

2016-2017

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Chirurgie Générale

Prévalence de la sclérose tubéreuse de Bourneville chez des patients pris en charge pour un angiomylipome rénal.

Etude épidémiologique

Maulaz Pierre

Né le 08/01/1984 à Nantes

Sous la direction de M. Bigot Pierre

Membres du jury

Monsieur le Professeur Azzouzi Abdel-Rahmène | Président

Monsieur le Professeur Bigot Pierre | Directeur

Monsieur le Professeur Karam Georges | Membre

Monsieur le Docteur Chautard Denis | Membre

Soutenue publiquement le : 20 octobre 2017



UFR SANTÉ

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) **Maulaz pierre**
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **20/09/2017**

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

Directeur de l'UFR : Pr Isabelle RICHARD

Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric LAGARCE

Directeur du département de médecine : Pr Nicolas LEROLLE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUDRAN Maurice	Rhumatologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire	Médecine
BATAILLE François-Régis	Hématologie ; transfusion	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BEAUCHET Olivier	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GARRE Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie

HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUEZ Jean-François	Médecine générale	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JARDEL Alain	Physiologie	Pharmacie
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile	Médecine
LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénérologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
MILEA Dan	Ophthalmologie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICHARD Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET M.-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique ; médecine d'urgence	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique	Médecine
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
ZAHAR Jean-Ralph	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
ZANDECKI Marc	Hématologie ; transfusion	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
CRONIER Patrick	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JEANGUILLAUME Christian	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine

TANGUY-SCHMIDT Aline
TRICAUD Anne
TURCANT Alain

Hématologie ; transfusion
Biologie cellulaire
Pharmacologie

Médecine
Pharmacie
Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AMIARD Stéphane
AUTRET Erwan
BRUNOIS-DEBU Isabelle
CAVAILLON Pascal
CHIKH Yamina
FISBACH Martine
LAFFILHE Jean-Louis
LETERTRE Elisabeth
O'SULLIVAN Kayleigh

Informatique
Anglais
Anglais
Pharmacie Industrielle
Économie-Gestion
Anglais
Officine
Coordination ingénierie de formation
Anglais

Médecine
Médecine
Pharmacie
Pharmacie
Médecine
Médecine
Pharmacie
Médecine
Médecine

REMERCIEMENTS

Remerciements

Je remercie sincèrement,

Monsieur le Professeur Azzouzi,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. J'ai la chance d'être formé par vos soins dans votre service. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon plus sincère respect pour votre enseignement.

Monsieur le Professeur Bigot,

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour ton investissement, tes conseils et ton soutien tout au long de l'écriture de ce travail. Sois assuré de ma plus sincère admiration.

Monsieur le Professeur Karam,

Je vous remercie grandement de participer à ce jury de thèse. J'ai beaucoup apprécié travailler à vos côtés pendant ces 6 mois passés à Nantes, tant pour vos qualités professionnelles que personnelles. Vous m'avez transmis votre passion pour cette belle spécialité et entre autres pour la greffe rénale, que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur Chautard,

Merci pour votre soutien sans faille, votre expérience et vos anecdotes, vous me faites l'honneur d'être membre de mon jury et je vous en suis extrêmement reconnaissant.

Monsieur le Docteur Ingster et madame le Docteur Malinge,

Merci pour votre aide sans laquelle ce projet n'aurait pas vu le jour. Merci pour vos explications votre aide technique et logistique et votre gentillesse.

Merci à l'équipe d'urologie du CHU d'Angers, Monsieur le Docteur Culty, le Docteur François Martin, le Docteur Elena Brassart, le Docteur Lebdaï, le Docteur Nicolas Hoarau, le Docteur Cerruti, le Docteur Bréchet, le Docteur Grison, le Dr Panayotopoulos, merci pour le temps consacré à ma formation et ce toujours dans une bonne ambiance. Merci à toutes les infirmières et aide soignantes du service pour votre soutien et votre bonne humeur contagieuse, merci à Anne notre secrétaire au grand cœur.

À mes maîtres d'études qui m'ont appris tant et formé au fur et à mesure des années de mon internat, Monsieur le Professeur Bigot, et Monsieur le Professeur Azzouzi, Monsieur le Docteur Amie, Monsieur le Professeur Picquet, Monsieur le Professeur Podevin, Monsieur le Professeur Bouchot, monsieur le Docteur Latteux, monsieur le Docteur Daligault, monsieur le Docteur Dessertenne, Monsieur le Docteur Branchereau, Monsieur le Docteur Glemain, monsieur le Docteur Le Normand.

À mes co-internes d'Urologie, Alexis, Pierre Antoine, Edouard, Maxime, Shaed, Tristan, Blaise, Julien, Alexandre, Julie, Charles pour ces heures passées en votre compagnie à travailler parfois dans la douleur mais toujours dans la bonne humeur et avec une belle cohésion.

À mes amis d'enfance, Greg, Charly, Axel, Oliv, Floriane, Momo, Abrial, Guigui, Toon, Marion pour nos années d'études inoubliables ne laissant pas présager le meilleur, et pourtant... C'est une chance de vous avoir rencontré et côtoyé. Vous retrouver est toujours un bonheur et une bouffée d'air pure. Et sans oublier Julie, Emilie, Nathalie, Camille qui ont apporté leur touche féminine à nos amitiés. Vous êtes les meilleurs amis que j'aurais pu souhaiter avoir, j'attends avec impatience nos prochains rendez-vous pour fêter cela.

À ma famille, ma mère pour ton aide et ton soutien indéfectible pour ta force morale et ta gentillesse et ton empathie valeurs que tu m'as transmis, à mon père pour m'avoir poussé à toujours me dépasser, mes frères Alexandre et François, à mes grands-parents pour avoir toujours crus en moi, à ma tante et mes cousins.

PLAN

I. LISTE DES ABREVIATIONS

II. INTRODUCTION GENERALE

1. Angiomyolipome rénal

- 1.1. *Epidémiologie*
- 1.2. *Anatomopathologie*
- 1.3. *Imagerie*
- 1.4. *Thérapeutiques*

2. Sclérose Tubéreuse de Bourneville

- 2.1. *Epidémiologie*
- 2.2. *Génétique*
- 2.3. *Clinique*
 - 2.3.1. Atteintes cutanées
 - 2.3.2. Atteinte neurologique
 - 2.3.3. Atteinte rénale
 - 2.3.4. Atteinte ophtalmologique
 - 2.3.5. Atteinte pulmonaire
 - 2.3.6. Atteinte cardiaque
- 2.4. *Thérapeutiques*

III. OBJECTIF PRINCIPAL

IV. BIBLIOGRAPHIE GENERALE

ARTICLE

Résumé

Introduction

Méthodes

Résultats

Caractéristiques de la population et prise en charge des angiomyolipomes

Résultats du dépistage de la STB

Caractéristiques des angiomyolipomes dans la population atteinte de STB

Discussion et conclusion

Légendes

Bibliographie

LISTE DES FIGURES

LISTE DES GRAPHIQUES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

Prévalence de la sclérose tubéreuse de Bourneville
chez des patients pris en charge pour un
angiomylipome rénal.

*Pierre Maulaz, Marie Claire Malinge, Denis Farges, Olivier Ingster,
Abdel Rahmène Azzouzi, Pierre Bigot*

Affiliations

From the Department of Urology, Angers University Hospital, France;
Address correspondence to: Pierre Bigot, M.D., Ph.D., Department of
Urology, Angers University Hospital, 4, Rue Larrey, Angers CEDEX 9 49933,
France. E-mail: pibigot@ [chu-angers.fr](mailto:pibigot@chu-angers.fr)

II. Introduction générale

1. Angiomyolipome rénal

1.1. Epidémiologie

L'angiomyolipome (AML) rénal est une tumeur bénigne rénale rare, représentant 1 à 3% des tumeurs solides du rein [1-2-3]. Dans la majorité des cas, il survient en dehors de tout contexte génétique, de façon isolé et avec une nette prédominance féminine [4-5].

Habituellement, la plupart de ces tumeurs sont de petit volume et asymptomatiques [2-3-6-7]. Le diagnostic d'AML rénal est parfois réalisé à partir de symptômes tel que des douleurs lombaires (41 %), une masse palpable au niveau du flanc (11 %), une hématurie (11 %), ou ses complications, largement dominées par l'hématome rétropéritonéal par rupture tumorale [3-4-6-7]. Plus rarement, on peut observer une insuffisance rénale par destruction du parenchyme rénal normal adjacent (surtout en cas d'AML multiples et bilatéraux) et exceptionnellement un aspect pseudo-cancéreux avec thrombus graisseux de la veine rénale. Le plus souvent le diagnostic d'AML rénal est fortuit [3-4-5-7].

1.2. Anatomopathologie

L'AML rénal présente trois composantes, une vasculaire dystrophique, une musculaire lisse et une adipeuse caractéristique.

Macroscopiquement l'AML se présente comme une masse rénale, non infiltrante, bien circonscrite mais sans capsule. Microscopiquement il existe habituellement des plages jaunâtres, lobulaires, correspondant au contingent adipeux de la lésion. La distribution des trois composantes de l'AML est variable, ainsi le contingent adipeux peut ne pas être retrouvé dans 5 à 15% des cas [2-8-9]. Lorsque le contingent musculaire lisse prédomine la tumeur apparaît comme une masse solide régulière donnant à la coupe l'apparence d'un léiomyome [10-11]. Les remaniements hémorragiques observés au sein de l'AML sont fréquents, du fait de sa structure vasculaire anormale. Les parois vasculaires au sein de la tumeur sont épaisses du fait d'une prolifération musculaire lisse donnant aux veines un aspect artérialisées. Il n'existe habituellement pas au sein de la masse de nécrose, ni de calcification du parenchyme rénal.

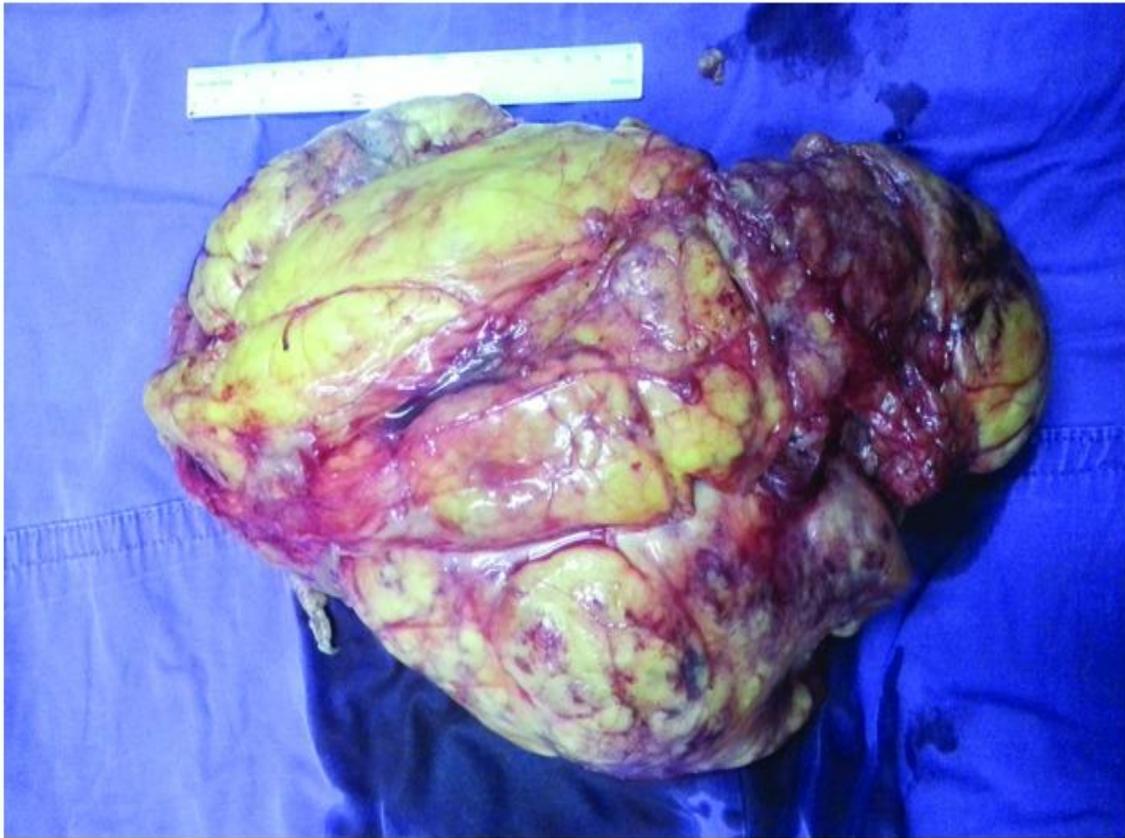


Figure 1 : Aspect macroscopique d'un Angiomyolipome [5]

1.3. Imagerie

En échographie, l'AML dans sa forme typique se présente comme une lésion tissulaire du parenchyme rénal, arrondi, bien limité, hyperéchogène par rapport au parenchyme rénal, iso voire hyperéchogène par rapport au sinus du rein. L'existence d'une composante graisseuse n'est pas seule responsable de cette échostructure et n'est donc pas pathognomonique de l'AML. En effet, un tiers des adénocarcinomes rénaux de moins de 3 cm de diamètre sont hyperéchogènes [12]. Par ailleurs, tous les AML ne sont pas hyperéchogènes en échographie. Les limites de l'échographie impliquent donc la réalisation d'un TDM constituant l'examen de référence [13-14].

Le TDM abdominal va permettre le diagnostic positif d'AML rénal, il retrouve au temps sans injection une masse rénale avec une composante graisseuse, caractérisée par une densité négative. Le seuil des densités de la graisse au sein de l'AML varie dans la littérature entre -10 et -30 Unités Hounsfield [15-16]. L'AML se rehausse de manière homogène après injection de produit de contraste [15-16-17-18].



Figure 2 : AML sans injection [16]

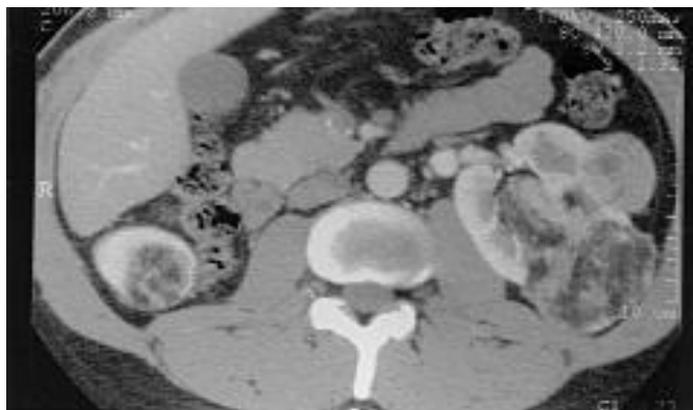


Figure 3 : AML avec injection IV [16]

1.4. Thérapeutiques

La prise en charge initiale chez les patients présentant un AML de découverte fortuite de petite taille (<4 cm) est basée sur une surveillance régulière clinique et radiologique (échographie et TDM) [2-3-6-7].

Le traitement chirurgical de principe des volumineux AML rénaux (> 4cm), à haut risque hémorragique, et des AML symptomatiques sont soit l'embolisation soit une chirurgie conservatrice [2-3-6-7]. Le développement exo-rénal de ces lésions permet souvent la réalisation d'une néphrectomie partielle [3-19].

Lorsque l'AML est découvert dans le cadre d'un saignement massif péri-rénal, avec retentissement hémodynamique, il est recommandé de réaliser en urgences une embolisation de la tumeur.

2. Sclérose Tubéreuse de Bourneville

2.1. Epidémiologie

La première description de STB est attribuée à Bourneville en 1880, qui donna son nom à cette maladie en se référant aux lésions tubéreuses (tubers corticaux) au niveau cérébral.

La STB est une affection caractérisée par la survenue de tumeurs bénignes (hamartomes) dans divers tissus (cerveau, peau, reins, coeur, poumons, rétine). L'hamartome est une malformation tissulaire d'aspect tumoral, composée d'un mélange anormal d'éléments constitutifs

normalement présents dans l'organe dans lequel ils se développent. C'est une malformation d'origine embryonnaire appelée également dysembryoplasie. Cette maladie est rare, avec une prévalence d'environ 1 pour 6000 naissances. 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 (AML rénal).

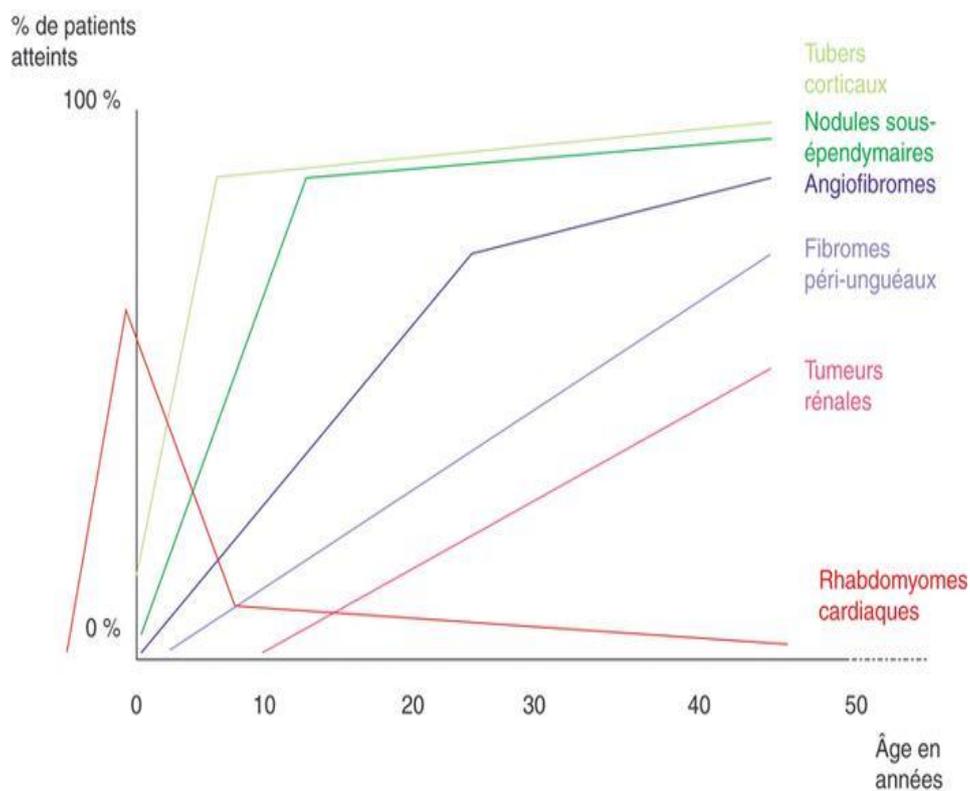


Figure 4 : Caractéristiques cliniques de la STB en fonction de l'âge [50]

2.2. Génétique

La STB est une maladie multi systémique, génétique à hérédité autosomique dominante et due à la mutation des gènes TSC1 (9q34) ou TSC2 (16p13) codant respectivement pour l'hamartine et la tubérine qui régulent la prolifération cellulaire et la voie m-TOR [20-21]. Les observations

tendent à prouver que *TSC1* et *TSC2* sont des gènes suppresseurs de tumeur [22]. La STB présente une hétérogénéité génétique et clinique. Le diagnostic clinique de STB est évoqué à partir des critères de Gomez, critères essentiellement cliniques, reconnus dans le cadre de la recherche diagnostic de la STB, il s'agit d'un outil essentiel et utilisé régulièrement par les généticiens.

Critères de Gomez

Diagnostic définitif:	2 critères majeurs <i>ou</i> 1 critère majeur plus 2 critères secondaires
Diagnostic probable:	1 critère majeur et 1 critère secondaire
Diagnostic possible:	1 critère majeur <i>ou</i> ≥2 critères secondaires
Critères majeurs	Critères secondaires
<ul style="list-style-type: none"> - Angiofibromes (≥3) ou plaque frontales - Taches hypomélanotiques (≥3) - Fibromes ungueaux (≥3) - Shagreen Patch ou collagenomes multiples - Multiples hamartomes rétinien - Dysplasies corticales (y c. tubers et lignes de migration radiale de la substance blanche cérébrale) - Nodules sous-épendymaires (SEN) - Astrocytome à cellules géantes sous-épendymaire (SEGA) - Rhabdomyome cardiaque - Lymphangioliéiomyomatose (LAM) - Angiomyolipomes rénaux (AML) (≥2) 	<ul style="list-style-type: none"> - Défauts de l'émail dentaire (>3) - Fibromes intraoraux (≥2) - Hamartomes non rénaux - Taches rétiniennes achromatiques - Lésions cutanées en confetti - Multiples kystes rénaux
Test génétique Une mutation pathogène des gènes <i>TSC1</i> ou <i>TSC2</i> suffit pour le diagnostic définitif d'une sclérose tubéreuse. Est définie comme mutation pathogène une variante séquentielle empêchant nettement la production des protéines <i>TSC1</i> ou <i>TSC2</i> . Certaines mutations compatibles avec une production de protéines (par ex. alterations missense) se sont en outre avérées pathogènes et suffisantes pour un diagnostic définitif. Les autres variantes doivent être analysées avec prudence.	
* La combinaison de LAM et AML sans autres critères ne remplit pas les conditions requises pour un diagnostic définitif.	

Figure 5 : Critères de Gomez [50]

2.3. Clinique

La pénétrance et l'expressivité de la STB est variable, ce qui explique l'extrême variabilité des tableaux cliniques. L'atteinte clinique est multiple et touche principalement la peau, le cerveau et les reins (AML rénal).

2.3.1. Atteintes cutanées [23-24-25-26-27-28-29-30]

Macules hypopigmentées :

Elles sont aspécifiques et détectées dans 90 à 98 % des STB, elles sont le plus souvent présentes à la naissance ou peuvent survenir lors des premières années de vie, généralement avant 5 ans. Ces macules hypopigmentées, mesurant de un à plusieurs centimètres de diamètre, sont blanches mais rougissent au frottement, leur forme est ovale ou polygonale, classiquement en « feuille de sorbier », souvent asymétrique. Elles peuvent siéger sur tout le tégument avec une prédilection pour le tronc et les fesses.



Figure 6 : Macules hypopigmentées [50]

Angiofibromes :

Ils sont pathognomoniques de la STB. Les angiofibromes papulonodulaires typiques sont retrouvés dans près de 70 à 75 % des STB. Ils se présentent sous la forme d'élevures de couleur rose à rouge avec une surface lisse et brillante, mesurant de 1 à 10 mm. Ils sont distribués de manière bilatérale et symétrique au niveau médio facial et principalement au niveau des sillons nasogéniens.



Figure 7 : Angiofibromes [50]

Plaque « peau de chagrin » :

Cette plaque apparaît en général entre 2 et 5 ans. À l'examen, elle est retrouvée chez environ 48 % des patients souffrant de STB. 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



Figure 8 : Plaque « peau de chagrin » [50]

Fibromes péri unguéaux :

Encore appelés « tumeurs de Koënen », ils sont caractéristiques de la STB et retrouvés chez 15 % des patients atteints de STB. Ils apparaissent rarement avant 10 ans, plus souvent à l'adolescence, ils sont alors souvent uniques. Ensuite, leur fréquence augmente avec l'âge (23 % entre 5 et 14 ans, 68 % entre 15 et 29 ans, 88 % chez les plus de 30 ans). Chez l'adulte, ils sont le plus souvent multiples (75 %). Ils sont localisés autour ou sous les ongles des doigts (56 %) et des orteils (90 %). Ils se présentent sous forme de petites proliférations oblongues, charnues, en « grain de blé », grises ou rosées, fermes. Leur prévalence augmente avec l'âge.



Figure 9 : Fibromes péri inguéaux [50]

2.3.2. Atteinte neurologique

L'atteinte du système nerveux central est responsable de la majorité de la morbidité et de la mortalité dans la STB. L'épilepsie et le retard mental en sont les principales manifestations. Les lésions cérébrales sont de trois types [31-32-33-34-35] :

- Les tubérosités corticales ou sous-corticales :

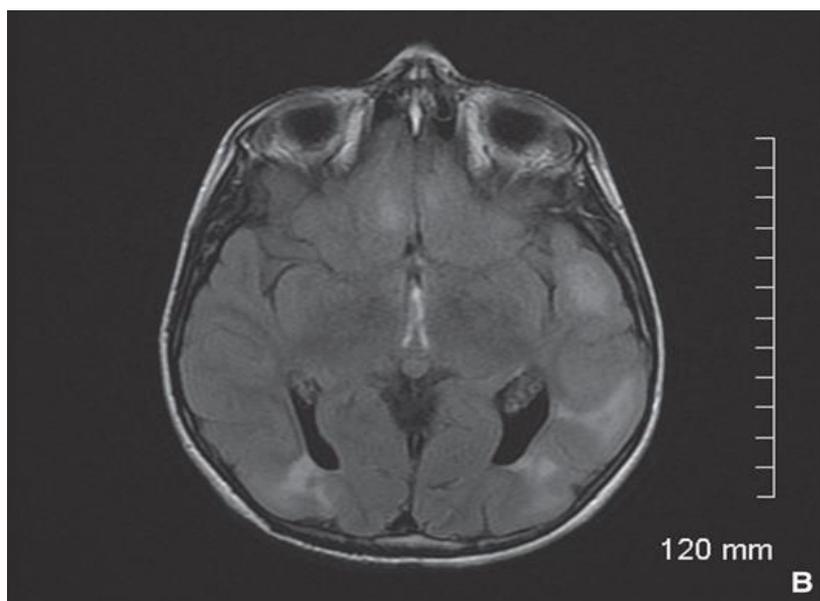


Figure 10 : Tubérosités corticales et sous-corticales [34]

- Les nodules sous-épendymaires :

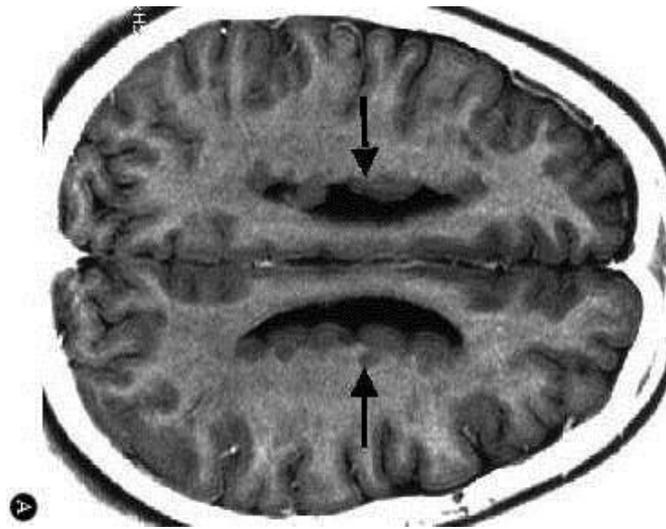


Figure 11 : Nodules sous-épendymaires [35]

- Les astrocytomes à cellules géantes

2.3.3. Atteinte rénale

Elles sont détectées chez 94 % des patients atteints de STB [36-37]. Elles constituent la deuxième cause de mortalité après l'atteinte neurologique.

L'atteinte peut se manifester sous deux formes : l'AML rénal et les kystes rénaux.

2.3.4. Atteinte ophtalmologique

L'atteinte ophtalmologique la plus fréquente dans la STB est le phacome rétinien, il s'observe dans environ 50 % des cas.

Le diagnostic de ces tumeurs est réalisé à l'aide d'un fond d'œil. Les lésions 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. [38-39]

2.3.5. Atteinte pulmonaire

Elle se définit par une lymphangioléiomyomatose pulmonaire, affection rare (1 à 6%) chez les patients atteints de STB .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 [40-41].

2.3.6. Atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque est caractérisée par des rhabdomyomes, lésions ce développant au début de la période foétale et régressant le plus souvent spontanément au cours du 3^e trimestre de grossesse [42-43-44-45-46].

2.4. Thérapeutiques

Dernièrement il a été mis en évidence le rôle de la voie de signalisation m-TOR dans la pathogenèse de la STB ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques. Des thérapies telles que le Sirolimus (inhibiteur m-TOR) ont déjà montré une efficacité à court terme sur le volume des AML rénaux. En effet des essais ont montré une régression du volume des AML sous ce traitement. Dans un essai, à 12 mois, le volume des AML était de 53,2 % du volume initial. Mais la taille des AML a ré-augmenté après arrêt du traitement et leur volume après 12 mois d'arrêt était de 85,9 % du volume initial [47].

Il a été montré par ailleurs dans une autre étude que les patients sous Everolimus (inhibiteur m-TOR) voyaient le volume de leur AML rénal réduire de 80 % en moyenne à 48 semaines. [48]

Dans l'étude EXIST-2 il était retrouvé après 44 mois d'Everolimus que 68,9 % des patients présentaient une réduction de 50% du volume des AML par rapport au volume initial au moment de l'initiation du traitement. [49]

Il est à noter pour autant que les inhibiteur m-TOR ne sont pas dénués d'effets secondaires, avec entre autres des diarrhées, des nausées, des stomatites, des infections diverses et notamment respiratoires, un rash cutané, un prurit, une AEG [47].

En conclusion, les inhibiteurs de m-TOR peuvent réduire significativement le volume des AML rénaux. Leur effet est réversible à l'arrêt du traitement. Il n'a pas encore été prouvé que la diminution de taille des AML s'accompagne d'une diminution du risque de saignement. Le rapport bénéfice/risque des inhibiteurs de m-TOR n'est pas suffisamment favorable pour utiliser cette thérapeutique en première ligne.

III. Objectif principal

Nous avons étudié la prévalence de la STB chez des patients présentant des AML rénaux passant en service d'urologie. Pour cela nous nous sommes servis d'un examen clinique global (basé sur la recherche des critères de Gomez) et d'un test génétique à la recherche de mutations des gènes TSC1 et TSC2.

IV. Bibliographie générale

1. Chen SS, Lin AT, Chen KK, Chang LS. Renal angiomyolipoma experience in 20 years in Taiwan. *Eur Urol.*1997 ; 32: 175-178.
2. De Luca S, Terrone C, Rocca Rossetti S. Management of renal angiomyolipoma: a report of 53 cases. *Br J Urol.* 1999; 83: 215-218.
3. Khaitan A, Hemal AK, Seth A, Gupta NP, Gulati MS, Dogra PN. Management of renal angiomyolipoma in complex clinical situations. *Urol Int.* 2001; 67: 28-33.
4. Oesterling JE, Fishman ET, Goldman SM, Marshall FF. The management of renal angiomyolipoma. *J Urol.* 1986; 135: 1121-1124.
5. Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK, Marshall FF. The natural history of renal angiomyolipoma. *J Urol.* 1993; 150: 1782-1786.
6. Mourikis D, Chatziioannou A, Antoniou A, Kehagias D, Gikas D, Vlahos L. Selective arterial embolization in the management of symptomatic renal angiomyolipomas. *Eur J Radiol.* 1999; 32: 153-159.
7. Zagoria RJ, Dyer RB, Assimos DG. Spontaneous peripheric hemorrhage: imaging and management. *J Urol.* 1991; 145: 468-471.
8. L'hostis H, Deminiere C, Ferriere JM, Coindre JM. Renal angiomyolipoma : a clinico pathologic immuno-histochemical and follow-up study of 46 cases. *Am J Surg. Pathol.* 1999; 23:1011-1020.
9. Wood BJ, Khan MA, MC Govern F, Harisinghani M, Hahn PF, Mueller PR. Imaging guided biopsy of renal masses: indications, accuracy and impact on clinical management. *JUrol.* 1999; 161: 1470-1474.
10. I. Rodriguez R, Fishman EK, Marshall FF. Differential diagnosis and evaluation of the incidentally discovered renal mass. *Sem Urol Oncol .* 1995; 13: 246-253.

11. Wagner BJ, Wong-You-Cheong JJ, Davis CJ. Adult renal hamartomas. *Radiographics* . 1997 ; 17: 155-169.
12. Forman HP, Middleton WD, Melson GL, MC Clennan BL. Hyperechoic renal cell carcinomas: increase in detection at US. *Radiology*. 1993; 188: 431-434.
13. Siegel CL, Middleton WD, Teefey SA. Angiomyolipoma and renal cell carcinoma : U.S. differentiation. *Radiology* .1996; 198: 789-793.
14. Yamashita Y, Uenos S, Makita O. Hyperechoic renal tumor: Anechoic rim and intratumoral cysts in US differentiation of renal cell carcinoma from angiomyolipoma. *Radiology*. 1993; 188:179-182.
15. Bosniack MA, Megibow AJ, Hulnick DH CT. diagnosis of renal angiomyolipoma : the importance of detecting small amounts of fat. *A J R*. 1988; 151: 497-50.
16. Lemaitre L, Claudon M, Dubrulle F, Mazeman E. Imaging of angiomyolipomas. *Seminars in ultrasound, CT and MRI*. 1997; 18: 100-114.
17. Jinzaki M, Tanimoto A, Narimatsu Y. Angiomyolipoma: imaging findings in lesion with minimal fat. *Radiology* . 1997; 205:497-502.
18. Kurosaki Y, Tanaka Y, Kuramoto K, Itai Y. Improved C.T. fat detection in small kidney angiomyolipomas using thin sections and single voxel measurements. *J Comput Assist Tomogr*. 1993 ; 17: 745-748.
19. Yip SK, Tan BS, Cheng WS, Li MK, Foo KT. Surgical management of angiomyolipoma : nephron-sparing surgery for symptomatic tumour. *Scand J Urol Nephrol*. 2000; 34: 32-35.

20. Napolioni V, Curatolo P. Genetics and molecular biology of tuberous sclerosis complex. *Curr Genomics*. 2008; 9:475–87.
21. O’Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, Martyn CN. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet* .1998; 351:1490.
22. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell*. 1993 ; 75 : 1305-1315.
23. Fitzpatrick TB. History and significance of white macules, earliest visible sign of tuberous sclerosis *Ann. NY Acad Sci*. 1991 ; 615 : 26-35.
24. 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 : 911-917.
25. Webb DW, Clarke A, Fryer A, Osborne JP. The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study *J Dermatol*. 1996 ; 135 : 1-5.
26. Fryer AE, Osborne JP, Schutt W. Forehead plaque: a presenting skin sign in tuberous sclerosis *Arch. Dis Child*. 1987 ; 62 : 292-293.
- 27 Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*. 2008; 372:657–68.
28. Bell SD, McDonald DM. The prevalence of cafe au lait patches in tuberous sclerosis *Clin. Exp Dermatol*. 1985 ; 10 : 562-565.
29. Lygidakis NA, Lindenbaum RH. Oral fibromatosis in tuberous sclerosis *Oral Surg. Oral Med Oral Pathol*. 1989 ; 68: 725-728.
30. Webb DW, Osborne JP, Clarke A. Pitted enamel hypoplasia in tuberous sclerosis *Clin Genet*. 1994 May ;

31. Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. Morbidity associated with tuberous sclerosis: a population study Dev. Med Child Neurol. 1996 ; 38 : 146-155.

32. Gomez MR. Phenotype of the tuberous sclerosis complex with a revision of diagnostic criteria .Ann NY Acad Sci. 1991 ; 615 : 1-7.

33. Asato MR, Hardan AY. Neuropsychiatric problems in tuberous sclerosis complex . Child Neurol. 2004 ; 19 : 241-249.

34. Shepherd CW, Houser OW, Gomez M.R. MR findings in tuberous sclerosis complex and correlation with seizure development and mental impairment. J Neuroradiol. 1995 ; 16 : 149-155.

35. Menor F, Marti-Bonmati L, Mulas F, Poyatos C, Cortina H. Neuroimaging in tuberous sclerosis: a clinicoradiological evaluation in pediatric patients. Pediatr Radiol. 1992 ; 22 : 485-489.

36. Zimmerhagl LB, Rehm M, Kaufmehl K, Kurlemann G, Brandis M. Renal involvement in tuberous sclerosis complex: a retrospective survey Pediatr. Nephrol. 1994 ; 8 : 451-457

37. Webb DW, Kabala J, Osborne JP. A population study of renal disease in tuberous sclerosis Br. J Urol. 1994 ; 74 : 151-154

38. Robertson DM. Ophthalmic findings Tuberous sclerosis complex .New York Oxford University Press .1999.

39. Rowley SA., O'Callaghan FJ., Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. Br J Ophthalmol. 2001.

40. Vicente MP, Pons M, Medina M. Pulmonary Involvement in tuberous sclerosis . Pediatr Pulmonol. 2004.

41. Bowen J, Beasley SW. Rare pulmonary manifestations of tuberous sclerosis in children .Pediatr Pulmonol. 1997.

42. Webb DW, Thomas RD, Osborne JP. Cardiac rhabdomyomas and their association with tuberous sclerosis. *Arch Dis Child*. 1993.
43. Harding CO, Pagon RA. Incidence of tuberous sclerosis in patients with cardiac rhabdomyomas . *Ann J Med Genet*. 1990.
44. Tworetzky W, Mcelhinney DB, Margossian R, Moon-Grady A.J, Sallee D, Goldmuntz E. Association between cardiac tumors and tuberous sclerosis in fetus and neonate . *Am J Cardiol*. 2003.
45. DiMario FJ, Diana D, Leopold H, Chameides L. Evolution of cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis complex. *Clin Pediatr* . 1996.
46. Perez T, Christiaens L, Bonneau D, Nassimi A, Oriot D. Cardiac hamartomas in tuberous sclerosis. Perinatal echographic diagnosis and spontaneous evolution. *Arch Pediatr*. 2003.
47. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *New Engl J Med*. 2008;358:140—51.
48. Kingswood JC, Jozwiak S, Belousova ED, Frost MD, Kuperman RA, Bebin EM. The effect of everolimus on renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex being treated for subependymal giant cell astrocytoma: subgroup results from the randomized, placebo-controlled, Phase 3 trial EXIST-1. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Jun;29(6):1203-10.
49. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Belousova E, Frost MD. Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. *PLoS One*. 2017 Aug 9;12(8).
50. Ballanger F, Quéreux G, Stalder JF, Jacquemont S. *Sclérose Tubéreuse de Bourneville*. EMC Dermatologie.2005.

Prévalence de la sclérose tubéreuse de Bourneville chez des patients pris en charge
pour un angiomylipome rénal.

*Pierre Maulaz, Marie Claire Malinge, Denis Farges, Olivier Ingster, Abdel Rahmène Azzouzi,
Pierre Bigot*

Service d'Urologie, Angers.

Mots-clés : Angiomyolipome, sclérose tubéreuse de Bourneville, Tumeur du rein, génétique, dépistage.

RESUME

Introduction.- La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une phacomatose héréditaire autosomique dominante associée à des angiomyolipomes (AML) du rein. L'objectif de cette étude était d'identifier la prévalence de la STB chez les patients pris en charge en Urologie pour un AML.

Matériel et Méthodes.- Nous avons inclus des patients pris en charge pour un AML de mars 2009 à juin 2016 dans un centre hospitalier universitaire. Chaque patient était revu en consultation avec un examen clinique exhaustif et une imagerie. Les critères de Gomez étaient utilisés pour orienter les patients vers la consultation de génétique. Les patients présentant un risque de STB élevé avaient une recherche de mutations des gènes TSC1 et TSC2.

Résultats.- Nous avons inclus 28 patients dont 3 (11%) étaient atteints d'une STB. L'âge médian des patients était de 62 ans (36-82 ans), la taille médiane des AML était de 4,59 cm (1-12 cm). Au diagnostic initial d'AML, 3 (11%) patients avaient une STB connue. A l'examen, l'anomalie clinique retrouvée la plus fréquente était une atteinte cutanée (angiofibromes de la face) chez 7 (25%) patients. Parmi les 8 (29%) patients présentant des critères de Gomez évocateurs, une mutation des gènes TSC1 et TSC2 a été identifiée chez 3 (11%) patients dont le diagnostic de STB était antérieur à la prise en charge de l'AML.

Conclusion.- Dans cette étude, 8 (29%) patients présentaient des critères cliniques évocateurs de STB. Le diagnostic a été confirmé par dépistage des mutations TSC1 et TSC2 chez 3 (11%) patients

INTRODUCTION

L'angiomyolipome (AML) rénal est une tumeur bénigne rare dont la prévalence dans la population est de 0,44% [1]. Sur le plan histologique, l'AML rénal présente trois composantes, une vasculaire dystrophique, une musculaire lisse et une adipeuse caractéristique [2,3,4]. Le plus souvent il s'agit de tumeurs de petit volume et asymptomatiques. Les AML symptomatiques de diamètre supérieur à 4 cm et ceux de moins de 4 cm mais entraînant des symptômes doivent être traités par embolisation sélective, tumorectomie ou néphrectomie partielle [3,4,6]. Les complications d'un AML rénal sont principalement des douleurs lombaires (41 %), une hématurie (11 %) et un saignement retro-péritonéal par rupture tumorale [4,5,6,7]. Dans la majorité des cas, il survient en dehors de tout contexte génétique, de façon isolé et avec une nette prédominance féminine [7,8]. L'aspect en imagerie de l'AML est singulier, avec la présence de zones d'hypodensité adipeuse au scanner, se rehaussant de manière homogène après injection de produit de contraste [9,10,11]. L'AML survient parfois dans le cadre d'une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) où il est alors souvent bilatéral. La STB est une affection caractérisée par la survenue de tumeurs bénignes (hamartomes) dans divers tissus dont le rein donnant des AML, il s'agit d'une maladie multi systémique rare (prévalence de 1 pour 6000 naissances), génétique à hérédité autosomique dominante. Son diagnostic peut être confirmé par la recherche de mutations sur les gènes TSC1 et TSC2 qui codent pour l'hamartine et la tuberine. Les organes préférentiellement atteints

sont la peau, les reins chez l'adulte, et le cerveau chez l'enfant. La première description est attribuée au Dr Bourneville en 1880, qui donna son nom à cette maladie en se référant aux lésions tubéreuses (tubers corticaux) cérébrales. La pénétrance et l'expressivité sont variables, ce qui explique l'extrême variabilité des tableaux cliniques. La majorité des patients (96%) porteurs d'une STB ont une atteinte cutanée [19-21]. Les macules hypopigmentées sont en général les manifestations les plus précoces, suivies des angiofibromes faciaux, des fibromes unguéaux, des plaques fibreuses lombaires (plaques « peau de chagrin »), et des lésions cutanées en confetti. Il existe également des lésions de l'email dentaire [13,14].

Les AML rénaux touchent 40 à 80 % des patients porteurs d'une STB [15,16,17,18]. Ils sont nombreux, bilatéraux et volumineux, surtout en cas de mutation du gène TSC2 [18]. Des kystes rénaux sont présents chez 14 à 45 % des adultes atteints de STB. Ils sont bilatéraux dans 22 à 60 % des cas [19]. L'association entre STB et tumeurs rénales malignes reste discutée, avec un taux de cancer de 0,5 à 4,2 % [15,16]. Les autres lésions chez l'adulte atteint de STB sont entre autres neurologiques (dominés essentiellement par des crises convulsives), ophtalmologiques, cardiaques et pulmonaires.

Le diagnostic de STB est évoqué cliniquement selon les critères de Gomez (Tableau 1) et confirmé par un test génétique (mutation des gènes TSC1 et 2). La morbidité et la mortalité de la STB sont considérables. Son traitement est complexe et doit être entrepris dans un contexte de réseau

pluridisciplinaire spécialisé. Récemment l'utilisation d'un inhibiteur de mTor a été proposé pour traiter les lésions induites par la STB.

L'incidence de la STB chez les patients atteints d'AML est variable dans la littérature avec des incidences reportées allant de 10 à 17% [7]. L'objectif de cette étude était d'utiliser une série contemporaine de patients traités en Urologie pour un AML afin d'identifier le taux de STB dans cette population.

MÉTHODES

Nous avons réalisé une étude épidémiologique, descriptive, rétrospective, mono centrique, observationnelle. Les patients inclus étaient des patients adultes traités pour un AML dans un service hospitalo-universitaire entre mars 2009 et juin 2016. Le diagnostic d'AML rénal était radiologique (TDM abdominal) ou histologique (biopsie ou pièce opératoire).

Dans le cadre de leur suivi urologique classique, chaque patient ayant présenté un diagnostic d'AML rénal pendant cette période a été vu en consultation entre juin 2016 et juin 2017 pour un examen exhaustif comprenant un interrogatoire complet, une réévaluation des antécédents personnels et familiaux et de l'histoire clinique. Un examen physique complet était réalisé avec études des téguments et phanères de l'ensemble de la surface corporelle. Nous recherchions les lésions dermatologiques les plus fréquentes dans la STB : des angiofibromes, des macules hypopigmentées, des taches cutanées en confettis, des plaques frontales, des fibromes buccaux et péri-unguéaux (tumeurs de Koenen). Un examen clinique palpatoire des cicatrices, de l'abdomen, des fosses lombaires, cardiopulmaire et neurologique était conduit. Des antécédents ophtalmologiques et au mieux un résultat de fond d'œil était recherchés. Une TDM abdominale et pelvienne ou une échographie étaient proposés aux patients identifiés à risque élevé de STB dans l'objectif de rechercher la récurrence d'un AML.

Les critères d'évaluation clinique pour orienter les patients vers un examen génétique étaient basés sur les critères de Gomez [17,19]. La

classification de Gomez comprend des critères cliniques majeurs et mineurs (tableau 1). La présence de deux critères majeurs ou un critère majeur et deux critères mineurs sont en faveur d'un diagnostic très probable de STB. Un critère majeur et un critère secondaire sont en faveur d'un diagnostic probable. Enfin, en cas de présence d'un critère majeur ou d'au moins deux critères secondaires, le diagnostic de STB est peu probable.

Une consultation de conseil génétique et la recherche d'une mutation dans les gènes TSC1 et TSC2 était proposé à chaque patient présentant un risque clinique probable ou très probable de STB. Les patients pouvaient refuser le dépistage génétique.

RÉSULTATS

Caractéristiques de la population et prise en charge des angiomyolipomes

Nous avons inclus 28 patients pris en charge pour un AML. L'âge médian des patients était de 62 ans (36-82 ans). La cohorte était représentée majoritairement par des femmes (89%). La taille moyenne des AML au moment du diagnostic était de 4,6 cm (1-12cm). Le diagnostic d'AML était fait fortuitement sur une imagerie chez 15 (47%) patients, et dans un contexte de douleurs lombaires, d'hématurie et de choc hémorragique chez respectivement 9 (28%), 5 (16%) et 3 (9%) patients.

Les AML ont été pris en charge par néphrectomie élargie, néphrectomie partielle, embolisation et surveillance simple dans respectivement 6 (21%), 15 (54%), 2 (7%) et 5 (18%) cas. *Les caractéristiques des patients et des tumeurs sont reportées dans le Tableau 2.*

Résultats du dépistage de la STB

Au moment du diagnostic d'AML, 3 (11%) patients avaient une STB connue. Nous avons revu en consultation d'urologie tous les patients et identifiés des phénotypes de STB très probable, probable, et peu probable chez respectivement 6 (21%), 2 (7%), et 3 (11%) patients. L'atteinte clinique la plus évocatrice d'une STB était une atteinte cutanée (angiofibromes de la face) retrouvée chez 7 (25%) patients. Parmi les 8 (28 %) patients présentant des critères de Gomez évocateurs, une mutation des gènes TSC1 et TSC2 a été identifiée chez les 3 patients ayant une STB déjà diagnostiquée, 2 patients ont

refusé le test génétique et 3 patients ont eu une recherche négative. Au cours de cette consultation de suivi des AML, nous avons identifié une tumeur de vessie (PT1 haut grade), une tumeur du rein et une récurrence d'AML qui a été embolisée (chez une patiente atteinte de la STB).

Caractéristiques des angiomyolipomes dans la population atteinte de STB

Chez les 3 patients, 2 femmes et un homme porteurs d'une STB, les symptômes cliniques évocateurs étaient des taches hypo mélaniques (2 patients), des angiofibromes de la face (2 patients) et à l'imagerie l'association d'AML et de kystes bénins des reins (3 patients). Deux patients atteints de STB présentaient des symptômes conduisant au diagnostic d'AML (taille AML : 5,5 et 10 cm). Les symptômes étaient essentiellement des douleurs lombaires et une hématurie. Un patient présentait des fibromes péri unguéaux et des lésions cutanées en confetti. Au moment du diagnostic la taille moyenne des AML était de 6,25 cm (2,5-10cm). La prise en charge thérapeutique chez ces patients a été une néphrectomie partielle pour deux patients et une surveillance clinique et par imagerie pour un patient (taille AML : 2,5cm). L'âge moyen au diagnostic d'AML chez les patients atteints de STB était de 49 ans.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Nous avons identifié 3 patients (11%) atteints de STB dans notre population traitée en Urologie pour un AML. Le diagnostic de STB préexistait à la prise en charge de l'AML chez ces 3 patients. Ces résultats sont proches de l'étude de Steiner et al qui retrouvait 3 (17%) patients atteints de STB dans leur série de 24 patients [7].

La pénétrance de la STB est variable et il est théoriquement possible de faire un diagnostic de STB à l'âge adulte à partir de manifestations urologiques. Parmi les signes cliniques évocateurs d'une STB, les angiofibromes de la face étaient les plus fréquemment retrouvés dans notre population (figure 1). Nous n'avons cependant pas établi de nouveau diagnostic de STB à partir de cette consultation de dépistage chez les patients suivis pour AML. Parmi les 8 patients présentant des critères cliniques évocateurs de STB, 3 présentaient des mutations des gènes TSC1 et TSC2, 3 patients avaient une recherche négative et 2 ont refusé le dépistage génétique. Les gènes TSC1 et TSC2 sont localisés respectivement sur les chromosomes 9 et 16, ils codent respectivement pour l'hamartine et la tubérine protéines qui régulent la prolifération cellulaire et interviennent dans la voie mTOR. Ce sont des gènes suppresseurs de tumeur. Le gène TSC1 est situé sur le bras long du chromosome 9 et est composé de 23 exons dont 21 codants (3,4 kd). Le gène TSC2 est situé sur le bras court du chromosome 16 et est composé de 42 exons dont 41 codants (5,4 kd). Il a été identifié plusieurs types de mutations dont les plus fréquentes sont un non-sens (29

%), une micro délétion (27%), un faux sens (19%), une mutation des sites d'épissages (17%) et une micro-insertion (8 %). A noter que la majorité de mutations (83%) se font aux dépens du gène TSC2 [18]. La recherche de ces mutations se fait par séquençage haut débit (NGS) et recherche de grandes délétions (MLPA) dans des laboratoires spécialisés. Il s'agit d'un processus long et coûteux réalisé essentiellement dans deux laboratoires en France (Saint Etienne et Angers). Il faut également préciser que ce test a une très forte valeur prédictive positive mais une faible valeur prédictive négative. Au final, pour les 5 patients présentant des critères de Gomez évocateurs d'une STB, le diagnostic n'a pu être confirmé ou formellement écarté. Il a été proposé à ces patients atteints d'une forme pauci-symptomatiques, une surveillance régulière clinique et échographique.

Dans notre série les patients porteurs d'une STB présentaient des AML multiples et volumineux, responsables de symptômes à type de douleurs lombaires et d'hématurie. Nous avons constaté une récurrence d'AML de 5 cm chez un patient.

Dans la littérature, les AML décrits dans la population de STB touchent 40- 80 % des patients [15, 16, 17, 18]. Ils sont nombreux, bilatéraux et volumineux [18], (surtout en cas de mutation du gène TSC2) [16, 18] et peuvent ainsi engendrer une insuffisance rénale chronique [19]. Les AML sont découverts fortuitement le plus souvent mais peuvent être responsables de douleurs lombaires (11-20%), une hématurie (5-20 %) et plus rarement d'un saignement retro-péritonéal (4-5%) [15, 16, 17]. Les patients avec AML auraient plus souvent des hamartomes rétiens, des rhabdomyomes

cardiaques et des lésions cutanées [16]. La croissance des AML est majeure dans la deuxième décennie de vie [16] avec des croissances pouvant atteindre plus de 4 cm/an [16]. Leur prévalence est de 62% après 16 ans [16]. Les complications hémorragiques restent exceptionnelles avant 20 ans [16]. Par la suite la croissance des AML se ralentit. On ignore s'il existe un âge au-delà duquel elle devient nulle [16]. A l'âge adulte les deux complications majeures sont la rupture hémorragique d'un AML et une insuffisance rénale chronique. Les AML deviennent la première cause de mortalité après 30 ans [16]. Ces risques justifient, la nécessité d'un suivi en imagerie régulier [16, 19]. Dans de rares cas, l'extension de l'AML dans la veine cave inférieure, voire dans l'oreillette droite, est possible [18]. De même, des localisations ganglionnaires ou viscérales d'AML ont été décrites, en rapport avec une multifocalité des hamartomes. Enfin, il existe au moins un cas de transformation maligne d'un AML rénal rapporté dans la littérature [20].

Ces données confirment la nécessité d'un suivi urologique chez les patients atteints de STB à la recherche d'AML. Il n'existe pas de recommandations quant au rythme et au type de suivi urologique des patients atteints de STB. Les protocoles rapportés dans la littérature sont variables mais une surveillance par des échographies rénales régulières dont la fréquence est adaptée à la pénétrance de la maladie semble être suffisante [16, 19]. Nous avons identifié une tumeur du rein et une tumeur de vessie au cours du suivi des patients traités pour un AML. Ces deux patients n'avaient pas de STB. Il n'y a à ce jour pas d'association décrite entre les tumeurs du rein, de la vessie et les AML. Ces découvertes sont probablement fortuites.

Notre étude est limitée par son caractère rétrospectif et son faible effectif, inhérent à la rareté de cette pathologie. La faible valeur prédictive du test génétique et le refus de deux patients de faire le dépistage génétique limitent également l'interprétation des résultats.

Dans cette étude, 8 (29%) patients présentaient des critères cliniques évocateurs de STB. Le diagnostic a été confirmé par dépistage des mutations TSC1 et TSC2 chez 3 (11%) patients.

La fréquence relativement fréquente de la STB chez les patients suivis pour un AML nécessite la recherche de signes cliniques évocateurs.

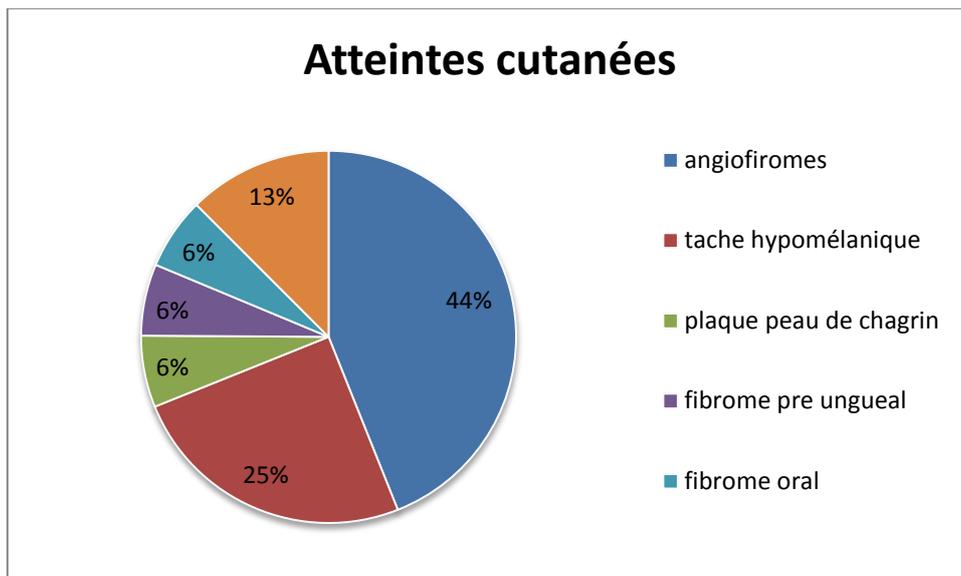
LEGENDES

Tableau 1 : Critères de Gomez. Progrès en urologie 2012 [27]

Diagnostic définitif:	2 critères majeurs <i>ou</i> 1 critère majeur plus 2 critères secondaires
Diagnostic probable:	1 critère majeur et 1 critère secondaire
Diagnostic possible:	1 critère majeur <i>ou</i> ≥ 2 critères secondaires
Critères majeurs	Critères secondaires
<ul style="list-style-type: none"> - Angiofibromes (≥ 3) ou plaque frontales - Taches hypomélanotiques (≥ 3) - Fibromes ungueaux (≥ 3) - Shagreen Patch ou collagenomes multiples - Multiples hamartomes rétinien - Dysplasies corticales (y c. tubers et lignes de migration radiale de la substance blanche cérébrale) - Nodules sous-épendymaires (SEN) - Astrocytome à cellules géantes sous-épendymaire (SEGA) - Rhabdomyome cardiaque - Lymphangioliomyomatose (LAM) - Angiomyolipomes rénaux (AML) (≥ 2) 	<ul style="list-style-type: none"> - Défauts de l'émail dentaire (>3) - Fibromes intraoraux (≥ 2) - Hamartomes non rénaux - Taches rétiniennes achromatiques - Lésions cutanées en confetti - Multiples kystes rénaux
Test génétique	
<p>Une mutation pathogène des gènes <i>TSC1</i> ou <i>TSC2</i> suffit pour le diagnostic définitif d'une sclérose tubéreuse. Est définie comme mutation pathogène une variante séquentielle empêchant nettement la production des protéines <i>TSC1</i> ou <i>TSC2</i>. Certaines mutations compatibles avec une production de protéines (par ex. altérations missense) se sont en outre avérées pathogènes et suffisantes pour un diagnostic définitif. Les autres variantes doivent être analysées avec prudence.</p>	
* La combinaison de LAM et AML sans autres critères ne remplit pas les conditions requises pour un diagnostic définitif.	

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et des tumeurs

	Cohorte, n (%)	STB+, n (%)
Age médian	62 (36-88)	51 (39-66)
Age médian au diagnostic	55 (32-80)	45 (36-60)
sexe féminin	25 (89%)	2 (66%)
Taille Moyenne des AML (cm)	4,6 (1-12)	6,25 (2,5-10)
Circonstances de diagnostic		
Douleurs lombaires	9 (32%)	2 (66%)
Hématurie	5 (18%)	2 (66%)
Choc	3(11%)	0 (0%)
Fortuit	15 (47%)	1 (33%)
signes cliniques évocateurs de STB		
Angiofibromes	7 (25%)	2 (66%)
Taches Hypomélaniques	2 (7%)	1 (33%)
Plaque "peau de chagrin"	2 (7%)	1 (33%)
fibrome péri unguéal	2(7%)	2 (66%)
fibrome oral	4 (14%)	2 (66%)
Lésions email dentaire	3 (11%)	2 (66%)
épilepsie	3 (11%)	1 (33%)
kystes rénaux	8 (29%)	3 (100%)



Graphique 1 : Répartition des lésions cutanées évocatrices de STB chez les patients suivi pour un AML

BIBLIOGRAPHIE

1. Fittschen A, Wendlik I, Oeztuerk S, Kratzer W. Prevalence of sporadic renal angiomyolipoma: a retrospective analysis of 61,389 in- and out-patients. *Abdom Imaging*. 2014 Oct;39(5):1009-13
2. Chen SS, Lin AT, Chen KK, Chang LS. Renal angiomyolipoma experience in 20 years in Taiwan. *Eur Urol* 1997 ; 32: 175-178.
3. De Luca S, Terrone C, Rocca Rossetti S. Management of renal angiomyolipoma : a report of 53 cases. *Br J Urol* 1999;83: 215-218.
4. Khaitan A, Hemal AK, Seth A, Gupta NP, Gulati MS, Dogra PN. Management of renal angiomyolipoma in complex clinical situations. *Urol. Int* 2001; 67: 28-33.
5. Chan KW, Chan KL. Spontaneous rupture of renal tumors presenting as surgical emergency. *Br J Urol* 1993; 71: 253-255.
6. Zagoria RJ, Dyer RB, Assimos DG. Spontaneous peripheral hemorrhage : imaging and management. *J. Urol* 1991; 145: 468-471.
7. Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK, Marshall FF. The natural history of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1993; 150: 1782-1786.
8. Oesterling JE, Fishman ET, Goldman SM, Marshall FF. The management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1986; 135: 1121-1124.
9. Jinzaki M, Tanimoto A, Narimatsu Y. Angiomyolipoma: imaging findings in lesion with minimal fat. *Radiology* 1997; 205:497-502.
10. Lemaitre L, Robert Y, Dubrulle F. Renal angiomyolipoma: growth followed up with C.T. and/or U.S. *Radiology* 1995; 197: 598-602.
11. Bosniack MA, Megobow AJ, Hulnick DH. CT diagnosis of renal angiomyolipoma : the importance of detecting small amounts of fat. *AJR* 1988; 151: 497-501.
12. Okada RD, Platt MA, Fleishman J. Chronic renal failure in patients with tuberous sclerosis. Association with renal cysts *Nephron* 1982; 30:85-8.

13. 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 : 911-917.
14. Lygidakis NA, Lindenbaum RH. Oral fibromatosis in tuberous sclerosis. *Oral Surg. Oral Med Oral Pathol* 1989 ; 68 : 725-728.
15. O'Callaghan FJ, Noakes MJ, Martyn CN, Osborne JP. An epidemiological study of renal pathology in tuberous sclerosis complex. *BJU Int* 2004; 94:853-7.
16. 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.
17. Webb DW, Kabala J, Osborne JP. A population study of renal disease in patients with tuberous sclerosis. *Br J Urol* 1994;74:151-4.
18. 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.
19. Lendvay TS, Marshall FF. The tuberous sclerosis complex and its highly variable manifestations. *J Urol* 2003; 169:1635-42.
20. O'Hagan AR, Ellsworth R, Secic M, Rothner AD, Brouhard BH. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex. *Clin Pediatr (Phila)* 1996;35:483—9.
21. Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clinic Proc* 1991; 66:792-6.
22. 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.
23. Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study . *Br J Ophthalmol* 2001.

24. 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.
25. DiMario FJ, Diana D, Leopold H, Chameides L. Evolution of cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis complex. *Clin Pediatr* 1996.
26. Bowen J, Beasley SW. Rare pulmonary manifestations of tuberous sclerosis in children. *Pediatr Pulmonol* 1997.
27. Rouvière O, Nivet H, Grenier N, Zini L, Lechevallieri E. Atteintes rénales de la sclérose tubéreuse de Bourneville : recommandations de prise en charge . *J Progrès en urologie* 2012 ; 22 : 367—379.
28. Cook JA, Oliver K, Mueller RF, Sampson J. A cross sectional study of renal involvement in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1996;33:480—4.
29. Kaneko T, Ogushi T, Asakage Y, Kitamura T. Angiomyolipoma in the renal pelvis. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 2007 Nov;98(7):832-4.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Aspect macroscopique d'un Angiomyolipome	4
Figure 2 : AML sans injection	5
Figure 3 : AML avec injection IV	5
Figure 4 : Caractéristiques cliniques de la STB en fonction de l'âge	7
Figure 5 : Critères de Gomez	8
Figure 6 : Macules hypopigmentées	9
Figure 7 : Angiofibromes	10
Figure 8 : Plaque « peau de chagrin »	11
Figure 9 : Fibromes péri inguéraux	12
Figure 10 : Tubérosités corticales et sous-corticales	12
Figure 11 : Nodules sous-épendymaires	13

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : Répartition des lésions cutanées évocatrices de STB chez les patients suivis pour un AML.....	39
---	----

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères de Gomez. Progrès en urologie 2012	37
Tableau 2 : Caractéristiques des patients et des tumeurs	38

TABLES DES MATIERES

I. LISTE DES ABREVIATIONS	VI
II. INTRODUCTION GENERALE	2
1. Angiomyolipome rénal	2
1.1. <i>Epidémiologie</i>	2
1.2. <i>Anatomopathologie</i>	3
1.3. <i>Imagerie</i>	4
1.4. <i>Thérapeutiques</i>	6
2. Sclérose Tubéreuse de Bourneville	6
2.1. <i>Epidémiologie</i>	6
2.2. <i>Génétique</i>	7
2.3. <i>Clinique</i>	9
2.3.1. <i>Atteintes cutanées [23-24-25-26-27-28-29-30]</i>	9
2.3.2. <i>Atteinte neurologique</i>	12
2.3.3. <i>Atteinte rénale</i>	13
2.3.4. <i>Atteinte ophtalmologique</i>	14
2.3.5. <i>Atteinte pulmonaire</i>	14
2.3.6. <i>Atteinte cardiaque</i>	14
2.4. <i>Thérapeutiques</i>	15
III. OBJECTIF PRINCIPAL	17
IV. BIBLIOGRAPHIE GENERALE	18
ARTICLE	
Résumé	25
Introduction	26
Méthodes	29
Résultats	31
<i>Caractéristiques de la population et prise en charge des angiomyolipomes</i>	31
<i>Résultats du dépistage de la STB</i>	31
<i>Caractéristiques des angiomyolipomes dans la population atteinte de STB</i>	32
Discussion et conclusion	33
Bibliographie	40
LISTE DES FIGURES	43
LISTE DES GRAPHIQUES	43
LISTE DES TABLEAUX	44
TABLE DES MATIERES	45

Prévalence de la sclérose tubéreuse de Bourneville chez des patients pris en charge pour un angiomylipome rénal.

RÉSUMÉ

Introduction.- La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une phacomatose héréditaire autosomique dominante associée à des angiomyolipomes (AML) du rein. L'objectif de cette étude était d'identifier la prévalence de la STB chez les patients pris en charge en Urologie pour un AML.

Matériel et Méthodes.- Nous avons inclus des patients pris en charge pour un AML de mars 2009 à juin 2016 dans un centre hospitalier universitaire. Chaque patient était revu en consultation avec un examen clinique exhaustif et une imagerie. Les critères de Gomez étaient utilisés pour orienter les patients vers la consultation de génétique. Les patients présentant un risque de STB élevé avaient une recherche de mutations des gènes TSC1 et TSC2.

Résultats.- Nous avons inclus 28 patients dont 3 (11%) étaient atteints d'une STB. L'âge médian des patients était de 62 ans (36-82 ans), la taille médiane des AML était de 4,59 cm (1-12 cm). Au diagnostic initial d'AML, 3 (11%) patients avaient une STB connue. A l'examen, l'anomalie clinique retrouvée la plus fréquente était une atteinte cutanée (angiofibromes de la face) chez 7 (25%) patients. Parmi les 8 (29%) patients présentant des critères de Gomez évocateurs, une mutation des gènes TSC1 et TSC2 a été identifiée chez 3 (11%) patients dont le diagnostic de STB était antérieur à la prise en charge de l'AML.

Conclusion.- Dans cette étude, 8 (29%) patients présentaient des critères cliniques évocateurs de STB. Le diagnostic a été confirmé par dépistage des mutations TSC1 et TSC2 chez 3 (11%) patients.

Mots-clés : Angiomyolipome, sclérose tubéreuse de Bourneville, Tumeur du rein, génétique, dépistage.

Prevalence of the tuberous sclerosis complex at patients taken care for a renal angiomylipoma.

ABSTRACT

Introduction: Bourneville's tuberous sclerosis or Tuberous Sclerosis Complex (TSC) is an autosomal dominant hereditary phacomatosis associated with angiomyolipomas (AML) of the kidney. The aim of this study was to identify the prevalence of TSC in patients diagnosed and cared for AML in our Department of Urology.

Materials and Methods: All the patients with AML were included between March 2009 and June 2016 in a French university hospital. Each patient was reviewed in consultation with a clinical examination and imaging. Gomez criteria were used to refer patients to genetic analysis. Patients with a high TSC probability had a genetic analysis to search *TSC1* and *TSC2* genes mutations.

Results: 28 patients were included and 3 (11%) were diagnosed TSC. The median age of the patients was 62 years (36-82 years), the median size of AML was 4.59 cm (1-12 cm). When the diagnosis of AML was made, 3 (11%) patients were already diagnosed for TSC. The most frequent clinical criteria were facial angiofibromas in 7 patients (25%). Among the 8 patients (29%) with evocative Gomez criteria, a mutation of the *TSC1* and *TSC2* genes was identified in 3 patients (11%) with a diagnosis of TSC made before the AML diagnosis.

Conclusion: In this study, 8 patients (29%) presented clinical criteria suggestive of TSC. The diagnosis was confirmed by screening *TSC1* and *TSC2* genes mutations in 3 patients (11%).

Keywords : angiomyolipomas, Tuberous Sclerosis Complex, genetic, screening, renal tumor.