable hémodynamiquement avec une TA à 125/80 mmHg. La diurèse était conservée faite d'urine claire. La bandelette urinaire avait affiché Hu (-) la Pu (traces).

L'abdomen était souple, sans masse palpable. Les fosses lombaires étaient légèrement sensibles surtout du côté gauche mais sans contacte lombaire.

L'examen cutanéomuqueux avait montré des papules érythémateuses au niveau du visage en rapport avec des angiofibromes avec une plaque fibreuse au niveau du front [Figure 23].

Le reste de l'examen somatique notamment cardiovasculaire, pleuropulmonaire, neurologique et ophtalmologique étaient sans particularités.

Au bilan biologique, la créatininémie était à 11 mg/l avec une clairance à 80 ml/min. La protéinurie de 24 heures était normale. Le taux d'hémoglobine à 11g/dl.

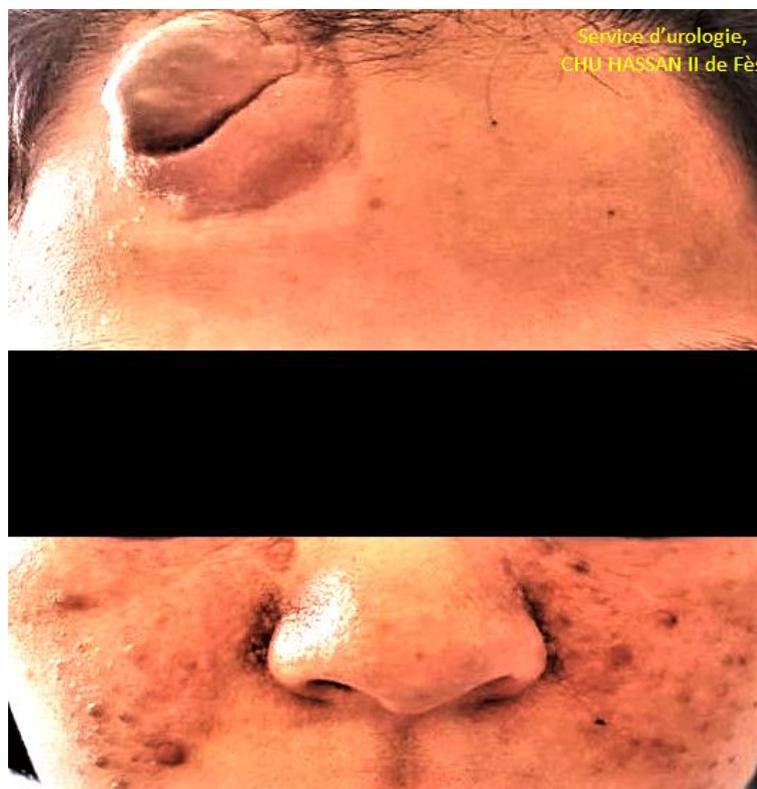
L'imagerie faite d'une échographie rénale puis d'une TDM abdominale avaient objectivé deux masses rénales bilatérales à double composantes graisseuse et tissulaire dont celle de gauche contient un hématome, elles sont intensément

rehaussées après contraste : AML bilatéral compliqué d'hémorragie à gauche [Figure 24].

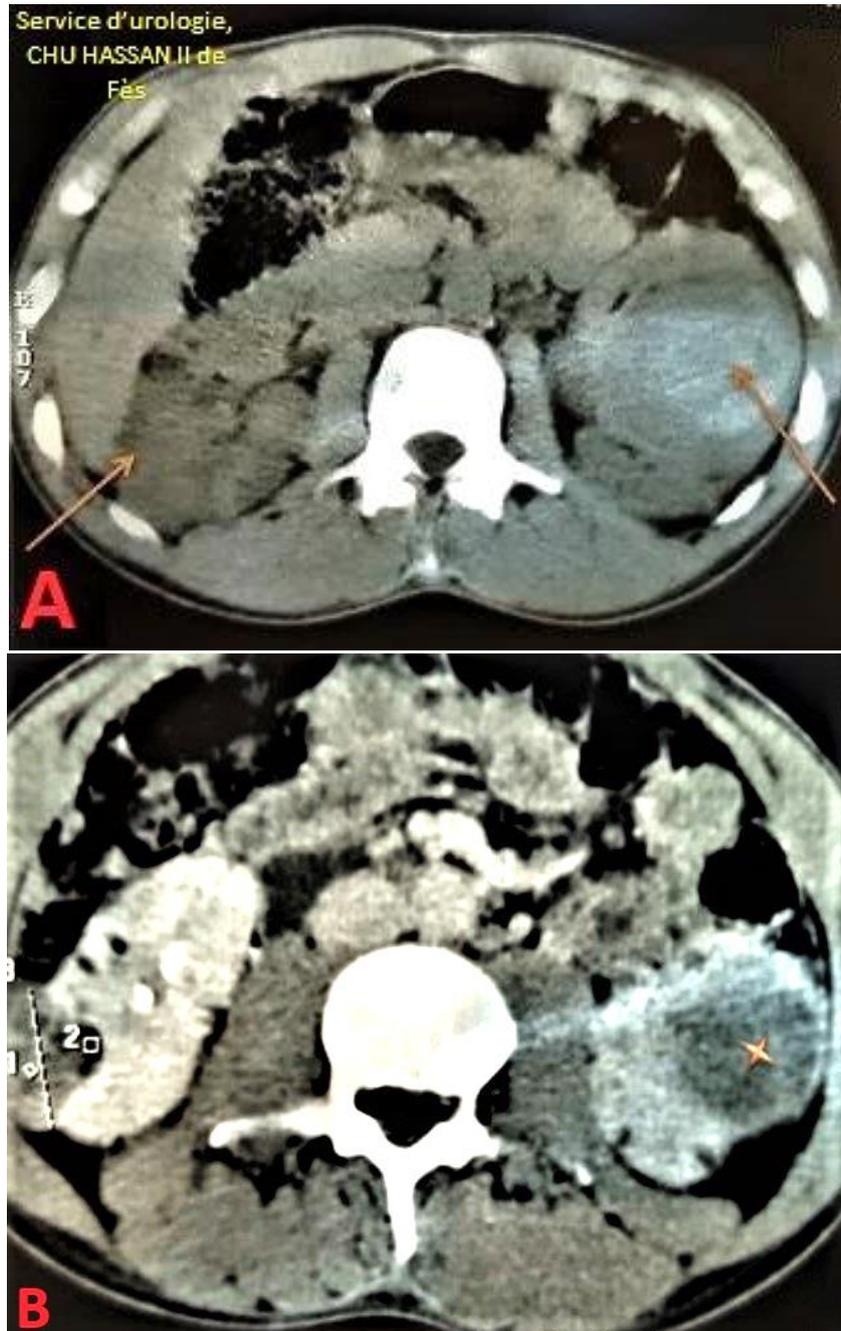
L'échographie cardiaque était revenue sans anomalies décelables.

Le diagnostic de STB chez cette patiente a été retenu devant la présence des critères suivants : Les angiofibromes avec la plaque fibreuse de la face et les AML rénaux bilatéraux.

Dans ce cas, la surveillance active était de mise, clinique (Hématurie, signes d'anémie...), biologique (Numération formule sanguine + FR) et radiologique (Echographie +/- Uroscanner), vu l'absence de saignement actif et de retentissement inquiétant sur le taux d'hémoglobine.



**Figure 23** : Photo clinique de la sixième patiente, montrant les angiofibromes au niveau des sillons nasogéniens et la plaque fibreuse du front.



**Figure 24** : Coupes scanographiques axiales avant (A) et après (B) contraste objectivant 02 masses rénales bilatérales (flèches) à double composante grasseuse et tissulaire dont celle de gauche contient un hématome (étoile), elles sont intensément rehaussées après contraste : AML bilatéral compliqué d'hémorragie à gauche.

## B. SYNTHÈSE

Notre série a comporté six patients issus de familles différentes, deux femmes et quatre hommes. L'âge moyen était de 29.6 (extrêmes : 18-46). Des antécédents familiaux avaient été identifiés chez un seul patient et deux patients sont issus de mariages consanguin. Les caractéristiques épidémiologiques et l'atteinte rénale de nos patients sont résumées dans le *Tableau 1*.

L'atteinte rénale a été recherchée systématiquement chez deux malades (cas n° 5 et 6) suivies pour des lésions cutanées. Leurs créatininémies étaient normales respectivement à 8 et 11 mg/l avec des clairances de la créatinine respectivement à 144 et 80 ml/min.

Dans les autres cas, l'atteinte rénale a été découverte lors du bilan d'une Insuffisance rénale chez deux patients. Le premier au cours de son hospitalisation en néphrologie pour IRCT (Cas n° 2) et le deuxième au cours de son hospitalisation en pneumologie pour bilan d'un PNO spontané (Cas n° 4). Leurs créatininémies étaient 87 et 26 mg/l respectivement, correspondant à des clairances de la créatinine à 12 et 35 ml/min respectivement. Chez un autre cas l'atteinte rénale a été dévoilée grâce au bilan étiologique de lombalgies chroniques bilatérales (Cas n° 3), sa fonction rénale était normale. Chez le dernier malade, elle a été découverte de façon fortuite lors de sa consultation aux urgences pour un traumatisme lombaire avec anémie, masse lombaire et hématurie macroscopique sur un rein unique anatomique, ayant eu 10 ans auparavant une néphrectomie, pour une masse rénale suspecte dont

le résultat anatomopathologique est revenu en faveur d'un angiomyolipome (Cas n° 1), sa créatininémie était à 15 mg/l, avec une clairance à 69 ml/min.

Une hypertension artérielle a été observée chez un malade, une hématurie chez trois et une protéinurie chez trois autres. Une sensibilité lombaire uni ou bilatérale a été retrouvée chez cinq malades dont 4 avaient un contact lombaire uni ou bilatéral.

Le diagnostic de certitude a été fait par la TDM dans cinq cas et par l'IRM dans un seul cas. Les lésions rénales étaient sous formes d'AML isolés chez quatre patients, des kystes isolés chez un patient et des angiomyolipomes associés à des kystes chez un autre.

Une atteinte extrarénale a été systématiquement recherchée chez nos malades. L'atteinte cutanée étaient constante chez tous les cas, l'atteinte neurologique a été retrouvée chez quatre cas, l'atteinte pulmonaire chez un cas, l'atteinte cardiaque chez un cas, l'atteinte hépatique chez un cas, l'atteinte gynécologique chez un cas et l'atteinte de l'émail dentaire chez un cas. Les manifestations extrarénales sont résumées dans le *Tableau 2*.

La découverte de l'atteinte rénale était nécessaire pour retenir le diagnostic de STB chez un seul cas, vu la pauvreté du tableau clinique (Cas n° 6). Quant aux autres cas, les manifestations rénales sont venues compléter les autres critères diagnostic de la maladie.

**Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques et type de l'atteinte rénale chez nos patients**

Patients	Sexe	Âge (ans)	ATCD	Circonstances de découverte	Clinique	Biologie	Radiologie
1	M	46	Cas similaire chez le frère	Fortuite	Sensibilité et contact lombaire  Pu (+)  Hu (++++)	Anémie  IRC	AML multiples
2	M	42	Consanguinité	IRC	Sensibilité et contact lombaire bilatéral  HTA  Pu (++)  Hu (+)	IRCT	AML multiples + kystes simples bilatéraux
3	M	20	-	Lombalgies	Sensibilité et contact lombaire unilatéral  Hu (+)	-	2 AML droits + 2 AML gauches
4	F	25	-	IRC	Sensibilité et contact lombaire bilatéral  Pu (+)	IRC	AML multiples bilatéraux
5	M	18	-	Systématique	-	-	Kystes rénaux bilatéraux multiples
6	F	27	Consanguinité	Systématique	Sensibilité lombaire	-	1 AML bilatéral

**ATCD** : antécédents ; **HTA** : hypertension artérielle ; **IRC** : insuffisance rénale chronique ; **IRCT** : insuffisance rénale chronique terminale ; **Pu** : protéinurie ; **Hu** : Hématurie ; **AML** : angiomyolipome

**Tableau 2 : Les manifestations extrarénales de nos patients**

Patients	Atteinte cutanée	Atteinte neurologique	Atteinte cardiaque	Atteinte pulmonaire	Atteinte digestive	Atteinte gynécologique	Atteinte buccale
1	Angiofibromes Plaques fibreuses Tumeur de Koenen	-	-	-	AML hépatiques	-	-
2	Angiofibromes Macules hypopigmentées Plaques peau de chagrin	Agitation psychomotrice Dysarthrie Retard mental Nodules sous épendymaires	-	-	-	-	-
3	Angiofibromes Molluscum pendulum	Nodules sous épendymaires. Calcifications sous corticales cérébrales et cérébelleuses.	-	-	-	-	-
4	Angiofibromes Plaques fibreuses Macules hypopigmentées	Retard mental	-	Dyspnée LAM PNO spontané	-	Kystes ovariens bilatéraux	Anomalies de l'émail dentaire
5	Angiofibromes Plaques fibreuses	Tubers cérébraux	Rhabdomyomes	-	-	-	-
6	Angiofibromes Plaques fibreuses	-	-	-	-	-	-

AML : Angiomyolipomes ; LAM : Lymphangiomyomatose ; PNO : Pneumothorax.

La prise en charge de nos patients a consisté en une abstention thérapeutique avec surveillance régulière dans quatre cas. L'hémodialyse périodique a été instaurée chez un malade. Le sixième malade ayant continué à déglobuliser, il a bénéficié d'une artériographie avec embolisation artérielle de l'artère polaire supérieure. L'attitude thérapeutique chez ce dernier patient était conservatrice afin de préserver son capital néphronique sur le rein restant malgré la volume important de la masse tumorale.

À la dernière évaluation, la fonction rénale est restée normale chez trois patients (Cas n° 3, 5 et 6). Elle s'est aggravée chez le patient ayant eu une embolisation artérielle (Cas n° 1) avec une créatininémie à 25 mg/l correspondant à une clairance à 42ml/min. Cependant l'embolisation a permis la stabilisation de son taux d'hémoglobine. La créatininémie est restée stationnaire chez un patient (Cas n° 4) avec une créatininémie de contrôle à 27 mg/ml après 18 mois du diagnostic de la STB. Le dernier patient (Cas n° 2) était sous hémodialyse à raison de trois séances par semaine.

Le mécanisme de l'IRC chez ces patients restait mal élucidé : aucun facteur de décompensation n'avait été identifié, si bien qu'une évolution insidieuse et naturelle de leur maladie a été retenue.

### **III. DISCUSSION**

#### **1. Le dépistage de l'atteinte rénale**

Le but du dépistage des atteintes rénales de la STB est la prévention des risques évolutifs (décès, hémorragie, IRC, cancer). Son bénéfice sur l'incidence des complications et la morbi-mortalité n'a pas fait l'objet d'études. Mais une évaluation rénale doit faire partie de la prise en charge initiale des patients pour la plupart des auteurs [11,29,69,92,93].

Ainsi, le dépistage et le suivi des lésions rénales est indiqué chez tous les patients ayant une STB. L'évaluation rénale initiale doit permettre de conseiller la famille et le patient et de planifier le suivi et la prise en charge (type d'imagerie, rythme, traitement prophylactique) [94].

#### **2. Le suivi**

##### **a. Avant l'âge de 20 ans**

Les atteintes rénales de la STB se développent surtout avant 20 ans. Castagnetti avait noté que chez 41 patients, leur prévalence était de 19 % avant sept ans, 33 % entre huit et 16 ans et 62 % au-delà [95]. Dans le même sens, Ewalt a trouvé que chez 60 enfants, le taux d'atteintes rénales est passé de 55 % en début de suivi (âge moyen, 6,9 ans) à 80 % en fin d'étude (âge moyen, 10,5 ans) [69]. L'âge médian de détection de la première anomalie est 7,2—11,1 ans [69,92,94,96]. Des kystes peuvent exister dès la naissance et des AML apparaître durant les deux premières années de vie [69,92]. Les atteintes rénales seraient constituées à la fin de l'adolescence [69,94], avec quelques observations d'anomalies apparues après 20 ans [94,96]. Dans ces cas, la

détection des atteintes rénales était assurée par échographie, de sensibilité moindre que la tomodensitométrie (TDM). Certains patients pouvaient donc avoir des anomalies modérées non détectées avant 20 ans.

Les AML grossissent dans la deuxième décennie [69,92,94,96] avec des croissances pouvant atteindre plus de 4 cm/an [69,96]. Les complications hémorragiques restent exceptionnelles avant 20 ans [94,96].

L'évolution des kystes est variable : disparition [69] ou progression en taille et en nombre [92]. Les kystes simples, peu nombreux et peu évolutifs sont à différencier de ceux, nombreux, volumineux, bilatéraux et précoces associés à une PKR [94].

Les protocoles de surveillance de la littérature sont variables. Ils utilisent plutôt l'échographie (moins chère et non irradiante) pour les moins de 20 ans, et ont un suivi assez espacé (rareté des complications dans cette tranche d'âge) [92,94,97].

Ainsi, l'association française d'urologie recommande la réalisation d'une échographie abdominale dès le diagnostic de STB. Elle sera complétée d'une évaluation de la fonction rénale (créatininémie) si l'échographie est anormale.

Ce bilan sera répété tous les trois à cinq ans s'il est normal et tous les deux à trois ans si l'échographie ne met en évidence que des kystes peu nombreux ou des AML de moins de 4 cm.

S'il existe des kystes bilatéraux, volumineux et nombreux, une polykystose associée devra être suspectée. En raison du risque d'évolution rapide vers l'insuffisance rénale terminale (deuxième ou troisième décennie de vie), la

fonction rénale et la pression artérielle devront être surveillées tous les 12 mois et le patient orienté vers une consultation de néphrologie.

L'apparition de symptômes compatibles avec une complication rénale (douleur du flanc, pesanteur abdominale, hématurie, état de choc), la croissance rapide d'un AML, sa taille supérieure à 4 cm ou le développement d'une masse tissulaire suspecte en échographie doivent faire pratiquer un examen TDM ou IRM [94].

### **b. A l'âge adulte**

Après 20 ans, la croissance des AML se ralentit. On ignore s'il existe un âge au-delà duquel elle devient nulle [96]. Le suivi au long cours des anomalies rénales n'a pas fait l'objet d'études. Les adultes avec atteintes rénales ont trois risques majeurs : la rupture hémorragique d'un AML (le plus souvent après 20 ans), une IRC par destruction progressive des reins par les AML (les PKR sont généralement diagnostiquées avant 20 ans) et d'une tumeur maligne.

Ces risques justifient, pour certains, la nécessité d'un suivi en imagerie [96,98]. L'échographie n'est pas idéale car elle apprécie mal la taille des AML surtout s'ils sont coalescents. La TDM ou l'IRM ont une précision meilleure [99,100]. La TDM, grâce à ses temps d'acquisition courts peut permettre de se passer d'anesthésie générale, mais sa répétition expose à des doses élevées de radiation [100,101]. L'IRM, non irradiante, est une alternative pour le suivi, mais sa durée peut rendre nécessaire une anesthésie générale.

Dans notre série, la découverte de l'atteinte rénale a été faite après l'âge de 20 ans, grâce à la TDM chez tous les patients.

A l'âge adulte, l'Association Française d'Urologie recommande un suivi en imagerie basé sur la TDM ou l'IRM (en privilégiant si possible l'IRM pour diminuer l'irradiation des patients) tous les deux ans avec un dosage de la créatininémie, chez les patients asymptomatiques ayant au moins un AML de plus de 4 cm. Chez les patients asymptomatiques n'ayant pas d'anomalie rénale ou des AML de moins de 4 cm, le suivi morphologique (TDM ou IRM) et de la fonction rénale pourra être progressivement espacé, surtout si ses résultats sont stables.

L'apparition de symptômes compatibles avec une complication rénale (douleur du flanc, pesanteur abdominale, hématurie, état de choc) doit faire pratiquer un examen TDM ou IRM en urgence [94].

### **3. Différencier les AMLs des tumeurs malignes**

En échographie, les AML sont homogènes et hyperéchogènes, aspect non pathognomonique, puisque jusqu'à 8 % des cancers du rein sont hyperéchogènes [102]. L'AML est, à de rares exceptions près [103], la seule tumeur rénale à contenir un contingent graisseux. La TDM affirme donc le diagnostic en montrant la présence de graisse dans la tumeur (plages de densité négative) [104,105]. L'IRM est peu utilisée pour le diagnostic positif des AML rénaux.

Certains AML ont un contingent graisseux très minoritaire (< 10 %) [106] qui est indétectable en TDM. Ces « AML pauvres en graisse » représenteraient 2,5–6,9 % des tumeurs rénales opérées [107,108]. L'échographie n'est pas informative, les AML pauvres en graisse étant généralement iso ou hypoéchogènes [109].

Jusqu'à 39 % des AML associés à la STB n'auraient pas de composant graisseux objectivable en TDM [110]. On ne peut donc pas proposer une biopsie pour toutes les masses rénales sans graisse des patients atteints de STB. Les principaux critères de suspicion d'un cancer sont une croissance rapide, des calcifications ou une nécrose centrale [111]. L'interprétation de la vitesse de croissance doit intégrer les circonstances où les AML progressent : adolescence, grossesse ou traitement oestroprogestatif [69,92,96,112].

Les AML associés à la STB étant habituellement multiples et bilatéraux, la découverte d'une masse rénale unique sans contingent graisseux peut aussi inciter à la biopsie.

Dans notre série, la biopsie n'a été fait chez aucun cas, vu l'aspect caractéristiques des AML sur la TDM. Cependant, un seul cas avait un AML avec un faible contingent graisseux (Cas n 3).

#### **4. La recherche d'une lymphangioléiomyomatose pulmonaire en présence d'atteintes rénales de la STB**

La LAM pulmonaire est une maladie rare qui peut être isolée ou associée à la STB. Elle concerne presque exclusivement les femmes adultes et associe pneumothorax, chylothorax et dyspnée pouvant conduire à l'insuffisance respiratoire terminale. Des ascites chyleuses et des lymphangiomes peut aussi se rencontrer [113].

Trois études ont recherché l'existence de LAM par TDM thoracique chez des patientes atteintes de STB : 26-39 % de ces patientes avaient des kystes pulmonaires compatibles avec une LAM asymptomatique [114-116].

La LAM est fréquemment associée à des AML rénaux (32–53 %) [117]. La prévalence de la LAM en cas d'AML bilatéraux a été estimée entre 6,4 % et 24,8 % [113].

L'European Respiratory Society a préconisé le dépistage systématique de la LAM par une TDM thoracique chez toutes les femmes atteintes de STB à 18 ans puis, si cette première TDM est négative, à 30—40 ans. La TDM thoracique n'est indiquée chez les hommes qu'en cas de symptômes respiratoires [113].

Parmi nos cas, une seule patiente a présenté une LAM avec un PNO et des kystes pulmonaires à la TDM. Le reste des patients étaient indemne de tout signe respiratoire pouvant inciter à la réalisation d'un scanner thoracique.

## **5. La stratégie thérapeutique**

### **a. Cas de la rupture spontanée d'un AML**

La rupture spontanée d'un AML va de l'hématome périrénal limité et résolutif à l'hémorragie mortelle. Une prise en charge conservatrice (réanimation et transfusions) peut éviter des interventions rénales sur le long terme [118], mais en principe une rupture spontanée nécessite un traitement pour éviter de mettre la vie du patient en danger et prévenir une récurrence [112,119,120–124].

La chirurgie conservatrice, difficile en urgence, finit souvent par une néphrectomie d'hémostase. L'embolisation percutanée peut traiter l'origine de l'hémorragie avec un taux de complication faible. Des récurrences hémorragiques après embolisation en urgence peuvent survenir (0—60 % des cas) dans un délai allant jusqu'à trois ans ; elles sont généralement traitées avec succès par

une deuxième embolisation [122,125–127]. Le recours à la chirurgie est rare quand l'embolisation est utilisée en première ligne.

Ainsi, l'Association Française d'Urologie recommande :

- Les patients doivent être informés du risque et des signes cliniques de rupture hémorragique des AML (douleur aiguë du flanc, état de choc) et les centres hospitaliers susceptibles de prendre en charge ces ruptures aiguës près de leur domicile doivent être identifiés.
- L'embolisation doit être proposée en première ligne en cas de rupture hémorragique spontanée d'un AML.
- La chirurgie doit être réservée aux cas où l'embolisation n'est pas disponible en urgence ou pas possible techniquement ; elle doit être la plus conservatrice possible [94].

Dans notre série une rupture spontanée d'AML a été constaté chez un seul cas (Cas n°6), chez qui le scanner avait montré deux AML rénaux bilatéraux, dont celui de gauche contient un hématome, sans saignement actif et sans retentissement inquiétant sur le taux d'hémoglobine, raison pour laquelle nous avons opté pour une surveillance rapprochée, clinique (Hématurie, signes d'anémie...), biologique (Numération formule sanguine + FR) et radiologique (Uroscanner). Un deuxième cas avait présenté une rupture post-traumatique d'AML (Cas n°1), occasionnant chez lui une hématurie assez abondante avec un taux d'hémoglobine arrivant jusqu'à 6g/dl, ce qui avait nécessité la réalisation d'une artériographie avec embolisation. Cette dernière s'est avérée efficace, puisque nous avons noté la stabilisation du taux d'hémoglobine du

patient. Une chirurgie dans ce genre de cas serait, d'une part, dangereuse vu la taille énorme de la masse rénale et ses contacts intimes avec les gros vaisseaux, rendant le contrôle du pédicule rénal très difficile. D'autre part, éliminera le capital néphronique du patient surtout qu'il avait un rein unique anatomique.

#### **b. Traitement préventif des AML associés à la STB**

Les AML associés à la STB évoluent plus vite que les AML sporadiques [128] et semblent se compliquer plus fréquemment [126,128,129]. Un seuil de 35 mm a donc été proposé pour leur traitement prophylactique [130]. Cependant, la fréquence de leurs complications pourrait simplement être due à leur plus grand diamètre moyen et à leur plus grand nombre par patient.

Dans deux études, la taille moyenne des AML (sporadiques ou associés à la STB) embolisés pour hémorragie était de 85 mm (35–200 mm) et 78 mm (45–180 mm) [120,131] et le risque hémorragique individuel reste modéré, même en cas de STB (environ 6 %) [96]. Certains ont donc proposé un seuil de 80–100 mm pour le traitement prophylactique des AML associés à la STB [119,132].

La taille seule rend cependant mal compte du risque hémorragique. L'importance relative des contingents vasculaires et graisseux, et l'existence de micro-anévrismes intra tumoraux plus de 5 mm seraient aussi des facteurs de risque [133,134].

La chirurgie ou l'embolisation peuvent être utilisées pour le traitement préventif des AML. La chirurgie d'exérèse des AML sporadiques comporte peu de risque de complications et de récurrence [135–137].

Cependant la chirurgie partielle est nettement plus compliquée dans la STB, en raison de la multiplicité des AML. L'embolisation paraît la solution la plus facile pour les AML de la STB, avec peu de complications [97,119,121,124,125,127,138]. Six à 100 % des patients ont un « syndrome post-embolisation » avec douleurs lombaires et fièvre, contrôlable par traitement anti-inflammatoire non stéroïdien [125] ou corticothérapie courte [99].

L'embolisation induit une diminution du diamètre de l'AML traité dont l'importance (20–70 %) dépend de la proportion des contingents vasculaire et graisseux. La partie graisseuse de l'AML régresse peu après embolisation [97,120,124,129,131,133] avec cependant quelques exceptions [139].

La réduction de taille s'accroît avec le temps : dans la série de Takebayashi et al., elle était de 29,4 %, 45,7 % et 59,3 % à trois, six et 12 mois respectivement [140]. L'embolisation doit être répétée en cours de suivi chez 6–50 % des patients. Sur une série de 44 reins traités, la survie sans ré-embolisation était de 71 % à cinq ans et 37 % à dix ans, et la survie sans chirurgie de 94 % à cinq et dix ans [125]. L'embolisation paraît donc éviter la chirurgie, mais au prix de sessions répétées. Le pourcentage d'hémorragie spontanée après embolisation est faible (0–5,3 %) [94].

Les recommandations de l'Association Française d'Urologie pour le traitement préventif des AML se résument comme suit :

- Tout traitement préventif d'un AML doit être validé de façon multidisciplinaire et discuté avec le patient et sa famille qui doivent être informés des complications potentielles du traitement et des incertitudes quant à la prédiction du risque hémorragique.
- Un traitement préventif est recommandé pour les AML asymptomatiques cumulant les facteurs de risque hémorragiques : taille plus de 80 mm, contingent vasculaire prédominant, présence de micro-anévrismes.
- Un traitement préventif peut s'envisager pour les AML plus de 40 mm après consentement éclairé du patient et de sa famille, surtout s'il existe d'autres facteurs de risque (risques de trauma lombaires, désir de grossesse, traitement anticoagulant, éloignement d'un centre de santé, etc.). Il devra être validé de façon multidisciplinaire.
- Lorsqu'un traitement préventif d'un AML asymptomatique est décidé, l'embolisation doit être proposée en première intention.
- Les AML embolisés doivent être contrôlés par TDM (ou IRM) à un et deux ans ; en cas de bon résultat, un suivi tous les deux ans est suffisant par la suite.
- Lorsqu'il existe une indication de traitement préventif, la chirurgie peut être une option en cas d'échec de l'embolisation ou dans certains cas particuliers (AML isolé, localisation exo rénale, difficultés prévisibles du suivi post-embolisation, etc.) [94].

### **c. Technique d'embolisation**

Il n'y a pas de consensus sur l'agent embolique à utiliser. Une embolisation proximale seule (par des coils par exemple) expose à des risques de revascularisation par des branches collatérales. Une embolisation du lit tumoral seul (par des microparticules par exemple) laisse en charge les micro-anévrysmes et expose à leur rupture par hyperpression [126,141]. Il faut donc une double embolisation du lit tumoral et des troncs proximaux [94].

Les microparticules de petite taille ( $< 150\mu$ ) seraient moins efficaces que les plus larges ( $> 150\mu$ ), avec un risque de ré-embolisation six fois supérieur [131]. Il a été décrit trois cas de détresse respiratoire avec hypertension artérielle pulmonaire après embolisation avec des microparticules moins de  $500\mu$  [131] et cinq cas d'embolie pulmonaire fatale après embolisation de masses hépatiques avec des microparticules de  $40-120\mu$  [142-144]. Il paraît donc prudent d'utiliser des microparticules plus de  $500\mu$  pour lesquelles aucune complication de ce genre n'a été rapportée [94].

L'éthanol, réservé à des équipes entraînées à sa manipulation, peut être utilisé. La dose de  $0,25 \text{ mL/kg}$  ne doit pas être dépassée à cause du risque cardiorespiratoire. L'onyx a aussi été utilisé [145], mais il est trop tôt pour en tirer des conclusions. [94]

### **d. Conseils en cas de désir de grossesse ou de traitement oestroprogestatif**

Les patientes enceintes doivent savoir que l'enfant a 50 % de risques d'être porteur de la maladie.

La grossesse et la contraception oestroprogestative sont des facteurs de risque de progression et/ou de rupture spontanée des AML [146–152].

Les patientes avec une LAM associée ont un risque accru de pneumothorax et de chylothorax en cas de grossesse et l'administration d'œstrogène peut accélérer la dégradation de leur fonction respiratoire [113].

Dans ce sens, l'Association Française d'Urologie préconise que :

- Les patientes atteintes de STB ayant un désir de grossesse doivent avoir une consultation génétique avant toute conception.
- Les patientes atteintes de STB ayant un désir de grossesse doivent être informées des risques inhérents à une éventuelle grossesse : rupture d'AML et (en cas de LAM pulmonaire associée) risques de pneumothorax, de chylothorax et de progression de l'insuffisance respiratoire.
- Les patientes atteintes de STB ayant des AML rénaux (et/ou une LAM pulmonaire) doivent éviter les traitements oestrogéniques (pilule oestroprogestative, traitement oestrogénique substitutif) en raison du risque de rupture des AML rénaux et de progression de la LAM pulmonaire.
- Un traitement préventif peut s'envisager pour les AML plus de 40 mm après consentement éclairé du patient et de sa famille, et discussion multidisciplinaire, s'il existe un désir de grossesse [94].

### e. Le traitement médicamenteux par les inhibiteurs de mTOR

Le Sirolimus a été le premier agent à démontrer une activité dans le contexte d'un essai clinique, bien que les données de phase III manquent et que des études supplémentaires soient nécessaires pour établir des protocoles de dosage optimaux pour le Sirolimus dans la maladie le traitement des AML associés à la STB [94,153].

L'évérolimus est le seul agent pour lequel des données d'essais cliniques de phase III sont disponibles [154,155] Dans l'étude *EXIST-II*, le taux de réponse globale des angiomyolipomes est significativement plus élevé dans le groupe évérolimus comparé au groupe placebo [153].

En France, l'évérolimus 10 mg est autorisé et indiqué chez les adultes ayant un angiomyolipome rénal associé à une STB qui présente un risque de complications (sur la base de facteurs de risque tels que la taille de la tumeur, ou la présence d'un anévrisme ou la présence de tumeurs multiples ou bilatérales) mais qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate. Le critère de taille (3 ou 4 cm) pour débiter le traitement n'est pas clairement défini. Il permet de réduire la taille des AML, évite leur progression chez la majorité des patients et diminuerait le risque de saignement [153].

Bien que bien toléré, l'évérolimus a des effets secondaires dont les plus fréquents sont les infections, des irritations ORL, de l'acné, des céphalées, du cholestérol et de la toux. Une surveillance tous les 2-6 mois est nécessaire.

La durée optimale du traitement n'est pas connue [94,153].

En 2016, les experts de la 2ème Conférence de Consensus de Washington proposent pour les AML asymptomatiques mais évolutifs et de plus de 3 cm, un inhibiteur de mTOR en 1ère intention et une embolisation sélective ou la chirurgie en 2ème intention.

# CONCLUSION

La STB est une maladie familiale héréditaire. Les progrès réalisés ces dernières années dans le domaine de la génétique et de la biologie moléculaire ont aidé à la compréhension de la pathogénie de cette maladie et la mise au point de nouvelles thérapeutiques.

C'est l'atteinte rénale avec les différentes complications qu'elle engendre qui augmente la morbidité de la maladie et conditionne le pronostic de la maladie à l'âge adulte.

Le dépistage de l'atteinte rénale doit être systématique chez les patients atteints de STB par la recherche de l'hématurie et de la protéinurie, le dosage de la créatininémie et la réalisation d'une échographie rénale voir un scanner.

La prise en charge doit être précoce, personnalisée, coordonnée et multidisciplinaire. Elle visera à éviter les complications des AML en conservant le plus possible la fonction rénale et la qualité de vie des patients.

Ainsi, la surveillance active est l'approche privilégiée pour les patients à faible risque atteints d'une maladie asymptomatique. L'embolisation sélective conservatrice est recommandée pour les patients souffrant d'hémorragie rénale, et les thérapies ablatives conservatrices pourraient avoir un rôle futur dans le traitement des petites lésions. L'évérolimus doit être envisagé chez les patients asymptomatiques à haut risque ou les patients guéris d'un événement symptomatique.

# RESUME

## INTRODUCTION

La STB est une affection héréditaire rare, caractérisée par la multiplication de tumeurs bénignes à type d'hamartomes au niveau du cerveau, de la peau, des reins, du cœur, des poumons, de la rétine... Les atteintes rénales sont la seconde cause de mortalité/morbidité tous âges confondus et la première cause de mortalité après 30 ans.

## METHODOLOGIE ET OBJECTIFS

Nous avons étudié rétrospectivement les cas de 6 patients ayant une STB avec atteinte rénale, diagnostiquée au service d'urologie du CHU Hassan II de Fès durant une période de 06 ans allant du 01/01/2014 au 31/12/2019. Nous avons soulevé et analysé les caractères épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs de chaque patient. Puis, nous avons discuté l'ensemble de ces données à lumière d'une revue extensive et récente de la littérature.

Notre travail a pour but de :

- Rappeler les différentes caractéristiques de cette pathologie.
- Rapporter et étudier les conséquences rénales de la STB.
- Analyser les particularités thérapeutiques et pronostiques afin de tirer des conclusions pouvant aider à la bonne gestion de l'atteinte rénale chez ces patients.

## RESULTATS

Nos patients étaient âgés entre 18 et 46 ans, deux femmes et quatre hommes. Des antécédents familiaux avaient été identifiés chez un seul patient et deux patients sont issus de mariages consanguin. Le diagnostic de l'atteinte rénale a été faite lors du bilan systématique de la STB chez deux malades, lors du bilan de lombalgies chez un patient, d'une Insuffisance rénale chez deux patients et de découverte fortuite chez

un patient ayant consulté aux urgences pour un traumatisme lombaire. Une hypertension artérielle a été observée chez un malade, une hématurie chez trois et une protéinurie chez trois autres. Une sensibilité lombaire uni ou bilatérale a été retrouvée chez cinq malades dont quatre avaient un contact lombaire uni ou bilatéral. Une atteinte extrarénale a été systématiquement recherchée chez nos malades. L'atteinte cutanée étaient constante chez tous les cas, l'atteinte neurologique a été retrouvée chez quatre cas, l'atteinte pulmonaire chez un cas, l'atteinte cardiaque chez un cas, l'atteinte hépatique chez un cas, l'atteinte gynécologique chez un cas et l'atteinte de l'émail dentaire chez un cas. La prise en charge de nos patients a consisté en une abstention thérapeutique avec surveillance régulière chez la majorité des cas et une embolisation artérielle chez un seul cas. À la dernière évaluation, la fonction rénale est restée normale chez trois patients, stationnaire chez un patient et s'est aggravée chez le patient ayant eu une embolisation artérielle. Le dernier patient était sous hémodialyse.

## **CONCLUSION**

Le dépistage de l'atteinte rénale doit être systématique chez les patients atteints de STB par la recherche de l'hématurie et de la protéinurie, le dosage de la créatininémie et la réalisation d'une échographie rénale. Le traitement conservateur est préconisé à chaque fois que possible et la néphrectomie est réservée aux cas extrêmes avec un risque hémorragique accru.

# REFERENCES

1. Querreux G, Jacquemont S, Stalder JF. Sclérose tubéreuse de Bourneville. EMC Dermatologie, 98-760-A-10, 1999, 9p.
2. Jansen FE, Van Nieuwenhuizen O. Tuberous sclerosis complex and its founders. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr 2004, 75: 770.
3. Gomez MR. History of the tuberous sclerosis complex. Brain and Dev 1995, 17 (suppl): 55-57.
4. Moumaris M. La sclérose tubéreuse de Bourneville à localisation cérébrale. These Med Casa 1995, n°156.
5. Julien A, Bouley JC. Maladie de Bourneville, épilepsie et troubles envahissants du développement. Neuropsychiatr. Enfance. Adolesc 2001, 49: 124-130.
6. Houari A. L'atteinte rénale au cours de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Thèse Med Casa 2001, n°56.
7. Timotin L, Sarrot-Reynaud F. Sclérose tubéreuse de Bourneville sans altération intellectuelle, diagnostiquée à l'âge adulte. Rev. Med. Interne 2005, 26:511-513
8. Caron S, Soto-Ares G, Vinchon M. Neuro-imagerie des phacomatoses. Feuilles de Radiologie 2004, 44 (4): 241-263
9. Jullien A. Autisme, crises convulsives, sclérose tubéreuse de Bourneville. Démarche diagnostique chez le jeune enfant et sa famille. Médecine et Hygiène/ Devenir 2002, 22: 121-143
10. Chateil JF, Brun M, Le Manh C. Phacomatoses chez l'enfant. EMC Pédiatrie, 4-092-B-10, 2000, 22 p.
11. Napolioni V, Curatolo P. Genetics and molecular biology of tuberous sclerosis complex. Curr Genomics 2008;9:475—87.
12. O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, Martyn CN. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. Lancet 1998;351:1490.
13. F.Ballanger, G.Quéreux, J.F.Stalder, S.Schmitt et S.Jacquemont, «Sclérose tubéreuse de Bourneville.,» (Elsevier SAS, Paris),Dermatologie,, pp. 98-760-A-10, 2005.
14. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Cell 1993;75:1305-15.
15. Van Sleightenhorst 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.

16. Lamb RF, Roy C, Diefenbach TJ, Vinters HV, Johnson MW, Jay DG, et al. The TSC1 tumor suppressor hamartin regulates cell adhesion through ERM proteins and the GTPase Rho. *Nat Cell Biol* 2000;2:281-7.
17. Benvenuto G, Li S, Brown SJ, Braverman R, Vass WC, Cheadle JP, et al. The tuberous sclerosis-1 (TSC1) gene product hamartin suppresses cell growth and augments the expression of the TSC2 product tuberin by inhibiting its ubiquitination. *Oncogene* 2000;19: 6306-16.
18. Narayanan V. Tuberous sclerosis complex: genetics to pathogenesis. *Pediatr Neurol* 2003;29:404-9.
19. Green AJ, Johnson PH, Yates JR. The tuberous sclerosis gene on chromosome 9q34 acts as a growth suppressor. *Hum Mol Genet* 1994;3: 1833-4.
20. Henske EP, Scheithauer BW, Short MP, Wollmann R, Nahmias J, Hornigold N, et al. Allelic loss is frequent in tuberous sclerosis kidney lesions but rare in brain lesions. *Am J Hum Genet* 1996;59:400-6.
21. Jones AC, Daniells CE, Snell RG, Tachataki M, Idziaszczyk SA, Krawczak M, et al. Molecular genetic and phenotypic analysis reveals differences between TSC1 and TSC2 associated familial and sporadic tuberous sclerosis. *Hum Mol Genet* 1997;6:2155-61.
22. Au KS, Rodriguez JA, Finch JL, Volcik KA, Roach ES, Delgado MR, et al. Germ-line mutational analysis of the TSC2 gene in 90 tuberous sclerosis patients. *Am J Hum Genet* 1998;62:286-94.
23. Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW, Maynard J, Idziaszczyk S, Tomkins S, et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2- and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am J Hum Genet* 1999;64:1305-15.
24. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chung J, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet* 2001;68:64-80.
25. Sampson JR, Maheshwar MM, Aspinwall R, Thompson P, Cheadle JP, Ravine D, et al. Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene. *Am J Hum Genet* 1997;61:843-51.
26. 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.
27. Gomez MR. Tuberous sclerosis. In: Gomez MR, editor. *Neurocutaneous diseases: a practical approach*. Boston: Butterworth; 1987. p. 30-52.
28. Webb DW, Clarke A, Fryer A, Osborne JP. The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br J Dermatol* 1996;135:1-5.
29. Rosser T, Panigrahy A, McClintock W. The diverse clinical manifestations of tuberous sclerosis complex: a review. *Semin. Pediatr. Neurol* 2006, 13: 27-36

30. Muret GA, Pujol RM, De Moragas JM. Angiofibromes multiples et unilatéraux de la face: forme fruste de la sclérose tubéreuse de Bourneville. *Ann. Dermatol. Venereol* 1998, 125(5): 325
31. Vanderhooft SL, Francis JS Prevalence of hypopigmented macules in a healthy population. *J. Pediatr* 1996, 129(3): 355-361.
32. Weiner DM, Ewalt DH, Roach ES. The tuberous sclerosis complex: A comprehensive review. *J. Am. Coll. Surg* 1998, 187(5): 548-561.
33. Leung AKC. Tuberous sclerosis complex: a review. *J. Pediatr. Health. Care* 2007, 21: 108-114.
34. Wolkenstein P. Neurofibromatoses et sclérose tubéreuse de Bourneville. *J. Neuroradiol* 2005, 32: 174-179.
35. Jozwiak S, Schwartz A, Janniger Krysicka C, Michalowicz 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.
36. Lygidakis NA, Lindenbaum RH. Oral fibromatosis in tuberous sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;68:725-8.
37. WebbDW, Osborne JP, Clarke A. Pitted enamel hypoplasia in tuberous sclerosis. *Clin Genet* 1994;45:269.
38. Coppola G, Germinara C, Curatolo P. Tuberous sclerosis complex and hydrosyringomyelia: report of two cases. *Eur. J. Pediatr. Neurol* 2006, 10: 37-40.
39. Pampiglione G. pugh E. Infantile spasms subsequent appearance of tuberous sclerosis. *Lancet* 1975;2:1046-8.
40. Yates JRW. Tuberous sclerosis. *Eur. J. Hum. Genet* 2006, 14: 1065-1073.
41. Goh S, Kwiatkowski DJ. Infantile spasms and intellectual outcomes in children with tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2005, 65: 235-238.
42. Jozwiak S, Goodman M. Poor mental development in patients with tuberous sclerosis. *Arch. Neurol* 1998, 55: 379-384.
43. O'Callaghan FJK, Joinson C, Bolton P. The relation of infantile spasms, tubers, and intelligence in tuberous sclerosis complex. *Arch. Dis. Child* 2004, 89: 530-533
44. Zaroff CM. Mental retardation and relation to seizure and tuber burden in tuberous sclerosis complex. *Seizure* 2006, 15: 558-562.
45. Curatolo P, Verdecchia M. Tuberous sclerosis complex: a review of neurological aspects. *Eur. J. Pediatr. Neurol* 2002, 6: 15-23.
46. Curatolo P, Porfirio MC. Autism in tuberous sclerosis. *Eur. J. Pediatr. Neurol* 2004, 8: 327-332.

47. Bruni O, Curatolo P. Sleep disorders in tuberous sclerosis complex: a polysomnographic study. *Brain and Dev* 1995, 17: 52-56.
48. Georgescu G, de la Vaissière S, Castelnaud P, Halimi JM, Toutain A. Sclérose tubéreuse de Bourneville. *EMC - Dermatologie* 2015;0(0):1-11
49. Cil AP, Haberal A, Hucumenoglu S, Kovalak EE, Gunes M. Angiomyolipoma of the uterus associated with tuberous sclerosis: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004;94:593-6.
50. Dinckinson M, Ruckle H, Beagler M, Hadley HR. Renal angiomyolipoma: optimal treatment based on size and symptoms. *Clin Nephrol* 1998;94:281-6.
51. Jozwiak S, Kotulska K. Clinical and genotype studies of cardiac tumors in 154 patients with tuberous sclerosis complex. *Pediatrics* 2006, 118: e1146-e1151.
52. O'Callaghan FJK, Clarke AC. Tuberous sclerosis complex and Wolff-Parkinson-White syndrome. *Arch. Dis. Child* 1998, 78: 159-162.
53. Holley DG, Martin GR. Diagnosis and management of fetal cardiac tumors: a multicenter experience and review of published reports. *J. Am. Coll. Card* 1995, 26(2): 516-520
54. Case CL, Gillette PL. Cardiac rhabdomyoma causing supraventricular and lethal ventricular arrhythmias in an infant. *Am. Heart. J* 1991, 122(5).
55. Erhard C, Erhard L, Chevalier JM. Anévrysme de la sclérose tubéreuse de Bourneville. *Rev. Méd. Interne* 2002, 23 Suppl 1: 113s.
56. Jost CJ, Edwards WD. Aortic aneurysms in children and young adults with tuberous sclerosis: report of two cases and review of the literature. *J. Vasc. Surg* 2001, 33: 639-642
57. Robertson DM. Ophthalmic findings. In: Gomez MR, editor. *Tuberous sclerosis complex*. New York: Oxford University Press; 1999. p. 145-59.
58. Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br. J. Ophthalmol* 2001, 85:420-423.
59. Benatiya AI et Al. La sclérose tubéreuse de Bourneville: à propos d'un cas. *J. Fr. Ophthalmol* 2005, 28 : 1121-1125.
60. Vicente MP, Pons M, Medina M. Pulmonary Involvement in tuberous sclerosis. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:178-80.
61. Bowen J, Beasley SW. Rare pulmonary manifestations of tuberous sclerosis in children. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:114-6.
62. Margliano S, Di Miceli G, Librizzi D, Muscolino G. Tuberous sclerosis with pulmonary involvement. An rare cause of bilateral pneumothorax. A case report. *Chir Ital* 2003;55:465-8.
63. Costello LC, Hartman TE, Ryu JH. High-frequency of pulmonary lymphangiomyomatosis in women with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:591-4.

64. Castro M, Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Ryu JH. Pulmonary tuberous sclerosis. *Chest* 1995;107:189-95.
65. Lantuejoul S, Ferreti G, Negoescu A, Parent B, Brambilla E. Multifocal alveolar hyperplasia associated with lymphangiomyomatosis in tuberous sclerosis. *Histopathology* 1997;30:570-5.
66. Fricke BL, Donnelly LF, Casper KA, Bissler JJ. Frequency and imaging appearance of hepatic angiomyolipomas in pediatric and adult patients with tuberous sclerosis. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:1027-30.
67. Adhvaryu K, Shanbag P, Vaidya M. Tuberous sclerosis with hypothyroidism and precocious puberty. *Indian J Pediatr* 2004;71: 273-5.
68. Gould SR, Stewart JB, Temple LN. Rectal polyposis in tuberous sclerosis. *J Ment Defic Res* 1990;34:465-73.
69. Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, Delgado MR, Roach ES. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J Urol* 1998; 160:141-5.
70. Fatihi el M, Khanfri N, Niang A, Ghafel C, Hachim K, Zahiri K, et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex. *Ann Méd Interne* 2003;154:255-8.
71. Northrup H. et coll. *Pediatr Neurol.* 2013, 49, 243.
72. Allanore L, Wolkenstein P. Sclérose tubéreuse de Bourneville. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles* 6e édition, 2017, p393-395.
73. Oliveira Ada S, Picoto Ada S, Verde SF, Martins O. Treatment of adenoma sebaceum by cryosurgery. *J Dermatol Surg Oncol* 1980;6: 586-7.
74. Menon PA. Dermabrasion for management of angiofibromas in tuberous sclerosis. *J Dermatol Surg Oncol* 1982;8:984-5.
75. Arndt KA. Adenoma sebaceum: successful treatment with argon laser. *Plast Reconstr Surg* 1982;70:91-3.
76. Weston J, Apfelberg DB, Maser MR, Lash H, White D. Carbon dioxide laserabrasion for treatment of adenoma sebaceum in tuberous sclerosis. *Ann Plast Surg* 1985;15:132-7.
77. Janniger CK, Goldberg DJ. Angiofibromas in tuberous sclerosis: comparison of treatment by carbon dioxide and argon laser. *J Dermatol Surg Oncol* 1990;16:317-20.
78. Papadavid E, Markey A, Bellaney G, Walker NPJ. Carbon dioxide and pulsed dye treatment of angiofibromas in 29 patients with tuberous sclerosis. *Br J Dermatol* 2002;147:337-42.
79. Shmitt-Merchelk T. Traitement anticomitial de l'enfant. *Paediatrica* 2003, 14(2): S. 29-34.
80. Franz DN. Lamotrigine therapy of epilepsy in tuberous sclerosis. *Epilepsia* 2001, 42 (7): 935-940.
81. Glauser TA. Topiramate. *Epilepsia* 1999, 40 (suppl 5): S71-S80.

82. Bruni J, Guberman A. Vigabatrin as add-on therapy for adult complex partial seizures: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Seizure* 2000, 9: 224-232
83. Curatolo P, Verdecchia M. Vigabatrin for tuberous sclerosis complex. *Brain and Dev* 2001, 23: 649-653.
84. Eke T, Talbot JF, Lawden MC. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *BMJ* 1997, 314: 180.
85. Parain D. Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients. *Pediat. Neurol* 2001, 25: 213-216.
86. Curatolo P, Seri S, Verdecchia M. Infantile spasms in tuberous sclerosis complex. *Brain and Dev* 2001, 173: 502-507.
87. Romanelli P. Epilepsy surgery for tuberous sclerosis. *Pediat. Neurol* 2004, 31: 239-247.
88. Haddour I. Sclérose tubéreuse de Bourneville et tumeur cardiaque (à propos d'un cas). *Ann. Card. Angéiol* 2003, 52: 386-388.
89. Franz DN. Diagnosis and management of Tuberous sclerosis complex. *Semin. Pediat. Neurol* 1998, 5(4): 253-268.
90. Kingswood JC, Bissler J, Budde K et al. Review of tuberous sclerosis renal guidelines from 2012 consensus conference: current data and future study. *Nephron* 2016, 134:51-58
91. Tworetzky W, Mcelhinney DB, Margossian R, Moon-Grady AJ, Sallee D, Goldmuntz E. et al. Association between cardiac tumors and tuberous sclerosis in fetus and neonate. *Am J Cardiol* 2003;92:487-9.
92. Casper KA, Donnelly LF, Chen B, Bissler JJ. Tuberous sclerosis complex: renal imaging findings. *Radiology* 2002;225:451—6.
93. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008;372:657—68.
94. Rouvière O, Nivet H, Grenier N, Zini L, Lechevallier E. Atteintes rénales de la STB : recommandations de prise en charge. *ProgUrol* 2012,22 :367 379.
95. Castagnetti M, Vezzu B, Laverda A, Zampieri S, Rigamonti W. Urological counseling and follow-up in pediatric tuberous sclerosis complex. *J Urol* 2007;178:2155—9.
96. 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.
97. Ewalt DH, Diamond N, Rees C, Sparagana SP, Delgado M, Batchelor L, et al. Long-term outcome of transcatheter embolization of renal angiomyolipomas due to tuberous sclerosis complex. *J Urol* 2005;174:1764—6.
98. Lendvay TS, Marshall FF. The tuberous sclerosis complex and its highly variable manifestations. *J Urol* 2003;169:1635—42.

99. Kang SK, Kim D, Chandarana H. Contemporary imaging of the renal mass. *Curr Urol Rep* 2011;12:11—7.
100. Leveridge MJ, Bostrom PJ, Koulouris G, Finelli A, Lawrentschuk N. Imaging renal cell carcinoma with ultrasonography, CT and MRI. *Nat Rev* 2010;7:311—25.
101. Sodickson A, Baeyens PF, Andriole KP, Prevedello LM, Nawfel RD, Hanson R, et al. Recurrent CT, cumulative radiation exposure, and associated radiation-induced cancer risks from CT of adults. *Radiology* 2009;251:175—84.
102. Siegel CL, Middleton WD, Teefey SA, McClennan BL. Angiomyolipoma and renal cell carcinoma: US differentiation. *Radiology* 1996;198:789—93.
103. Schuster TG, Ferguson MR, Baker DE, Schaldenbrand JD, Solomon MH. Papillary renal cell carcinoma containing fat without calcification mimicking angiomyolipoma on CT. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1402—4.
104. Bosniak MA. Angiomyolipoma (hamartoma) of the kidney: a preoperative diagnosis is possible in virtually every case. *Urol Radiol* 1981;3:135—42.
105. Bosniak MA, Megibow AJ, Hulnick DH, Horii S, Raghavendra BN. CT diagnosis of renal angiomyolipoma: the importance of detecting small amounts of fat. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:497—501.
106. Simpfendorfer C, Herts BR, Motta-Ramirez GA, Lockwood DS, Zhou M, Leiber M, et al. Angiomyolipoma with minimal fat on MDCT: can counts of negative-attenuation pixels aid diagnosis? *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:438—43.
107. Lane BR, Aydin H, Danforth TL, Zhou M, Remer EM, Novick AC, et al. Clinical correlates of renal angiomyolipoma subtypes in 209 patients: classic, fat poor, tuberous sclerosis associated and epithelioid. *J Urol* 2008;180:836—43.
108. Milner J, McNeil B, Alioto J, Proud K, Rubinas T, Picken M, et al. Fat poor renal angiomyolipoma: patient, computerized tomography and histological findings. *J Urol* 2006;176:905—9.
109. Hafron J, Fogarty JD, Hoenig DM, Li M, Berkenblit R, Ghavamian R. Imaging characteristics of minimal fat renal angiomyolipoma with histologic correlations. *Urology* 2005;66:1155—9.
110. Patel U, Simpson E, Kingswood JC, Saggarr-Malik AK. Tuberose sclerosis complex: analysis of growth rates aids differentiation of renal cell carcinoma from atypical or minimal fat-containing angiomyolipoma. *Clin Radiol* 2005;60:665—73. [discussion p. 663—4].
111. Kim JK, Park SY, Shon JH, Cho KS. Angiomyolipoma with minimal fat: differentiation from renal cell carcinoma at biphasic helical CT. *Radiology* 2004;230:677—84.
112. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 2002;168:1315—25.
113. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. European respiratory society guidelines for the diagnosis and management of lymphangiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010;35:14—26.

114. Franz DN, Brody A, Meyer C, Leonard J, Chuck G, Dabora S, et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:661—8.
115. Costello LC, Hartman TE, Ryu JH. High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clinic Proc* 2000;75:591—4.
116. Moss J, Avila NA, Barnes PM, Litzemberger RA, Bechtle J, Brooks PG, et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:669—71.
117. Avila NA, Kelly JA, Chu SC, Dwyer AJ, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. *Radiology* 2000;216:147—53.
118. Danforth TL, Lane BR, Novick AC. Conservative management of giant symptomatic angiomyolipomas in patients with the tuberous sclerosis complex. *BJU Int* 2007;100:794—7.
119. Harabayashi T, Shinohara N, Katano H, Nonomura K, Shimizu T, Koyanagi T. Management of renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis complex. *J Urol* 2004;171:102—5.
120. Dabbeche C, Chaker M, Chemali R, Perot V, El Hajj L, Ferriere JM, et al. Role of embolization in renal angiomyolipomas. *J Radiol* 2006;87:1859—67.
121. Chan CK, Yu S, Yip S, Lee P. The efficacy, safety and durability of selective renal arterial embolization in treating symptomatic and asymptomatic renal angiomyolipoma. *Urology* 2011;77:642—8.
122. Chang YH, Wang LJ, Chuang CK, Wong YC, Wu CT, Hsieh ML. The efficacy and outcomes of urgent superselective transcatheter arterial embolization of patients with ruptured renal angiomyolipomas. *J Trauma* 2007;62:1487—90.
123. Incedayi M, Turba UC, Arslan B, Sabri SS, Saad WE, Matsumoto AH, et al. Endovascular therapy for patients with renal angiomyolipoma presenting with retroperitoneal haemorrhage. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:739—44.
124. Lee SY, Hsu HH, Chen YC, Huang CC, Wong YC, Wang LJ, et al. Embolization of renal angiomyolipomas: short-term and long-term outcomes, complications, and tumor shrinkage. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009;32:1171—8.
125. Ramon J, Rimon U, Garniek A, Golan G, Bensaid P, Kitrey ND, et al. Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. *Eur Urol* 2009;55:1155—61.
126. Kothary N, Soulen MC, Clark TW, Wein AJ, Shlansky-Goldberg RD, Crino PB, et al. Renal angiomyolipoma: long-term results after arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:45—50.

127. Sooriakumaran P, Gibbs P, Coughlin G, Attard V, Elmslie F, Kingswood C, et al. Angiomyolipomata: challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated. *BJU Int* 2010;105:101—6.
128. Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK, Marshall FF. The natural history of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1993;150:1782—6.
129. Halpenny D, Snow A, McNeill G, Torreggiani WC. The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma-current status. *Clin Radiol* 2010;65:99—108.
130. van Baal JG, Smits NJ, Keeman JN, Lindhout D, Verhoef S. The evolution of renal angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis. *J Urol* 1994;152:35—8.
131. Villalta JD, Sorensen MD, Durack JC, Kerlan RK, Stoller ML. Selective arterial embolization of angiomyolipomas: a comparison of smaller and larger embolic agents. *J Urol* 2011;186:921—7.
132. Dickinson M, Ruckle H, Beagler M, Hadley HR. Renal angiomyolipoma: optimal treatment based on size and symptoms. *Clin Nephrol* 1998;49:281—6.
133. Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology* 2002;225:78—82.
134. Rimon U, Duvdevani M, Garniek A, Golan G, Bensaid P, Ramon J, et al. Large renal angiomyolipomas: digital subtraction angiographic grading and presentation with bleeding. *Clin Radiol* 2006;61:520—6.
135. Yip SK, Tan PH, Cheng WS, Li MK, Foo KT. Surgical management of angiomyolipoma: nephron-sparing surgery for symptomatic tumour. *Scand J Urol Nephrol* 2000;34:32—5.
136. Boorjian SA, Frank I, Inman B, Lohse CM, Cheville JC, Leibovich BC, et al. The role of partial nephrectomy for the management of sporadic renal angiomyolipoma. *Urology* 2007;70:1064—8.
137. Heidenreich A, Hegele A, Varga Z, von Knobloch R, Hofmann R. Nephron-sparing surgery for renal angiomyolipoma. *Eur Urol* 2002;41:267—73.
138. Chick CM, Tan BS, Cheng C, Taneja M, Lo R, Tan YH, et al. Long-term follow-up of the treatment of renal angiomyolipomas after selective arterial embolization with alcohol. *BJU Int* 2009;105:390—4.
139. Khouatra C, Rouviere O, Chalabreysse L, Cottin V, Cordier JF. Relapsing pneumothorax in a young woman, revealing lymphangioliomyomatosis. *Rev Prat* 2010;60:1051—3.
140. Takebayashi S, Horikawa A, Arai M, Iso S, Noguchi K. Transarterial ethanol ablation for sporadic and non-hemorrhaging angiomyolipoma in the kidney. *Eur J Radiol* 2009;72: 139—45.
141. Lenton J, Kessel D, Watkinson AF. Embolization of renal angiomyolipoma: immediate complications and long-term outcomes. *Clin Radiol* 2008;63:864—70.

142. Brown KT. Fatal pulmonary complications after arterial embolization with 40-120- micro m tris-acryl gelatin microspheres. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:197—200.
143. Noguera JJ, Martinez-Cuesta A, Sangro B, Bilbao JI. Fatal pulmonary embolism after embolization of a hepatocellular carcinoma using microspheres. *Radiologia* 2008;50:248—50.
144. Bonomo G, Pedicini V, Monfardini L, Della Vigna P, Poretti D, Orgera G, et al. Bland embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma using precise, tightly size-calibrated, anti-inflammatory microparticles: first clinical experience and one-year follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009;33:552—9.
145. Katsanos K, Sabharwal T, Ahmad F, Dourado R, Adam A. Onyx embolization of sporadic angiomyolipoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009;32:1291—5.
146. Gould Rothberg BE, Grooms MC, Dharnidharka VR. Rapid growth of a kidney angiomyolipoma after initiation of oral contraceptive therapy. *Obstet Gynecol* 2006;108:734—6.
147. Cleary-Goldman J, Sanghvi AV, Nakhuda GS, Robinson JN. Conservative management of pulmonary lymphangioliomyomatosis and tuberous sclerosis complicated by renal angiomyolipomas in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;15:132—4.
148. Mitchell AL, Parisi MA, Sybert VP. Effects of pregnancy on the renal and pulmonary manifestations in women with tuberous sclerosis complex. *Genet Med* 2003;5:154—60.
149. Raft J, Lalot JM, Meistelman C, Longrois D. Renal angiomyolipoma rupture during pregnancy. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34:917—9.
150. Storm DW, Mowad JJ. Conservative management of a bleeding renal angiomyolipoma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:490—2.
151. Morales JP, Georganas M, Khan MS, Dasgupta P, Reidy JF. Embolization of a bleeding renal angiomyolipoma in pregnancy: case report and review. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:265—8.
152. Mascarenhas R, McLaughlin P. Haemorrhage from angiomyolipoma of kidney during pregnancy: a diagnostic dilemma. *Ir Med J* 2001;94:83—4.
153. Kapoor et al. Evolving Strategies in the Treatment of Tuberous Sclerosis Complex-associated Angiomyolipomas (TSC-AML). *Urology* 2016;89:19-26.
154. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioliomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;381:817-824.
155. 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;381:125-132.