



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2019

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**ETUDE DESCRIPTIVE DES PATIENTS ADULTES ATTEINTS DE
SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE SUIVIS EN
NEPHROLOGIE AU CHU DE LILLE**

Présentée et soutenue publiquement le 10 Décembre 2019 à 18h
au Pôle Recherche

par Nicolas WAYOLLE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Marc HAZZAN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Philippe DERAMBURE

Monsieur le Professeur Philippe PUECH

Madame le Docteur Audrey RIQUET

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur François PROVÔT

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AML : Angiomyolipome

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration

CNIL: Commission Nationale de l'Informatique et de Libertés

CNR: Centre National de Référence

CRMR: Centre de Référence Maladies Rares

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DFGe : Débit de Filtration Glomérulaire estimé

ECBU : Examen Cyto-Bactériologique des Urines

EXIST : EXamining everolimus In a Study of Tuberous sclerosis complex

GTPase : Guanosine Triphosphatase

HTA : Hypertension Artérielle

HPMN : Hyperplasie Pneumocytaire Multifocale Nodulaire

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

LAM: Lymphangioliomyomatose

MDRD: Modification in Diet of Renal Disease

MRC: Maladie Rénale Chronique

mTOR : Mammalian Target Of Rapamycin

PKD: Polycystic Kidney Disease

SEGA: Astrocytomes Sous-épendymaires à Cellules Géantes

STB: Sclérose Tubéreuse de Bourneville

TAND: Troubles Neuropsychiatriques Associés à la STB

TOSCA : TuberOus SCLerosis registry to increase disease Awarness

TSC: Tuberous Sclerosis Complex

Table des matières

Avertissement	2
Liste des abréviations	3
Table des matières	5
Résumé	8
Introduction	9
I. Epidémiologie	9
II. Génétique et physiopathologie	9
III. Relation Génotype-Phénotypique.....	12
IV. Manifestations cliniques de la maladie	12
A. Généralités	12
B. Atteintes dermatologiques	12
C. Atteintes neurologiques	17
D. Atteintes rénales	20
E. Atteintes cardiaques	22
F. Atteintes pulmonaires	23
G. Atteintes ophtalmologiques	25
H. Atteintes stomatologiques	25
I. Atteintes osseuses.....	26
J. Atteintes hépatiques	26
V. Critères diagnostiques	27
VI. Prise en charge thérapeutique	27
A. Prise en charge globale	27
B. Traitement par inhibiteurs de mTOR	27
C. Traitement des atteintes cutanées	29
D. Traitement des atteintes neurologiques	30
E. Traitement des atteintes pulmonaires	30
F. Conseil génétique	30
VII. Recommandations pour la prise en charge et le suivi.....	31
VIII. Situation au CHU de Lille	31
IX. Objectifs de l'étude	32
Méthodes	33
I. Population.....	33
II. Extraction des données	33
III. Paramètres étudiés.....	33
A. Données démographiques	34
B. Données initiales	34
C. Données génétiques.....	34
D. Atteinte et prise en charge neurologique.....	35
E. Atteinte et prise en charge dermatologique.....	36
F. Atteinte et prise en charge pneumologique.....	37

G.	Atteinte et prise en charge cardiaque	37
H.	Atteinte et prise en charge ophtalmologique	38
I.	Atteinte des autres organes en dehors du rein	38
J.	Atteinte et prise en charge néphrologique	38
K.	Traitement par inhibiteur de mTOR	41
L.	Evaluation par imagerie au CHU de Lille	42
IV.	Ethique	43
V.	Analyse statistique	43
Résultats	44
I.	Données démographiques	44
II.	Données géographiques	44
III.	Données initiales	44
IV.	Paramètres génétiques	45
V.	Atteinte neurologique	46
VI.	Atteinte dermatologique	47
VII.	Atteinte pneumologique	48
VIII.	Autres atteintes non néphrologiques	49
A.	Atteinte Cardiaque :	49
B.	Atteinte ophtalmologique	49
C.	Atteinte osseuse	50
D.	Atteinte hépatique	50
E.	Atteinte stomatologique	50
IX.	Atteinte néphrologique	50
A.	Caractéristiques du suivi Néphrologique au CHU de Lille	50
B.	Caractéristiques cliniques néphrologiques générales	52
C.	Caractéristiques des atteintes rénales liées à la STB	53
D.	Imagerie dans le cadre des atteintes rénales de la STB	54
X.	Traitement par inhibiteur de mTOR systémique	55
XI.	Spectre clinique global des atteintes de la sclérose tubéreuse de Bourneville	56
XII.	Suivi au CRM de la sclérose tubéreuse de Bourneville au CHU de Lille	57
Discussion	58
I.	Caractéristiques de la population	58
A.	Données démographiques	58
B.	Données géographiques	58
C.	Données initiales	59
D.	Paramètres génétiques	59
E.	Atteintes neurologiques	60
F.	Atteintes dermatologiques	61
G.	Atteintes pneumologiques	62
H.	Autres atteintes non néphrologiques	63
I.	Atteintes néphrologiques	65
J.	Traitement par inhibiteur de mTOR	68

II.	Prise en charge de la STB au CHU de Lille	70
A.	Intérêt et perspective du réseau STB	70
B.	Suivi des recommandations internationales	71
C.	Intérêt d'une extension régionale du réseau STB	72
III.	Limites et forces de l'étude	74
A.	Limites	74
B.	Forces	74
	Conclusion	76
	Références	77
	Annexes.....	81

Résumé

Introduction : La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie génétique rare, multisystémique, avec des atteintes rénales. L'objectif de cette étude était de décrire la présentation clinique des patients atteints de cette pathologie suivis en Néphrologie au CHU de Lille.

Méthodes : Les patients présentant une sclérose tubéreuse de Bourneville suivis en Néphrologie au CHU ont été inclus de manière rétrospective de 2010 à 2019. Les paramètres des différentes atteintes d'organes, les principes de traitement et de suivi ont recueillis.

Résultats : 52 patients ont été inclus dont 75% de femmes. L'âge médian au moment du recueil était de 31.9 ans [18-69.4], avec un âge médian de premier symptôme de 1 an [0-56.6], de nature neurologique dans 76% des cas. Une atteinte neurologique était retrouvée chez 90% des patients, dermatologique pour 96% des cas et néphrologique dans 96% des cas. La présence d'angiomyolipome rénal était l'atteinte rénale la plus fréquente avec 85% des patients atteints, 67% avaient des angiomyolipomes de taille >3cm, avec un âge médian de découverte de 23.1 ans [1.6-62.6]. Une complication hémorragique était rapportée pour 23% des patients, avec embolisation pour 20% des patients et néphrectomie pour 14%. Une insuffisance rénale chronique était rapportée dans 17% des cas. Un traitement par inhibiteur de mTOR était prescrit chez 56% des patients, avec une réponse des angiomyolipomes dans 94% des cas, et un arrêt du traitement chez 17% des patients. L'échographie était utilisée en dépistage des lésions rénales dans 58% des cas, et 79% des patients ont bénéficié d'une IRM rénale. La découverte d'angiomyolipome rénal constituait le principal motif de consultation néphrologique (73% des patients), 54% des patients étaient adressés par le CNR.

Conclusion : Cette étude locale permet de mieux appréhender les atteintes de la sclérose tubéreuse de Bourneville. La mise en place du CNR a permis d'améliorer le suivi néphrologique des patients atteints par la maladie. Le risque de complications rénales et la mise à disposition du traitement par inhibiteur de mTOR nécessite un suivi néphrologique pour tout patient présentant une atteinte rénale de la maladie. Une poursuite de l'étude sur l'ensemble de la région serait souhaitable pour recenser les patients suivis en Néphrologie hors CNR.

Introduction

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une affection génétique appartenant au cadre des phacomatoses, de transmission autosomique dominante (1). Cette pathologie systémique, affectant de nombreux organes de l'organisme, est rare, et trouve son origine dans la survenue de mutation sur deux gènes, *TSC1* ou *TSC2* (2). Elle est responsable d'atteintes diverses, qui peuvent se manifester à des âges différents, et de manière plus ou moins sévère d'un individu à un autre.

I. Epidémiologie

La prévalence de la STB est actuellement estimée à 1 pour 6000 à 10.000 enfants nés vivants, avec une prévalence dans la population générale de 1 pour 20.000, sans différence concernant le sexe ou l'ethnie (2).

II. Génétique et physiopathologie

Le caractère génétique de la sclérose tubéreuse de Bourneville est connu depuis une centaine d'année. La mise en évidence des gènes affectés par cette pathologie est relativement plus récente, dans les années 1990, avec la découverte de *TSC1* (3) et de *TSC2* (4,5) . Ces gènes sont respectivement situés sur le chromosome 9 (loci 9q34) et sur le chromosome 16 (loci 16p13), codant deux protéines, l'hamartine (appelée également *TSC1*) et la tubérine (appelée *TSC2*) respectivement, exprimées de manière ubiquitaire (6).

En temps normal, ces deux protéines vont s'associer pour former un complexe protéique, appelé complexe *TSC1-TSC2*, qui va agir comme régulateur de la voie des mTOR (mammalian Target of Rapamycin), via un domaine GTPase-activatrice

(GAP), inhibant la protéine Rheb (RAS homologue enriched in brain) et inhiber la voie des mTOR. Cette voie permet le contrôle de la croissance et de la prolifération cellulaire, la synthèse protéique, le métabolisme cellulaire, l'adipogénèse, et inhibe l'autophagie cellulaire (figure1) (6,7). La perte de fonction de ce complexe TSC1-TSC2 par mutation des gènes impliqués, va entraîner une hyperactivation de la voie des mTOR, responsable d'une prolifération et d'une croissance cellulaire incontrôlée, ainsi qu'une néoangiogénèse, une lipogénèse, et un défaut d'élimination cellulaire. Cette surexpression de la voie des mTOR sera responsable des différentes atteintes d'organe observées dans la sclérose Tubéreuse de Bourneville.(8,9)

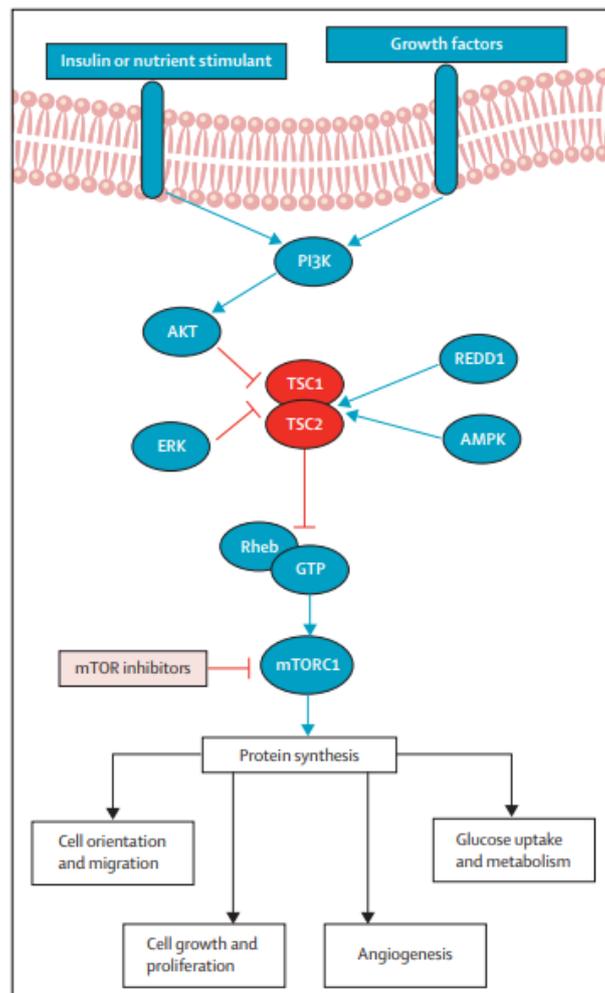


Figure 1 : Régulation de la voie des mTOR par le complexe TSC1-TSC2
D'après Curatolo et coll, Lancet Neurol, 2015 (6)

AKT=protein kinase B. AMPK=AMP-activated protein kinase. ERK=extracellular signal-regulated protein kinase.
mTOR=mammalian target of rapamycin. mTORC1=mTOR complex 1. PI3K=phosphatidylinositol-3 kinase. REDD1=regulated in development and DNA damage responses. Rheb=Ras homologue enriched in brain. TSC=tuberous sclerosis complex

Actuellement, environ 2613 variants (dont 928 uniques) (10) ont été mis en évidence pour TSC1 et 7471 (2701 uniques) pour TSC2[11]. Une mutation pathologique de TSC1 est retrouvée dans 20 à 25% des patients, de TSC2 dans 60 à 70% des patients, et aucune mutation retrouvée dans 5 à 15% des cas (2,12). Environ 60 à 70% des mutations sont *de novo*, secondaires à une mutation germinale chez l'un des parents, avec une majorité de mutation TSC2 (53% contre 16% pour TSC1). Dans les formes familiales, les mutations TSC1 et TSC2 apparaissent équivalentes (respectivement 10 et 14%) (13).

La STB est également caractérisée par une haute pénétrance et une expression variable, signifiant que la majorité des individus porteurs de la mutation développeront la maladie avec des sévérités d'atteintes différentes. Cette variabilité est expliquée par le modèle du « second-hit » de Knudson, développé chez les rats, où un sujet porteur d'un allèle atteint nécessite également une atteinte de l'allèle fonctionnel restant, par lésion directe du gène sain, pour développer une atteinte notamment hamartomateuse (figure 2) (7,8,14).

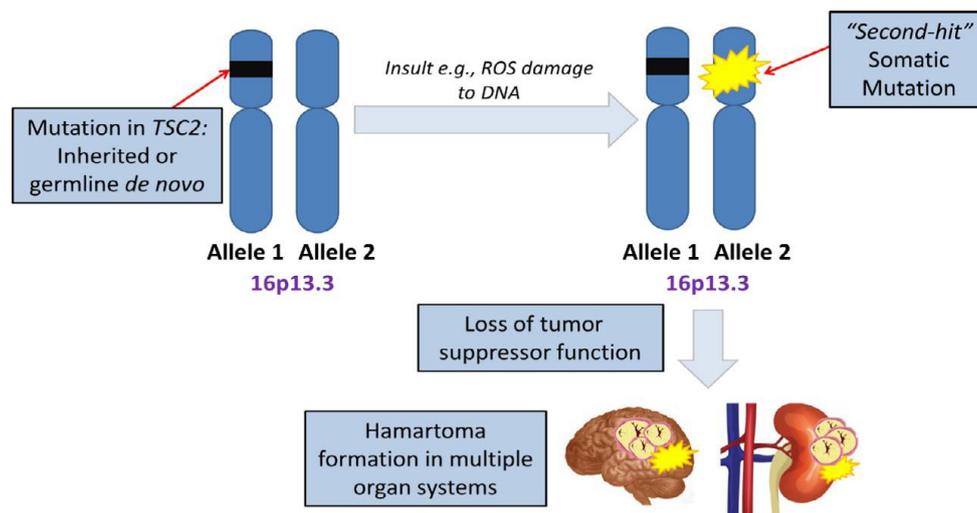


Figure 2 : Modèle du « second-hit » de Knudson

D'après McEneaney et coll, *Advance in Genetics*, 2019 (8)

III. Relation Génotype-Phénotypique

Plusieurs études se sont intéressées à la corrélation entre le type de mutation et la sévérité de la maladie. Il a été montré notamment que les patients porteurs d'une mutation de TSC2 présentaient des atteintes plus sévères que les patients atteints d'une mutation de TSC1 (15), avec notamment plus de troubles du comportement, plus de déficience intellectuelle, plus de phacomés rétiniens ou d'angiomyolipomes rénaux, ou de lymphangioliomyomatose chez les femmes (16). D'autres études ont montré une prédominance des lésions cérébrales chez les patients mutés pour TSC2, mais également de l'épilepsie (2). Cependant, la présence de l'une ou l'autre des mutations ne peut laisser présager de l'atteinte future, avec des grandes variabilités interindividuelles, notamment dans les familles atteintes par la même mutation (17,18).

IV. Manifestations cliniques de la maladie

A. Généralités

La surexpression de la voie des mTOR va aboutir à la prolifération cellulaire, responsable de la formation de lésions bénignes, hamartomateuses, et plus rarement de lésions malignes, qui vont se développer dans tout l'organisme, notamment le tissu cutané, le système nerveux central, les reins, le cœur et les poumons.

B. Atteintes dermatologiques

Les atteintes dermatologiques sont parmi les atteintes les plus fréquentes de la STB, et comprennent (1,13,19) :

- **Les macules hypomélaniques** (ou taches achromiques), présentes chez 90% des patients, souvent présentes dès la naissance (figure 3)
- **Les angiofibromes faciaux**, présents chez 75% des patients, apparaissant entre 2 et 5 ans (figure 4)
- **Les plaques en peau de chagrin**, 50% des patients, apparaissant dans les 10 premières années (figure 5)
- **Les plaques fibreuses frontales**, présentes chez 20% des patients (figure 6)
- **Les lésions en « confetti »**, dont la prévalence varie entre 3 et 60% des patients, qui peuvent apparaître à tout âge (figure 7)
- **Les fibro-kératomes unguéaux**, encore appelés tumeurs de Koenen, chez 20% des jeunes adultes, jusqu'à 80% chez les sujets plus âgés, apparaissant au début de l'adolescence (figure 8)
- D'autres lésions de fréquence variables, non spécifique de la STB : molluscum pendulum, poliose, macules café au lait, angiomyolipome cutané...



Figure 3 : macules hypomélaniques
D'après Northrup et coll, Pediatr Neurol, 2013 (1)



Figure 4 : Angiofibromes faciaux
D'après Northrup et coll, Pediatr Neurol, 2013 (1)

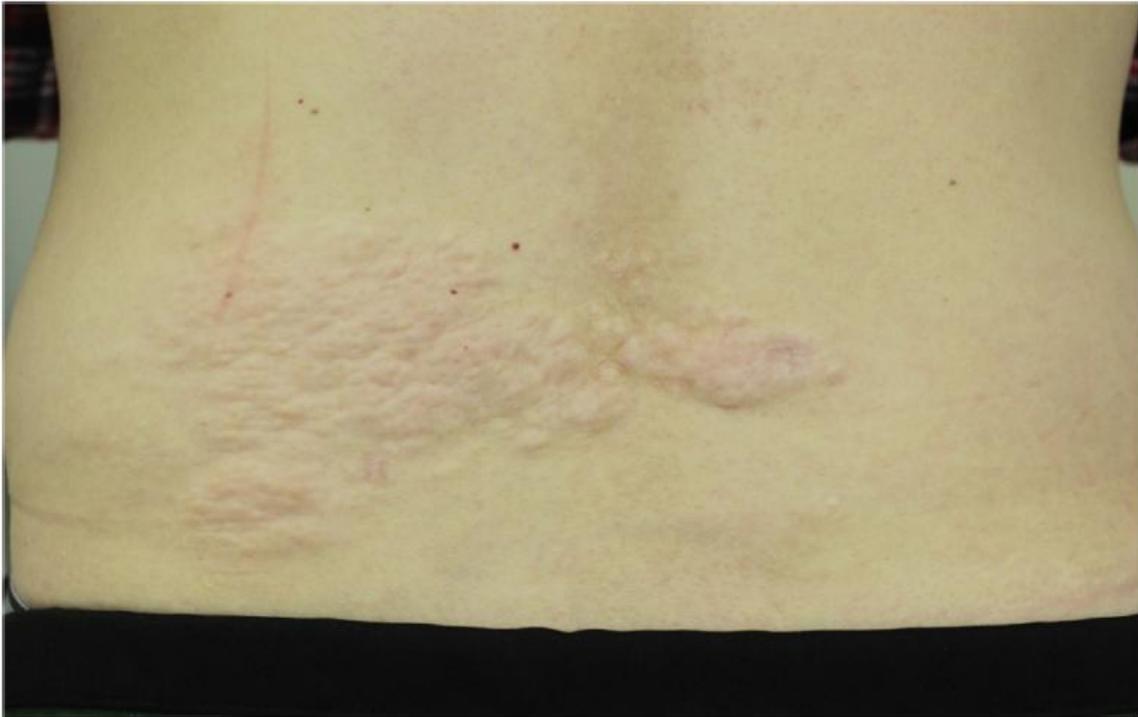


Figure 5 : Plaque en peau de chagrin
D'après Northrup et coll, Pediatr Neurol, 2013 (1)



Figure 6 : Plaque fibreuse frontale
D'après Northrup et coll, Pediatr Neurol, 2013 (1)



Figure 7 : Lésions en « confetti »
D'après George et coll, Indian Dermatol, 2015 (20)



Figure 8 : Fibrome unguéal
D'après Northrup et coll, Pediatr Neurol, 2013 (1)

C. Atteintes neurologiques

Une atteinte du système nerveux central est retrouvée chez 90% des patients atteints de STB, avec des atteintes lésionnelles au niveau encéphalique, mais également des atteintes fonctionnelles sous la forme d'épilepsie ou de troubles comportementaux. Ces atteintes prennent différentes formes :

- **Les dysplasies corticales** (incluant les **tubers corticaux** et les **anomalies de migration de la substance blanche**), présentes chez 90% des patients, souvent responsables d'épilepsie chez le jeune enfant, même s'il a été démontré que l'absence de tuber et la seule surexpression de la voie des mTOR pouvait être responsable de comitialité. (1,6) (figure 9)
- **Les nodules sous-épendymaires**, se développant en regard de la paroi des ventricules cérébraux latéraux et du 3^{ème} ventricule, sont retrouvés chez 80% des patients, apparaissant dans l'enfance, et peuvent être retrouvés dès la période anténatale. Ces nodules peuvent être asymptomatiques, se calcifier et involuer à l'âge adulte, le risque venant d'une évolutivité de ces lésions en Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (appelés SEGA) et du risque d'hydrocéphalie obstructive liée à leur croissance, justifiant une surveillance radiologique régulière.(1,21) (figure 10)
- **Les Astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes (ou SEGA)**, sont des tumeurs bénignes cérébrales, qui peuvent être retrouvées chez 5 à 15% des patients. Leur localisation à proximité des trous de Monroe et leur potentiel de croissance peut aboutir à une hydrocéphalie obstructive avec hypertension intracrânienne, nécessitant une intervention neurochirurgicale en urgence. Le risque d'évolutivité des SEGA diminue après l'âge de 25 ans, permettant d'espacer la surveillance en imagerie (1,21,22). (figure 11)

- **Les manifestations épileptiques** sont présentes chez 70 à 85% des patients, avec un début des manifestations avant 3 ans dans 80% des cas et dans la première année de vie dans 2/3 des cas. Cette comitialité prend généralement la forme de spasmes infantiles (syndrome de West), présent chez 20 à 50% des patients, permettant également le diagnostic de STB dans 7 à 25% des cas. L'épilepsie est réfractaire au traitement dans 75% des cas (21,23,24).
- **Les troubles neuropsychiatriques associés à la STB (ou TAND, TSC Associated Neuropsychiatric Disorders)**, qui regroupent sous ce terme les troubles du comportement, déficience intellectuelle et troubles psychosociaux. Environ 40 à 50% des patients atteints présentent une déficience intellectuelle, dont la sévérité du pronostic est étroitement liée à l'âge de début et à la sévérité d'une épilepsie sous-jacente. Des troubles du comportement de type autistique sont également rapportés chez 40 à 50% des patients atteints, et des troubles déficitaires de l'attention – hyperactivité sont décrits chez 30 à 50% des patients(6). Cette forte prévalence de troubles neuropsychiatriques est responsable d'un grand nombre d'institutionnalisation des patients, mais également de la nécessité de recours à un aidant au quotidien.(23)

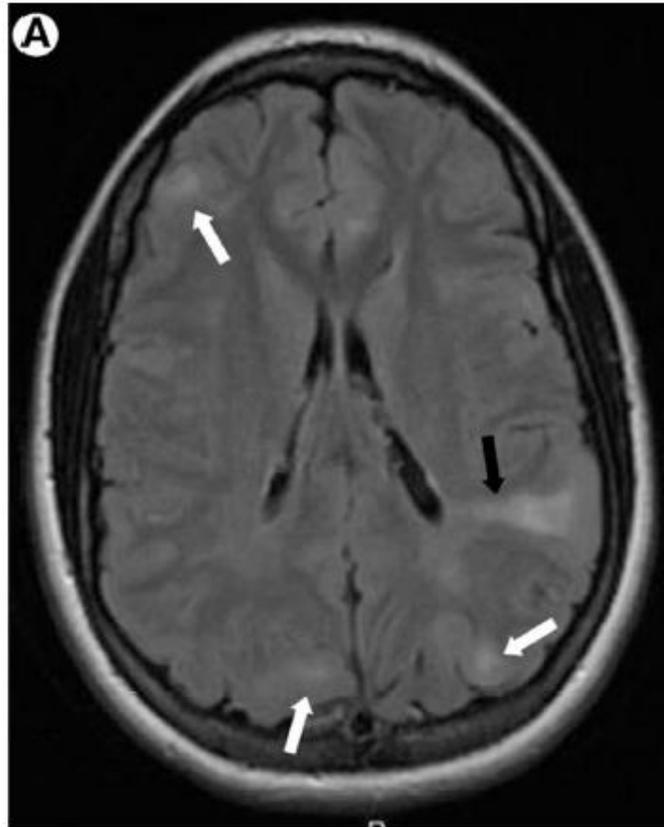


Figure 9 : Tubers corticaux (flèches blanches) et anomalies de migration de la substance blanche (flèche noire)

D'après Northrup et coll, Pediatr Neurol, 2013 (1)

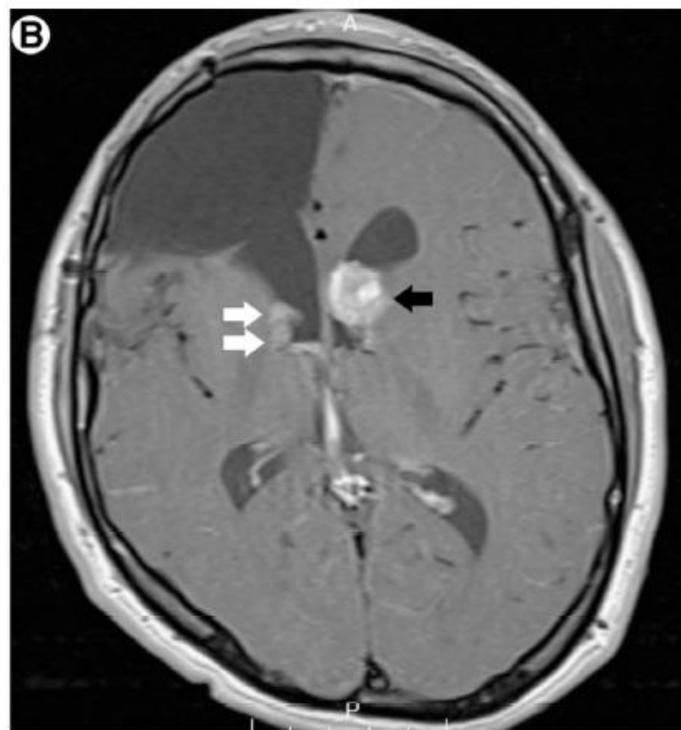


Figure 10 : Nodules sous-épendymaires (flèches blanches) et SEGA (flèche noire)

D'après Northrup et coll, Pediatr Neurol, 2013 (1)



Figure 11 : Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA)
CHRU de Lille

D. Atteintes rénales

Les atteintes rénales sont retrouvées chez environ 80 % des patients (1,13) et représentent la première cause de mortalité liée à une atteinte de la STB (25). On note principalement :

- **Les angiomyolipomes (AML) rénaux** : présents chez 80% des patients, généralement multiples et bilatéraux (26). Ces lésions bénignes sont évolutives, généralement à partir de la deuxième décennie (1,27) (figure 12). Les complications liées à ces AML sont dominées par la survenue d'hémorragie, dont le risque augmente avec la taille (>3cm), la présence

d'anévrisme intra-lésionnel (>0.5cm) (28) et la tendance à une augmentation de taille au cours de suivi. Les AML dont la taille dépasse 4 cm deviennent symptomatique (douleur, pesanteur, compression) dans 70 à 80% des cas, dont 50 à 60% d'hémorragie (29). Ces hémorragies peuvent mettre en jeu le pronostic vital par la survenue de choc hémorragique, nécessitant une prise en charge en radiologie interventionnelle par radio-embolisation (préventive ou secondaire) voire chirurgicale par néphrectomie (30). La taille de ces angiomyolipomes est également délétère sur la fonction rénale, en raison de la destruction du parenchyme rénal restant, pouvant mener à une IRC (29), également favorisée par les embolisations ou chirurgies rénales itératives.

- **Les kystes rénaux**, présents dans 30 à 45% des cas, pouvant être associés à une insuffisance rénale chronique et une HTA, et sont généralement non évolutifs. Un cas particulier est celui de l'association Sclérose tubéreuse de Bourneville et Polykystose Rénale, par proximité entre le gène TSC2 et PKD1 sur le même chromosome, appelé syndrome des gènes contigus TSC2/PKD1, présent chez 5% des patients, avec une IRC précoce (29).
- **Les carcinomes rénaux**, sont peu fréquents, décrits chez 2 à 5% des patients, avec un âge de diagnostic d'environ 30 ans (26).
- **Les lithiases rénales** sont également retrouvées de manière inconstante.(26)



Figure 12 : Angiomyolipomes rénaux
D'après Northrup et coll, *Pediatr Neurol*, 2013 (1)

E. Atteintes cardiaques

Les atteintes cardiaques sont dominées par la présence de **rhabdomyome intracardiaque** (figure 13), qui apparaissent généralement pendant la période anténatale, entre la 20^{ème} et la 30^{ème} semaine de grossesse (27). Environ 47 à 67% des patients sont atteints, et l'involution est habituelle dans la première année de vie (13). Cette atteinte peut être totalement asymptomatique comme responsable de manifestations allant de l'hypertrophie cardiaque à l'insuffisance cardiaque, en passant par les troubles du rythme, jusqu'au décès (31).

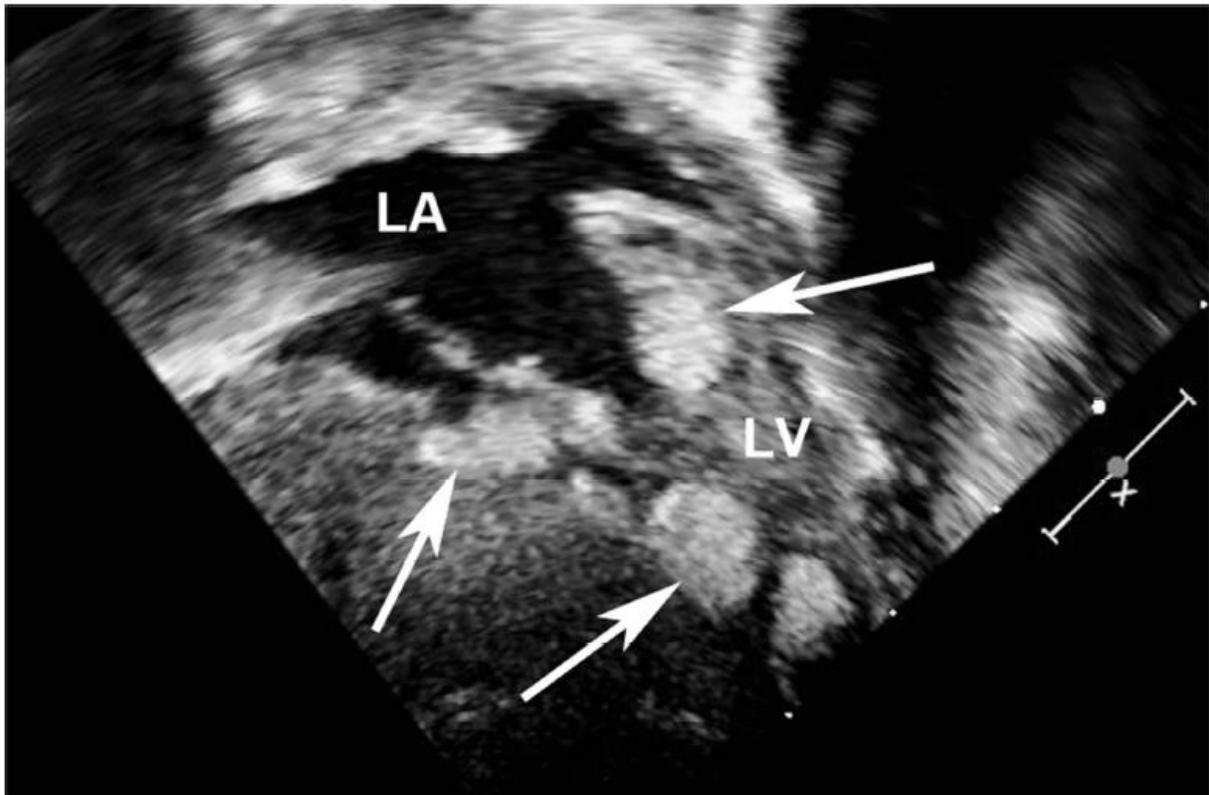


Figure 13 : Rhabdomyomes intracardiaques à l'échographie (flèches blanches)
D'après Northrup et coll, Pediatr Neurol, 2013 (1)

F. Atteintes pulmonaires

Les atteintes pulmonaires sont dominées par deux atteintes principales :

- **La Lymphangioléiomyomatose (LAM)** (figure 14), retrouvée de manière plus fréquente chez les femmes atteintes de STB (30 à 40%), même si elle peut être décrite chez 10 à 12% des hommes, mais rarement symptomatique chez ces derniers (13). Elle est retrouvée généralement après le début de la puberté, et peut s'exacerber pendant la grossesse, évocateur d'une participation hormonale (21). L'âge moyen de diagnostic est de 28 à 33 ans, une étude récente a cependant mis en évidence une augmentation de fréquence de cette pathologie avec l'âge, avec plus de 80% de LAM chez les femmes de plus de 40 ans atteintes par la STB (18). Cette affection prend la forme d'une pneumopathie interstitielle diffuse au scanner, accompagnée de

lésions kystiques. Un marqueur sérique, le VEGF-D, peut permettre d'aider au diagnostic (32). Cette atteinte peut devenir symptomatique chez 5 à 10% des femmes STB, avec l'apparition d'une dyspnée d'effort, de pneumothorax ou de chylothorax récidivant, d'insuffisance respiratoire chronique, voire responsable de décès (18).

- **L'Hyperplasie Pneumocytaire Multifocale Nodulaire (HPMN)**, touche indifféremment les deux sexes. Cette atteinte est relevée dans 40 à 58% des cas, mais est rarement symptomatique (18).
- Des tumeurs pulmonaires à cellules claires sont également décrites, mais restent rares.

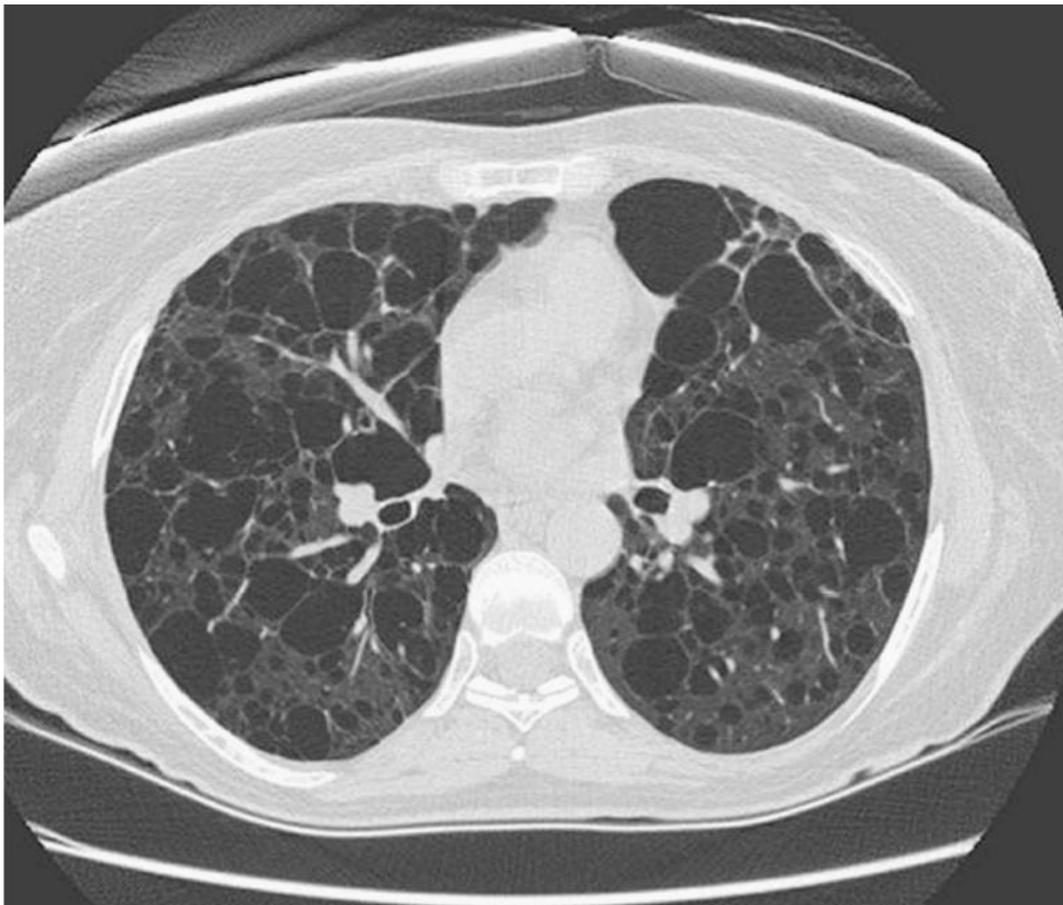


Figure 14 : Lymphangioliomyomatose pulmonaire
D'après Northrup et coll, Pediatr Neurol, 2013 (1)

G. Atteintes ophtalmologiques

La principale atteinte est la présence de **phacomes réiniens** au fond d'œil, (figure 15) chez 30 à 50% des patients, habituellement asymptomatiques, même si quelques cas de décollement rétinien et de glaucome néo-vasculaire ont été décrits. L'autre atteinte est la présence de taches achromiques réiniennes, chez environ 40% des patients (1).

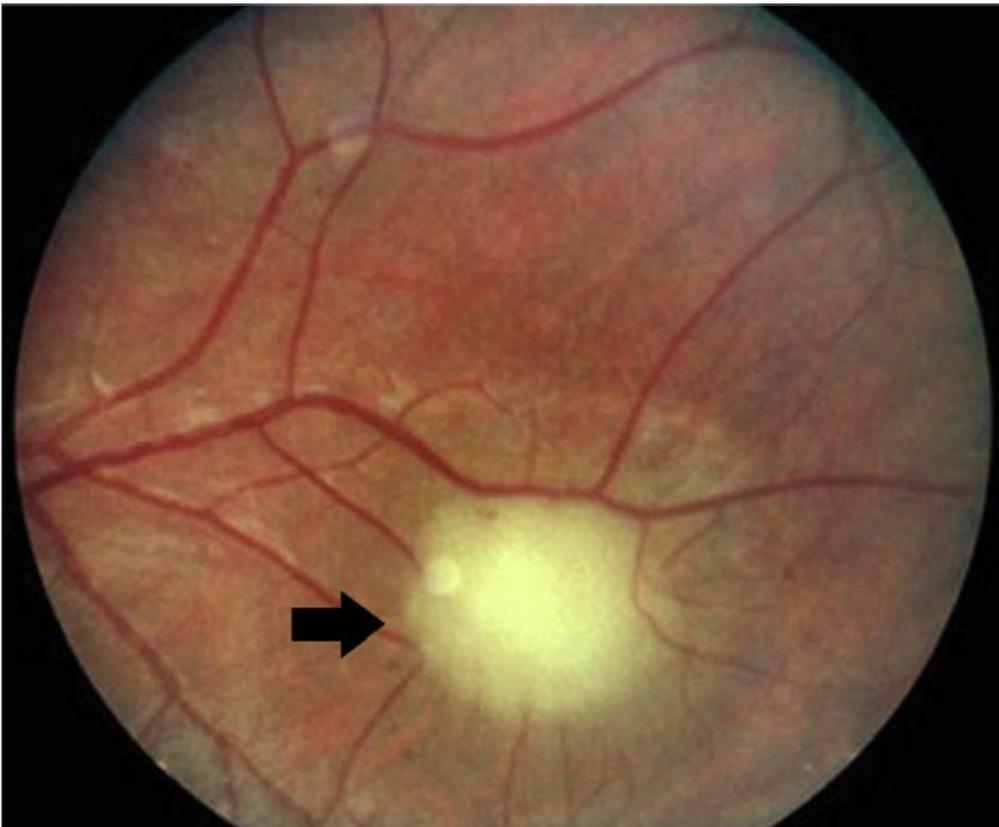


Figure 15 : Phacome réinien
D'après Northrup et coll, *Pediatr Neurol*, 2013 (1)

H. Atteintes stomatologiques

Des lésions à type de « **pits** » de l'**émail dentaire** (figure 16) sont retrouvées de manière plus fréquente chez les patients atteints de STB que dans la population générale (100% vs 7%) (33). Il est également possible de retrouver des **fibromes gingivaux** dans 20 à 50% des cas, plus souvent à l'âge adulte (27).

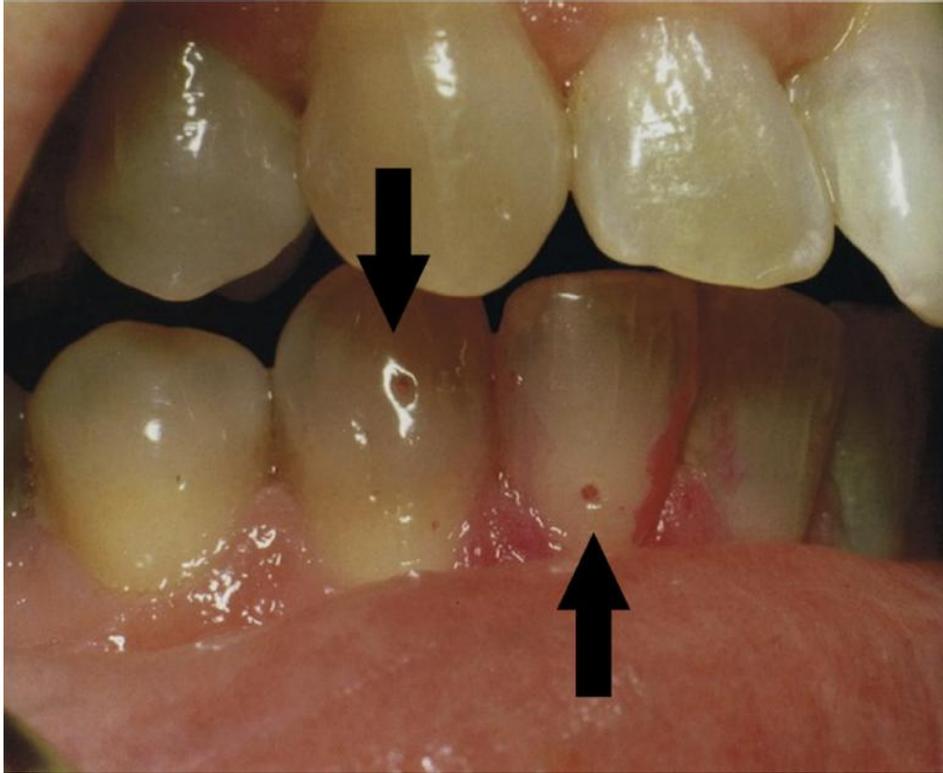


Figure 16 : « Pits » dentaires
D'après Northrup et coll, Pediatr Neurol, 2013 (1)

I. Atteintes osseuses

Des aspects de kystes osseux mais également d'ostéocondensation sont également été décrits dans le cadre de la STB, ces dernières seraient présentes dans 71 à 100% des cas, notamment au niveau du rachis, sans réelle traduction clinique (34,35).

J. Atteintes hépatiques

Des angiomyolipomes hépatiques peuvent être également retrouvés dans 10 à 25% des cas, plus fréquemment chez les femmes (36).

V. Critères diagnostiques

Le diagnostic de sclérose tubéreuse de Bourneville repose sur la présence de plusieurs critères, comprenant des critères majeurs et des critères mineurs, permettant de classer la maladie en « certaine » ou « probable ». Dans les critères révisés selon la conférence de consensus internationale concernant la sclérose tubéreuse de Bourneville de 2012 (tableau 1a en annexe), apparaît le critère génétique, la seule présence d'une mutation connue comme pathologique de TSC1 ou TSC2 confirmant la maladie (1).

VI. Prise en charge thérapeutique

A. Prise en charge globale

La prise en charge des individus doit comprendre la prise en charge de toutes les atteintes liées à la STB, mais également la prise en charge psychologique, le recours à une institutionnalisation si nécessaire, l'organisation d'un suivi multidisciplinaire, la prise en charge de l'entourage et des aidants principaux, ainsi que le dépistage des apparentés et le conseil génétique. Cette prise en charge est maintenant facilitée par les centres de référence maladies rares (CRMR) en France, permettant une centralisation et une coordination des besoins inhérents à la prise en charge du patient (37). Dans cette optique, le CHU de Lille s'est doté d'un Centre National de Référence pour la sclérose tubéreuse de Bourneville depuis Mai 2010 (maintenant CRMR), sous l'égide du Docteur RIQUET.

B. Traitement par inhibiteurs de mTOR

La surexpression de la voie des mTOR, responsables des atteintes liées à la STB, et

la cible directe de ce traitement, déjà bien connu en tant qu'immunosuppresseur dans le cadre de la transplantation rénale (38). L'objectif dans la STB est de réguler cette voie, afin de limiter voire réverser la progression des lésions. L'utilisation de ce traitement a permis un bénéfice énorme dans la prise en charge de la maladie, et fait suite à deux essais cliniques clés, EXIST 1 (39) et EXIST 2 (40), dans lesquels l'effet de l'EVEROLIMUS a été évalué sur les SEGA et les AML rénaux respectivement.

Dans EXIST 1, étude effectuée sur 117 patients atteints de STB présentant des SEGA, l'administration d'EVEROLIMUS à la dose de 4.5mg/m² contre placebo a permis une diminution de taille de plus de 50% des SEGA à 3 mois chez 37 patients traités (35% vs 0% dans le groupe placebo), et aucun cas de progression de SEGA dans le groupe traité.

Dans EXIST 2, étude effectuée sur 118 patients atteints de STB présentant au moins un AML rénal de taille >3cm, l'administration d'EVEROLIMUS à la dose de 10mg/j contre placebo a permis une régression de la taille des AML de plus de 50% à 3 mois chez 33 patients traités (42% vs 0% dans le groupe placebo), et 3 cas de progression d'AML sous EVEROLIMUS (vs 8 sous placebo).

Ces deux études ont également démontré un effet bénéfique de l'EVEROLIMUS sur les lésions cutanées, avec une régression chez 58.1% des patients dans EXIST 1 et 68.2% des patients dans EXIST 2 (41).

Une dernière étude (EXIST 3) (42) s'est également intéressée à l'impact de l'EVEROLIMUS sur les épilepsies réfractaires dans le cadre de la STB, montrant une diminution de la fréquence des crises d'épilepsie sous traitement versus placebo (40% de réponse vs 15%).

L'efficacité des inhibiteurs de mTOR a également été démontrée dans le traitement de la LAM (SIROLIMUS), permettant une stabilisation de la fonction respiratoire, une

amélioration des paramètres pléthysmographiques et de la qualité de vie comparé au placebo (43).

A la suite de ces essais cliniques, une Autorisation de Mise sur le Marché de l'EVEROLIMUS dans la STB a été décidée, pour la prise en charge des SEGA après l'âge de 3 ans, des AML rénaux à risque de complication et des épilepsies réfractaires (44).

Les effets indésirables du traitement par inhibiteurs de mTOR sont fréquents, 80 à 100% des patients y étant sujets (41). Dans l'étude EXIST 2, les principaux effets secondaires étaient la survenue de stomatite (46%), d'une hypercholestérolémie (30.4%), d'une acné (25.9%), d'aphtes buccaux et de rhinopharyngite (21.4%), plus fréquents lors de la première année de traitement. Une diminution des doses ou une interruption temporaire du traitement était nécessaire pour 36.6% des patients.

En dehors du traitement systémique, une administration des inhibiteurs de mTOR sous forme de topique (RAPAMYCINE) a été proposée pour la prise en charge des atteintes dermatologique, avec une amélioration des lésions dans 82% des cas (contre 5.5% dans le groupe placebo) (45).

C. Traitement des atteintes cutanées

Les autres modalités de prise en charge des lésions dermatologiques dépendent de la localisation, du retentissement esthétique et fonctionnel de la lésion. Les techniques envisagées peuvent être le laser, la résection sous anesthésie locale ou une intervention chirurgicale, avec un risque de récurrence lésionnel (19).

D. Traitement des atteintes neurologiques

Le traitement neurologique repose sur l'utilisation d'antiépileptiques, dont le VIGABATRIN en première intention, qui a prouvé son efficacité sur les spasmes infantiles. D'autres traitement sont également disponibles, la pose de stimulateur vagal, les chirurgies de l'épilepsie, auxquels s'associent la prise en charge des troubles neuropsychiatriques associés à la STB (21).

La prise en charge des SEGA est généralement neurochirurgicale lorsqu'ils deviennent symptomatiques, même si l'arrivée de l'EVROLIMUS pourrait changer les prises en charge.

E. Traitement des atteintes pulmonaires

Avant l'arrivée du SIROLIMUS, la DOXYCYCLINE était employée, ainsi que les traitements hormonaux, ces derniers n'étant plus recommandés actuellement (32). La prise en charge des complications de la LAM doit également être envisagée, notamment la prise en charge des pneumothorax et des chylothorax, de l'insuffisance respiratoire chronique, avec rares indications à une transplantation pulmonaire.

F. Conseil génétique

Tout patient porteur d'une STB doit bénéficier d'un conseil génétique afin de lui expliquer les modalités de transmission de la maladie, prévoir un dépistage de l'entourage et pouvoir bénéficier d'un dépistage anténatal et/ou d'un diagnostic préimplantatoire en cas de grossesse.

Un dépistage clinique ainsi qu'une recherche de mutation génétique doit être proposée aux deux parents, 1/3 des mutations étant héritées d'un parent. La

présence de mutation en mosaïque chez le cas index signe *de facto* une mutation germinale et une absence de mutation constitutionnelle chez les parents.

En cas de grossesse, le couple doit être informé du risque de transmission de 50% de la STB. En cas de mutation identifiée chez l'un des deux parents, une analyse génétique foétale est envisageable, soit par diagnostic préimplantatoire, soit par biopsie de trophoblaste en cas de grossesse déjà débutée. En l'absence d'identification de la mutation chez le parent atteint, le diagnostic génétique s'avère impossible, une surveillance rapprochée en imagerie est alors envisagée (13).

VII. Recommandations pour la prise en charge et le suivi

Les principales recommandations pour la prise en charge et le suivi des patients atteints de STB sont issues de la conférence de consensus internationale de 2012 (tableau 1b et 1c en annexe) (29), et les recommandations officielles anglaises (46). Il n'existe actuellement pas de recommandations officielles françaises, un Protocole National de Diagnostic et de Soins est cependant en cours de rédaction en cette année 2019.

VIII. Situation au CHU de Lille

L'ouverture du CRMR de la STB en Mai 2010 a permis la création d'un réseau pluridisciplinaire pour la prise en charge de cette pathologie rare, regroupant l'ensemble des spécialités impliquées. Cette structure a permis d'instaurer une coordination autour du patient afin de faciliter les évaluations de chaque spécialiste, notamment néphrologique. En 2019, 131 patients avec une STB confirmée étaient suivis par le CRMR.

IX. Objectifs de l'étude

L'objectif de notre étude est de recueillir les différentes données épidémiologiques des patients adultes atteints de STB et suivi en Néphrologie au CHU de Lille. Ces données s'intéressent particulièrement à :

- La description des différentes atteintes cliniques rénales et non-rénales
- Les complications liées aux atteintes rénales
- Les modalités de suivi et de prise en charge sur le plan rénal et non-rénal
- L'utilisation des inhibiteurs de mTOR
- L'évaluation radiologique des atteintes cérébrales et rénales

Méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique, des patients adultes atteints de Sclérose Tubéreuse de Bourneville et ayant bénéficié d'au moins une consultation en Néphrologie au CHU de Lille. L'objectif de cette étude était de décrire la population suivie d'un point de vue néphrologique, mais également sur les autres atteintes de la maladie, ainsi que leur suivi et leur prise en charge.

I. Population

L'ensemble des patients pour lesquels le diagnostic de Sclérose Tubéreuse de Bourneville était retenu selon les critères de la conférence de consensus de 2012 (Tableau 1 en annexe), et ayant bénéficié d'au moins d'une consultation néphrologique au CHU de Lille entre le 01/01/2010 et le 31/10/2019 ont été inclus.

II. Extraction des données

La liste des patients suivis en consultation de Néphrologie et présentant une Sclérose Tubéreuse de Bourneville a été obtenue grâce au Département d'Information Médicale du CHU de Lille. L'ensemble des données a ensuite été recueillie de manière rétrospective par analyse de l'ensemble des courriers disponibles sur le logiciel Sillage au CHU de Lille.

III. Paramètres étudiés

Les différentes données ont été recueillies pour les paramètres suivants:

A. Données démographiques

- Age au 31/10/2019
- Sexe du patient
- Répartition géographique du lieu d'habitation selon le centre hospitalier le plus proche disposant d'un service de Néphrologie : Lille, Dunkerque, Douai, Valenciennes, Cambrai, Fourmies, Arras, Lens, Béthune, Saint-Omer, Calais, Boulogne sur Mer, Montreuil, Roubaix, Belgique.

B. Données initiales

- Age rapporté du premier signe clinique ou radiologique évocateur de Sclérose Tubéreuse de Bourneville,
- Type du premier signe évocateur : neurologique, cardiologique, pneumologique, néphrologique, dermatologique,
- Age rapporté du diagnostic de Sclérose Tubéreuse de Bourneville,
- Age de la première consultation effectuée au CHU de Lille .

C. Données génétiques

- Réalisation d'une consultation génétique au CHU de Lille,
- Age de la première consultation génétique,
- Recherche d'une mutation génétique,
- Type de mutation génétique : TSC1, TSC2, non retrouvée,
- Notion d'hérédité familiale,
- Nombre d'apparentés atteints dans la famille,
- Présence d'un parent atteint, d'un point de vue clinique ou génétique,

- Père ou Mère atteint, d'un point de vue clinique ou génétique.

D. Atteinte et prise en charge neurologique

- Présence d'une atteinte neurologique attribuée à la Sclérose Tubéreuse de Bourneville,
- Sex-ratio de l'atteinte neurologique,
- Age de première constatation de l'atteinte neurologique,
- Evaluation par un Neurologue au CHU de Lille,
- Age de la première consultation en Neurologie au CHU de Lille,
- Evaluation par le Centre National de Référence pour la Sclérose Tubéreuse de Bourneville au CHU de Lille,
- Age de première évaluation par le Centre National de Référence depuis sa création en Mai 2010,
- Nombre de consultations au Centre National de Référence,
- Présence de lésions neurologiques retrouvées dans la Sclérose Tubéreuse de Bourneville :
 - Présence et âge de la première constatation d'une épilepsie,
 - Présence et âge de la première constatation de tubers corticaux à l'imagerie cérébrale,
 - Présence et âge de la première constatation de nodules sous-épendymaires à l'imagerie cérébrale,
 - Présence et âge de la première constatation d'Astrocytome à cellules géantes (SEGA) à l'imagerie cérébrale,

- Réalisation et nombre d'interventions neurochirurgicales pour SEGA,
- Présence d'un traitement antiépileptique lors de la dernière consultation
- Nombre de traitements antiépileptiques lors de la dernière consultation,
- Recours à un stimulateur vagal au cours du suivi,
- Constatation d'une déficience intellectuelle lors du suivi,
- Recours à une institution,
- Nécessité d'un aidant pour les activités de la vie courante,
- Aidant principal.

E. Atteinte et prise en charge dermatologique

- Présence d'une atteinte dermatologique attribuée à la Sclérose Tubéreuse de Bourneville,
- Sex-ratio de l'atteinte dermatologique,
- Age de première constatation de l'atteinte dermatologique au CHU de Lille,
- Evaluation par un Dermatologue au CHU de Lille,
- Age de la première consultation en Dermatologie au CHU de Lille,
- Présence de lésions dermatologiques retrouvées dans la Sclérose Tubéreuse de Bourneville :
 - Macules hypomélaniques (ou taches achromiques),
 - Angiofibromes faciaux,
 - Fibro-kératome unguéal (ou tumeur de Koenen),
 - Plaque en peau de chagrin,
 - Plaques fibreuses,

- Autres atteintes : molluscum pendulum, lésions en confettis, angiomyolipome cutané, poliose.
- Traitement par SIROLIMUS topique.

F. Atteinte et prise en charge pneumologique

- Présence d'une atteinte pulmonaire attribuée à la Sclérose Tubéreuse de Bourneville au scanner,
- Sex-ratio de la recherche et de la présence d'une atteinte pulmonaire,
- Age de première constatation de l'atteinte pulmonaire au scanner,
- Présence d'une atteinte pulmonaire symptomatique,
- Evaluation par un Pneumologue au CHU de Lille,
- Age de la première consultation en Pneumologie au CHU de Lille,
- Présence de lésions pulmonaires retrouvées dans la Sclérose Tubéreuse de Bourneville :
 - Présence et âge de la première constatation d'une lymphangioléiomyomatose (LAM),
 - Présence et âge de la première constatation d'une hyperplasie pneumocytaire multifocale nodulaire (HPMN),
- Présence d'une atteinte pulmonaire symptomatique.

G. Atteinte et prise en charge cardiaque

- Présence de rhabdomyome rentrant dans le cadre de la sclérose tubéreuse de Bourneville à l'échographie,

- Sex-ratio de l'atteinte cardiaque,
- Age de première constatation échographique de rhabdomyome,
- Evaluation par un Cardiologue au CHU de Lille,
- Age de la première consultation en Cardiologie au CHU de Lille,

H. Atteinte et prise en charge ophtalmologique

- Présence de phacome rétinien rentrant dans le cadre de la sclérose tubéreuse de Bourneville,
- Sex-ratio de l'atteinte ophtalmologique,
- Age de première constatation de phacome rétinien,
- Evaluation par un Ophtalmologue au CHU de Lille,
- Age de la première consultation en Ophtalmologie au CHU de Lille.

I. Atteinte des autres organes en dehors du rein

- Présence, sex-ratio et âge de la première constatation d'une atteinte osseuse (ostéocondensation), stomatologique (pits dentaire ou fibrome gingival), hépatique (angiomyolipome hépatique).

J. Atteinte et prise en charge néphrologique

- Présence d'une atteinte rénale attribuée à la sclérose tubéreuse de Bourneville,
- Sex-ratio de l'atteinte néphrologique,
- Age de première constatation de l'atteinte néphrologique,

- Présence d'un suivi néphropédiatrique antérieur,
- Age de la première consultation en néphrologie adulte,
- Nombre de consultations en Néphrologie adulte,
- Durée du suivi en Néphrologie adulte,
- Nombre de consultations néphrologiques par an,
- Spécialiste ayant adressé le patient en consultation de Néphrologie adulte :
 - Centre National de Référence,
 - Neurologue,
 - Urologue,
 - Pneumologue,
 - Dermatologue,
 - Autre Néphrologue,
 - Généticien,
 - Médecin Interniste,
 - Médecin Traitant,
- Evaluation par un urologue au CHU de Lille,
- Motif de consultation en Néphrologie adulte :
 - Découverte d'angiomyolipome (AML) rénal,
 - Insuffisance rénale chronique,
 - HTA,
 - Systématique,
 - Poursuite du suivi néphrologique,

- Angiomyolipome rénal :
 - Présence d'AML rénal,
 - Sex-ratio de la présence d'AML rénal,
 - Age de première constatation d'AML rénal,
 - Caractère bilatéral de l'AML,
 - Caractère multiple de l'AML,
 - Taille maximale (en mm) rapportée au cours du suivi,
 - Survenue d'une hémorragie sur AML,
 - Nombre d'hémorragies sur AML,
 - Nécessité d'une embolisation sur AML,
 - Nombre d'embolisations sur AML,
 - Nombre d'embolisations à visée préventive ou secondaire à une hémorragie attribuée à un AML,
 - Age de la première embolisation d'AML,
 - Nécessité d'une néphrectomie,
 - Nombre de néphrectomies,
 - Age de la première néphrectomie,
 - Motif de la néphrectomie : lésion suspecte, hémorragie, douleur.

- Kystes :
 - Présence de kystes,
 - Sex-ratio de la présence de kystes,
 - Age de la première constatation de kystes,
 - Caractère bilatéral des kystes,

- Présence de lithiase,

- Présence de carcinome rénal,
- DFG estimé selon CKD-EPI (47) et MDRD (48) lors de la dernière consultation, en mL/min/1.73m²,
- Stade de Maladie Rénale Chronique selon la classification MRC :
 - Stade 1 : DFG_e ≥90mL/min,
 - Stade 2 : 90mL/min > DFG_e ≥ 60mL/min,
 - Stade 3 : 60mL/min > DFG_e ≥ 30mL/min,
 - Stade 4 : 30mL/min > DFG_e ≥ 15mL/min,
 - Stade 5 : DFG_e <15mL/min ou traitement de suppléance rénal,
- Patient ayant bénéficié d'une greffe rénale,
- Patient prise en charge par épuration extra-rénale,
- Présence d'une HTA définie par une TA >140/90mmHg ou la prise d'un traitement anti-hypertenseur,
- Présence d'un diabète,
- Présence d'une hématurie définie par présence de 2 croix ou plus de Sang à la bandelette urinaire ou >10 hématies/mm³ à l'ECBU,
- Présence d'une protéinurie définie par présence de 2 croix ou plus de Protéines à la bandelette urinaire ou >300mg/g de créatininurie sur échantillon,

K. Traitement par inhibiteur de mTOR

- Nombre de patient bénéficiant d'un traitement systémique par inhibiteur de mTOR,

- Age d'introduction du traitement,
- Motif d'introduction du traitement : neurologique (SEGA) ou néphrologique (AML),
- Dose maximale du traitement tolérée en mg/j,
- Nombre de patients ayant arrêté le traitement, durée de prise du traitement, motif d'arrêt du traitement,
- Nombre de patients ayant poursuivi le traitement, durée de prise du traitement, effets indésirables rapportés attribués au traitement,
- Evolution des angiomyolipomes rénaux sous inhibiteurs de mTOR : stabilisation, diminution de taille, aggravation de taille, réévaluation non effectuée,
- Motif de non réévaluation des angiomyolipomes sous inhibiteurs de mTOR.

L. Evaluation par imagerie au CHU de Lille

- Nombre de patients ayant eu une évaluation cérébrale par scanner,
- Nombre de patients ayant eu une évaluation cérébrale par IRM,
- Nombre de patients ayant eu une évaluation rénale par échographie,
- Nombre de patients ayant eu une évaluation rénale par scanner abdominal,
- Nombre de patients ayant eu une évaluation rénale par IRM abdominal,
- Premier examen ayant été effectué pour la recherche d'anomalies morphologiques rénales : IRM abdominal, scanner abdominal, échographie rénale.

IV. Ethique

Cette étude a fait l'objet d'une demande d'autorisation préalable auprès de la CNIL et a été déclarée conforme à la méthodologie de référence (N° 2215589v0).

V. Analyse statistique

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées sous Excel version 2019. Les variables quantitatives sont représentées par leurs médianes et étendues. Les variables qualitatives sont représentées sous forme de valeur absolue et de pourcentage.

Résultats

I. Données démographiques

Un total de 52 patients a été inclus dans l'étude. 39 patients étaient des femmes, soit un sex-ratio de 3 :1 (75%). L'âge médian des patients était de 31.9 ans au 31 Octobre 2019 [18-69.4] (tableau 2 en annexe).

II. Données géographiques

L'origine géographique des patients est détaillée dans le tableau n°3 en annexe, et représentée sur le figure 1.

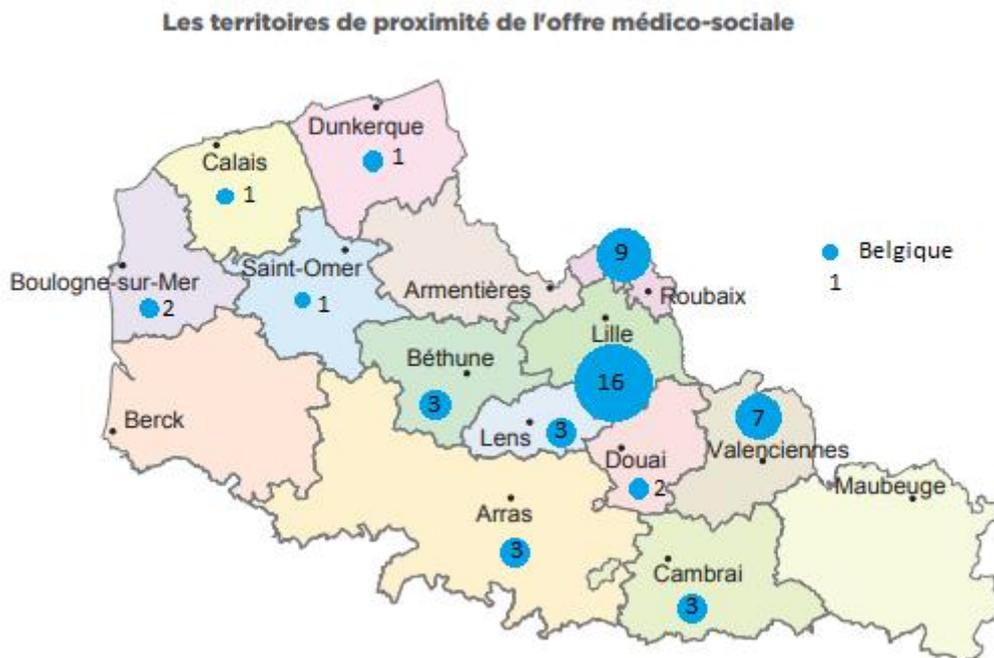


Figure 1 : Répartition du nombre de patients selon leur origine géographique

III. Données initiales

L'âge médian du début des symptômes était de 1 an [0-56.6], dont 3 patients avec une découverte anténatale. Le premier symptôme rapporté était neurologique chez

36 patients (71%), néphrologique pour 6 patients (12%), cardiologique pour 5 (10%), dermatologique pour 3 (6%) et pneumologique pour 1 seul (2%) (Figure 2). L'âge du diagnostic de STB était précisé chez 44 patients, avec un âge médian de 4.9 ans [0-57.1]. L'âge médian du premier suivi au CHU était de 15.4 ans [0-67.9], avec une durée médiane de suivi de 18.3 ans [1.5-31.8] (tableau 4 en annexe).

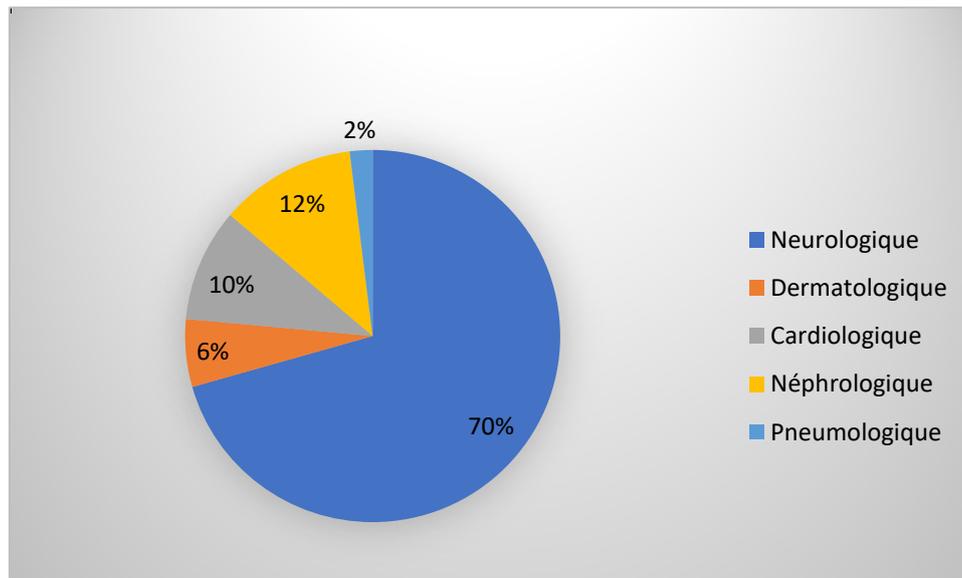


Figure 2 : Répartition des patients selon le premier symptôme évocateur de sclérose tubéreuse de Bourneville

IV. Paramètres génétiques

Un total de 31 patients (61%) a pu bénéficier d'une consultation génétique, avec une première consultation à un âge médian de 26.1 ans [0.2-62.8]. Une recherche de mutation a été effectuée chez 35 patients (67%). Parmi eux, une mutation TSC1 était retrouvée chez 6 individus (17%), une mutation TSC2 chez 25 patients (72%), et il n'a pas mis été en évidence de mutation chez 4 patients (11%) (Figure 3).

Il existait une notion d'antécédent familial chez 11 patients (22%), 7 patients avait un seul apparenté, 1 patient 2 apparentés, 2 patients 3 apparentés et 1 patient 3 apparentés ou plus. Une atteinte parentale était retrouvée chez 8 patients, 4 du côté maternel, 4 du côté paternel (tableau 5 en annexe).

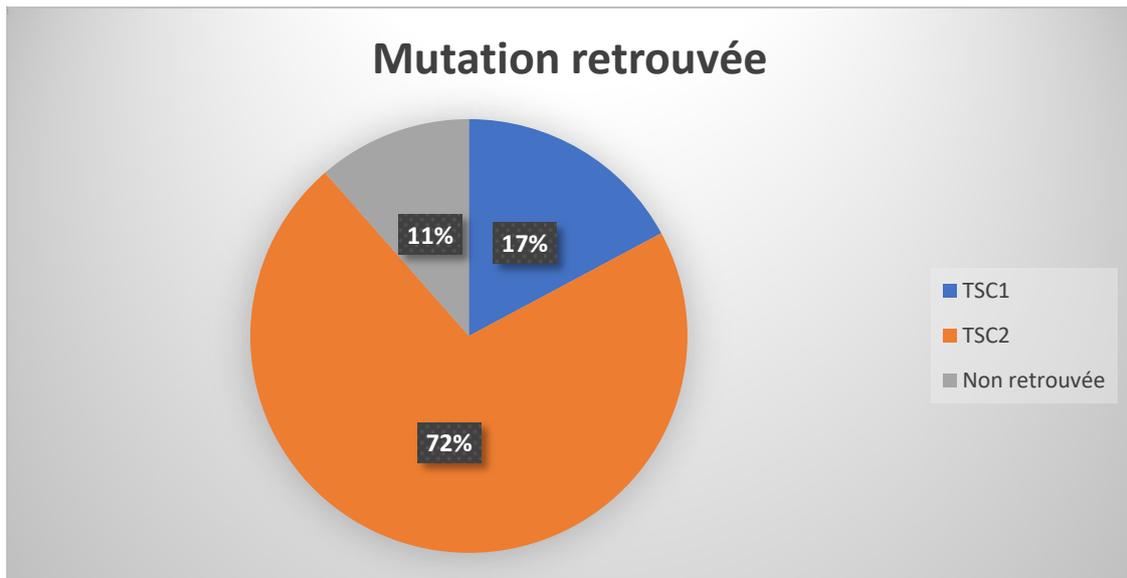


Figure 3 : Répartition des mutations chez les patients ayant bénéficié d'une analyse génétique

V. Atteinte neurologique

Une atteinte neurologique était rapportée chez 47 patients (90%), dont 74% de femmes, un âge médian de première constatation de 0.7 ans [0-51] (tableau6), et un âge médian de premier suivi neurologique au CHU de 12.9 ans [0.1-49.8]. 41 patients (79%) ont bénéficié d'une évaluation par un neurologue au CHU. (Tableau 6 en annexe). Les 5 patients indemnes d'atteinte neurologique ont tous bénéficié d'une imagerie cérébrale, rapportée comme normale.

Parmi les atteintes neurologiques, 41 patients (80%) présentaient une épilepsie, avec un âge médian de première constatation de 0.5 ans [0-27.1]. 45 patients ont bénéficié d'une imagerie cérébrale, retrouvant des tubers corticaux chez 39 sujets (87%), âge médian de découverte de 16.1 ans [0.1-51.1], et 38 (84%) présentaient des nodules sous-épendymaires, âge médian 14.9 ans [0.3-57.4]. Finalement, 14 patients (31%) présentaient des images évocatrices d'astrocytome à cellules géantes sous-épendymaires, âge médian 13.6 ans [4.4-19.3].

Un total de 20 patients (38%) a pu bénéficier d'un scanner cérébral, et 42 d'une IRM

cérébrale (81%) (Tableau 14 en annexe)

Concernant la prise en charge thérapeutique, 13 patients atteints de SEGA ont bénéficié d'une prise en charge neurochirurgicale (25% de tous les patients) avec un total de 14 interventions. 34 patients bénéficiaient d'un traitement antiépileptique au moment du recueil, avec un nombre médian de 2 antiépileptiques par patient [1-4]. 3 patients ont bénéficié de la mise en place d'un stimulateur vagal.

Une déficience intellectuelle était rapportée chez 26 patients (50%), avec une nécessité de recours à une institution chez 19 patients. 9 patients bénéficiaient d'un aidant pour les activités de la vie courante, qui était principalement un parent (8 patients).

Caractéristiques	N=52
Recherche d'une atteinte neurologique n (%)	52 (100%)
Présence d'une atteinte neurologique n (%)	47 (90%)
Manifestations neurologiques :	
• Epilepsie n (%)	41/51 (80%)
• Tubers corticaux n (%)	39/45 (87%)
• Nodules sous épendymaires n (%)	38/45 (84%)
• SEGA n (%)	14/45 (31%)
Traitement antiépileptique n (%)	34/41 (82%)
Nombre de traitement antiépileptique	2 [1-4]
Déficience intellectuelle n (%)	26/52 (50%)
Recours à une institution n (%)	19/26 (73%)
Nécessité d'un aidant n (%)	9/26 (34%)
Aidant Principal n (%)	
• Parents	8/9 (89%)
• Frère/sœur	1/9 (11%)

Tableau 6 : Caractéristiques de l'atteinte et de la prise en charge neurologique

VI. Atteinte dermatologique

Une atteinte dermatologique était rapportée chez 49 patients (96%), dont 73% de femmes, avec un âge médian de première constatation de 16.6 ans [0.3-62.8], et un âge médian de premier suivi dermatologique de 26.1 ans [4.1-67.9]. 37 patients

(71%) ont bénéficié d'une évaluation par un dermatologue au CHR. (Tableau 7 en annexe)

L'atteinte dermatologique la plus fréquente étaient les angiofibromes faciaux (83%), puis les fibro-kératomes unguéaux (59%), les macules achromiques (49%), les aspects en peau de chagrin (31%), les plaques fibreuses (27%) et enfin les autres lésions (22%) (Tableau 7).

Suite à la mise à disposition d'inhibiteur de mTOR topique au CHR de Lille par les soins du Docteur Lavogiez, 12 patients (24%) ont pu bénéficier de ce traitement.

Caractéristiques	N=52
Recherche d'une atteinte dermatologique n (%)	51 (98%)
Présence d'une atteinte dermatologique n (%)	49 (96%)
Atteinte dermatologique n (%)	
• Macules hypomélaniques	25 (49%)
• Angiofibromes faciaux	43 (84%)
• Fibro-kératome unguéal	30 (59%)
• Plaque en peau de chagrin	16 (31%)
• Plaque fibreuse	14 (27%)
• Autres atteintes	11 (22%)
Traitement par SIROLIMUS topique n (%)	12 (24%)

Tableau 7 : Caractéristiques de l'atteinte et de la prise en charge dermatologique

VII. Atteinte pneumologique

Parmi les patients atteints de STB, 34 (87%) ont pu bénéficier d'une recherche de lésions pulmonaires, dont 1 homme. Des lésions ont été retrouvées chez 28 patients (85%), exclusivement des femmes. L'âge médian de découverte d'une atteinte pulmonaire était de 31 ans [15.8-50.8], une évaluation par un pneumologue au CHU été effectuée dans 91% des cas, avec un âge médian de première consultation de 31.7 ans [17-62]. Un aspect de Lymphangioliomyomatose (LAM) était retrouvé chez 20 patients (59%), âge médian de découverte de 33 ans [18.4-50.8], une

Hyperplasie pneumocytaire multifocale nodulaire (HPMN) chez 12 patients (35%), âge médian 27 ans [15.8-48.8] (tableau 8). Ces atteintes étaient symptomatiques chez 3 patientes (9%), qui avaient toutes présenté un pneumothorax (Tableau 8 en annexe).

Caractéristiques	N=52
Recherche d'une atteinte pulmonaire n (%)	34 (65%)
Présence d'une atteinte pulmonaire n (%)	28/34 (85%)
Atteintes pulmonaires liées à la STB n (%)	
• LAM	20/34 (59%)
• HPMN	12/34 (35%)
Patients symptomatiques n (%)	3 (9%)

Tableau 8 : Caractéristiques de l'atteinte et de la prise en charge pneumologique

VIII. Autres atteintes non néphrologiques

A. Atteinte Cardiologique :

39 patients (75%) ont bénéficié d'une recherche de rhabdomyome cardiaque à l'échographie, qui était retrouvé chez 15 patients (38%), dont 71% de femmes. L'âge médian de première constatation de rhabdomyome était de 7.8 ans [0-32.7] avec notamment 3 patients ayant une découverte en anténatal (Tableau 9 en annexe).

B. Atteinte ophtalmologique

Trente-trois patients ont bénéficié d'un examen ophtalmologique à la recherche de phacomés rétinien, retrouvés chez 19 patients (58%), dont 71% de femmes. L'âge médian de première constatation était de 17.3ans [0.2-50.7] (Tableau 9 en annexe).

C. Atteinte osseuse

Trente et un patients (60%) ont bénéficié d'une recherche d'atteinte osseuse, de manière indirecte par imagerie non dédiée, qui a été retrouvée chez 14 patients (45%), exclusivement des femmes, à type d'ostéocondensation. L'âge médian de première constatation était de 28.3 ans [15.8-48.4] (Tableau 9 en annexe).

D. Atteinte hépatique

Quarente-cinq patients (87%) ont bénéficié d'une recherche d'angiomyolipome hépatique, retrouvés chez 23 patients (51%), dont 87% de femmes. L'âge médian de première constatation était de 26.3 ans [10-58.2] (tableau 9 en annexe).

E. Atteinte stomatologique

Vingt-huit patients (54%) ont été évalués au niveau stomatologique, des lésions liées à la STB ont été retrouvées chez 12 individus (43%), dont 67% de femmes. L'âge médian de première constatation était de 16.2 ans [6.3-34.7] (tableau 9 en annexe).

IX. Atteinte néphrologique

A. Caractéristiques du suivi Néphrologique au CHU de Lille

Un total de 50 (96%) patients présentait une atteinte rénale en lien avec la STB, dont 74 % de femmes, avec un âge médian de première constatation de l'atteinte de 23.1 ans [1.6-68.4]. Un suivi néphropédiatrique antérieur avait été effectué chez 11 patients (21%), la première consultation en Néphrologie adulte ayant lieu à un âge médian de 28.2 ans [16.5-68.5], avec un nombre médian de consultations de 4 [1-18] pour une durée de suivi médiane de 2.6 ans [0-17.3], soit un nombre médian de

consultation annuelle de 1.1 [0.1-3.5]. (Tableau 10 en annexe)

L'évolution du nombre de patients atteints de STB et suivis en néphrologie est résumée dans la figure 4 et dans le tableau 10 en annexe.

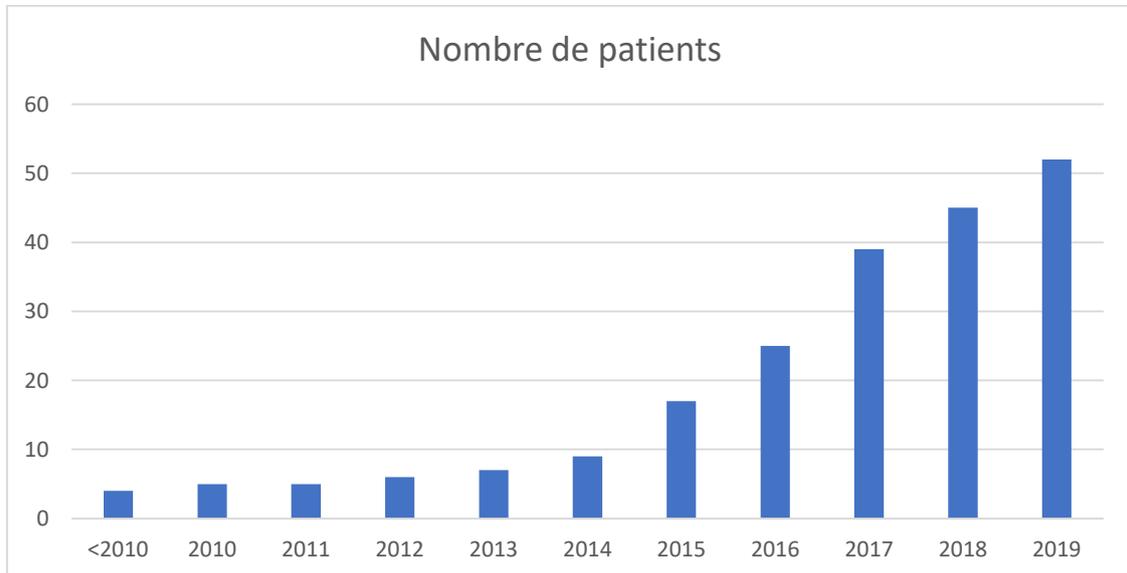


Figure 4 : Evolution du nombre de patients suivis en Néphrologie depuis 2010

Les principales spécialités à avoir adressé le patient en consultation de Néphrologie sont également résumées dans la figure 5 et dans le tableau 10 en annexe.

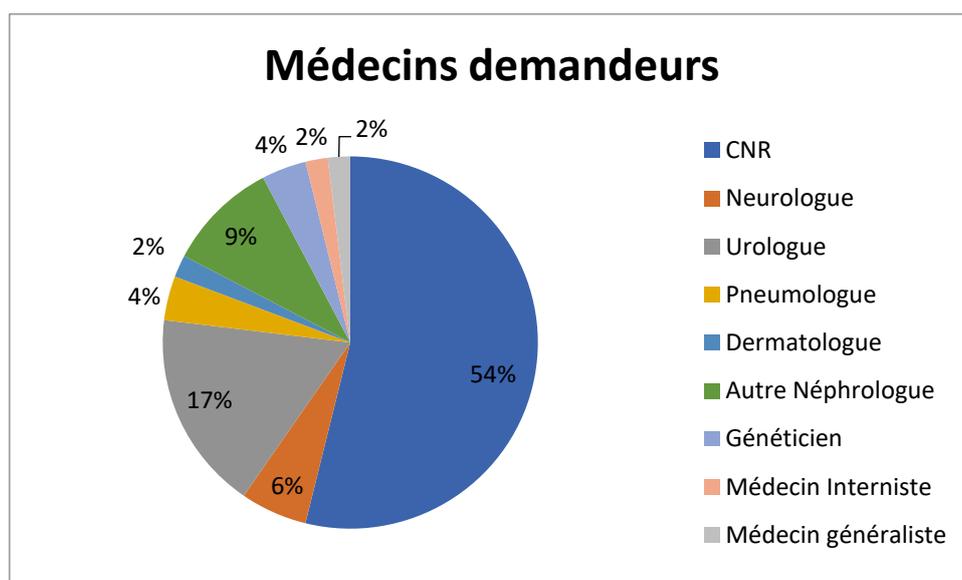


Figure 5 : Spécialistes ayant adressé le patient en consultation de Néphrologie

Le motif principal de consultation était la découverte d'angiomyolipomes rénaux dans 73% des cas, un adressage systématique dans le cadre de la STB dans 12% des cas, la poursuite d'un suivi néphrologique dans 8% des cas, la prise en charge d'une IRC dans 6% des cas et enfin la prise en charge d'une HTA dans 2% des cas.

Un suivi urologique au CHU été également présent pour 20 patients (38%) (Tableau 10 en annexe).

B. Caractéristiques cliniques néphrologiques générales

29% des patients présentent une HTA, 2% un diabète, 10% une protéinurie, 12% une hématurie. Le DFGe médian selon CKD-EPI est de 103mL/min/1.73m² [0-167] et selon MDRD de 94mL/min/1.73m² [0-214]. Un patient est pris en charge en épuration extra-rénale, et un autre patient a bénéficié d'une greffe rénale (tableau 11 en annexe). La répartition des patients selon le stade de la maladie rénale chronique est représentée sur les figures 6a et 6b.

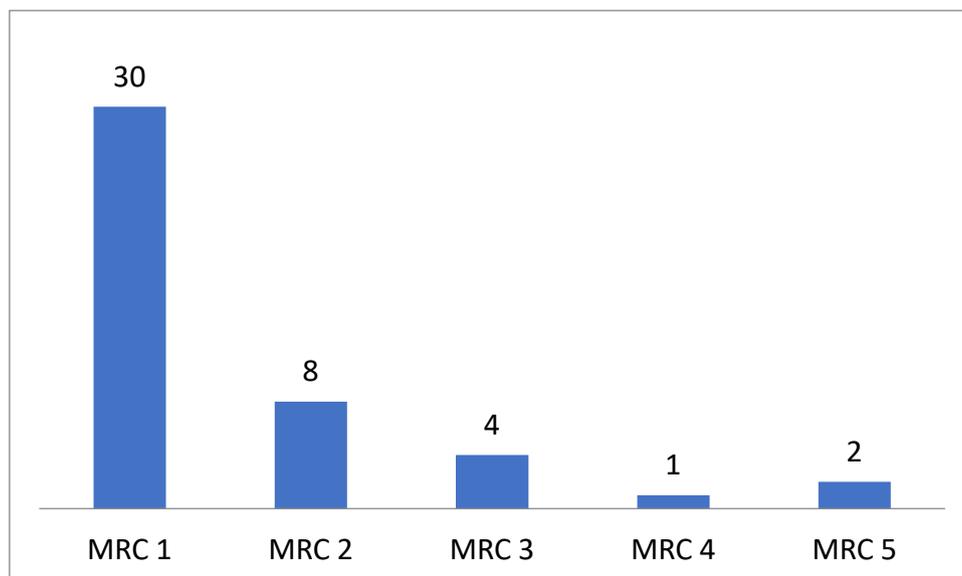


Figure 6a : Répartition des patients selon le stade MRC selon le DFGe par CKD-EPI

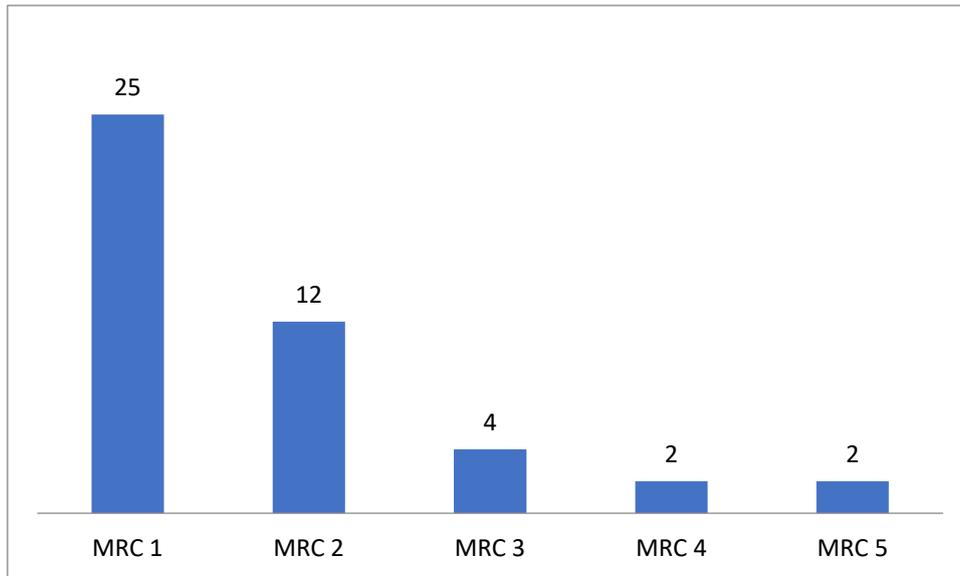


Figure 6b : Répartition des patients selon le stade MRC selon le DFGe par MDRD

C. Caractéristiques des atteintes rénales liées à la STB

Un total de 44 patients (85%) présentait des angiomyolipomes rénaux, dont 75% de femmes, multiples dans 93% des cas, et bilatéraux dans 95% des cas. L'âge médian de première constatation des AML rénaux était de 23.1 ans [1.6-62.6]. La taille maximale médiane des AML était de 42.5mm [4-300], avec 28 patients (67%) présentant des AML dont la taille était supérieure à 30mm. Une hémorragie sur AML était rapportée chez 10 patients (23%) avec un total de 22 événements hémorragiques. 5 patients ont présenté un seul événement hémorragique, un patient 2 événements, 3 patients 3 événements, et un patient plus de 3 événements. (Tableau 12)

Treize patients (30%) ont bénéficié d'un geste interventionnel au niveau rénal (embolisation ou néphrectomie). 9 patients (20%) ont bénéficié d'embolisation d'AML rénal, pour un total de 29 embolisations, qui était préventive dans 45% des cas, et secondaire à une hémorragie dans 55% des cas. 3 patients ont bénéficié d'une embolisation, un patient de 2 embolisations, 2 patients 3 embolisations, et 3 plus de

3 embolisations. (Tableau 12 en annexe)

Une néphrectomie a été effectuée chez 6 patients (14%), avec un total de 8 néphrectomies, 3 pour lésion suspecte à l'imagerie, 3 pour des hémorragies non contrôlées et 2 pour des douleurs persistantes. (Tableau 12 en annexe)

Des kystes rénaux étaient retrouvés chez 17 patients (33%), dont 59% de femmes, et étaient bilatéraux chez 16 patients.

Un patient a présenté une lithiase urinaire, aucun carcinome rénal n'a été rapporté sur l'ensemble de la cohorte.

Caractéristiques	N=52
AML rénal	
Présence d'AML rénal n (%)	44 (85%)
Age de 1 ^{ère} constatation d'AML (années)	23.1 [1.6-62.6]
AML bilatéral n (%)	41/44 (93%)
AML multiples n (%)	42/44 (95%)
Taille maximale (en mm)	42.5 [4-300]
≤30mm n (%)	14/42 (33%)
>30mm n (%)	28/42 (67%)
Hémorragie sur AML n (%)	10/44 (23%)
Kystes rénaux	
Présence de kystes rénaux n (%)	17/52 (33%)
Age de 1 ^{ère} constatation des kystes (années) médiane [étendue]	26.4 [2.3-68.4]
Kystes bilatéraux n (%)	16/17 (94%)
Lithiase n (%)	1/52 (2%)
Carcinome rénal n (%)	0 (0%)

Tableau 12 : Caractéristiques des atteintes rénales liées à la STB

D. Imagerie dans le cadre des atteintes rénales de la STB

Trente-quatre patients (65%) ont bénéficié d'une échographie rénale, 35 patients (67%) d'un scanner abdominal et 41 (79%) d'une IRM rénale (tableau 14 en annexe). L'examen de première intention pour la recherche de lésions rénales était majoritairement l'échographie rénale (58% des cas) résumé dans la figure 7.

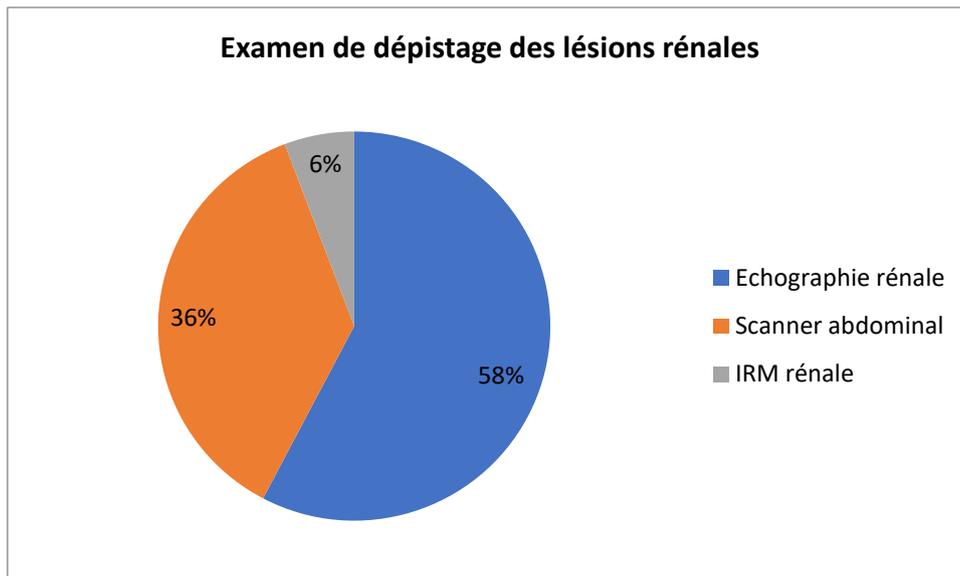


Figure 7 : Répartition des examens de dépistage des lésions rénales.

X. Traitement par inhibiteur de mTOR systémique

Un total de 29 patients (56%) a bénéficié d'un traitement par mTOR en systémique (EVEROLIMUS). L'âge médian d'introduction était de 28 ans [15.1-58.1], le motif d'introduction était neurologique chez 5 patients (17%) et néphrologique chez 24 patients (83%). La dose maximale tolérée médiane était de 7.5mg/j [4-10].

Le traitement a été interrompu de manière définitive chez 5 patients, avec une durée médiane de prise de 0.5 ans [0.2-1.8]. Chaque patient avait un motif d'arrêt différent, à raison d'une altération de l'état général, une infection sévère, une protéinurie majeure sous traitement, une dyslipidémie sévère, et enfin un coût trop important du traitement (patient institutionnalisé en Belgique, non remboursé).

Concernant les 24 patients ayant poursuivi leur traitement, la durée médiane de prise était de 2.2 ans [0.2-5.1], avec des effets indésirables attribués à l'EVEROLIMUS rapportés chez 20 patients (71%). L'effet indésirable le plus fréquent était la survenue d'aphtes chez 8 patients (29%). Les différents effets indésirables rapportés sont décrits dans la figure 8 et dans le tableau 13 en annexe.

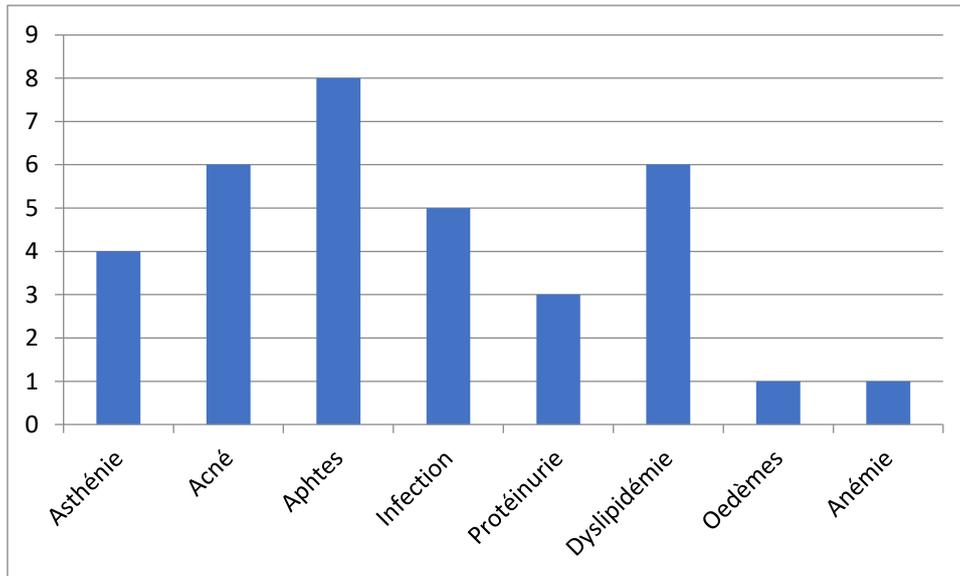


Figure 8 : Détails des principaux effets indésirables sous EVROLIMUS

Concernant l'évolution des angiomyolipomes rénaux sous EVEROLIMUS, 18 patients ont pu bénéficier d'un examen de contrôle, qui retrouve une diminution de taille chez 11 patients (61%), une stabilisation chez 6 patients (33%) et une augmentation chez un patient (6%).

Parmi les 10 patients n'ayant pas eu de réévaluation, 2 étaient sous EVROLIMUS pour indication neurologique, 6 ont eu un délai trop court depuis l'introduction du traitement, un patient a arrêté son traitement et un patient n'a pas réalisé l'examen.

XI. Spectre clinique global des atteintes de la sclérose tubéreuse de Bourneville

La répartition des différentes atteintes liées à la STB retrouvées dans cette étude est résumée sur la figure 9.

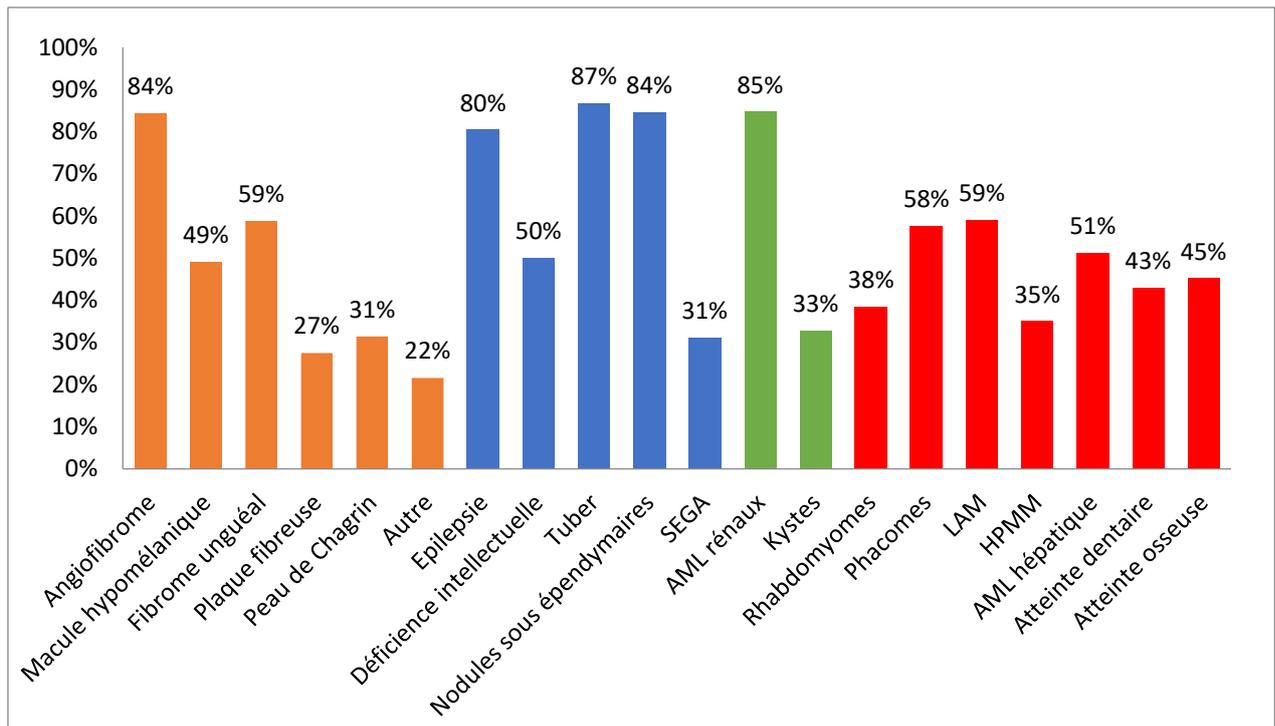


Figure 9 : Spectre clinique des atteintes liées à la sclérose tubéreuse de Bourneville chez les 52 patients de l'étude

XII. Suivi au CRMR de la sclérose tubéreuse de Bourneville au CHU de Lille

Depuis la création du CRMR pour les patients atteints de Sclérose Tubéreuse de Bourneville le en Mai 2010, 39 patients de notre série (75%) ont pu y bénéficier d'une évaluation, avec un âge médian de première consultation de 26.2 ans [9.6-57.3].

Discussion

I. Caractéristiques de la population

A. Données démographiques

La population de notre étude était majoritairement féminine. Cette prédominance pourrait être expliquée par une plus grande fréquence des AML rénaux chez les patientes atteintes de STB par rapport aux hommes. Ainsi, Rakowski et coll. rapportait déjà en 2006 une prédominance féminine significative pour les AML (59.1% des femmes vs 36.8% des hommes), avec un nombre plus important de lésions que chez les hommes (49). Dans l'étude EXIST-2 s'intéressant aux inhibiteurs de mTOR chez les patients atteints d'AML, 66% des patients inclus étaient des femmes (40). Finalement dans l'étude TOSCA, étude internationale épidémiologique menée sur 2093 patients atteints de STB, montrait également une fréquence des AML plus élevée chez les femmes (57.8%) mais néanmoins non significative (50,51).

L'âge médian dans notre série est plus élevé que dans la littérature, de 32 ans (13 ans pour TOSCA, mais avec 63% de patients âgés de moins de 18 ans), d'une part explicable par le fait que notre étude ne s'intéresse qu'aux patients suivis en Néphrologie adulte, mais également par le fait de l'apparition tardive des atteintes rénales dans l'évolution de la maladie, avec une augmentation de fréquence avec l'âge. Dans l'étude TOSCA, l'âge moyen de diagnostic d'AML était de 12 ans, et dans EXIST-2, l'âge médian des patients au début de l'étude était de 31 ans.

B. Données géographiques

La plupart des patients inclus étaient originaires de la métropole lilloise, l'autre moitié

étant originaire du reste de la région. Il existe un probable effet centre, avec historiquement la présence du service de neuropédiatrie au CHU de Lille, la disponibilité du CRMR STB, son effet attractif depuis sa création en 2010 et la présence du service de néphropédiatrie, mais également une plus grande sensibilisation et une meilleure connaissance de la pathologie de la part des professionnels de santé.

C. Données initiales

Comme dans les séries de la littérature, nous retrouvons une atteinte neurologique précoce et fréquente (1,13,21). Cette prédominance s'explique notamment par la fréquence importante de l'épilepsie chez les patients atteints de STB (80 à 85%), avec 73% des patients diagnostiqués avant l'âge de 2 ans dans TOSCA. De cette fréquence et de la précocité de ses symptômes neurologiques découle un premier symptôme évocateur de la maladie neurologique dans 70% des cas et un âge médian du premier symptôme de 1 an dans notre étude.

L'âge médian de diagnostic de STB était de 4.9 ans, contre 1 an dans l'étude TOSCA. Les centres participants à cette étude étaient tous des centres de référence de la STB, certains de nos patients n'ayant pu bénéficier que tardivement d'une évaluation spécialisée par le CRMR du CHU de Lille.

D. Paramètres génétiques

Une analyse génétique a été effectuée chez 67% de nos patients, mieux que dans l'étude TOSCA (43.1%), en rappelant que les recommandations internationales proposent la réalisation d'un test génétique en cas de doute clinique sur un diagnostic de STB, pour tout conseil génétique familial ou chez les patients en âge

de procréer (29).

La répartition des mutations des patients étudiés retrouvait une mutation TSC1 dans 17% des cas, TSC2 dans 72% des cas, et pas de mutation retrouvée dans 11% des cas, en accord avec la littérature (TOSCA avec 19.7%, 63.3% et 13.9% respectivement, EXIST-1 avec 13%, 71% et 14% (39))

Enfin, 22% de nos patients avaient une notion d'hérédité familiale, laissant 78% des patients avec probable mutation *de novo*, proche des données de la littérature, avec 1/3 des patients et 2/3 des patients respectivement (13), et 22.8% d'hérédité familiale dans l'étude TOSCA.

E. Atteintes neurologiques

Une épilepsie était retrouvée chez 80% de nos patients, avec un âge médian de découverte de 0.5 ans, des tubers corticaux dans 87% des cas avec un âge médian de 16.1 ans, des nodules sous-épendymaires dans 84% des cas (âge médian 14.9 ans) et des SEGA chez 31% des individus (âge médian 13.6 ans). Cette répartition est en accord avec les données de la littérature (1), une épilepsie étant rapportée dans 83.5% des cas avec un âge médian de 1 an dans l'étude TOSCA, des tubers étaient présents dans 82.2% des cas et des nodules sous-épendymaires dans 78.2% des cas. Enfin, la présence de SEGA était notée dans 24.4% des patients, avec un âge médian de diagnostic de 8 ans.

Sur l'ensemble de nos patients atteints de STB, 45 (84.6%) ont bénéficié d'une imagerie cérébrale, dont 42 (95%) une IRM cérébrale, les recommandations internationales conseillant d'effectuer une IRM cérébrale systématique chez tous les patients atteints de STB.

Une déficience intellectuelle était rapportée chez 55 % des patients de l'étude

TOSCA, en accord avec notre étude. En comparant à l'étude française réalisée par Bar et coll en 2019 (23), 80% des patients présentaient une déficience intellectuelle et 52% avaient recours à une institution (contre 36% dans notre étude). Cependant, cette étude avait été effectuée chez des patients atteints de STB ayant tous une épilepsie, qui est en elle-même étroitement liée au pronostic cognitif.

En termes de prise en charge, 83% des patients poursuivaient un traitement antiépileptique au long cours, proche des 90% dans l'étude de Bar et coll. Une intervention neurochirurgicale a été nécessaire chez la quasi-totalité des patients atteints de SEGA (93%), indiquée en raison du caractère symptomatique dans tous les cas. Cette proportion est beaucoup plus importante que dans TOSCA (47%) où près de 82.3 % des patients présentaient des SEGA asymptomatiques.

F. Atteintes dermatologiques

Une majorité des patients présentaient une atteinte dermatologique (96%), comme dans l'étude EXIST-2 (97%) ou EXIST-1 (92 à 97%). L'atteinte la plus fréquente était les angiofibromes faciaux (83%) (83 à 90% dans la littérature), puis les fibro-kératomes unguéaux (59%), contre 16 à 20% dans les études (1,19). Cette surreprésentation dans notre étude pourrait être liée à l'âge plus important de nos patients, les lésions apparaissant à partir de la deuxième décennie, et leur fréquence augmente avec l'âge pour atteindre les 80% chez les sujets les plus âgés. Les tâches achromiques sont présentes dans 49% des cas, plus faiblement que dans la littérature (67 à 90% des cas). Cette différence peut s'expliquer également par la nécessité d'un examen dermatologique minutieux de l'ensemble du tégument, notamment grâce à la lumière de Wood, contrairement aux angiofibromes ou fibromes unguéaux qui sont beaucoup plus visibles. Enfin, les aspects en « peau de

chagrin » (31%) et les plaques fibreuses (27%) sont de même fréquence que les données des autres études (respectivement 27 à 50% et 14 à 25%).

Pour finir, 12 patients (24%) ont pu bénéficier d'un traitement par SIROLIMUS topique pour le traitement des lésions, disponible au CHU de Lille grâce au Docteur LAVOGIEZ.

G. Atteintes pneumologiques

La majorité des patientes atteintes de STB (84.6%) ont bénéficié d'une recherche de lésions pulmonaires. En accord avec les recommandations internationales, toutes les femmes asymptomatiques majeures devraient bénéficier d'une évaluation pneumologique clinique ainsi que de la réalisation d'un scanner thoracique (22). Un homme a également bénéficié d'un scanner thoracique, ne retrouvant aucune anomalie. Ce faible dépistage chez les patients de sexe masculin s'explique par une faible proportion de LAM (10 à 15%) (12) mais également la nécessité d'exams complémentaires qu'en cas de symptomatologie selon les recommandations.

La présence de LAM était retrouvée chez 59% de nos patients ayant bénéficié d'un scanner, avec un âge médian de diagnostic de 33 ans. L'âge médian est proche des résultats de l'étude TOSCA (35 ans), mais avec une fréquence de LAM beaucoup plus faible de 7%. Dans EXIST-2, cette fréquence était de 18 à 28%, d'autres études décrivent également une fréquence de 30 à 40% (27) et plus de 80% des patientes de plus de 40 ans (18). Il est possible que cette différence entre TOSCA et notre étude soit liée à l'âge plus important de nos patients, la fréquence des LAM augmentant avec l'âge, mais également par l'absence de dépistage systématique dans TOSCA. Néanmoins, ces lésions de LAM étaient moins symptomatiques dans notre cohorte, à peine 9% des patientes, à type de pneumothorax (45% de

pneumothorax chez les patients atteints de LAM dans TOSCA), mais comparable aux chiffres avancés par Henske et coll (18) avec 5 à 10% de formes symptomatiques chez les femmes STB.

Enfin, la présence d'une HPMN dans 35% des cas est en accord avec les données de la littérature (13).

H. Autres atteintes non néphrologiques

1. Atteinte cardiologique

Les patients de notre étude présentaient des rhabdomyomes intracardiaques dans 38% des cas, avec des données comparables dans la littérature (34.3% dans TOSCA, 47 à 67% dans les autres études (13)) avec un âge médian de 7.8 ans (âge moyen de 3 ans dans TOSCA). 39 patients ont bénéficié d'une échocardiographie, qui doit être réalisée systématiquement chez tous les enfants de moins de 3 ans atteints de STB selon les recommandations. Une fréquence plus faible des rhabdomyomes de notre étude peut également être expliquée par un sous-diagnostic lié à un dépistage plus tardif des atteintes cardiaques, les rhabdomyomes involuant généralement avec l'âge.

2. Atteinte ophtalmologique

58% de nos patients présentaient au moins un phacome rétinien, avec une évaluation ophtalmologique chez 33 patients. Habituellement, ces phacomes sont présents dans 30 à 50% des cas. Dans notre étude, plusieurs patients ont bénéficié d'un suivi ophtalmologique en raison de la mise sous traitement antiépileptique par VIGABATRINE, responsable d'une toxicité oculaire, mais qui ne peut expliquer la différence avec les autres études au vu de la fréquence de prescription de ce

traitement dans la STB. Une possibilité serait le regroupement sous le terme de « phacome » des lésions à la fois réellement phacomateuses et des taches achromiques.

3. Atteinte osseuse

Les ostéocondensations rachidiennes étaient présentes chez 45% des patients, retrouvées notamment lors de la réalisation des scanners thoraciques. Une étude de Avila et coll en 2010 (34) retrouvait ces lésions sur les scanners thoraciques des patients atteints de STB dans 100% des cas, une autre étude de Boronat et coll en 2016 (35) s'était intéressée également à ces lésions à l'IRM, qui étaient retrouvées dans 75% des cas.

4. Atteinte hépatique

Dans la littérature, les angiomyolipomes hépatiques sont retrouvés chez 10 à 25% des patients (36). Dans l'étude TOSCA, cette fréquence était de 9.1%, mais avec une nette prédominance féminine (73.7% des patients), avec un âge médian de 22 ans. Les patients de notre étude présentaient des angiomyolipomes hépatiques dans 51% des cas, avec un âge médian de diagnostic proche (26.2 ans). Nous retrouvons également une prépondérance féminine (87% de femmes atteintes), qui peut expliquer la fréquence plus importante des angiomyolipomes chez nos patients.

5. Atteinte stomatologique

La prévalence de l'atteinte stomatologique est variable dans la littérature, de 5 à 100% des patients. Notre étude retrouve une atteinte stomatologique chez 43% des patients évalués, cette atteinte n'ayant pas été recherchée systématiquement dans

notre étude (54% des patients).

I. Atteintes néphrologiques

1. Suivi néphrologique au CHU de Lille

La quasi-totalité de nos patients présentaient une atteinte rénale de la maladie (96%), de manière beaucoup plus importante que dans la littérature (80%), en lien avec un biais de recrutement. Les 4% des patients indemnes de lésion néphrologique étaient adressés de manière systématique par le CNR. Les patients de notre étude bénéficiaient d'une consultation néphrologique par an (médiane 1.1 consultation par an), la durée médiane de suivi de 2.6 ans étant expliquée par l'augmentation récente du nombre de patients suivis depuis 2015.

Cette augmentation du nombre de patients suivis est très clairement en lien avec la mise en place du CRMR STB depuis Mai 2010, qui adresse la majorité des patients en consultation de Néphrologie (54%), loin devant les urologues (17%).

La majeure partie des patients étaient adressée en consultation de Néphrologie devant la découverte d'AML rénaux (73%).

2. Caractéristiques cliniques néphrologiques

Une étude de Tosi et coll de 2019 (52) s'est intéressée aux atteintes néphrologiques des patients présentant une STB dans la cohorte des patients suivis au sein du réseau STB du CHU de Toulouse. Ces patients présentaient une HTA dans 32.4% des patients présentant une atteinte rénale, une autre étude d'Eijkemans et coll en 2015 (30) retrouvant une HTA chez 26% des patients, proche de nos résultats (29%). Dans la littérature, la présence d'une hématurie est rapportée dans 21 à 40% des cas chez les patients présentant des AML (29), mais seulement 4% dans l'étude

TOSCA, et 12% dans notre étude. Cette différence peut s'expliquer par des sujets plus jeunes dans TOSCA, avec une prise en charge préventive plus précoce des AML rénaux, du fait de leur suivi spécialisé.

La présence d'une protéinurie (>1+ à la bandelette urinaire) était retrouvée chez 6.8% des patients dans l'étude EXIST-2, proche de nos résultats avec 10% des patients. La présence de cette protéinurie pourrait être liée à la réduction néphronique secondaire aux embolisations et néphrectomies.

Le DFG estimé chez les patients présentant une atteinte rénale de la STB est en moyenne de 88mL/min/1.73m² dans l'étude EXIST-2 et de 115mL/min/1.73m² dans EXIST-1 selon la formule MDRD. Nos données sont en accord avec l'étude EXIST-2, avec un DFGe médian selon MDRD à 94mL/min/1.73m², où les patients sont plus représentatifs de notre cohorte.

La majorité de nos patients étaient indemnes d'insuffisance rénale chronique (respectivement MRC1 56% et MRC2 27%, soit 83% des patients), données comparables aux résultats de EXIST-2 (42% et 35.7% des patients respectivement, soit 77.7%), mais également un nombre comparable de patients avec une insuffisance rénale sévère MRC 4 ou 5, (8% dans notre étude contre 3% dans EXIST-2). La différence de répartition entre MRC1 et 2 dans notre étude et EXIST-2 peut être liée à un nombre discrètement moindre d'interventions au niveau rénal dans notre étude (30% contre 37.5%), et un nombre moins important de patient présentant au moins un AML de taille supérieure à 3cm (67% contre 95%).

3. Caractéristiques des atteintes rénales liées à la STB

D'après les données de littérature, les AML rénaux sont retrouvés dans 50 à 80% des cas (26,53), proche de nos données où 85% des patients sont atteints,

proportion probablement plus élevée car en lien avec l'adressage en consultation néphrologique. Ces AML rénaux sont décrits comme bilatéraux dans 85% des cas, et multiples dans 88% des cas dans TOSCA, semblable à nos résultats.

L'âge médian de découverte est plus tardif que dans la littérature(49) (23 ans dans notre étude contre 13 ans dans TOSCA), expliqué par un dépistage plus tardif des lésions rénales, avec un âge médian de première échographie rénale de 12.8 ans, scanner abdominal 29.1 ans, IRM abdominal 27.5 ans (tableau 14).

La prévalence d'AML rénaux à risque, c'est-à-dire avec une taille >3cm est de 35% dans l'étude TOSCA, contre près du double dans notre étude (67%). L'histoire naturelle des AML rénaux étant marquée par une augmentation de taille avec l'âge, il est possible que cette différence avec nos résultats puisse être liée à notre biais de recrutement et à la population plus âgée de notre étude.

Le nombre d'hémorragies en lien avec les AML rénaux est proche des données de la littérature, estimé entre 25 et 50% (54), pour 23% dans notre étude, mais plus important que dans TOSCA (5%) probablement en lien avec une plus forte proportion de patients à risque dans notre étude (67% d'AML >3cm dans notre étude contre 42%), mais également avec une prise en charge des AML probablement plus précoce en raison du suivi en centre de référence dans TOSCA.

Dans notre étude, une embolisation était nécessaire chez 20% de nos patients présentant des AML rénaux, tandis qu'une néphrectomie était également effectuée chez 16% de nos patients, résultats comparables à EXIST-2 (respectivement 24% et 18%).

Enfin, la présence de kystes rénaux, estimée entre 23% et 46% dans la littérature (15,26,49), était également comparable à nos résultats.

Nous n'avions pas retrouvé de carcinome rénal chez nos patients, atteinte rarement

retrouvée dans les études (12) (1.1% dans l'étude TOSCA).

4. Imagerie dans le cadre des atteintes rénales de la STB

Notre étude montre une prédominance de l'échographie comme examen de dépistage des lésions rénales, effectuée dans 58% des cas en première intention. Cet examen à l'avantage d'être accessible, peu coûteux, mais également de réalisation plus facile chez des patients présentant des troubles du comportement liés à la maladie, pour lesquels un scanner ou une IRM peut être de réalisation complexe. Une IRM rénale est effectuée chez 79% des patients, les recommandations préconisant une IRM rénale systématique chez tous les patients atteints de STB (22).

J. Traitement par inhibiteur de mTOR

56% de nos patients bénéficiait d'un traitement par inhibiteur de mTOR, avec une majorité d'indication néphrologique (83% des cas). Dans l'étude TOSCA, 40.1% des patients présentant des AML rénaux bénéficiaient de ce traitement, cette plus faible proportion pouvant être liée à un nombre moindre de patients présentant des AML à risque.

En comparant nos résultats à l'étude EXIST-2, la durée de traitement médiane était de 2.2 ans dans notre étude, contre 3.9 ans, expliquée par l'AMM plus récente de l'EVEROLIMUS en France pour les AML rénaux. La dose médiane dans EXIST-2 était de 8.7mg/j, sensiblement plus que dans notre étude (7.5mg/j en médiane).

4 patients ont arrêté définitivement leur traitement en raison d'effets indésirables persistants (un pour protéinurie, un pour altération de l'état général marquée, un pour infection sévère et un pour dyslipidémie majeure). Ces patients ont interrompu

rapidement leur traitement, avec une durée médiane de 0.5 ans, soit un taux d'arrêt définitif en raison d'effets indésirables de 14%, contre 9% dans EXIST-2. Le traitement d'un patient institutionnalisé en Belgique a été arrêté en raison du coût non supporté par l'établissement.

La survenue d'effets indésirables était élevée dans les études EXIST-1 et 2, respectivement 99% et 100% des patients, plus important que dans notre étude (71% des patients sous inhibiteurs de mTOR). Nous retrouvons un nombre moindre pour chaque effet indésirable décrit dans notre étude que dans l'étude EXIST-2, excepté pour la survenue d'aphtes buccaux (24.3% dans EXIST-2 contre 29% dans notre étude).

En comparant nos données d'effets indésirables sous inhibiteurs de mTOR à celles de la littérature concernant la transplantation rénale, nous retrouvons une survenue plus importante de certains effets indésirables dans notre étude. A titre de comparaison, une méta-analyse publiée par Liu et coll en 2017 (55) s'intéressant aux effets indésirables sous inhibiteurs de mTOR dans la transplantation rénale, retrouve des aphtes dans 15.4% des cas (contre 29% dans notre étude), une acné dans 10.3% des cas (contre 21%), une protéinurie dans 8.6% des cas (contre 11%), dyslipidémie dans 10.2% des cas (contre 21%), alors qu'une fréquence plus importante est observée pour l'anémie, présente dans 13.9% des cas (contre 4%). Cette fréquence plus élevée d'effets indésirables peut s'expliquer par l'utilisation de doses plus importantes utilisées dans le cas de la STB, la survenue d'effets indésirables étant liée à un effet-dose. Néanmoins, la tolérance globale du traitement est nettement meilleure dans notre étude que chez les transplantés rénaux, plusieurs études montrent un taux d'arrêt de l'EVROLIMUS en raison d'effets indésirables plus important dans la population de greffés rénaux (21 à 35% des patients) (56,57) avec

des doses plus faibles (1.5 à 3mg/j), comparés à nos patients (dose médiane de 7.5mg/j) et à ceux d'EXIST-2 (10mg/j). L'une des explications pourrait être que le traitement ramène le niveau d'activation de la voie des mTOR à une valeur proche de la normale chez les patients STB, alors qu'elle diminue chez les patients transplantés sous traitement.

Enfin, nous retrouvons des résultats comparables en termes de réponse des AML rénaux sous traitement, avec 95% de réponse (diminution ou stabilisation de taille) dans EXIST-2 et 94% dans notre étude.

II. Prise en charge de la STB au CHU de Lille

A. Intérêt et perspective du réseau STB

La création du CRMR STB au CHU de Lille en Mai 2010 par le Docteur RIQUET répond à la priorité nationale de prise en charge des maladies rares, afin de diminuer l'errance diagnostique et faciliter la prise en charge des patients atteints.

La mission des CRMR est d'assurer la coordination de la filière de soin, l'expertise dans les maladies rares dont il est référent, le recours pour les patients dans et en dehors du bassin de population, mais également des missions de recherche, d'enseignement et de formation.

L'intérêt du CRMR STB lillois est manifeste dans notre étude, 53% de nos patients ayant été adressé en consultation de Néphrologie par ses soins, et 75% des patients ont pu y bénéficier au moins d'une évaluation. On observe également une augmentation du nombre de patients suivis en Néphrologie après son ouverture (4 patients avant 2010, pour arriver à 52 en 2019).

Cette coordination est également mise en avant par le nombre de spécialités consultés durant le suivi, selon les recommandations internationales. Ainsi, 67% de

nos patients a pu bénéficier d'une analyse génétique, 79% ont pu être évaluée par un neurologue, 71% par un dermatologue, 91% des femmes par un pneumologue, 53% par un cardiologue, 58% par un ophtalmologue au CHU de Lille.

La zone de prise en charge du CRMR est également étendue, puisque 52% de nos patients habitent en dehors de la métropole lilloise.

Au total, le CRMR STB apparaît comme un outil indispensable de coordination pour la prise en charge de la maladie, afin de faciliter l'organisation du suivi, le dépistage des atteintes et la prise en charge globale de la pathologie.

B. Suivi des recommandations internationales

Concernant les atteintes neurologiques, 81% de nos patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale, proche des recommandations qui conseillent une IRM cérébrale chez tous les patients atteints de STB, notamment pour le dépistage et la surveillance des SEGA (22). Il est cependant nécessaire que le patient soit coopérant pour cet examen, dont la réalisation peut être entravée par les troubles du comportement fréquents. Une IRM cérébrale sous anesthésie générale peut donc être envisageable, mais nécessite une coordination entre anesthésiste et radiologue, favorisée par le CRMR.

Concernant les atteintes dermatologiques, 71% des patients ont bénéficié d'une évaluation dermatologique au CHU de Lille. Un suivi dermatologique spécialisé n'est pas recommandé de manière systématique, mais la disponibilité des inhibiteurs de mTOR topique au CHU de Lille, permettant de potentiellement améliorer les lésions cutanées, pourrait rendre intéressant une évaluation spécialisée systématique, notamment chez les patients non éligibles à un traitement per inhibiteur de mTOR par voie orale.

Concernant les atteintes pulmonaires, 33 patientes (soit 84.6% des patientes) ont bénéficié d'une évaluation scannographique, proche de la recommandation d'effectuer un scanner thoracique chez toutes les patientes majeures même asymptomatique. Un seul homme a été dépisté, en rappelant que la LAM peut atteindre 10 à 12% des sujets masculins, et que la recherche d'une atteinte n'est conseillée qu'en cas de symptôme.

Pour l'atteinte ophtalmologique, 63% de nos patients ont bénéficié d'un examen ophtalmologique, qui est recommandé chez tous les patients. La présence de phacomes est rarement délétère en soit, le suivi ophtalmologique est cependant recommandé en cas de prise de VIGABATRIN au vu de la toxicité rétinienne.

Pour l'atteinte cardiaque, 75% des patients ont bénéficié d'une échocardiographie, qui est recommandé pour tous les patients pédiatrique, avec un contrôle régulier jusqu'à involution. Cependant, au vu de l'étendue de l'âge de diagnostic des rhabdomyomes dans notre étude (0 à 32.7 ans) il pourrait être intéressant de proposer une échographie cardiaque chez tous les patients atteints par la STB.

Enfin, pour l'atteinte rénale, une IRM rénale est recommandée de manière systématique pour tous les patients, réalisée chez 79% de nos patients. La réalisation de cet examen rencontre les mêmes difficultés que la réalisation d'une IRM cérébrale, mais il pourrait être intéressant de coupler ces deux examens dans le même temps, notamment en cas d'anesthésie générale, afin de limiter les risques anesthésiques.

C. Intérêt d'une extension régionale du réseau STB

Le réseau STB regroupe actuellement environ 131 patients atteints de STB suivis au CRMR. En prenant en compte une prévalence de la maladie de 1/20000 habitants et

une population d'environ 4 millions d'habitants dans le Nord Pas de Calais en 2016 selon le dernier recensement de l'INSEE (58,59), la région pourrait compter jusqu'à 200 patients atteints de STB. Environ un tiers des patients n'est donc pas connu du CRMR, et ne peuvent bénéficier de son expertise.

Au vu des complications potentiellement sévères de la maladie et de la fréquence des atteintes, notamment neurologiques et rénales, il existe une réelle perte de chance pour les patients non dépistés et non pris en charge par un suivi multidisciplinaire.

Cette perte de chance est d'autant plus importante depuis l'autorisation de mise sur le marché de l'EVEROLIMUS, qui a montré un bénéfice important dans la prise en charge de la STB, et qui pourrait améliorer considérablement le pronostic de nombreux patients sur le plan neurologique ou rénal.

Il existe donc un intérêt à étendre le dépistage à l'ensemble de la région, afin d'améliorer la prise en charge des patients. Cette extension pourrait passer par une meilleure sensibilisation des professionnels de santé à la STB dans les centres hospitaliers périphériques, mais également en favorisant le lien médecine de ville–hôpital, l'implication des associations de patients et la sensibilisation des structures d'accueil sociales ou médico-sociales.

En ce sens, il serait intéressant d'évaluer la prise en charge des patients atteints de STB dans la région, hors centre de référence, afin d'analyser et comparer les pratiques locales, pour établir une harmonisation régionale. Dans le cadre de la poursuite de ce travail, et avec l'aide du réseau NEPHRONOR, regroupant les néphrologues de la région, nous pourrions recenser tous les patients suivis en consultation de Néphrologie et étudier leur parcours de soins hors CRMR. Ce travail régional permettrait également de dresser un tableau plus complet de la population

atteinte par la sclérose tubéreuse de la Bourneville, et de sensibiliser les différents spécialistes à la nécessité d'un suivi multidisciplinaire, et à l'existence du CRMR lillois.

III. Limites et forces de l'étude

A. Limites

Les principales limites de ce travail étaient le caractère rétrospectif de notre étude et son caractère monocentrique. L'ensemble de nos données a été recueillie par le biais du logiciel Sillage au CHU de Lille, nous n'avions pu effectuer une analyse de tous les dossiers papiers comprenant les examens extérieurs au CHU, mais également des comptes-rendus non informatisés avant l'installation de ce logiciel, avec pour conséquence des probables données manquantes.

Notre étude est également soumise à un biais de recrutement, les patients adressés en Néphrologie étant plus susceptibles de présenter une atteinte rénale. Il existe également un biais de mémorisation, notamment chez les patients consultant pour la première fois à l'âge adulte, avec une difficulté à préciser l'âge des premiers symptômes, et un antécédent réel ou non de symptôme.

Enfin, l'âge plus élevé de nos patients et la prédominance féminine dans notre étude pourrait expliquer la fréquence plus élevées de certaines atteintes, notamment les lésions de LAM ou les AML hépatiques.

B. Forces

Notre étude comporte un nombre important de patients au vu de la prévalence de la maladie dans la population générale. Nous avons également recueilli un important nombre de paramètres concernant les différentes manifestations de la sclérose

tubéreuse de Bourneville, avec de nombreux résultats comparables à la littérature. Il s'agit également de la première étude lilloise s'intéressant au suivi néphrologique des patients atteints par la pathologie, permettant de dresser un premier tableau descriptif des patients suivis à Lille. Enfin, ces résultats pourraient aider à la constitution d'une future cohorte des patients suivis par le CRMR STB lillois, afin d'étudier et d'améliorer la prise en charge par les spécialités impliquées.

Conclusion

L'objectif de notre étude était de décrire les patients adultes atteints de STB suivis en Néphrologie au CHU de Lille. Nous avons inclus rétrospectivement 52 patients suivis entre 2010 et 2019, dont les caractéristiques cliniques sont comparables aux données de la littérature. Cette étude rétrospective permet de mieux appréhender le spectre clinique de la STB dans la population suivie, mais également de connaître les paramètres du suivi spécialisé au CHU de Lille. La création du CRMR STB en Mai 2010 a considérablement permis d'augmenter le nombre de patients atteints de STB suivis en Néphrologie, mais également d'apporter un soulagement pour les familles touchées par la maladie, qui trouvent réassurance auprès des différents spécialistes ayant une bonne connaissance de la pathologie.

Les données initiales soulignent l'importance des troubles neurologiques chez les patients. L'évaluation des atteintes néphrologiques, notamment des angiomyolipomes rénaux, montre la nécessité de dépistage et de suivi régulier au vu des potentielles complications, mais également le bénéfice de l'EVEROLIMUS sur ces lésions. La disponibilité de ce traitement, la possibilité de prescription par un néphrologue et son efficacité incitent à une évaluation néphrologique systématique chez tous les patients atteints de STB.

Il est nécessaire d'informer l'ensemble des spécialistes de la région, notamment néphrologues, de cette pathologie, de l'existence d'un centre de référence, et de la nécessité d'un suivi pluridisciplinaire afin d'améliorer la prise en charge de ces patients.

Enfin, il pourrait être intéressant d'analyser le suivi de ces patients hors CHU, afin d'étudier et d'harmoniser les pratiques locales.

Références

1. Northrup H, Krueger DA, Northrup H, Krueger DA, Roberds S, Smith K, et al. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* oct 2013;49(4):243-54.
2. Peron A, Au KS, Northrup H. Genetics, genomics, and genotype–phenotype correlations of TSC: Insights for clinical practice. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* sept 2018;178(3):281-90.
3. van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science.* 8 août 1997;277(5327):805-8.
4. Green AJ, Smith M, Yates JR. Loss of heterozygosity on chromosome 16p13.3 in hamartomas from tuberous sclerosis patients. *Nat Genet.* févr 1994;6(2):193-6.
5. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell.* déc 1993;75(7):1305-15.
6. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol.* juill 2015;14(7):733-45.
7. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet Lond Engl.* 23 août 2008;372(9639):657-68.
8. McEaney LJ, Tee AR. Finding a cure for tuberous sclerosis complex: From genetics through to targeted drug therapies. In: *Advances in Genetics* [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 17 nov 2019]. p. 91-118. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065266018300373>
9. DiMario FJ, Sahin M, Ebrahimi-Fakhari D. Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Clin North Am.* juin 2015;62(3):633-48.
10. TSC1 homepage - Tuberous sclerosis database - Leiden Open Variation Database [Internet]. [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: http://chromium.lovd.nl/LOVD2/TSC/home.php?select_db=TSC1
11. TSC2 homepage - Tuberous sclerosis database - Leiden Open Variation Database [Internet]. [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: http://chromium.lovd.nl/LOVD2/TSC/home.php?select_db=TSC2
12. Randle SC. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *Pediatr Ann.* 1 avr 2017;46(4):e166-71.
13. Northrup H, Koenig MK, Pearson DA. Tuberous Sclerosis Complex. *Tuberous Scler Complex.* :31.
14. Hino O, Kobayashi T. Mourning Dr. Alfred G. Knudson: the two-hit hypothesis, tumor suppressor genes, and the tuberous sclerosis complex. *Cancer Sci.* janv 2017;108(1):5-11.
15. Au KS, Williams AT, Roach ES, Batchelor L, Sparagana SP, Delgado MR, et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med.* févr 2007;9(2):88-100.
16. Strizheva GD, Carsillo T, Kruger WD, Sullivan EJ, Ryu JH, Henske EP. The Spectrum of Mutations in *TSC1* and *TSC2* in Women with Tuberous Sclerosis and Lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* janv 2001;163(1):253-8.
17. Caban C, Khan N, Hasbani D, Crino PB. Genetics of tuberous sclerosis complex: implications for clinical practice. *Appl Clin Genet.* déc 2016;Volume 10:1-8.
18. Henske EP, Józwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primer.* déc 2016;2(1):16035.
19. Cardis MA, DeKlotz CMC. Cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex and the paediatrician's role. *Arch Dis Child.* sept 2017;102(9):858-63.

20. George A, Kanish B, Bhatia A. Tuberous sclerosis. *Indian Dermatol Online J.* 2015;6(2):142.
21. Riquet A, Cuisset J-M, Cuvellier J-C, Joriot S, Petit F, Vallée L. Spécificités de la sclérose tubéreuse de Bourneville chez l'enfant. *Arch Pédiatrie.* sept 2010;17(9):1338-45.
22. Krueger DA, Northrup H, Northrup H, Krueger DA, Roberds S, Smith K, et al. Tuberous Sclerosis Complex Surveillance and Management: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* oct 2013;49(4):255-65.
23. Bar C, Ghobeira R, Azzi R, Ville D, Riquet A, Touraine R, et al. Experience of follow-up, quality of life, and transition from pediatric to adult healthcare of patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav.* juill 2019;96:23-7.
24. Curatolo P, Moavero R, van Scheppingen J, Aronica E. mTOR dysregulation and tuberous sclerosis-related epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 4 mars 2018;18(3):185-201.
25. Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS. Causes of Death in Patients With Tuberous Sclerosis. *Mayo Clin Proc.* août 1991;66(8):792-6.
26. Dixon BP, Hulbert JC, Bissler JJ. Tuberous Sclerosis Complex Renal Disease. *Nephron Exp Nephrol.* 2011;118(1):e15-20.
27. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNP de, Rivitti-Machado MC da M. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. *An Bras Dermatol.* juin 2018;93(3):323-31.
28. Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K. Renal Angiomyolipoma: Relationships between Tumor Size, Aneurysm Formation, and Rupture. *Radiology.* oct 2002;225(1):78-82.
29. Kingswood JC, Bissler JJ, Budde K, Hulbert J, Guay-Woodford L, Sampson JR, et al. Review of the Tuberous Sclerosis Renal Guidelines from the 2012 Consensus Conference: Current Data and Future Study. *Nephron.* 2016;134(2):51-8.
30. Eijkemans MJC, van der Wal W, Reijnders LJ, Roes KCB, van Waalwijk van Doorn-Khosrovani SB, Pelletier C, et al. Long-term Follow-up Assessing Renal Angiomyolipoma Treatment Patterns, Morbidity, and Mortality: An Observational Study in Tuberous Sclerosis Complex Patients in the Netherlands. *Am J Kidney Dis.* oct 2015;66(4):638-45.
31. Sciacca P, Giacchi V, Mattia C, Greco F, Smilari P, Betta P, et al. Rhabdomyomas and Tuberous sclerosis complex: our experience in 33 cases. *BMC Cardiovasc Disord.* déc 2014;14(1):66.
32. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Glasgow CG, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangiomyomatosis Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 sept 2016;194(6):748-61.
33. Mlynarczyk G. Enamel pitting: A common symptom of tuberous sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* janv 1991;71(1):63-7.
34. Avila NA, Dwyer AJ, Rabel A, Darling T, Hong C-H, Moss J. CT of Sclerotic Bone Lesions: Imaging Features Differentiating Tuberous Sclerosis Complex with Lymphangiomyomatosis from Sporadic Lymphangiomyomatosis. *Radiology.* mars 2010;254(3):851-7.
35. Boronat S, Barber I, Pargaonkar V, Chang J, Thiele EA. Sclerotic bone lesions at abdominal magnetic resonance imaging in children with tuberous sclerosis complex. *Pediatr Radiol.* mai 2016;46(5):689-94.
36. Nakhleh RE. Angiomyolipoma of the Liver: *Pathol Case Rev.* janv 2009;14(1):47-9.
37. DGOS. L'offre de soins [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 20 nov 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies->

38. Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2004;15.
39. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, 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. *The Lancet.* janv 2013;381(9861):125-32.
40. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* mars 2013;381(9869):817-24.
41. Franz DN, Budde K, Kingswood JC, Belousova E, Sparagana S, de Vries PJ, et al. Effect of everolimus on skin lesions in patients treated for subependymal giant cell astrocytoma and renal angiomyolipoma: final 4-year results from the randomized EXIST-1 and EXIST-2 studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* oct 2018;32(10):1796-803.
42. French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet.* oct 2016;388(10056):2153-63.
43. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in Lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med.* 28 avr 2011;364(17):1595-606.
44. VOTUBIA [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 20 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983228/fr/votubia
45. Koenig MK, Bell CS, Hebert AA, Roberson J, Samuels JA, Slopis JM, et al. Efficacy and Safety of Topical Rapamycin in Patients With Facial Angiofibromas Secondary to Tuberous Sclerosis Complex: The TREATMENT Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 1 juill 2018;154(7):773.
46. Amin S, Kingswood JC, Bolton PF, Elmslie F, Gale DP, Harland C, et al. The UK guidelines for management and surveillance of Tuberous Sclerosis Complex. *QJM Int J Med.* 1 mars 2019;112(3):171-82.
47. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Iii AFC, Feldman HI, Kusek JW, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. 2009;16.
48. Levey AS. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med.* 16 mars 1999;130(6):461.
49. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJR, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int.* nov 2006;70(10):1777-82.
50. Kingswood JC, Bruzzi P, Curatolo P, de Vries PJ, Fladrowski C, Hertzberg C, et al. TOSCA – first international registry to address knowledge gaps in the natural history and management of tuberous sclerosis complex. *Orphanet J Rare Dis.* déc 2014;9(1):182.
51. on behalf of TOSCA consortium and TOSCA investigators, Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, et al. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) – baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis.* déc 2017;12(1):2.
52. Tosi P-O, Delchier MC, Valton L, Mazereeuw-Hautier J, Prévot G, Faguer S, et al. Atteinte rénale au cours de la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) : données d'une cohorte régionale. *Néphrologie Thérapeutique.* 1 sept 2019;15(5):276.
53. Bissler J, Cappell K, Charles H, Song X, Liu Z, Prestifilippo J, et al. Long-term Clinical Morbidity in Patients With Renal Angiomyolipoma Associated With Tuberous Sclerosis Complex. *Urology.* sept

2016;95:80-7.

54. Bissler JJ, Kingswood JC. Renal angiomyolipomata. *Kidney Int.* 1 sept 2004;66(3):924-34.
55. Liu J, Liu D, Li J, Zhu L, Zhang C, Lei K, et al. Efficacy and Safety of Everolimus for Maintenance Immunosuppression of Kidney Transplantation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Stepkowski S, éditeur. *PLOS ONE.* 20 janv 2017;12(1):e0170246.
56. Sommerer C, Suwelack B, Dragun D, Schenker P, Hauser IA, Witzke O, et al. An open-label, randomized trial indicates that everolimus with tacrolimus or cyclosporine is comparable to standard immunosuppression in de novo kidney transplant patients. *Kidney Int.* juill 2019;96(1):231-44.
57. Pascual J, Chadban S, Tedesco H, Berger S, Qazi Y, Cruzado JM, et al. Efficacy and Safety of Everolimus with Reduced-Dose Calcineurin Inhibitor in De Novo Kidney Transplant Recipients: Results from the TRANSFORM Study. *Transplantation.* juill 2018;102:S367.
58. Dossier complet – Département du Pas-de-Calais (62) | Insee [Internet]. [cité 20 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=DEP-62>
59. Dossier complet – Département du Nord (59) | Insee [Internet]. [cité 20 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=DEP-59>

Annexes

Tableau 1a : Critères diagnostiques révisés de la Sclérose Tubéreuse de Bourneville selon la conférence de consensus de 2012 (1) *d'après Northrup et coll, Pediatr Neurol 2013*

A. Genetic diagnostic criteria

The identification of either a TSC1 or TSC2 pathogenic mutation in DNA from normal tissue is sufficient to make a definite diagnosis of tuberous sclerosis complex (TSC). A pathogenic mutation is defined as a mutation that clearly inactivates the function of the TSC1 or TSC2 proteins (e.g., out-of-frame indel or nonsense mutation), prevents protein synthesis (e.g., large genomic deletion), or is a missense mutation whose effect on protein function has been established by functional assessment (www.lovd.nl/TSC1, www.lovd.nl/TSC2, and Hoogeveen-Westerveld et al., 2012 and 2013). Other TSC1 or TSC2 variants whose effect on function is less certain do not meet these criteria, and are not sufficient to make a definite diagnosis of TSC. Note that 10% to 25% of TSC patients have no mutation identified by conventional genetic testing, and a normal result does not exclude TSC, or have any effect on the use of clinical diagnostic criteria to diagnose TSC.

B. Clinical diagnostic criteria

Major features

1. Hypomelanotic macules (≥ 3 , at least 5-mm diameter)
2. Angiofibromas (≥ 3) or fibrous cephalic plaque
3. Ungual fibromas (≥ 2)
4. Shagreen patch
5. Multiple retinal hamartomas
6. Cortical dysplasias*
7. Subependymal nodules
8. Subependymal giant cell astrocytoma
9. Cardiac rhabdomyoma
10. Lymphangiomyomatosis (LAM)[†]
11. Angiomyolipomas (≥ 2)[†]

Minor features

1. "Confetti" skin lesions
2. Dental enamel pits (> 3)
3. Intraoral fibromas (≥ 2)
4. Retinal achromic patch
5. Multiple renal cysts
6. Nonrenal hamartomas

Definite diagnosis: Two major features or one major feature with ≥ 2 minor features

Possible diagnosis: Either one major feature or ≥ 2 minor features

* Includes tubers and cerebral white matter radial migration lines.

[†] A combination of the two major clinical features (LAM and angiomyolipomas) without other features does not meet criteria for a definite diagnosis.

Tableau 1b : Recommandations de prise en charge pour toute découverte de STB selon la conférence de consensus de 2012 (22) *d'après Krueger et coll, Pediatr Neurol, 2013*

Surveillance and management recommendations for newly diagnosed or suspected tuberous sclerosis complex (TSC)

Organ System or Specialty Area	Recommendation
Genetics	<ul style="list-style-type: none"> Obtain three-generation family history to assess for additional family members at risk of TSC Offer genetic testing for family counseling or when TSC diagnosis is in question but cannot be clinically confirmed
Brain	<ul style="list-style-type: none"> Perform magnetic resonance imaging (MRI) of the brain to assess for the presence of tubers, subependymal nodules (SEN), migrational defects, and subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) Evaluate for TSC-associated neuropsychiatric disorder (TAND) During infancy, educate parents to recognize infantile spasms, even if none have occurred at time of first diagnosis Obtain baseline routine electroencephalogram (EEG). If abnormal, especially if features of TAND are also present, follow-up with a 24-hr video EEG to assess for subclinical seizure activity
Kidney	<ul style="list-style-type: none"> Obtain MRI of the abdomen to assess for the presence of angiomyolipoma and renal cysts Screen for hypertension by obtaining an accurate blood pressure Evaluate renal function by determination of glomerular filtration rate (GFR)
Lung	<ul style="list-style-type: none"> Perform baseline pulmonary function testing (pulmonary function testing and 6-minute walk test) and high-resolution chest computed tomography (HRCT), even if asymptomatic, in patients at risk of developing lymphangioleiomyomatosis (LAM), typically females 18 years or older. Adult males, if symptomatic, should also undergo testing Provide counsel on smoking risks and estrogen use in adolescent and adult females
Skin	<ul style="list-style-type: none"> Perform a detailed clinical dermatologic inspection/exam
Teeth	<ul style="list-style-type: none"> Perform a detailed clinical dental inspection/exam
Heart	<ul style="list-style-type: none"> Consider fetal echocardiography to detect individuals with high risk of heart failure after delivery when rhabdomyomas are identified via prenatal ultrasound Obtain an echocardiogram in pediatric patients, especially if younger than 3 yr of age Obtain an electrocardiogram (ECG) in all ages to assess for underlying conduction defects
Eye	<ul style="list-style-type: none"> Perform a complete ophthalmologic evaluation, including dilated funduscopy, to assess for retinal lesions and visual field deficits

Tableau 1c : Recommandations de prise en charge pour le suivi d'un patient atteint de STB selon la conférence de consensus de 2012 (22), d'après Krueger et coll, *Pediatr Neurol*, 2013

Surveillance and management recommendations for patients already diagnosed with definite or possible tuberous sclerosis complex (TSC)

Organ System or Specialty Area	Recommendation
Genetics	<ul style="list-style-type: none"> Offer genetic testing and family counseling, if not done previously, in individuals of reproductive age or newly considering having children
Brain	<ul style="list-style-type: none"> Obtain magnetic resonance imaging (MRI) of the brain every 1–3 yr in asymptomatic TSC patients younger than age 25 yr to monitor for new occurrence of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA). Patients with large or growing SEGA, or with SEGA causing ventricular enlargement but yet are still asymptomatic, should undergo MRI scans more frequently and the patients and their families should be educated regarding the potential of new symptoms. Patients with asymptomatic SEGA in childhood should continue to be imaged periodically as adults to ensure there is no growth. Surgical resection should be performed for acutely symptomatic SEGA. Cerebral spinal fluid diversion (shunt) may also be necessary. Either surgical resection or medical treatment with mammalian target of rapamycin complex (mTOR) inhibitors may be used for growing but otherwise asymptomatic SEGA. In determining the best treatment option, discussion of the complication risks, adverse effects, cost, length of treatment, and potential impact on TSC-associated comorbidities should be included in the decision-making process. Perform screening for TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND) features at least annually at each clinical visit. Perform comprehensive formal evaluation for TAND at key developmental time points: infancy (0–3 yr), preschool (3–6 yr), pre-middle school (6–9 yr), adolescence (12–16 yr), early adulthood (18–25 yr), and as needed thereafter. Management strategies should be based on the TAND profile of each patient and should be based on evidence-based good practice guidelines/practice parameters for individual disorders (e.g., autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder, anxiety disorder). Always consider the need for an individual educational program (IEP). Sudden change in behavior should prompt medical/clinical evaluation to look at potential medical causes (e.g., SEGA, seizures, renal disease). Obtain routine electroencephalograph (EEG) in individuals with known or suspected seizure activity. The frequency of routine EEG should be determined by clinical need rather than a specific defined interval. Prolonged video EEG, 24 hr or longer, is appropriate when seizure occurrence is unclear or when unexplained sleep, behavioral changes, or other alteration in cognitive or neurological function is present Vigabatrin is the recommended first-line therapy for infantile spasms. Adrenocorticotropic hormone (ACTH) can be used if treatment with vigabatrin is unsuccessful. Anticonvulsant therapy of other seizure types in TSC should generally follow that of other epilepsies. Epilepsy surgery should be considered for medically refractory TSC patients, but special consideration should be given to children at younger ages experiencing neurological regression and is best if performed at epilepsy centers with experience and expertise in TSC.
Kidney	<ul style="list-style-type: none"> Obtain MRI of the abdomen to assess for the progression of angiomyolipoma and renal cystic disease every 1–3 yr throughout the lifetime of the patient. Assess renal function (including determination of glomerular filtration rate [GFR]) and blood pressure at least annually. Embolization followed by corticosteroids is first-line therapy for angiomyolipoma presenting with acute hemorrhage. Nephrectomy is to be avoided. For asymptomatic, growing angiomyolipoma measuring larger than 3 cm in diameter, treatment with an mTOR inhibitor is the recommended first-line therapy. Selective embolization or kidney-sparing resection are acceptable second-line therapy for asymptomatic angiomyolipoma.
Lung	<ul style="list-style-type: none"> Perform clinical screening for lymphangioleiomyomatosis (LAM) symptoms, including exertional dyspnea and shortness of breath, at each clinic visit. Counseling regarding smoking risk and estrogen use should be reviewed at each clinic visit for individuals at risk of LAM. Obtain high-resolution computed tomography (HRCT) every 5–10 yr in asymptomatic individuals at risk of LAM if there is no evidence of lung cysts on their baseline HRCT. Individuals with lung cysts detected on HRCT should have annual pulmonary function testing (pulmonary function testing and 6-min walk) and HRCT interval reduced to every 2–3 yr. mTOR inhibitors may be used to treat LAM patients with moderate to severe lung disease or rapid progression. TSC patients with LAM are candidates for lung transplantation but TSC comorbidities may impact transplant suitability.
Skin	<ul style="list-style-type: none"> Perform a detailed clinical dermatologic inspection/exam annually.

Organ System or Specialty Area	Recommendation
	<ul style="list-style-type: none"> Rapidly changing, disfiguring, or symptomatic TSC-associated skin lesions should be treated as appropriate for the lesion and clinical context, using approaches such as surgical excision, laser(s), or possibly topical mTOR inhibitor.
Teeth	<ul style="list-style-type: none"> Perform a detailed clinical dental inspection/exam at minimum every 6 months and panoramic radiographs by age 7 yr, if not performed previously. Symptomatic or deforming dental lesions, oral fibromas, and bony jaw lesions should be treated with surgical excision or curettage when present.
Heart	<ul style="list-style-type: none"> Obtain an echocardiogram every 1–3 yr in asymptomatic pediatric patients until regression of cardiac rhabdomyomas is documented. More frequent or advanced diagnostic assessment may be required for symptomatic patients. Obtain electrocardiogram (ECG) every 3–5 yr in asymptomatic patients of all ages to monitor for conduction defects. More frequent or advanced diagnostic assessment such as ambulatory and event monitoring may be required for symptomatic patients.
Eye	<ul style="list-style-type: none"> Perform annual ophthalmologic evaluation in patients with previously identified ophthalmologic lesions or vision symptoms at the baseline evaluation. More frequent assessment, including those treated with vigabatrin, is of limited benefit and not recommended unless new clinical concerns arise.

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques

Caractéristiques	N=52
Sexe n (%)	
<ul style="list-style-type: none"> Féminin Masculin 	<p>39 (75%)</p> <p>13 (25%)</p>
Age (années)	31.9 [18-69.4]

Tableau 3 : Répartition de l'origine géographique des patients

Origine géographique n (%)	N=52
<ul style="list-style-type: none"> Lille Dunkerque Douai Valenciennes Cambrai Fourmies Arras Lens Béthune Saint-Omer Calais Boulogne sur Mer Montreuil Roubaix Belgique 	<p>16 (31%)</p> <p>1 (2%)</p> <p>2 (4%)</p> <p>7 (13%)</p> <p>3 (6%)</p> <p>0 (0%)</p> <p>3 (6%)</p> <p>3 (6%)</p> <p>3 (6%)</p> <p>1 (2%)</p> <p>1 (2%)</p> <p>2 (4%)</p> <p>0 (0%)</p> <p>9 (17%)</p> <p>1 (2%)</p>

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques initiales

Caractéristiques	N=52
Age de début du 1 ^{er} symptôme (années) médiane [étendue]	1 [0-56.6] (3 anténatal)
Première atteinte d'organe n (%)	N=51
• Neurologique	36 (71%)
• Dermatologique	3 (6%)
• Cardiologique	5 (10%)
• Néphrologique	6 (12%)
• Pneumologique	1 (2%)
Age de diagnostic (années)	4.9 [0-57.1]
Age du 1 ^{er} suivi au CHU (années)	15.4 [0-67.9]

Tableau 5 : Caractéristiques de l'atteinte génétique

Caractéristiques	N=52
Recherche de mutation n (%)	35 (67%)
Mutation mise en évidence n (%)	
• TSC1	6 (17%)
• TSC2	25 (71%)
• Non identifiée	4 (11%)
Consultation génétique n (%)	31 (61%)
Age 1 ^{ère} consultation génétique (années)	26.1 [0.2-62.8]
Présence d'antécédents familiaux n (%)	11 (22%)
Nombre de personnes atteintes dans la famille n (%)	
• 1	7 (64%)
• 2	1 (9%)
• 3	2 (18%)
• >3	1 (9%)
Hérédité parentale n (%)	
• Père	4 (50%)
• Mère	4 (50%)

Tableau 6 : Caractéristiques de l'atteinte et de la prise en charge neurologique

Caractéristiques	N=52
Recherche d'une atteinte neurologique n (%)	52 (100%)
Présence d'une atteinte neurologique n (%)	47 (90%)
Age de 1 ^{ère} constatation d'une atteinte neurologique (années)	0.7 [0-51]
Sexe n (%)	
• Féminin	35 (74%)
• Masculin	12 (26%)
Consultation neurologique au CHU n (%)	41 (79%)
Age de 1 ^{ère} consultation neurologique au CHU (années)	12.9 [0.1-49.8]
Evaluation par le CNR pour la STB au CHU n (%)	39 (75%)
Age de 1 ^{ère} évaluation par le CNR (années)	26.2 [9.6-57.3]
Nombre de consultations au CNR n (%)	2 [1-22]
Manifestations neurologiques :	
• Epilepsie n (%)	41/51 (80%)
• Age de 1 ^{ère} constatation d'une épilepsie (années)	0.5 [0-27.1]
• Tubers corticaux n (%)	39/45 (87%)
• Age de 1 ^{ère} constatation de tubers corticaux (années)	16.1 [0.1-51.1]
• Nodules sous épendymaires n (%)	38/45 (84%)
• Age de 1 ^{ère} constatation de nodules sous-épendymaires (années)	14.9 [0.3-57.4]
• SEGA n (%)	14/45 (31%)
• Age de 1 ^{ère} constatation de SEGA (années)	13.6 [4.4-19.3]
Prise en charge neurochirurgicale pour SEGA n (%)	13/14 (92%)
Nombre total d'intervention chirurgicale pour SEGA	14
Traitement antiépileptique n (%)	34/41 (82%)
Nombre de traitement antiépileptique	2 [1-4]
Stimulateur vagal n (%)	3/41 (7%)
Déficience intellectuelle n (%)	26/52 (50%)
Recours à une institution n (%)	19/26 (73%)
Nécessité d'un aidant n (%)	9/26 (34%)
Aidant Principal n (%)	
• Parents	8/9 (89%)
• Frère/soeur	1/9 (11%)

Tableau 7 : Caractéristiques de l'atteinte et de la prise en charge dermatologique

Caractéristiques	N=52
Recherche d'une atteinte dermatologique n (%)	51 (98%)
Présence d'une atteinte dermatologique n (%)	49 (96%)
Age de 1 ^{ère} constatation d'une atteinte dermatologique au CHU	16.6 [0.3-62.8]
Sexe n (%)	
• Féminin	36 (73%)
• Masculin	13 (27%)
Consultation dermatologique au CHU n (%)	37 (71%)
Age de la première consultation dermatologique au CHU	26.1 [4.1-67.9]
Atteinte dermatologique n (%)	
• Macules hypomélaniques	25 (49%)
• Angiofibromes faciaux	43 (84%)
• Fibro-kératome unguéal	30 (59%)
• Plaque en peau de chagrin	16 (31%)
• Plaque fibreuse	14 (27%)
• Autres atteintes	11 (22%)
Traitement par SIROLIMUS topique n (%)	12 (24%)

Tableau 8 : Caractéristiques de l'atteinte et de la prise en charge pneumologique

Caractéristiques	N=52
Recherche d'une atteinte pulmonaire n (%)	34 (65%)
Sexe n (%)	
• Féminin	33 (97%)
• Masculin	1 (3%)
Présence d'une atteinte pulmonaire	28/34 (85%)
Sexe n (%)	
• Féminin	28 (100%)
• Masculin	0 (0%)
Age de 1 ^{ère} constatation d'une atteinte pulmonaire (années)	31 [15.8-50.8]
Evaluation par un Pneumologue au CHU n (%)	31/34 (91%)
Age de la 1 ^{ère} consultation en Pneumologie au CHU (années)	31.7 [17-62]
Atteintes pulmonaires liées à la STB :	
• LAM n (%)	20/34 (59%)
• Age de 1 ^{ère} constatation d'une LAM (années)	33 [18.4-50.8]
• HPMN n (%)	12/34 (35%)
• Age de 1 ^{ère} constatation d'une HPMN (années)	27 [15.8-48.8]
Patients symptomatiques n (%)	3 (9%)

Tableau 9 : Caractéristiques des autres atteintes non néphrologiques liées à la Sclérose Tubéreuse de Bourneville

Caractéristiques	N=52
<p>Atteinte cardiaque</p> <p>Recherche de rhabdomyome cardiaque à l'échographie n (%)</p> <p>Présence de rhabdomyome cardiaque n (%)</p> <p>Sexe n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Féminin • Masculin <p>Age de 1^{ère} constatation de rhabdomyome (années)</p> <p>Evaluation par un Cardiologue au CHU n (%)</p> <p>Age de 1^{ère} consultation cardiologique au CHU (années)</p>	<p>39/52 (75%)</p> <p>15/39 (38%)</p> <p>15 (71%)</p> <p>6 (29%)</p> <p>7.8 [0-32.7] 3 anténatal</p> <p>22/39 (56%)</p> <p>11.8 [0-51.2]</p>
<p>Atteinte ophtalmologique</p> <p>Recherche de phacome rétinien n (%)</p> <p>Présence de phacome rétinien n (%)</p> <p>Sexe n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Féminin • Masculin <p>Age de 1^{ère} constatation de phacome rétinien (années)</p> <p>Evaluation ophtalmologique au CHU n (%)</p> <p>Age de la 1^{ère} consultation ophtalmologique au CHU (années)</p>	<p>33/52 (63%)</p> <p>19/33 (58%)</p> <p>15 (79%)</p> <p>4 (21%)</p> <p>17.3 [0.2-50.7]</p> <p>29/33 (88%)</p> <p>15.7 [0-50.7]</p>
<p>Atteinte osseuse</p> <p>Recherche d'atteinte osseuse n (%)</p> <p>Présence d'atteinte osseuse n (%)</p> <p>Sexe n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Féminin • Masculin <p>Age de 1^{ère} constatation d'une atteinte osseuse (années)</p>	<p>31/52 (60%)</p> <p>14/31 (45%)</p> <p>14 (100%)</p> <p>0 (0%)</p> <p>28.3 [15.8-48.8]</p>
<p>Atteinte hépatique</p> <p>Recherche d'AML hépatique n (%)</p> <p>Présence d'AML hépatique n (%)</p> <p>Sexe n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Féminin • Masculin <p>Age de 1^{ère} constatation d'AML hépatique (années)</p>	<p>45/52 (87%)</p> <p>23/45 (51%)</p> <p>20 (87%)</p> <p>3 (13%)</p> <p>26.3 [10-58.2]</p>
<p>Atteinte stomatologique</p> <p>Recherche d'atteinte stomatologique n (%)</p> <p>Présence d'atteinte stomatologique n (%)</p> <p>Sexe n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Féminin • Masculin <p>Age de 1^{ère} constatation d'une atteinte stomatologique (années)</p>	<p>28/52 (54%)</p> <p>12/28 (43%)</p> <p>8 (67%)</p> <p>4 (33%)</p> <p>16.2 [6.3-34.7]</p>

Tableau 10 : Caractéristiques du suivi néphrologique au CHU de Lille

Caractéristiques	N=52
Présence d'une atteinte rénale n (%)	50 (96%)
Age de 1 ^{ère} constatation de l'atteinte néphrologique (années)	23.1 [1.6-68.4]
Sexe n (%)	
• Féminin	37 (74%)
• Masculin	13 (26%)
Suivi néphropédiatrique antérieur n (%)	11 (21%)
Age de la 1 ^{ère} consultation en Néphrologie adulte (années)	28.2 [16.5-68.5]
Nombre de consultations en Néphrologie adulte	4 [1-18]
Durée de suivi en Néphrologie adulte (années)	2.6 [0-17.3]
Nombre de consultations néphrologique /an médiane	1.1 [0.1-3.5]
Nombre de patients suivis en Néphrologie par an (n)	
• <2010	4
• 2010	5
• 2011	5
• 2012	6
• 2013	7
• 2014	9
• 2015	17
• 2016	25
• 2017	39
• 2018	45
• 2019	52
Spécialiste ayant adressé en consultation : n (%)	
• CNR	28 (54%)
• Neurologue	3 (6%)
• Urologue	9 (17%)
• Pneumologue	2 (4%)
• Dermatologue	1 (2%)
• Autre Néphrologue	5 (10%)
• Généticien	2 (4%)
• Médecin interniste	1 (2%)
• Médecin traitant	1 (2%)
Motif de consultation néphrologique : n (%)	
• Découverte AML rénal	38 (73%)
• IRC	3 (6%)
• Systématique	6 (12%)
• HTA	1 (2%)
• Poursuite suivi	4 (8%)
Suivi urologique au CHU n (%)	20 (38%)

Tableau 11 : Caractéristiques cliniques néphrologiques générales

Caractéristiques	N=52
HTA	15 (29%)
Diabète	1 (2%)
Protéinurie	5 (10%)
Hématurie	6 (12%)
DFGe selon CKD-EPI (en mL/min/1.73m ²)	103 [0-167] N=45
DFGe selon MDRD (en mL/min/1.73m ²)	94 [0-214] N=45
Stade MRC selon CKD-EPI:	
MRC 1	30 (67%)
MRC 2	8 (18%)
MRC 3	4 (9%)
MRC 4	1 (2%)
MRC 5	2 (4%)
Stade MRC selon MDRD :	
MRC 1	25 (56%)
MRC 2	12 (27%)
MRC 3	4 (9%)
MRC 4	2 (4%)
MRC 5	2 (4%)
Epuration extra-rénale	1 (2%)
Greffe rénale	1 (2%)

Tableau 12 : Caractéristiques des atteintes rénales liées à la STB

Caractéristiques	N=52
AML rénal	
Présence d'AML rénal n (%)	44 (85%)
Sexe :	
• Féminin	33 (75%)
• Masculin	11 (25%)
Age de 1 ^{ère} constatation d'AML (années)	23.1 [1.6-62.6]
AML bilatéral n (%)	41/44 (93%)
AML multiples n (%)	42/44 (95%)
Taille maximale (en mm)	42.5 [4-300]
≤30mm n (%)	14/42 (33%)
>30mm n (%)	28/42 (67%)
Hémorragie sur AML n (%)	10/44 (23%)
Nombre d'hémorragies	22
1	5 (50%)
2	1 (10%)
3	3 (30%)
>3	1 (10%)
Nombre d'interventions pour AML	13/44 (30%)
Embolisation d'AML n (%)	9/44 (20%)
Age de la 1 ^{ère} embolisation (années)	33.1 [14.8-51]
Nombre d'embolisations	29
1	3 (33%)
2	1 (11%)
3	2 (22%)
>3	3 (33%)
Embolisation préventive n (%)	13/29 (45%)
Embolisation secondaire n (%)	16/29 (55%)
Nécessité d'une néphrectomie n (%)	6/44 (14%)
Age de la première néphrectomie (années)	27.8 [18.6-48.7]
Nombre de néphrectomie	8
Motif de la néphrectomie n (%)	
Lésion suspecte	3 (37.5%)
Hémorragie	3 (37.5%)
Douleur	2 (25%)
Kystes rénaux	
Présence de kystes rénaux n (%)	17/52 (33%)
Sexe n (%)	
• Féminin	10 (59%)
• Masculin	7 (41%)
Age de 1 ^{ère} constatation des kystes (années)	26.4 [2.3-68.4]
Kystes bilatéraux n (%)	16/17 (94%)
Lithiase n (%)	1/52 (2%)
Carcinome rénal n (%)	0 (0%)

Tableau 13 : Caractéristiques des patients traités par inhibiteur de mTOR systémique

Caractéristiques	N=52
Nombre de patients ayant bénéficié d'un traitement par inhibiteur de mTOR	29 (56%)
Age d'introduction (années)	28 [15.1-58.1]
Motif d'introduction :	
Neurologique	5 (17%)
Néphrologique	24 (83%)
Dose maximale tolérée (en mg/j)	7.5 [4-10]
Patients ayant interrompu le traitement	5 (17%)
Durée de prise du traitement (années)	0.5 [0.2-1.8]
Motif d'arrêt du traitement n (%)	
Altération de l'état général	1 (20%)
Infection sévère	1 (20%)
Protéinurie majeure	1 (20%)
Coût du traitement	1 (20%)
Dyslipidémie	1 (20%)
Patients ayant poursuivi le traitement n (%)	24/29 (83%)
Durée de prise du traitement (années)	2.2 [0.2-5.1]
Effet indésirables n (%)	20/29 (71%)
Asthénie	4 (14%)
Acné	6 (21%)
Aphtes	8 (29%)
Infection	5 (18%)
Protéinurie	3 (11%)
Dyslipidémie	6 (21%)
Œdème	1 (4%)
Anémie	1 (4%)
Evaluation de l'évolution de taille des AML rénaux sous inhibiteur de mTOR	18/28 (63%)
Stabilisation	6 (33%)
Diminution	11 (61%)
Augmentation	1 (6%)
Non évaluée	10 (36%)
Motif de non évaluation n (%)	
Indication neurologique	2 (20%)
Délai trop court	6 (60%)
Arrêt du traitement	1 (10%)
Non effectué par le patient	1 (10%)

Tableau 14 : Caractéristiques des différents examens d'imagerie effectués

Caractéristiques	N=52
Patients ayant bénéficié d'un scanner cérébral n (%)	20 (38%)
Nombre de scanner cérébral	1 [1-6]
Age médian du premier scanner cérébral	9.3 [0.1-57.4]
Patients ayant bénéficié d'une IRM cérébrale n (%)	42 (81%)
Nombre d'IRM cérébrale	3 [1-19]
Age médian de la première IRM cérébrale	17.4 [0.2-54.8]
Patients ayant bénéficié d'une échographie rénale n (%)	34 (65%)
Nombre d'échographie rénale	2 [1-6]
Age médian de la première échographie rénale	12.8 [0.4-57.3]
Patients ayant bénéficié d'un scanner abdominal n (%)	35 (67%)
Nombre de scanner abdominal	1 [1-14]
Age médian du premier scanner abdominal	29.1 [14-68.4]
Patients ayant bénéficié d'une IRM rénale n (%)	41 (79%)
Nombre d'IRM rénale	2 [1-12]
Age médian de la première IRM rénale	27.5 [10.6-68.5]
Examen de dépistage des lésions rénales n (%)	
Echographie rénale	30 (58%)
Scanner abdominal	19 (37%)
IRM rénale	3 (6%)

AUTEUR : Nom : WAYOLLE

Prénom : Nicolas

Date de soutenance : 10 Décembre 2019

Titre de la thèse : ETUDE DESCRIPTIVE DES PATIENTS ADULTES ATTEINTS DE SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE SUIVIS EN NEPHROLOGIE AU CHU DE LILLE

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Néphrologie

DES + spécialité : Néphrologie

Mots-clés : *Epidémiologie, Sclérose Tubéreuse de Bourneville, Angiomyolipome, Maladie héréditaire, Insuffisance rénale chronique*

Résumé :

Introduction : La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie génétique rare, multisystémique, avec des atteintes rénales. L'objectif de cette étude était de décrire la présentation clinique des patients atteints de cette pathologie suivis en Néphrologie au CHU de Lille.

Méthodes : Les patients présentant une sclérose tubéreuse de Bourneville suivis en Néphrologie au CHU ont été inclus de manière rétrospective de 2010 à 2019. Les paramètres des différentes atteintes d'organes, les principes de traitement et de suivi ont recueillis.

Résultats : 52 patients ont été inclus dont 75% de femmes. L'âge médian au moment du recueil était de 31.9 ans [18-69.4], avec un âge médian de premier symptôme de 1 an [0-56.6], de nature neurologique dans 76% des cas. Une atteinte neurologique était retrouvée chez 90% des patients, dermatologique pour 96% des cas et néphrologique dans 96% des cas. La présence d'angiomyolipome rénal était l'atteinte rénale la plus fréquente avec 85% des patients atteints, 67% avaient des angiomyolipomes de taille >3cm, avec un âge médian de découverte de 23.1 ans [1.6-62.6]. Une complication hémorragique était rapportée pour 23% des patients, avec embolisation pour 20% des patients et néphrectomie pour 14%. Une insuffisance rénale chronique était rapportée dans 17% des cas. Un traitement par inhibiteur de mTOR était prescrit chez 56% des patients, avec une réponse des angiomyolipomes dans 94% des cas, et un arrêt du traitement chez 17% des patients. L'échographie était utilisée en dépistage des lésions rénales dans 58% des cas, et 79% des patients ont bénéficié d'une IRM rénale. La découverte d'angiomyolipome rénal constituait le principal motif de consultation néphrologique (73% des patients), 54% des patients étaient adressés par le CNR.

Conclusion : Cette étude locale permet de mieux appréhender les atteintes de la sclérose tubéreuse de Bourneville. La mise en place du CNR a permis d'améliorer le suivi néphrologique des patients atteints par la maladie. Le risque de complications rénales et la mise à disposition du traitement par inhibiteur de mTOR nécessite un suivi néphrologique pour tout patient présentant une atteinte rénale de la maladie. Une poursuite de l'étude sur l'ensemble de la région serait souhaitable pour recenser les patients suivis en Néphrologie hors CNR.

Composition du Jury :

Président : Pr Marc HAZZAN

Assesseurs :

Pr Philippe DERAMBURE

Pr Philippe PUECH

Dr Audrey RIQUET

Directeur de thèse : Dr François PROVOT