



HAL
open science

La sclérose tubéreuse de Bourneville : manifestations oro-faciales liées à la pathologie et à son traitement

Olivia Dupin de Beyssat

► **To cite this version:**

Olivia Dupin de Beyssat. La sclérose tubéreuse de Bourneville : manifestations oro-faciales liées à la pathologie et à son traitement. Chirurgie. 2015. dumas-01369308

HAL Id: dumas-01369308

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01369308>

Submitted on 20 Sep 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

**UNIVERSITE D'AUVERGNE CLERMONT-FERRAND I
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE**

Année 2015

Thèse n°

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE-DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 09 Novembre 2015

PAR

Olivia Dupin de Beyssat

(Née le 30/05/1990)

**LA SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE :
MANIFESTATIONS ORO-FACIALES LIEES A LA
PATHOLOGIE ET A SON TRAITEMENT**

JURY :

Président : Monsieur DALLEL Radhouane, Professeur des Universités

Assesseurs : Monsieur DEVOIZE Laurent, Maître de Conférences des Universités

Monsieur DESCHAUMES Christophe, Maître de Conférences des Universités

Madame EVEN Jennifer, Assistante Hospitalo-Universitaire

**UNIVERSITE D'AUVERGNE CLERMONT-FERRAND I
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE**

Année 2015

Thèse n°

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE-DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 09 Novembre 2015

PAR

Olivia Dupin de Beyssat

(Née le 30/05/1990)

**LA SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE :
MANIFESTATIONS ORO-FACIALES LIEES A LA
PATHOLOGIE ET A SON TRAITEMENT**

JURY :

Président : Monsieur DALLEL Radhouane, Professeur des Universités

Assesseurs : Monsieur DEVOIZE Laurent, Maître de Conférences des Universités

Monsieur DESCHAUMES Christophe, Maître de Conférences des Universités

Madame EVEN Jennifer, Assistante Hospitalo-Universitaire

UNIVERSITE D'AUVERGNE-CLERMONT I
 FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE
 63000 CLERMONT-FERRAND

<i>Président de l'Université</i>	:	Monsieur le Professeur Philippe DULBECCO
<i>Directeur Général Des Services</i>	:	Mme Myriam ESQUIROL
DOYEN DE LA FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE	:	Madame Stéphanie TUBERT- JEANNIN Professeur des Universités
<i>Asseseurs</i>	:	Monsieur Pierre-Yves COUSSON Maître de Conférences des Universités
		Madame Martine HENNEQUIN Professeur des Universités
		Monsieur Emmanuel NICOLAS Professeur des Universités
		Madame Valérie ROGER-LEROI Professeur des Universités

LISTE DES PROFESSEURS

Professeurs des Universités Emérites :

Madame Martine BAUDET-POMMEL
 Monsieur Jean-Claude BOREL
 Monsieur Maurice MORENAS
 Monsieur Alain WODA

Professeurs des Universités – Praticiens hospitaliers :

Monsieur Pascal AUROY - Prothèses
 Monsieur Radhouane DALLEL - Sciences Anatomiques
 Madame Sophie DOMEJEAN - Odontologie Conservatrice, Endodontie
 Madame Martine HENNEQUIN - Odontologie Conservatrice, Endodontie
 Monsieur Emmanuel NICOLAS - Prothèses
 Monsieur Thierry ORLAGUET - Sciences Biologiques
 Madame Valérie ROGER-LEROI - Sciences Biologiques
 Madame Stéphanie TUBERT-JEANNIN - Prévention, Epidémiologie
 Monsieur Jean-Luc VEYRONE - Prothèses

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens hospitaliers :

Madame Marion BESSADET - Prothèses
 Monsieur Hervé BESSE - Pédiodontie
 Monsieur Christian CHAMBAS - Orthopédie Dento-Faciale
 Monsieur Didier COMPAGNON - Prothèses
 Monsieur Pierre-Yves COUSSON - Odontologie Conservatrice, Endodontie
 Monsieur Nicolas DECERLE - Odontologie Conservatrice, Endodontie
 Monsieur Christophe DESCHAUMES - Pathologie et Thérapeutique Dentaires
 Monsieur Laurent DEVOIZE - Pathologie et Thérapeutique Dentaires
 Monsieur Jean-Christophe DUBOIS - Prothèses
 Madame Christelle GREMEAUX-RICHARD - Pédiodontie
 Mademoiselle Céline MELIN - Sciences Anatomiques
 Madame Estelle PEGON-MACHAT - Prévention, Epidémiologie
 Monsieur Paul PIONCHON - Sciences Anatomiques
 Monsieur Dominique ROUX - Odontologie Conservatrice, Endodontie

Professeur des Universités :

Monsieur Alain ARTOLA - Neurosciences

Maître de Conférences des Universités :

Mademoiselle Lénaïc MONCONDUIT - Neurosciences

Professeur Certifié

Mademoiselle Gaëlle DUCOS - Anglais

Maîtres de Conférences des Universités Associés :

Monsieur Philippe CHASSANG - Sciences de Gestion
 Madame Anne DEPREUX - Informatique et Pédagogie
 Monsieur Jean-Yves DUBOIS - Sciences Biologiques

Remerciements :

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Radouhane DALLEL,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Je vous remercie pour vos conseils. J'ai eu le plaisir de travailler avec vous et vous remercie pour vos qualités humaines lors de mes études et en particulier lors de mes vacations d'urgences. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde estime.

Aux assesseurs du jury,

Monsieur le Docteur Laurent DEVOIZE,

Je vous remercie d'avoir accepté de m'encadrer lors de ce travail. Merci pour votre enseignement et vos précieux conseils. Je voudrais également vous exprimer toute ma gratitude pour votre patience, votre soutien et votre sollicitude qui m'ont aidée lors de la réalisation de ma thèse. Veuillez recevoir mes remerciements les plus sincères.

Monsieur le Docteur Christophe DESCHAUMES,

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans mon jury. Je vous suis reconnaissante pour vos remarques pertinentes concernant mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère considération.

Madame le Docteur Jennifer EVEN,

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans mon jury. J'ai eu le plaisir d'apprécier vos compétences et qualités humaines lors de mon module de chirurgie buccale. Soyez assurée de mon profond respect.

Je tiens également à remercier

Madame le professeur BAUDET-POMMEL, Madame le docteur BESSADET, Monsieur le Docteur BESSE, Monsieur le Docteur COUSSON, Monsieur le Docteur DECERLE, Madame le Professeur ROGER-LEROY, pour vos précieux conseils et vos enseignements qui m'ont fait aimer la chirurgie dentaire et qui m'ont été particulièrement utiles lors de mes études.

Monsieur le Docteur BORDAS, Madame le Docteur DAUMARD-RENON, Madame le Docteur RITOU-COLY, je vous remercie de m'avoir ouvert les portes de vos cabinets et merci de m'avoir transmis vos compétences et savoir-faire qui m'ont permis de me lancer si rapidement dans la vie active.

Madame Véronique CHARREL, du laboratoire NOVARTIS, pour votre aide très précieuse lors de la rédaction de mon travail.

Je tiens ensuite à remercier ma famille,

A mes parents, Dominique et Martine, votre soutien et votre amour ont été essentiels. Merci d'être toujours là quand j'en ai besoin. Merci pour l'éducation que vous m'avez transmise ainsi que pour votre bienveillance. C'est grâce à vous que je réalise aujourd'hui un de mes rêves et pour ça je ne vous remercierai jamais assez. Je vous aime.

A mon frère Nicolas et ma belle-sœur Constance, merci pour ce que vous m'avez apporté. Nicolas, merci pour tes cours d'anatomie en première année de médecine et surtout merci d'être le meilleur sosie qui existe. Merci de croire en moi et de toujours réussir à me faire rire. Constance, merci d'avoir été une super sœur dès le premier jour et merci pour tes précieux conseils en matière de déguisement.

A mon frère Edouard, merci de la force et du soutien que tu me donnes depuis toujours. Merci pour tes conseils et merci d'être toujours là, de répondre toujours présent que ce soit dans les bons comme les mauvais moments.

A ma grand-mère Muttu. Je te remercie pour les milliards de cierges que tu as fait brûler pour mes études. C'est grâce à tout ce soutien que je suis là aujourd'hui. Merci d'être une super grand-mère aussi forte, aussi attentive à nous. Je t'aime.

A ma famille, merci pour votre présence et vos encouragements.

A Etienne, je tiens à te remercier pour tout ce que tu m'as apporté et pour tout ce que tu m'apportes encore. Merci de m'épauler tous les jours, d'être là dans les moments difficiles, de me supporter. Je garde en tête nos fous rires, nos séances de films d'horreur, nos vacances, nos cours de tennis. Merci de me rendre heureuse. Je pourrai dire encore beaucoup de choses mais tu sais déjà tout. Merci.

A mes amis,

A Maxime, mon meilleur ami, que dire si ce n'est que j'ai de la chance de t'avoir rencontré. Merci pour ton amitié si précieuse à mes yeux.

A mes amies de médecine, Anne, Céline, Charlotte, Marine et Sophie, merci de répondre toujours présentes dans les bons comme les mauvais moments.

A Eléonore, merci pour ces supers soirées passées ensemble, ces diners, ces séances de coiffure avant le gala et ces réveillons enflammés.

A Emeline et Noémie, merci pour les milliers de sushis engloutis devant « l'amour est dans le pré », ces soirées improvisées à Los Dos Hermanos et ces séances de SMS multiples.

A Marine et Macha, merci pour ces soirées de folies au CRIT, merci d'aimer les mojitos et de danser sur les podiums.

A Alexis K, Axel, Benou, Cécile, Fiona, Lauren et Romy, merci pour ces jolies rencontres et ces supers soirées passées ensemble.

A Antoine, Clémence, Guillaume, Nicolas et Valérie, merci pour ces moments partagés.

A Thierry, Isabelle et Alban, merci de m'avoir aussi bien accepté dans votre famille.

A ma promotion.

Aux autres promotions et en particulier à Martin, Maxime, Charlotte, Juliette, Nadège, Bastien, Hélène et Sophie.

Table des matières

I.	Introduction	4
II.	Présentation de la maladie	5
A.	L'aspect génétique	5
B.	Le diagnostic	7
C.	Quelques manifestations les plus importantes	9
1)	Manifestations neurologiques	9
2)	Manifestations cardiaques	10
3)	Manifestations pulmonaires	10
III.	Conséquences au niveau de la sphère oro-faciale	11
A.	Au niveau de la peau	11
1)	Les macules hypomélaniques	11
	<i>Descriptions des lésions</i>	12
	<i>D'un point de vue histologique</i>	12
2)	Les angiofibromes faciaux ou fibromes en plaques du visage	13
	<i>Description des lésions</i>	13
	<i>D'un point de vue histologique</i>	14
3)	Les plaques fibreuses dites en « peau de chagrin »	14
	<i>Description des lésions</i>	15
	<i>D'un point de vue histologique</i>	15
B.	Au niveau de la cavité buccale	15
1)	Les lésions à HPV	16
	<i>Description des lésions</i>	17
	<i>Etiologie des lésions</i>	17
2)	Les tumeurs fibreuses ou fibromes	18
	<i>Description des lésions</i>	19
	<i>D'un point de vue histologique</i>	19
C.	Au niveau dentaire: les cratères d'émail	19
1)	Description des lésions	20

2) D'un point de vue histologique	21
IV. Le traitement de la maladie	22
A. Le traitement en lui-même	22
B. Effets secondaires du traitement par Evérolimus au niveau de la cavité buccale.....	24
1) Le développement de mucites	24
<i>Apparition des lésions</i>	24
<i>Description des lésions</i>	25
2) L'apparition d'herpès	27
<i>Apparition des lésions</i>	28
<i>Description des lésions</i>	28
V. Suivi et prise en charge des lésions oro-faciales	29
A. Les lésions cutanées	29
B. Les lésions de la cavité buccale	29
1) Les lésions à HPV et fibromes	29
2) Les cratères d'émail	30
C. Les mucites	30
D. Les lésions herpétiques	31
VI. Conclusion	34
VII. Bibliographie	35

Table des illustrations

Figure 1 : Mécanisme d'action du complexe TSC1/TSC2 dans l'inhibition de la protéine mTOR.....	6
Figure 2 : Macules hypomélaniques frontales associées à un angiofibrome.....	11
Figure 3 : Macules hypomélaniques visible à la lumière ultra-violette.....	11
Figure 4 : Angiofibromes cutanés	13
Figure 5 : Plaques en « peau de chagrin »	14
Figure 6 : Hyperplasie épithéliale focale	16
Figure 7 : Fibrome gingival	18
Figure 8 : Fibrome lingual	18
Figure 9 : Cratères d'émail	19
Figure 10 : Cratères d'émail	20
Figure 11 : Angiofibromes avant et après traitement par Everolimus	22
Figure 12 : Schéma descriptif du mécanisme d'action d'Everolimus	23
Figure 13 : Mucite grade 1	26
Figure 14 : Mucite grade 2	26
Figure 15 : Mucite grade 3	26
Figure 16 : Mucite grade 4	26
Figure 17 : Lésions herpétiques.....	27
Figure 18 : Echantillon post-exérèse	30
Figure 19 : Traitement par laser	31
Tableau 1 : criteres majeurs et mineurs d'interet pour le diagnostic de la sclerose tubereuse de Bourneville	8
Tableau 2 : récapitulatif de la prise en charge des lésions associées à la sclerose tubereuse de Bourneville ou à son traitement.....	33

I. Introduction

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une affection neuro-cutanée caractérisée par l'association d'une épilepsie, d'un retard mental et du développement de tumeurs bénignes sur l'ensemble du corps et des organes. Sa fréquence d'apparition dans la population générale est d'un patient sur 6000. On estime qu'environ un million d'individus en seraient affectés dans le monde quelle que soit l'origine. En France cela représente environ 100 naissances par an et une population d'environ 8000 personnes atteintes. Si certains patients présentent des signes dès la naissance, la plupart des symptômes apparaissent entre 2 et 6 ans. Parmi toutes ces lésions, certaines sont localisées sur le visage, la cavité buccale et les dents.

Le développement de ces lésions est lié à des mutations localisées sur deux gènes TSC1 et TSC2 provoquant des modifications cellulaires avec notamment l'activation permanente d'un complexe appelé mammalian Target of Rapamycin ou mTOR.

Le traitement de cette maladie repose exclusivement sur une molécule appelée Evérolimus qui est un inhibiteur du complexe mTOR. On parle ainsi de thérapie ciblée. Cette molécule est également indiquée dans le traitement de certains cancers (rein à l'heure actuelle, en évaluation pour les cancers du sein, poumons, prostate..). Cependant cette molécule possède de nombreux effets secondaires, notamment au niveau de la cavité buccale, dont les conséquences peuvent être invalidantes. L'apparition de mucites est très fréquente ainsi que le développement de lésions herpétiques. Ce travail a pour but de faire un état des lieux des conséquences oro-faciales de la maladie ainsi que son traitement afin de permettre aux praticiens de pouvoir déceler certains signes de la maladie et d'en alerter le patient.

II. Présentation de la maladie

A. L'aspect génétique

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie génétique rare entrant dans la catégorie des syndromes neuro-cutanés (Baskin 2008).

Un syndrome neuro-cutané est employé ici comme terme général rassemblant un groupe de maladies neurologiques rares atteignant le cerveau, la moelle épinière et les nerfs périphériques.

Ces pathologies peuvent se développer tout au long de la vie et provoquer des tumeurs au cerveau, à la moelle épinière, sur différents organes et au niveau de la peau ou sur les os.

La sclérose tubéreuse est une des trois formes les plus courantes des syndromes neuro-cutanés. C'est une maladie autosomique dominante caractérisée par des mutations.

On parle ici de mutation pathogène. Elle se définit comme une mutation qui :

- soit inactive nettement la fonction des protéines comme par exemple un décalage dans le cadre de lecture ou une mutation non-sens
- soit inactive partiellement la fonction des protéines pouvant être établie par une évaluation fonctionnelle
- soit empêche la synthèse de protéines

(Gomez 1979; Pindborg 1980; Narayanan 2003)

Dans le cadre de la Sclérose tubéreuse de Bourneville les mutations se portent soit :

- sur le gène TSC1 localisé sur le chromosome 9 locus 34
- sur le gène TSC2 localisé sur le chromosome 16 locus 13.3

Ces deux gènes sont des gènes appelés suppresseurs de tumeurs dont le rôle est d'empêcher la formation de celles-ci.

Le premier gène (TSC1) commande la production d'une protéine, l'hamartine, et le second (TSC2) contrôle la synthèse de tubérine. Ces protéines sont présentes dans toutes les cellules. Liées l'une à l'autre, ces deux protéines forment un hétérodimère qui régule notamment la croissance et la prolifération cellulaire en inhibant le complexe mammalian Target of

Rapamycin ou complexe mTOR (Russell et al. 1996; Krueger et Franz 2008; Araújo et al. 2013; Northrup et al. 2013).

Le complexe mTOR intervient dans les voies de signalisations intracellulaires de la croissance et de la prolifération cellulaire. En inhibant mTOR, l'association hamartine/tubérine agit comme suppresseur de tumeur empêchant ainsi sa croissance et sa prolifération (Krueger et Franz 2008).

Or, dans le cadre de la sclérose tubéreuse de Bourneville, il y a mutation des gènes TSC1 et TSC2. Soit la mutation porte sur les 2 gènes soit un seul des deux peut muter. S'il y a mutation il y a absence de production de protéines, l'hétérodimère ne se forme plus ce qui entraîne une activation permanente du complexe mTOR, avec, par conséquent, une prolifération cellulaire anormale à l'origine de différentes tumeurs (Narayanan 2003; Krueger et Franz 2008).

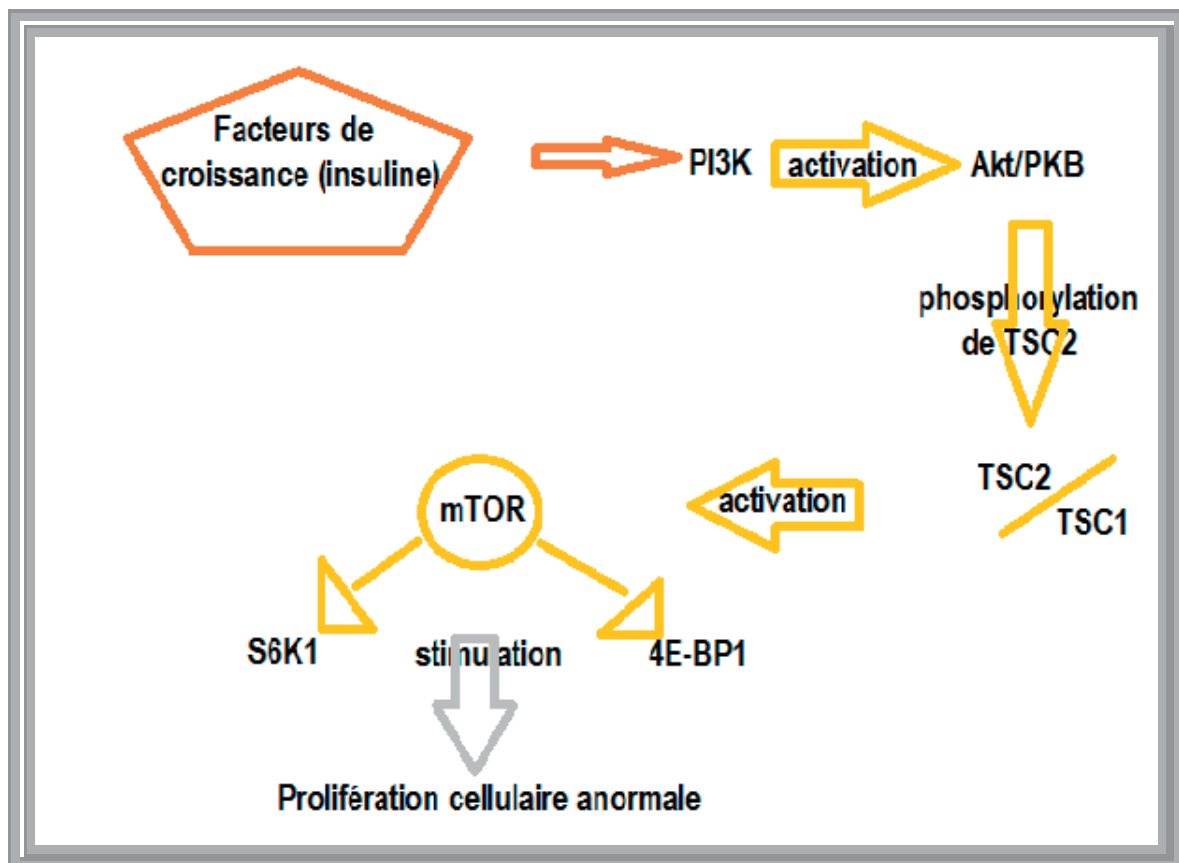


Figure 1 : Mécanisme d'action du complexe TSC1/TSC2 dans l'inhibition de la protéine mTOR

La figure 1 explique le mécanisme d'action du complexe TSC1/TSC2 dans l'inhibition de la protéine mTOR.

D'autres facteurs de croissance, comme par exemple l'insuline, agissent via la phosphoinositide 3 kinase, PI(3) K, enzyme jouant un rôle dans la transduction de signal, intervenant dans le métabolisme, l'angiogenèse et la cancérogenèse.

PI(3)K recrute et active la protéine Akt qui bloque l'apoptose ou mort cellulaire programmée et par la même favorise la survie cellulaire. Akt est considéré comme un facteur essentiel à l'apparition de nombreux types de cancers.

Akt est responsable de la phosphorylation de TSC2, entraînant la rupture de l'hétérodimère et l'activation permanente du complexe mTOR. Cette activation augmente la synthèse protéique donc une prolifération cellulaire anormale (Narayanan 2003).

B. Le diagnostic

Le diagnostic de la sclérose tubéreuse de Bourneville peut être difficile en raison de la grande variété des manifestations et du manque de spécificité de celles-ci. Le diagnostic de cette maladie reposera avant tout sur :

- un examen clinique,
- des examens d'imagerie médicale de type IRM, scanner, échographie etc. qui mettront en évidence certains critères (Northrup et al. 2013).

Afin d'aider le praticien à poser le diagnostic, les signes cliniques ont été classés en deux catégories (Tableau 1) (Northrup et al. 2013).

Critères majeurs	Critères mineurs
Angiofibromes (supérieurs à 3) ou plaques fibreuses au niveau de la tête	Fibromes de la cavité buccale (supérieurs à 2)
Fibromes unguéaux (supérieurs à 2)	Hamartomes non rénaux
Macules hypomélaniques (supérieurs à 3 et au minimum 5mm de diamètre)	Taches rétiniennes achromiques
Plaque « peau de chagrin »	Lésions cutanées « en confetti »
Hamartomes rétiniens multiples	Anomalies de l'émail dentaire (supérieurs à 3)
Dysplasies corticales	Kystes rénaux multiples
Nodule sous-épendymaire	
Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes	
Rhabdomyome cardiaque	
Lymphangioliéiomyomatose	
Angiomyolipomes (supérieurs à 2)	

TABLEAU 1 : CRITERES MAJEURS ET MINEURS D'INTERET POUR LE DIAGNOSTIC DE LA SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE

Lorsqu'un patient sera examiné, le diagnostic de la maladie sera :

Soit confirmé si le praticien observe :

- un critère majeur et plus de deux critères mineurs
- la mise en évidence d'une mutation pathogène de TSC1 ou TSC2 dans l'ADN

Soit possible si le praticien observe :

- un critère majeur
- deux critères mineurs (Northrup et al. 2013).

Le diagnostic est plus facile chez l'adulte car les manifestations cliniques apparaissent au fur et à mesure des années.

C. Quelques manifestations les plus importantes

1) Manifestations neurologiques

Les deux plus grandes manifestations neurologiques observées dans cette maladie sont l'épilepsie et les manifestations psychiatriques.

L'épilepsie est le symptôme le plus fréquent observé chez 60 à 90% des patients. Elle débute souvent dès les premières années de la vie dans 2 cas sur 3 et peut également se présenter sous une autre forme clinique chez le nourrisson : le Syndrome de West ou spasmes infantiles. Elle est diagnostiquée par un électroencéphalogramme. Les crises sont déclenchées par les masses tubéreuses intra corticales, celles-ci agissant comme des foyers épileptogènes.

Concernant les manifestations psychiatriques nous avons plusieurs catégories :

- le retard mental est présent dans au moins 50 % des cas,
- l'autisme est présent dans 25 à 50 % des cas,
- la déficience intellectuelle touche 40 à 50% des cas et elle est constamment associée aux spasmes infantiles. C'est-à-dire que dans certains cas l'enfant pouvait se développer normalement jusqu'à l'apparition des spasmes à l'âge de 2 à 8 mois (Gomez 1979 ; Baskin 2008).

2) Manifestations cardiaques

La principale manifestation est la présence de rhabdomyomes cardiaques. Elle fait partie des critères majeurs. Il s'agit de tumeurs cardiaques bénignes d'origine musculaire, souvent découvertes par échographie anténatale. On les observe chez 50 à 80% des enfants atteints par la sclérose tubéreuse. Ces tumeurs peuvent entraîner une insuffisance cardiaque. La plupart du temps elles restent asymptomatiques et disparaissent avec le temps (Gomez 1979; Baskin 2008; Northrup et al. 2013).

3) Manifestations pulmonaires

La lymphangioliomyomatose est la principale manifestation pulmonaire ; elle fait également partie des symptômes majeurs. C'est une prolifération anormale de cellules musculaires entraînant un développement de lésions kystiques multiples au sein du parenchyme pulmonaire. Elle est plus fréquente chez les femmes et touche 25 à 40% des femmes atteintes de sclérose tubéreuse. Elle est symptomatique dans 5% des cas avec apparition d'une dyspnée ou d'un pneumothorax pouvant évoluer vers une insuffisance respiratoire chronique (Baskin 2008).

III. Conséquences au niveau de la sphère oro-faciale

A. Au niveau de la peau

Au niveau dermatologique, il a été constaté plusieurs conséquences de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

1) Les macules hypomélaniques



Figure 2 : Macules hypomélaniques frontales associées à un angiobrome
(Seibert et al. 2011)

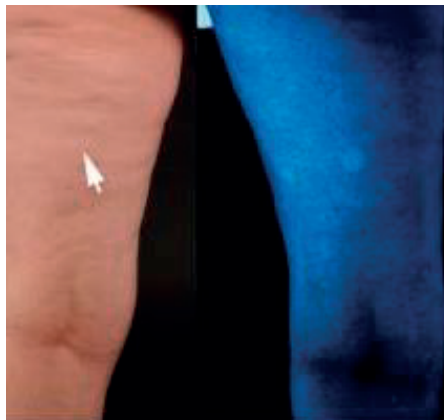


Figure 3 : Macules hypomélaniques visible à la lumière ultra-violette
(Seibert et al. 2011)

C'est une des premières et des plus communes des manifestations cutanées. Elles sont présentes dans 80 à 97% des cas et constituent le marqueur diagnostique cutané de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Elles peuvent cependant être repérées dans une grande partie de la population, elles ne constituent donc pas un marqueur majeur de la sclérose tubéreuse. On les rencontre dès la naissance sous forme de taches achromiques ou apparaissent dans les premières années de la vie. Elles sont parfois visibles cliniquement ou il faut dans certains cas utiliser la lumière ultraviolette pour établir leur diagnostic (Fig. 3). Elles sont situées sur l'ensemble du corps le plus souvent de manière asymétrique, soit au niveau du buste soit à la racine des membres et plus rarement sur le visage. Leur nombre varie de 3 à 100 selon les individus (Gomez 1979; Baskin 2008; Northrup et al. 2013).

Descriptions des lésions

Elles mesurent environ 1mm et peuvent aller jusqu'à 10cm et ont une forme ovale ou dite en forme de « feuille de sorbier ». Elles sont de couleur blanche sans halo hyperhémique ni hyperpigmentation périphérique (Fig. 2). La sudation n'y est pas abolie et elles rougissent sous frottement. Parfois elles sont présentes de façon symétrique sur un des membres pour une grosseur de 1 à 2 millimètres. On parle alors d'hypo pigmentation « en confetti » (Gomez 1979).

D'un point de vue histologique

Le nombre de mélanocytes est normal avec des mélanosomes de petites tailles d'où l'aspect blanchâtre des macules. Elles persistent toute la vie sans évolution ni changement (Gomez 1979).

2) Les angiofibromes faciaux ou fibromes en plaques du visage



Figure 4 : Angiofibromes cutanés

(Seibert et al. 2011)

Observés dans 75% des cas, il s'agit d'angiofibromes c'est-à-dire d'une tumeur bénigne des tissus fibreux dans laquelle on retrouve de nombreux canaux vasculaires, petits et grands, fréquemment dilatés (Gomez 1979; Baskin 2008; Northrup et al. 2013).

Description des lésions

Les lésions types sont des papules ou nodules érythémateux bilatéraux et symétriques distribués le plus fréquemment au niveau du centre de la face et particulièrement au niveau des plis nasolabiaux dans 25 % des cas (Fig. 4). Elles peuvent également, mais plus rarement, être trouvées au niveau des parties latérales de la face.

On peut voir des lésions seules et larges ou de multiples lésions. Cliniquement elles sont de consistance « molle » mais peuvent être compressibles et évoluer vers des lésions plus dures. Leur couleur varie du blanc au rouge et leur surface peut être lisse ou rugueuse. Ce sont des élevures qui mesurent de 2 à 4mm (Gomez 1979).

D'un point de vue histologique

Nous avons une atrophie ou une absence des glandes sébacées qui résultent du développement des angiofibromes et de leurs connections aux éléments tissulaires et vasculaires du derme. Il n'y a pas de tissus élastiques dans ces lésions car le collagène devient sclérotique.

Ces lésions ne sont pas visibles au début de la vie mais apparaissent vers l'âge de 4 ans ou plus. Leurs présences signent le plus souvent un retard mental associé (Gomez 1979).

3) Les plaques fibreuses dites en « peau de chagrin »

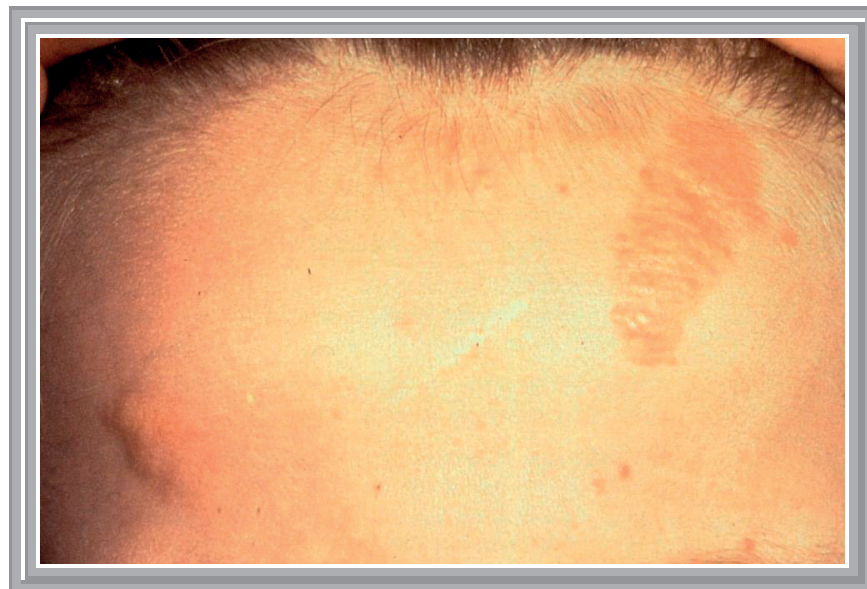


Figure 5 : Plaques en « peau de chagrin »

(Ess 2009)

Le plus souvent situées au niveau des lombaires, elles sont présentes chez la moitié des patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville. Elles apparaissent vers l'âge de 2 ans et persistent tout au long de la vie (Baskin 2008; Northrup et al. 2013).

Description des lésions

Il s'agit d'une longue masse faisant partie de la peau, séparée en plis longitudinaux et couches profondes. Les lésions varient de quelques millimètres à 10cm, sont fripées et légèrement surélevées par rapport au reste de la peau, ont une couleur jaunâtre, parfois identique à la couleur normale de la peau et ont une consistance ferme ou caoutchouteuse (Fig. 5) (Gomez 1979).

D'un point de vue histologique

Elles sont connectées au tissu conjonctif. 2 types de lésions principales sont décrits :

- la première et la plus courante est caractérisée par une bande de la couche superficielle normale du derme associée à des fibres de collagène organisées de manière aléatoire au niveau des couches plus profondes,
- la deuxième variante a une organisation du collagène différente de la première. Dans celle-ci, on a une prolifération du collagène dans l'ensemble du derme.

L'apparence de ces lésions est liée à un excès de collagène et de tissu élastique disproportionné au niveau des muscles, tissus adipeux, et structures vasculaires.

Le traitement de ces lésions peut se faire par l'utilisation du laser ou par exérèse chirurgicale à partir de l'adolescence (Gomez 1979).

B. Au niveau de la cavité buccale

Les principales lésions trouvées au niveau de la cavité buccale des patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville sont des tumeurs fibreuses ou fibromes et des lésions à HPV (papillomes, plus souvent hyperplasies épithéliales focales), habituellement localisés sur la partie antérieure de la gencive, et sur le haut de la face interne de la joue mais on peut

également en trouver sur d'autres parties de la muqueuse buccale comme sur les lèvres, le dos de la langue et le palais (Pindborg 1980).

Ces différentes lésions sont en général trouvées dans 11% des cas et apparaissent entre 4 et 10 ans ou à la puberté. Il n'y a pas de prévalence sexuelle, elles apparaissent aussi bien chez les hommes que chez les femmes (Jahagirdar et al. 2011; Araújo et al. 2013; Northrup et al. 2013).

1) Les lésions à HPV



Figure 6 : Hyperplasie épithéliale focale
(Courtoisie de Mme le Pr Baudet-Pommel)

Ce sont des tumeurs d'origine épithéliale le plus généralement présentes au niveau des lèvres mais également sur la face dorsale de la langue, le palais et les joues (Fig. 6). Elles sont d'origine virale par infection au Human Papilloma Virus (HPV). Dans la littérature portant sur les effets de la sclérose tubéreuse de Bourneville on parle plus de papillome que d'hyperplasies épithéliales focales alors que le deuxième terme est plus adéquat, l'aspect des lésions étant plus compatible (absence de bourgeonnements réellement exophytiques).

Description des lésions

Il s'agit de papules plates (jusqu'à environ 100 éléments) siégeant n'importe où au niveau de la muqueuse buccale. Elle est de la même couleur que la muqueuse buccale (Fig. 6). De taille rarement importante (entre 0.1 et 0.5cm), l'hyperplasie a tendance à disparaître lorsque l'on tend la muqueuse. Elle peut guérir spontanément. Elle reste le plus souvent bénigne mais peut parfois dans certains cas évoluer vers une cancérisation (Pindborg 1980; Monatte 2011).

Etiologie des lésions

Une étude datant de 2009 sur les cancers du col de l'utérus dont l'origine serait liée au virus HPV pourrait expliquer le développement de lésions à HPV dans la sclérose tubéreuse de Bourneville. Dans cette étude, il est montré que dans ce type de cancers nous retrouvons l'activation du complexe mTOR, mécanisme impliqué dans l'étiologie de la sclérose tubéreuse. Il est indiqué dans cette étude que l'activation de mTOR favoriserait la translocation de l'ADN viral et augmenterait la prolifération des lésions associées à HPV. Toutefois il ne s'agit que d'une hypothèse qui n'a pas encore été validée scientifiquement et qui est donc à considérer avec prudence (Feng et al. 2009).

2) Les tumeurs fibreuses ou fibromes

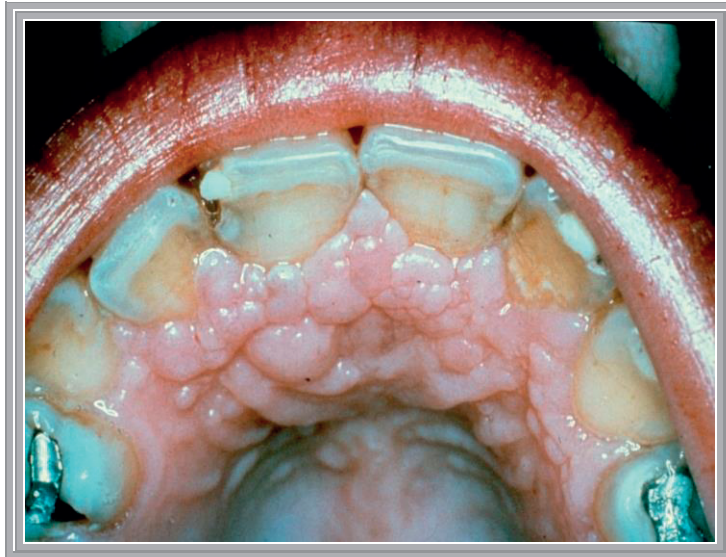


Figure 7 : Fibrome gingival
(Ess 2009)



Figure 8 : Fibrome lingual
(Courtoisie de Mme le Pr Baudet-Pommel)

Les figures 7 et 8 représentent des fibromes dont l'un est localisé au niveau gingival (très courant dans la sclérose tubéreuse) et l'autre situé au niveau lingual (plus rare). Ce sont des tumeurs dont l'origine est soit irritative (il s'agit alors de pseudotumeurs) soit odontogène (comme le fibrome cémentifiant gingival)

Description des lésions

Il s'agit de tumeurs conjonctives bénignes. Elles sont le plus souvent présentes dans la partie antérieure de la cavité buccale, sur la gencive, mais peuvent atteindre n'importe quelle partie de la muqueuse buccale. Cliniquement elles présentent une base sessile ou pédiculée, de quelques millimètres à plusieurs centimètres, surélevées par rapport à la muqueuse normale. Elles sont soit dures soit molles. La couleur des lésions varie de la couleur normale de la muqueuse mais prend parfois une couleur bleutée, blanche, rouge ou jaune. Elles peuvent être simples ou multiples. Elles sont en général fermes, bien limitées (Fig. 8). Elles n'entraînent pas de signe fonctionnel sauf lorsque le fibrome est traumatisé. Alors dans ce cas-là, le fibrome est ulcéré (Gomez 1979; Pindborg 1980; Araujo et al. 2011; Jahagirdar et al. 2011).

D'un point de vue histologique

Histologiquement il s'agit d'une prolifération accrue de fibroblastes et de collagène. Dans le cadre de la sclérose tubéreuse de Bourneville, on trouve également des fibromes qui font saillie au niveau de la surface avec des petites papules irrégulières (Fig. 7) (Pindborg 1980).

C. Au niveau dentaire: les cratères d'émail



Figure 9 : Cratères d'émail

(Araujo et al. 2011)

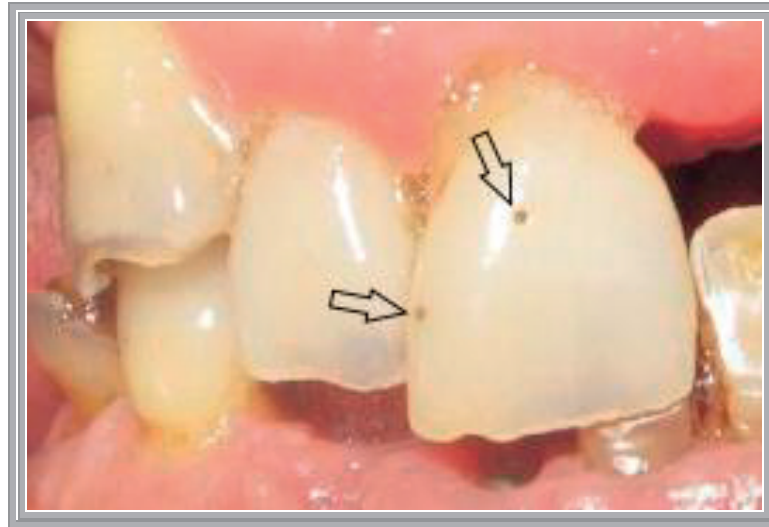


Figure 10 : Cratères d'émail
(Russell et al. 1996)

Les figures 9 et 10 mettent en évidence des cratères d'émail localisés au niveau de la face vestibulaire des incisives maxillaires et mandibulaires.

100% des patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville présentent des défauts au niveau de l'émail que l'on appelle « trous de l'émail dentaire » ou « cratères d'émail ». La détection de ces lésions peut se faire en vision directe, en appliquant du révélateur de plaque ou au microscope (Northrup et al. 2013).

1) Description des lésions

Ces lésions sont présentes sur les dents sous forme de cratères situés de manière aléatoire sur les différentes faces dentaires. Elles sont de couleur noire et de forme conique ou cylindrique.

Elles sont toujours présentes sur les faces vestibulaires des incisives centrales, latérales et des canines. Leur nombre varie de 1 à 11 avec une moyenne de 3 cratères par dent. Elles sont présentes à la fois sur les dents lactéales et sur les dents définitives (Fig. 9 et 10).

3 sortes de défauts amélaire ont été décrites :

- des petits cratères non visibles à l'œil nu mesurant 4 microns de diamètre,
- des indentations de 60 microns de diamètre,
- des cratères visibles à l'œil nu dont le diamètre est d'environ 100 microns (Gomez 1979).

2) D'un point de vue histologique

Lorsque l'on examine la structure de ces cratères amélaire au microscope, on constate qu'elle est identique à de l'émail normal au niveau des couches superficielles.

Par contre l'émail situé au niveau de la jonction amélo-dentinaire, donc dans les couches plus profondes, contient des matériaux amorphes qui entraînent la formation des indentations.

Un dysfonctionnement des améloblastes est à l'origine de la formation de ces matériaux amorphes et comme ceux-ci sont proches de la dentine, la première phase de l'amélogénèse est défectueuse, d'où la formation d'émail hypoplasique avec présence de cratères.

Quand un ou plusieurs améloblastes fonctionnent mal, des petits cratères se forment. Par contre quand il s'agit d'un large groupe d'améloblastes, des cratères plus gros apparaissent.

Dans cette pathologie, les lésions ne sont présentes que sur l'émail. Il n'y a pas de lésions sur les autres tissus dentaires. Toutefois, il n'est pas expliqué pour quelles raisons, dans le cadre de la sclérose tubéreuse de Bourneville, nous ayons un dysfonctionnement des améloblastes.

Par rapport à une dent classique il n'y a pas de risque accru de développer plus de lésions carieuses (Gomez 1979; Russell et al. 1996; Araujo et al. 2011; Jahagirdar et al. 2011). Il n'y a également aucune conséquence sur les techniques de collage réalisées en odontologie conservatrice.

IV. Le traitement de la maladie

A. Le traitement en lui-même

La sclérose tubéreuse de Bourneville a pour unique traitement une molécule inhibitrice de mTOR appelée Evérolimus (Fig. 12).

Elle est employée pour réduire la taille des tumeurs bénignes. Elle est particulièrement utile pour des patients atteints de sclérose tubéreuse avec angiofibromes (Fig.11).



*Figure 11 : Angiofibromes avant et après traitement par Everolimus
(Moavero et al. 2013)*

Comme nous l'avons vu précédemment, mTOR est une sérine-thréonine kinase dont l'activité est connue comme étant dérégulée dans de nombreux cas de tumeurs, ici dans le cas de développement de tumeurs bénignes.

Le mécanisme repose sur l'inhibition de la sérine-thréonine kinase mTOR après la fixation de la molécule Evérolimus. Il en résulte une diminution de la cascade de phosphorylation des cibles moléculaires de mTOR suivi de l'inactivation de celui-ci.

Par la suite l'inhibition de mTOR empêche aussi une cascade de réactions chimiques menant à la synthèse protéique, qui bloque et empêche la synthèse et la prolifération cellulaire (Fig.10) (Narayanan 2003; Amato et Stepankiw 2013).

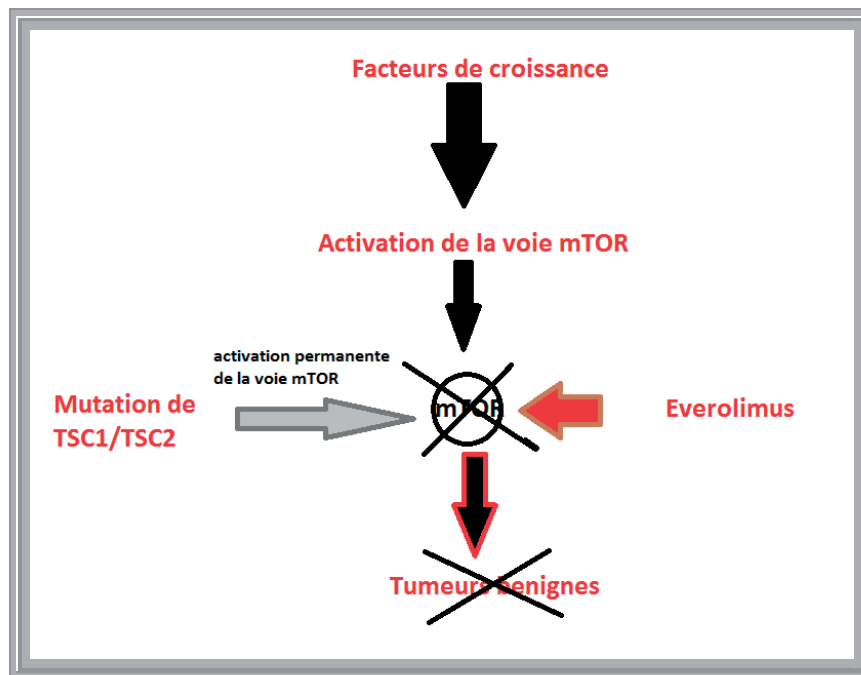


Figure 12 : Schéma descriptif du mécanisme d'action d'Everolimus

Evérolimus est un inhibiteur de la croissance et de la prolifération des cellules tumorales, des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires et il a été montré qu'il réduisait la glycolyse des cellules tumorales *in vitro* et *in vivo*.

Ce traitement doit être délivré par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients présentant la sclérose tubéreuse de Bourneville et du suivi thérapeutique pharmacologique (de Oliveira et al. 2011).

Sa posologie recommandée est de 10mg une fois par jour sous forme de comprimés. En cas d'effets secondaires, la posologie est ramenée à 5mg une fois par jour. Si les effets secondaires sont trop importants, l'arrêt du traitement peut être préconisé (Narayanan 2003; de Oliveira et al. 2011).

B. Effets secondaires du traitement par Evérolimus au niveau de la cavité buccale

Le traitement de la maladie par Evérolimus peut avoir des conséquences sur la cavité buccale. En effet, deux effets au niveau de la sphère oro-faciale ont été décrits :

- le développement de mucites
- l'apparition de lésions herpétiques récidivantes (Fricain et al. 2008; Mateus et Robert 2009; Agbo-Godeau et al. 2011; Nicolatou-Galitis et al. 2013).

1) Le développement de mucites

La mucite est une altération de l'épithélium et du tissu conjonctif de la muqueuse buccale entraînant l'apparition diffuse ou localisée d'ulcérations. 20 à 40% des patients sont touchés lors d'une thérapie anti-mTOR. On suppose que leur apparition serait liée à l'activité antiangiogénique et proapoptotique de l'Evérolimus, sans que cela ne soit encore réellement prouvé. (Sonis 2004; de Oliveira et al. 2011; Bessard 2013)

Apparition des lésions

Au niveau de la cavité buccale, la muqueuse se compose de cellules se divisant et se reformant en permanence. Nous observons ce même phénomène au niveau des cellules cancéreuses qui se multiplient et se divisent rapidement.

Comme la thérapie agit sur ce type de cellules à renouvellement rapide, les muqueuses de la langue et de la cavité buccale ne se régénèrent plus et des ulcérations apparaissent.

En général, ce type de lésion apparaît au bout de 5 à 25 jours de traitement. Ces mucites apparaissent et disparaissent rapidement et cycliquement, sans laisser de traces. Leur apparition est liée à la posologie : l'augmentation de la quantité réduit le délai d'apparition de la mucite mais augmente aussi la durée de l'ulcération. On observe ce type de lésions chez 20 à 40 % des patients mais elles peuvent parfois atteindre, dans certaines études, jusqu'à 80% où

l'Évérolimus engendrerait des mucites jusqu'au grade 3 voire 4. Le plus souvent les lésions de grade 3 et 4 ne sont retrouvées que quand la thérapie ciblée est associée à une chimiothérapie (Sonis 2004; Fricain et al. 2008; de Oliveira et al. 2011; Amato et Stepankiw 2013).

Description des lésions

Les mucites induites par Evérolimus font partie des ulcérations non-spécifiques. Elles se traduisent par des lésions de type aphtoïde de taille variable, de forme ovoïde, bien délimitées. Dans le recensement des effets secondaires de l'Évérolimus, ces lésions sont souvent confondues avec un aphte vulgaire, alors qu'il s'agit bel et bien d'une mucite : elles possèdent un fond fibrineux, souvent entouré d'un liseré érythémateux avec des bords non surélevés, ce qui les distingue des aphtes vulgaires.

Elles sont présentes le plus souvent au niveau de la face ventrale de la langue, des joues, du fond du vestibule. Leur taille peut atteindre 1 à 2 centimètres de diamètre. (Wang 2010; Watters et al. 2011; Voilliot-Trotot et al. 2013)

Il existe plusieurs grades de mucites dont les lésions évoluent selon le grade (Bensadoun et al. 2006):



Figure 13 : Mucite grade 1



Figure 14 : Mucite grade 2

(Courtoisie de Madame le Dr Collangettes)



Figure 15 : Mucite grade 3



Figure 16 : Mucite grade 4

(Courtoisie de Madame le Dr Collangettes)

- Grade 1 : Apparition d'un érythème muqueux associé à une sensation désagréable au toucher (Fig. 13).

- Grade 2 : Apparition d'une ou plusieurs ulcérations douloureuses. Dans ce cas il faudra interrompre temporairement le traitement jusqu'à ce que la mucite revienne au grade 1 voire disparaisse. S'il y a récurrence à un grade 2, il faut arrêter le traitement puis le reprendre à une dose de 5mg par jour (Fig. 14).

- Grade 3 : La mucite buccale devient sévère. Les ulcères deviennent diffus. Les patients ont de fortes douleurs et ne supportent plus la nourriture solide. Il faudra arrêter temporairement le traitement puis le réintroduire à une dose de 5mg par jour (Fig. 15).

- Grade 4 : Les ulcérations s'infectent et suppurent. L'alimentation est impossible, et ne se fait que par voie entérale ou parentérale (Fig. 16).

Le risque de développer une mucite buccale est influencée par de nombreux facteurs : l'âge du patient, son niveau d'hygiène buccale, le type, la dose et la fréquence d'administration des traitements.

2) L'apparition d'herpès

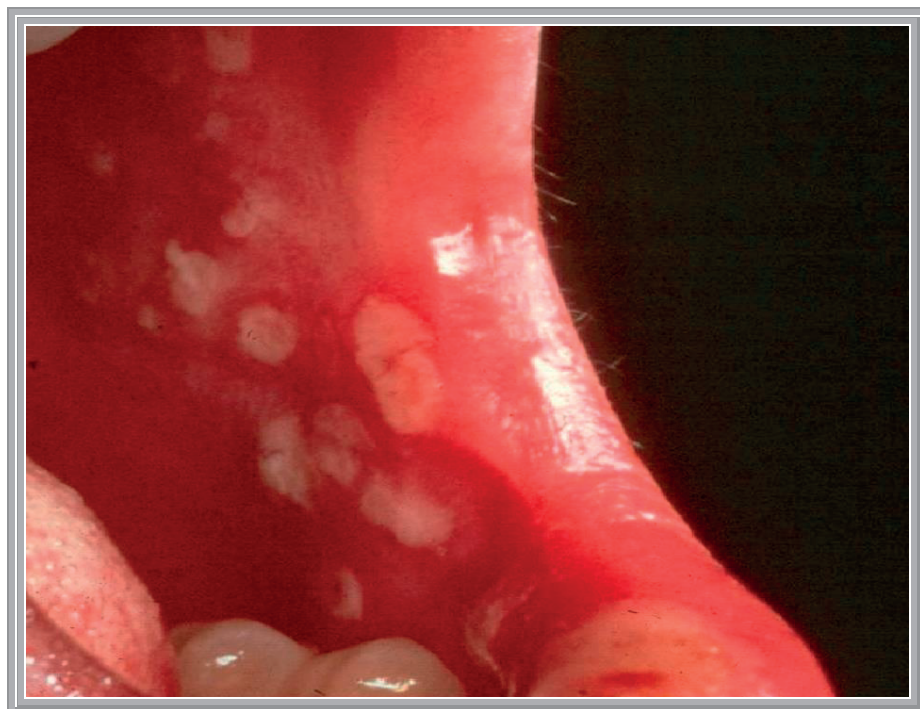


Figure 17 : Lésions herpétiques
(Stollery 2009)

Il s'agit d'une maladie infectieuse chronique due à un virus dermo-neurotrope HSV1 responsable d'infections primaires et secondaires (récidivantes) avec atteintes multiples (Pindborg 1980).

L'action immuno-suppressive des thérapies ciblées comme l'Évérolimus entraîne une augmentation du nombre et de l'intensité des crises herpétiques (Mateus et Robert 2009; Koga et al. 2013; Piaserico et al. 2014).

Apparition des lésions

On a en général une phase de primo-infection par herpès simplex dans l'enfance puis apparition de lésions vésiculeuses qui récidivent au même endroit chez une même personne.

Un état d'immuno-dépression peut être à l'origine de récurrences.

L'apparition des lésions se fait en plusieurs étapes :

- Sensation de prurit, de cuisson, de picotement en 6 heures puis apparition d'un placard érythémateux au niveau de la muqueuse
- Puis environ 24 à 48h plus tard, on observe des vésicules
- Puis les vésicules se troublent, se rompent avec apparition sur la muqueuse d'ulcérations qui cicatriseront en 6 à 8 jours.

Description des lésions

Il s'agit de vésicules translucides de 2mm de diamètre à contenu clair, regroupées en bouquet de 3 à 20 éléments. La muqueuse environnante est légèrement érythémateuse et les lésions sont le plus souvent localisées au niveau de la commissure des lèvres (Fig. 17).

V. Suivi et prise en charge des lésions oro-faciales

(Tableau 2)

A. Les lésions cutanées

Les patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville doivent subir un bilan initial dermatologique minutieux afin d'évaluer l'ensemble des lésions. Puis il y aura une surveillance dermatologique effectuée par un dermatologue tous les ans. Pour la gestion des angiofibromes et des plaques en « peau de chagrin » des traitements par laser ou exérèse chirurgicale pourront être réalisés (tableau 2) (Gomez 1979; Krueger et al. 2013; Teng et al. 2014).

B. Les lésions de la cavité buccale

Au niveau de la cavité buccale, un bilan bucco-dentaire doit être effectué déjà chez le nourrisson. Il permettra de mettre en évidence les lésions buccales puis dentaires. Une surveillance sera ensuite effectuée tous les 6 mois (Krueger et al. 2013; Teng et al. 2014).

Les éléments à prendre en compte lors de l'examen buccal reposent essentiellement sur la détection des tumeurs bénignes dont nous avons déjà parlé. Plus leur diagnostic sera précoce, plus leur exérèse sera simple.

Un bilan dentaire complet ainsi qu'un bilan radiologique seront à réaliser avant les 7 ans de l'enfant si le patient n'en a pas déjà eu. Cela permettra de faire un bilan global de l'ensemble des dents, de s'assurer que le patient ne présente pas de lésions carieuses et surtout de faire le bilan de l'ensemble des cratères amélaire que le patient présentera (Krueger et al. 2013).

1) Les lésions à HPV et fibromes

Dans le cas du papillome le traitement se fait par exérèse totale, celle-ci se faisant habituellement à la lame froide selon une technique d'exérèse-biopsie (Fig. 18).

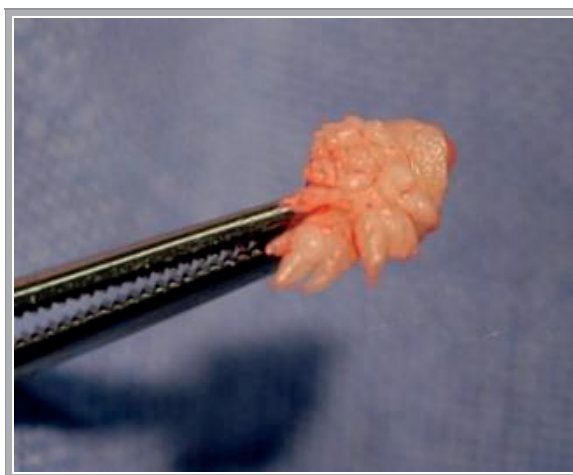


Figure 18 : Echantillon post-exérèse
(Courtoisie de Monsieur le Docteur Devoize)

Une analyse anatomopathologique est nécessaire afin de confirmer le diagnostic et d'éliminer toute transformation maligne.

Les hyperplasies épithéliales focales seront elles plutôt à surveiller. Leur exérèse ou une thérapie par laser se discutera en fonction de leur volume et des éventuels signes fonctionnels associés.

Le traitement des fibromes sera identique (exérèse-biopsie ou laser). Mais à la différence des lésions à HPV, le fibrome aura tendance à plus récidiver.

2) Les cratères d'émail

Il n'y a pas de traitement particulier et il n'y a pas plus de risque de développer des lésions carieuses. Nous agissons comme si la dent était dite normale (Krueger et al. 2013).

D'un point de vue esthétique, une reconstitution au composite peut être réalisée.

Si les lésions sont trop importantes pour être reconstituées au composite, une reconstitution par collage (facettes) peut être réalisée sans aucune contre-indication ni précaution.

C. Les mucites

On peut prescrire aux patients des bains de bouche à base de bicarbonate de sodium à 1,4% utilisé pur, sans adjonction d'un autre produit. Il se fera au minimum 8 à 10 fois par

jour. Il faudra que les 500mL soient utilisés dans les 8 heures, à distance des repas (Bessard 2013).



Figure 19 : Traitement par laser
(Courtoisie de Madame le Dr Collangettes)

Il existe également une prise en charge non pharmacologique des mucites. Il s'agit des thérapies par laser (Fig. 19). Il en existe plusieurs mais les deux les plus utilisées sont le laser hélium-néon et les lasers à diode. Ces lasers ne sont pas toxiques et l'acceptation du traitement est excellente. Il faut toutefois protéger les yeux du patient à l'aide de lunettes opaques. Lorsqu'il y a apparition de mucites, une séance de laserthérapie est effectuée par un praticien spécialisé dans ce domaine.

Le balayage est de $2\text{min}/\text{cm}^2$ avec une énergie de 4 joules d'un faisceau laser Hélium/néon basse énergie sur les lésions. La fréquence de cette opération est de 3 à 5 fois par semaine.

A la fin de la séance, de la paraffine est appliquée sur les muqueuses ulcérées (Bensadoun et al. 2006; Pilotte et al. 2011; Bessard 2013).

D. Les lésions herpétiques

Pour l'herpès, il faut désinfecter les lésions au moins 2 fois par jour avec un antiseptique local.

Dans un premier temps, on appliquera un antiviral cutané (aciclovir 5% en crème) 5 fois par jour pendant 8 à 10 jours. Si les lésions sont récalcitrantes et/ou invalidantes, il est

nécessaire de traiter médicalement la crise, de manière aiguë mais aussi sur le long terme. Les molécules prescrites peuvent être l'aciclovir ou valaciclovir.

Pour les phases aiguës, chez l'enfant de plus de 6 ans et l'adulte, la posologie de l'aciclovir est de 5 à 10 comprimés de 200 mg par jour à répartir dans la journée pendant 5 à 10 jours selon les cas. Pour le valaciclovir, chez l'enfant de plus de 12 ans et chez l'adulte, la posologie est de 4 comprimés de 500 mg à prendre dès les premiers signes puis à renouveler 12H plus tard.

Un traitement de fond peut être instauré dès que les poussées sont supérieures à 6 par an. Pour l'aciclovir, la posologie est de 2 comprimés de 200 mg 2 fois par jour, habituellement pendant 6 mois. Pour le valaciclovir, la posologie de 1 comprimé de 500 mg par jour pendant 6 mois. Le traitement sera ensuite réévalué en fonction des récurrences.

	Suivi	Traitement
Lésions cutanées	Surveillance dermatologique par un médecin Suivi tous les ans	Exérèse chirurgicale Laser
Lésions buccales à HPV	Examen buccal minutieux dès la naissance Suivi tous les 6 mois	Exérèse chirurgicale
Fibromes buccaux	Examen buccal minutieux dès la naissance Suivi tous les 6 mois	Exérèse chirurgicale
Cratères d'émail	Bilan dentaire approfondi avant 7 ans Suivi tous les 6 mois	Hygiène buccale Abstention de traitement Reconstitution au composite Reconstitution par collage
Mucites	Examen buccal minutieux dès la prise du médicament. Adapter les doses en fonction des effets secondaires. Suivi tous les 6 mois	Hygiène buccale Bains de bouche à base de bicarbonate de sodium à 1,4% 8 à 10 fois par jour Laser
Lésions herpétiques	Suivi tous les 6 mois	Hygiène buccale Prescription antiviral par crème ou sous comprimés selon lésions

TABLEAU 2 : RECAPITULATIF DE LA PRISE EN CHARGE DES LÉSIONS ASSOCIÉES À LA SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE OU À SON TRAITEMENT

VI. Conclusion

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie génétique rare qui peut toucher plusieurs tranches d'âge. Du fait d'une atteinte multisystémique, sa prise en charge doit être multidisciplinaire.

Malheureusement, au niveau odontologique, cette maladie ainsi que ses symptômes oro-faciaux sont très peu connus. Les lésions buccales n'arrivent pas en même temps et peuvent être présentes chez de nombreux patients. Le diagnostic de la maladie est souvent difficile à faire autant par le médecin traitant que par le chirurgien-dentiste, avec pour conséquence une prise en charge inadéquate ou retardée de la maladie.

De plus nous avons constaté que la molécule utilisée dans le traitement de la maladie a de lourdes conséquences au niveau de la cavité buccale en plus des autres lésions liées à la maladie elle-même.

D'autres molécules inhibitrices de mTOR, comme le temsirolimus, ont une action identique à l'Évérolimus. Ces molécules ne sont utilisées à l'heure actuelle que dans le traitement de cancers, notamment du rein. Leur utilisation dans la sclérose tubéreuse de Bourneville pourrait diminuer les effets secondaires, comme c'est déjà le cas dans leur usage oncologique.

VII. Bibliographie

- Agbo-Godeau S, Nicolas-Virelizier E, Scotté F. [Management of side effects of targeted therapies in renal cancer: stomatological side effects (mucositis, epistaxis)]. *Bull Cancer (Paris)*. 2011;98(3 Suppl):S117-26.
- Amato R, Stepankiw M. Evaluation of everolimus in renal cell cancer. *Expert Opin Pharmacother*. juin 2013;14(9):1229-40.
- Araujo L de J, Lima LS, Alvarenga TMM, Martelli-Júnior H, Coletta RD, de Aquino SN, et al. Oral and neurocutaneous phenotypes of familial tuberous sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. janv 2011;111(1):87-94.
- Araújo L de J, Muniz GB, Santos E, Ladeia JPV, Martelli H, Bonan PRF. Tuberous sclerosis complex diagnosed from oral lesions. *São Paulo Med J Rev Paul Med*. 2013;131(5):351-5.
- Baskin HJ. The pathogenesis and imaging of the tuberous sclerosis complex. *Pediatr Radiol*. sept 2008;38(9):936-52.
- Bensadoun R-J, Le Page F, Darcourt V, Bensadoun F, Ciais G, Rostom YA, et al. [Radiation-induced mucositis of the aerodigestive tract: prevention and treatment. MASCC/ISOO mucositis group's recommendations]. *Bull Cancer (Paris)*. févr 2006;93(2):201-11.
- Bessard A. Les thérapies ciblées inhibitrices de mTOR [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Clermont I; 2013.
- Ess KC. Tuberous sclerosis complex: everything old is new again. *J Neurodev Disord*. juin 2009;1(2):141-9.
- Feng W, Duan X, Liu J, Xiao J, Brown RE. Morphoproteomic evidence of constitutively activated and overexpressed mTOR pathway in cervical squamous carcinoma and high grade squamous intraepithelial lesions. *Int J Clin Exp Pathol*. 2009;2(3):249-60.
- Fricain J-C, Cellérié K, Sibaud V, Catros S, Taïeb A, Merville P. [Oral ulcers in kidney allograft recipients treated with sirolimus]. *Ann Dermatol Vénéréologie*. nov 2008;135(11):737-41.
- Gomez MR. Tuberous sclerosis. New York, Etats-Unis d'Amérique: Raven Press; 1979.
- Jahagirdar PB, Eeraveni R, Ponnuraj S, Kamarthi N. Tuberous sclerosis: a novel approach to diagnosis. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. déc 2011;29(6 Suppl 2):S52-5.
- Koga M, Nakayama I, Sakai T, Koga K, Imafuku S, Nakayama J. Disseminated herpes simplex virus type-1 infection in long-term usage of everolimus. *J Dermatol*. janv 2013;40(1):83-4.

- Krueger DA, Franz DN. Current management of tuberous sclerosis complex. *Paediatr Drugs*. 2008;10(5):299-313.
- Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. oct 2013;49(4):255-65.
- Mateus C, Robert C. Effets cutanés des nouvelles molécules utilisées en cancérologie. *Rev Médecine Interne*. mai 2009;30(5):401-10.
- Moavero R, Coniglio A, Garaci F, Curatolo P. Is mTOR inhibition a systemic treatment for tuberous sclerosis? *Ital J Pediatr*. 2013;39:57.
- Monatte C. Rôle du papilloma virus humain (HPV) dans le développement des cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Clermont I; 2011.
- Narayanan V. Tuberous sclerosis complex: genetics to pathogenesis. *Pediatr Neurol*. nov 2003;29(5):404-9.
- Nicolatou-Galitis O, Nikolaidi A, Athanassiadis I, Papadopoulou E, Sonis S. Oral ulcers in patients with advanced breast cancer receiving everolimus: a case series report on clinical presentation and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. août 2013;116(2):e110-6.
- Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. oct 2013;49(4):243-54.
- de Oliveira MA, Martins E, Martins F, Wang Q, Sonis S, Demetri G, George S, et al. Clinical presentation and management of mTOR inhibitor-associated stomatitis. *Oral Oncol*. oct 2011;47(10):998-1003.
- Piaserico S, Sandini E, Peserico A, Alaibac M. Cutaneous viral infections in organ transplant patients. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr*. août 2014;149(4):409-15.
- Pilotte AP, Hohos MB, Polson KMO, Huftalen TM, Treister N. Managing stomatitis in patients treated with Mammalian target of rapamycin inhibitors. *Clin J Oncol Nurs*. oct 2011;15(5):E83-9.
- Pindborg JJ. Atlas des maladies de la muqueuse buccale. Copenhagen, Danemark: Munksgaard; 1980.
- Russell BG, Russell MB, Praetorius F, Russell CA. Deciduous teeth in tuberous sclerosis. *Clin Genet*. juill 1996;50(1):36-40.

- Seibert D, Hong C-H, Takeuchi F, Olsen C, Hathaway O, Moss J, et al. Recognition of Tuberous Sclerosis in Adult Women: Delayed Presentation With Life-Threatening Consequences. *Ann Intern Med.* 21 juin 2011;154(12):806-294.
- Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol.* févr 2004;2(1):21-32; discussion 35-6.
- Stollery N. Oral and perioral lesions. *The Practitioner.* mai 2009;253(1718):31-3.
- Teng JMC, Cowen EW, Wataya-Kaneda M, Gosnell ES, Witman PM, Hebert AA, et al. Dermatologic and dental aspects of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Statements. *JAMA Dermatol.* oct 2014;150(10):1095-101.
- Voilliot-Trotot C, Granel-Brocard F, Geoffrois L, Tréchet P, Nguyen-Thi P, Schmutz J-L, et al. [Effets indésirables cutanés et retentissement sur la qualité de vie des inhibiteurs de mTOR au cours du traitement du cancer du rein]. *Ann Dermatol Vénéréologie.* mai 2013;140(5):353-62.
- Wang Y. Everolimus in renal cell carcinoma. *Drugs Today Barc Spain* 1998. août 2010;46(8):557-66.
- Watters AL, Epstein JB, Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review. *Oral Oncol.* juin 2011;47(6):441-8.

N°

**DUPIN de BEYSSAT (Olivia) - « LA SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE :
MANIFESTATIONS ORO-FACIALES LIEES A LA PATHOLOGIE ET AU TRAITEMENT»**

21ill., 30 cm. - (Thèse: Chir. Dent. ; Clermont-ferrand I ; 2015) - N°

Résumé : La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie génétique rare entrant dans la catégorie des syndromes neuro-cutanés. Sa fréquence d'apparition dans la population générale est d'un patient sur 6000. C'est une maladie autosomique dominante caractérisée par des mutations. Le développement de ces lésions est lié à des mutations localisées sur deux gènes TSC1 et TSC2 provoquant des modifications cellulaires avec notamment l'activation permanente d'un complexe appelé mammalian Target of Rapamycin ou mTOR.

De nombreuses conséquences de cette maladie ont été décrites. Au niveau facial sont présents des plaques hypomélaniques, des angiofibromes et des plaques fibreuses dites en « peau de chagrin ». Au niveau buccal, la maladie entraîne principalement l'apparition de fibromes, de lésions à HPV (papillomes / hyperplasies épithéliales focales) et de cratères d'émail. .

Le traitement de cette maladie repose exclusivement sur une molécule appelée Evérolimus qui est un inhibiteur du complexe mTOR. Cette molécule va permettre de diminuer l'apparition des tumeurs bénignes. Cependant cette molécule possède de nombreux effets secondaires, notamment au niveau de la cavité buccale. L'apparition de mucites est très fréquente ainsi que le développement de lésions herpétiques.

Malheureusement, au niveau odontologique, cette maladie ainsi que ses symptômes oro-faciaux sont très peu connus. Le diagnostic de la maladie est souvent difficile à faire autant par le médecin traitant que par le chirurgien-dentiste, avec pour conséquence une prise en charge inadéquate de la maladie. Un diagnostic retardé peut avoir des conséquences graves, comme certaines complications tumorales rénales, cérébrales ou pulmonaires, qui, à un stade avancé, peuvent réduire significativement l'espérance de vie.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Pathologie et thérapeutique

MOTS CLES : sclérose tubéreuse de Bourneville, évérolimus, cratères d'émail, mucites

MOTS CLES ANGLAIS : Bourneville tuberous sclerosis, everolimus, enamel pits, mucosis

JURY :

Président : Monsieur DALLEL Radhouane, Professeur des Universités

Assesseurs : Monsieur DEVOIZE Laurent, Maître de Conférences des Universités

Monsieur DESCHAUMES Christophe, Maître de Conférences des Universités

Madame EVEN Jennifer, Assistante Hospitalo-Universitaire

ADRESSE DE L'AUTEUR :

DUPIN DE BEYSSAT Olivia

La Morguie

19490 Sainte Fortunade