



**HAL**  
open science

# La sclérose tubéreuse : manifestations bucco-dentaires et prise en charge

Mathilde Lejeune

## ► To cite this version:

Mathilde Lejeune. La sclérose tubéreuse : manifestations bucco-dentaires et prise en charge . Chirurgie. 2018. dumas-01718380

**HAL Id: dumas-01718380**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01718380v1>**

Submitted on 27 Feb 2018

**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

# La sclérose tubéreuse: manifestations bucco-dentaires et prise en charge

## THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la

Faculté d'Odontologie de Marseille

(Doyen : Monsieur le Professeur Jacques DEJOU)

Aix Marseille Université

(Président : Monsieur le Professeur Yvon BERLAND)

Le 23 janvier 2018

par

**LEJEUNE Mathilde**

née le 16 décembre 1992

à TOULON

**Pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire**

**Examineurs de la Thèse :**

Président	: Madame le Professeur	C. TARDIEU
Asseseurs	: Madame le Professeur	A. RASKIN
	<u>Monsieur le Docteur</u>	<u>JH. CATHERINE</u>
	Monsieur le Docteur	F. CAMPANA



## ADMINISTRATION

(mise à jour décembre 2017)

DOYENS HONORAIRES	Professeur	R. SANGIUOLO
	Professeur	H. ZATTARA
	Professeur	A. SALVADORI
DOYEN	Professeur	J. DEJOU
VICE – DOYEN CHARGÉ DES ENSEIGNEMENTS DIRECTEUR DU DÉPARTEMENT DE FORMATION INITIALE	Professeur	J.D. ORTHLIEB
VICE – DOYEN CHARGÉ DE LA RECHERCHE DIRECTEUR DU DÉPARTEMENT DE LA RECHERCHE DIRECTEUR DU DÉPARTEMENT DE FORMATION CONTINUE	Professeur	C. TARDIEU
	Professeur	V. MONNET-CORTI
CHARGÉS DE MISSION	Professeur	F. BUKIET
	Professeur	A. RASKIN
RESPONSABLE DES SERVICES ADMINISTRATIFS	Madame	C. BONNARD
PROFESSEUR ÉMÉRITE	Professeur	O. HUE

## LISTE DES ENSEIGNANTS

<b>56<sup>ème</sup> SECTION :</b> <b>DEVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PREVENTION</b>
---

### **56.01 ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE ET ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE**

#### *ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE*

Professeur	C. TARDIEU *	Assistant	I. BLANCHET
Maître de Conférences	D. BANDON	Assistant	V. MAGNAN
Maître de Conférences	A. CHAFAIE		
Maître de Conférences associé	A. CAMOIN		

#### *ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE*

Maître de Conférences	J. BOHAR	Assistant	M. BARBERO
Maître de Conférences	E. ERARD	Assistant	I. CAMBON
Maître de Conférences	J. GAUBERT	Assistant	L. LEVY
Maître de Conférences	M. LE GALL *	Assistant	R. MATTERA
Maître de Conférences	C. PHILIP-ALLIEZ	Assistant	C. MITTLER
		Assistant	A. PATRIS-CHARRUET

### **56.02 PRÉVENTION - ÉPIDÉMIOLOGIE - ÉCONOMIE DE LA SANTÉ - ODONTOLOGIE LÉGALE**

Professeur	B. FOTI *	Assistant	J. SCIBILIA
Maître de Conférences	D. TARDIVO		

\* Responsable de la discipline

**57<sup>ème</sup> SECTION :**  
**CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE**

**57.01 CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE**

*PARODONTOLOGIE*

Professeur	V. MONNET-CORTI *	Assistant	A. BOYER
		Assistant	C. DUMAS
		Assistant	V. MOLL
		Assistant	A. MOREAU

*CHIRURGIE BUCCALE – PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE - ANESTHÉSIOLOGIE – RÉANIMATION*

Maître de Conférences	D. BELLONI	Assistant	E. QUINQUE
Maître de Conférences	J. H. CATHERINE *		
Maître de Conférences	P. ROCHE-POGGI		
Maître de Conférences associé	F. CAMPANA		

*BIOLOGIE ORALE*

Maître de Conférences	P. LAURENT	Assistant	C. LE FOURNIS
-----------------------	------------	-----------	---------------

**65<sup>ème</sup> SECTION : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeur	I. ABOUT *	(Responsable de la Biologie orale)
------------	------------	------------------------------------

**58<sup>ème</sup> SECTION :**  
**REHABILITATION ORALE**

**58.01 RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX**

*ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE*

Professeur	F. BUKIET *	Assistant	B. BALLESTER
Professeur	H. TASSERY	Assistant	H. DE BELENET
Maître de Conférences	G. ABOUDHARAM	Assistant	A. FONTES
Maître de Conférences	C. PIGNOLY	Assistant	M. GLIKPO
Maître de Conférences	L. POMMEL	Assistant	S. MANSOUR
Maître de Conférences	E. TERRER	Assistant	L. ROLLET
Maître de Conférences associé	M. GUIVARCH		

*PROTHÈSE*

Professeur	M. RUQUET *	Assistant	M. DODDS
Maître de Conférences	G. LABORDE	Assistant	N. CHAUDESAYGUES
Maître de Conférences	M. LAURENT	Assistant	A. FERDANI
Maître de Conférences	B.E. PRECKEL	Assistant	C. MENSE
Maître de Conférences	G. STEPHAN	Assistant	C. NIBOYET
Maître de Conférences	P. TAVITIAN	Assistant	A. REPETTO
Maître de Conférences	A. TOSELLO	Assistant	A. SETTE
Maître de Conférences associé	R. LAN		
Maître de Conférences associé	G. MAILLE		

*SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES OCCLUSODONTOLOGIE, BIOMATÉRIAUX, BIOPHYSIQUE, RADIOLOGIE*

Professeur	J. DEJOU	Assistant	M. JEANY
Professeur	J. D. ORTHLIEB *		
Professeur	A. RASKIN		
Maître de Conférences	A. GIRAUDEAU		
Maître de Conférences	B. JACQUOT		
Maître de Conférences	J. P. RÉ		
Maître de Conférences associé	T. GIRAUD		

\* Responsable de la discipline



## **REMERCIEMENTS**

**A Madame Le Professeur Corinne Tardieu,**

Docteur en chirurgie dentaire

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Chef du pôle odontologie

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse. Je tiens à vous témoigner toute ma reconnaissance pour votre professionnalisme et votre implication au sein du réseau Handident.

Veillez croire en l'expression de mon plus grand respect.

**A Monsieur le Docteur Jean-Hugues Catherine,**

Docteur en chirurgie dentaire

Maitre de conférences des Universités, Praticien hospitalier

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail, pour tout ce que vous m'avez apporté, pour vos conseils ainsi que votre disponibilité. Votre aide m'a été précieuse au cours de la réalisation de cette thèse. Travailler à vos côtés a été un honneur. Votre pédagogie a une influence certaine sur ma pratique actuelle.

Je vous prie de croire en l'expression de toute ma gratitude et mon profond respect.



**A Madame le Professeur Anne Raskin,**

Docteur en chirurgie dentaire

Professeur des Universités, Praticien hospitalier

Je tiens à vous faire part de mes plus profonds remerciements pour votre rigueur et la qualité de votre enseignement, votre bonne humeur et votre volonté à nous faire progresser de jour en jour.

Veillez croire en mon grand respect et ma sincère reconnaissance.

**A Monsieur le Docteur Fabrice Campana,**

Docteur en chirurgie dentaire

Maitre de conférences des universités, Praticien hospitalier

Pour avoir accepté de siéger dans ce jury et votre intérêt pour ce travail ; veuillez recevoir mes sincères remerciements.

Je dédie cette thèse :

**A ma mère,**

Merci d'avoir été là pour moi et de m'avoir soutenue au cours de ces six années d'études, pour tes encouragements lors des moments de doute et face aux difficultés, ainsi que pour tes félicitations lors de mes réussites. Merci pour tout, je ne serai jamais arrivée là sans toi. Je t'aime ma maman adorée.

**A mon chéri,**

Merci pour ta présence à mes côtés, de me rendre aussi heureuse de jour en jour. Merci pour toutes tes attentions, et pour tout l'amour que tu m'apportes au quotidien. Je connais le vrai bonheur auprès de toi, tu es mon cœur, mon amour.  
Merci aussi pour ton soutien et ton aide au cours de la réalisation de ce travail.

**A Jean et Françoise,**

Pour tout ce que vous m'apportez, votre soutien et votre gentillesse.

**A Sylviane, Jean Michel et Anthony,**

Pour votre chaleureux accueil au sein de votre famille et votre sympathie.

**A mes amis,**

Grace à qui ces années d'études n'auraient pas été si belles.

A Apolline, pour notre amitié depuis le lycée, nos fous rires et tous ces moments que nous avons partagés, pour avoir toujours été là pour moi.

A Jérôme, pour notre complicité aux cours de ces années.

A Laura, ma binôme, pour tout ce qu'on a vécu ensemble, je suis fière des progrès que tu as fait et de tout ton parcours assez unique.

A Séverine, pour ta gentillesse et ta bonne humeur, je suis fière de toi.

A Adeline, merci pour ta bonne humeur et ton soutien dans les moments difficiles.

A Hervé, pour avoir toujours cru en moi et merci pour ta présence.

A Nina, pour ton amitié depuis ces années.

A mes amis danseurs, Sandra et Laurent pour ces belles années au sein de votre école et votre bonne humeur, et mes zumberas adorées, Lucille, Mélanie, Aude, Marine, Jessica, Caroline, Maureen et Angéline (même si tu n'es pas restée très longtemps mais nous nous sommes bien amusées). Quelle belle troupe de danse nous avons formé!

A tous les danseurs de salsa de la Garde, à Greg, Aurélie, Bruno, Fabien, Cindy, Stéphanie, et à toute l'école pour sa joie de partager son savoir et ses professeurs toujours souriants et sympathiques.

**A la faculté dentaire de Marseille, aux enseignants et étudiants,**

Merci pour ces années.

**A tout le personnel du Pavillon d'odontologie de la Timone,**

Pour leur accueil et leur soutien.

**A mes chers confrères au cabinet,**

Martine, Aurélien, Laetitia et Nicolas, pour votre accueil et pour avoir cru en moi, ainsi que Stéphanie notre assistante dentaire pour sa bonne humeur et son professionnalisme.

Et à tous ceux qui ont été là pour moi...



**La sclérose tubéreuse :**  
**manifestations bucco-dentaires et prise en**  
**charge**

# Table des matières

INTRODUCTION.....	1
<b>1. GENERALITES SUR LA SCLEROSE TUBEREUSE.....</b>	<b>2</b>
1.1. Aspects génétiques de la maladie .....	2
1.2. Critères diagnostiques.....	4
<b>2. MANIFESTATIONS GENERALES DE LA SCLEROSE TUBEREUSE .....</b>	<b>6</b>
2.1. Manifestations cutanées.....	6
2.1.1. Les angiofibromes de la face ou adénomes sébacés de Pringle.....	6
2.1.2. Les fibromes (péri) unguéaux ou fibrokératomes unguéaux ou tumeurs de Koenen.....	7
2.1.3. Les taches dépigmentées achromiques ou hypomélaniques ou "en feuille de sorbier" .....	7
2.1.4. Autres lésions .....	8
2.2. Manifestations ophtalmiques .....	8
2.3. Manifestations du système nerveux central .....	9
2.4. Manifestations cardiaques.....	10
2.5. Manifestations rénales .....	10
2.6. Manifestations pulmonaires .....	11
2.7. Autres atteintes.....	11
<b>3. MANIFESTATIONS BUCCO-DENTAIRES DE LA SCLEROSE TUBEREUSE.....</b>	<b>12</b>
3.1. Puits d'émail .....	12
3.2. Atteintes des tissus mous.....	13
3.2.1. Accroissements gingivaux .....	13
3.2.2. Angiofibromes oraux.....	14
3.3. Atteintes des os .....	15
3.3.1. Fibrome desmoplastique .....	15
3.3.2. Tumeurs fibreuses intraorales.....	16
3.3.3. Hamartomes fibrolipomateux de la mandibule .....	17
3.3.4. Tumeurs épithéliales odontogéniques calcifiantes.....	18
<b>4. PRISE EN CHARGE DE LA SCLEROSE TUBEREUSE .....</b>	<b>19</b>
4.1. Prise en charge en fonction des manifestations cliniques .....	19
4.1.1. Prise en charge des manifestations générales.....	19
4.1.1.1. Atteintes dermatologiques .....	19
4.1.1.2. Crises d'épilepsie .....	19
4.1.1.3. Atteinte cardiaque .....	20
4.1.1.4. Atteinte rénale.....	20
4.1.1.5. Atteinte pulmonaire.....	20
4.1.2. Prise en charge des manifestations bucco-dentaires.....	20
4.1.3. Prise en charge des manifestations muqueuses.....	21
4.1.4. Prise en charge des manifestations osseuses.....	21

<b>4.2. Prise en charge en fonction des risques .....</b>	<b>22</b>
<b>4.2.1. Précautions à l'égard du stress .....</b>	<b>22</b>
<b>4.2.1.1. Chez le patient épileptique.....</b>	<b>22</b>
<b>4.2.1.2. Chez le patient atteint de trouble du spectre autistique.....</b>	<b>23</b>
<b>4.2.2. Précautions à l'égard du risque anesthésique .....</b>	<b>23</b>
<b>4.2.3. Précautions à l'égard du risque hémorragique.....</b>	<b>23</b>
<b>4.2.4. Précautions à l'égard du risque infectieux .....</b>	<b>24</b>
<b>4.2.4.1. Mesures universelles d'asepsie et d'antisepsie .....</b>	<b>24</b>
<b>4.2.4.2. Cas des patients cardiaques.....</b>	<b>24</b>
<b>4.2.5. Précautions à l'égard des traitements suivis par les patients.....</b>	<b>24</b>
<b>4.2.5.1. Patients épileptiques.....</b>	<b>24</b>
<b>4.2.5.2. Patients sous inhibiteurs mTOR .....</b>	<b>25</b>
<b>4.2.5.2.1. Sirolimus (Rapamune®) .....</b>	<b>26</b>
<b>4.2.5.2.2. Everolimus (Afinitor®, Votubia®, Certican®, Zortress®, Evertor®) .....</b>	<b>27</b>
<b>4.2.5.2.3. Temsirolimus (CCI-779, Torisel®) .....</b>	<b>27</b>
<b>4.2.5.2.4. Ridaforolimus (AP23573, MK-8669, Deforolimus) .....</b>	<b>27</b>
<b>4.2.5.3. Autres molécules : les β-bloquants.....</b>	<b>28</b>
<b>4.2.6. Précautions à l'égard des prescriptions [56] .....</b>	<b>28</b>
<b>4.2.6.1. Conduite à tenir chez les patients atteints d'insuffisance rénale.....</b>	<b>28</b>
<b>4.2.6.2. Conduite à tenir chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.....</b>	<b>28</b>
<b>4.2.6.3. Interactions médicamenteuses.....</b>	<b>28</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>29</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>30</b>
<b>LISTE DES FIGURES ET TABLEAU .....</b>	<b>37</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>38</b>



## **ABREVIATIONS**

AF.....	angiofibrome
AINS.....	anti inflammatoire non stéroïdien
CEOT.....	tumeur épithéliale odontogénique calcifiante
HBD.....	hygiène bucco-dentaire
LAM.....	lymphangioliomyomatose
mTOR.....	mammalian target of rapamycine : cible de la rapamycine
NC.....	non communiqué
Rheb.....	ras homologue enriched in brain
SEGA.....	astrocytomes à cellules géantes sous-épendymaires
ST.....	sclérose tubéreuse

## INTRODUCTION

Les anomalies de la cavité buccale génétiquement conditionnées sont souvent un aspect méconnu des maladies rares.

Le terme "sclérose tubéreuse" vient du latin *tubercule* (gonflement) et du grec *scleros* (dur).

Il s'agit d'une maladie génétique rare, à expression buccale.

La sclérose tubéreuse de Bourneville est définie par Orphanet comme « une maladie neurocutanée caractérisée par des hamartomes multisystémiques et associé à des manifestations neuropsychiatriques» [61].

Sa prévalence n'est pas exactement connue mais est estimée entre 1/5000 à 1/10000.

Elle concerne les deux sexes, de tous groupes ethniques, de toutes zones géographiques et elle peut s'exprimer à tout âge [61]. Etant donné qu'il s'agit d'une maladie génétique rare, la sclérose tubéreuse reste peu connue par la plupart des chirurgiens-dentistes, pour qui la prise en charge de ces patients ne peut alors se faire de manière complète.

Une synthèse sur les manifestations cliniques bucco-dentaires et leur prise en charge en cabinet ou à l'hôpital lorsque cela est nécessaire sera donc développée par la suite.

Après avoir développé les différents mécanismes génétiques d'apparition de la maladie et les critères diagnostiques de celle-ci, seront décrites les différentes manifestations générales et bucco-dentaires de la sclérose tubéreuse ainsi que sa prise en charge notamment dans l'exercice de la chirurgie dentaire.

## **1. GENERALITES SUR LA SCLEROSE TUBEREUSE**

Les premiers travaux sur la ST sont datés du XIX<sup>ème</sup> siècle [41, 62] d'après l'observation de lésions cutanées faciales.

En 1862, Von Recklinghausen rapporte le premier cas de ST, suite à la découverte de tumeurs cardiaques et cérébrales chez un enfant mort-né.

En 1880, Désiré Magloire Bourneville établit un lien entre atteintes neurologiques et cutanées, caractérisant ainsi la maladie à laquelle il donne son nom.

En 1885, Balzer et Ménétrier décrivent en détail les lésions, suivis par Pringle en 1890.

En 1908, le neurologue Vogt établit la triade clinique : épilepsie, retard mental et "adénomes sébacés", ce qui permet de préciser le diagnostic.

En 1979, le docteur Gomez décrit plus précisément la maladie, mais l'établissement de diagnostics a largement été permis par les scanners et l'IRM.

### **1.1. Aspects génétiques de la maladie**

La ST de Bourneville est une phacomatose à transmission autosomique dominante, chez laquelle a été décrite une perte d'hétérozygotie à l'origine des tumeurs hamartomateuses [32].

Les gènes responsables sont les gènes TSC (tuberous sclerosis complex), dits suppresseurs de tumeurs [50] :

- le gène TSC1 ou gène hamartin, situé sur le chromosome 9 en position 9q34, code pour la protéine hamartine, et présente des mutations ponctuelles hormis des délétions à répartition homogène
- le gène TSC2 ou gène tubérine, situé sur le chromosome 16 en position 16p13.3, code pour la protéine tubérine et présente tous les types de mutations (délétions, insertions, duplications, non-sens et faux sens) distribuées de façon homogène.

Les mutations de TSC2 sont cinq fois plus nombreuses que pour TSC1 dans les cas sporadiques, tandis que les mutations de TSC1 prédominent dans les cas familiaux. A noter cependant que deux tiers des cas sont sporadiques, sans histoire familiale [32].

La mutation de TSC1 ou TSC2 [32] va empêcher la phosphorylation des protéines, hamartine et tubérine, lesquelles sont co-exprimées dans les cellules de plusieurs organes comme le rein, le cerveau, le poumon, ou encore le pancréas et qui ont pour rôle d'inhiber indirectement mTOR.

Il va donc se produire une perte de fonctionnalité de ces protéines, en particulier concernant leur fonction inhibitrice sur la voie de signalisation de mTOR.

La protéine mTOR est une sérine-thréonine kinase dont l'activité est connue comme étant dérégulée dans de nombreux cas de cancers humains tels que les cancers du rein, du sein, du pancréas... [64].

Lorsque l'hamartine et la tubérine sont normalement produites, elles constituent un complexe appelé hétérodimère impliqué dans la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaire, par l'activation d'une GTPase qui inactive elle-même en permanence la protéine Rheb; tout ce processus inhibe la voie de signalisation de mTOR [35].

En revanche, lorsqu'il survient une mutation de ces protéines, le complexe ne peut se former, ce qui entraîne une expression en excès de mTOR, une activité glutamate disproportionnée, conduisant à l'interruption de la plasticité synaptique, et par conséquent une absence de contrôle de la croissance cellulaire d'où l'apparition des tumeurs et de la maladie.

A noter que l'expressivité de la ST est variable. Elle est due à une mosaïque et à des modulateurs génétiques/épigénétiques.

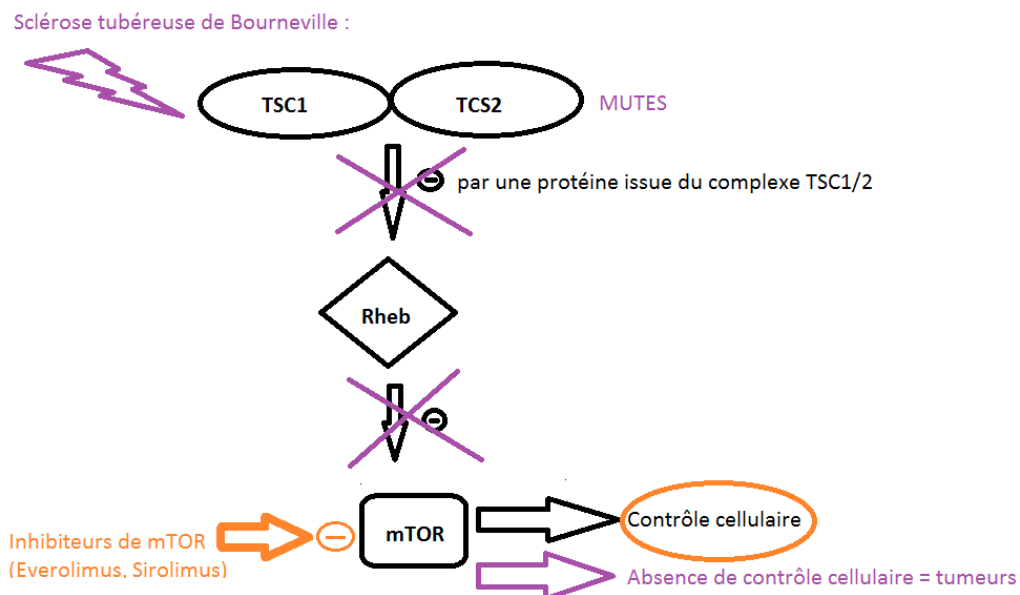


Figure 1 : Mécanisme d'altération de la voie de signalisation de mTOR conduisant à la ST

## 1.2. Critères diagnostiques

Le diagnostic de la ST n'est pas simple du fait de l'absence de véritables signes pathognomoniques, de son polymorphisme et de la variabilité inter individus [41]; en effet, les mécanismes génétiques et biologiques ne sont pas parfaitement connus [47, 61].

L'expression de la ST est souvent discrète, nécessitant une connaissance précise des signes de la maladie et l'utilisation de tests génétiques afin de confirmer le diagnostic [61]:

- le diagnostic par analyse ADN est basé sur la recherche de mutation des gènes TSC1 et TSC2
- un diagnostic prénatal peut être indiqué lorsqu'il existe une histoire familiale de mutation génétique.

La mise en œuvre de ces tests est indispensable d'un point de vue [41]:

- diagnostique, pour une prise en charge précoce de la maladie
- pronostique, par la recherche de localisations encore asymptomatiques
- préventif, au niveau familial pour un conseil génétique
- pathogénique, dans le cadre d'une corrélation génotype-phénotype

La conférence internationale de consensus de 2012 sur la ST à Washington [34, 60] a redéfini les critères diagnostiques de la maladie. La norme ainsi établie permet de conclure à un diagnostic par un moyen rapide et fiable.

En fonction de ces critères, le diagnostic sera:

- définitif lorsque la ST est clairement identifiée: en présence soit de deux critères majeurs, soit d'un critère majeur et de deux critères mineurs
- possible: en présence d'un critère majeur ou de deux critères mineurs

*Tableau 1 : critères majeurs et mineurs de la ST. D'après la conférence de consensus de 2012 [34, 60]*

	<b>CRITERES MAJEURS</b>	<b>CRITERES MINEURS</b>
<b>CUTANES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- angiofibromes faciaux ou plaque fibreuse du front (trois ou plus)</li> <li>- fibromes unguéaux ou péri unguéaux (deux ou plus)</li> <li>- taches achromiques (trois ou plus) de plus de cinq millimètres de diamètre (pour les distinguer des lésions en confetti)</li> <li>- plaques en peau de chagrin (larges plaques au niveau de la région lombaire, avec un aspect caractéristique de peau d'orange)</li> </ul>	- lésions en confetti (nombreuses macules hypopigmentées de 1 à 3 millimètres)
<b>BUCCO DENTAIRE</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- puits d'émail dentaires (trois ou plus)</li> <li>- fibromes gingivaux (deux ou plus)</li> </ul>
<b>OCULAIRES</b>	- hamartomes réiniens multiples	- tache rétinienne achromique
<b>CEREBRAUX</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dysplasie corticale, incluant les tubers et les anomalies de la substance blanche</li> <li>- nodules sous-épendymaires</li> <li>- astrocytomes à cellules géantes sous épendymaires</li> </ul>	
<b>CARDIAQUES</b>	- rhabdomyome cardiaque (quel que soit le nombre)	
<b>PULMONAIRES</b>	- lymphangioliéomyomatose	
<b>RENAUX</b>	- angiomyolipomes rénaux (deux ou plus)	- kystes rénaux multiples
<b>AUTRES</b>	- angiomyolipomes (deux ou plus)	- hamartomes extra rénaux

## **2. MANIFESTATIONS GENERALES DE LA SCLEROSE TUBEREUSE**

Les manifestations cliniques de la ST varient entre différents individus, y compris au sein d'une même famille, et en fonction de leur âge.

On distingue ainsi les manifestations précoces et sévères, des manifestations tardives à expression modérée voire inexistante. Une même personne ne peut pas présenter toutes les atteintes décrites ci-après, en même temps.

Bien qu'il n'existe pas de traitement étiologique de la maladie, une prise en charge de chaque manifestation clinique sera détaillée par la suite [61].

### **2.1. Manifestations cutanées**

On estime que plus de 95% des patients atteints de ST présentent des lésions cutanées [63] ; celles-ci s'avèrent par conséquent essentielles pour le diagnostic.

#### **2.1.1. Les angiofibromes de la face ou adénomes sébacés de Pringle**

Ils sont retrouvés chez 75% des individus [3, 8, 34, 43]. Ces expressions cutanées de la maladie sont des signes pathognomoniques de la ST [41]. Les AF faciaux apparaissent le plus souvent après 5 ans, leur nombre et leur taille augmentant avec l'âge [3].

Ils peuvent être décrits comme des taches ou des bosses de couleur rose à rougeâtre [3, 61] ressemblant à de l'acné [61]; ces nodules saillants et arrondis [57] se localisent au niveau des ailes du nez, des sillons naso-géniens, des joues, de la région péri orale et parfois du menton [3, 57], c'est-à-dire dans le territoire du nerf trijumeau avec une topographie en ailes de papillon caractéristique, constituées de vaisseaux sanguins et tissus fibreux [61].



*Figure 2 : Angiofibromes faciaux, forme sévère. D'après Ballanger et al. [3]*

### **2.1.2. Les fibromes (péri) unguéaux ou fibrokératomes unguéaux ou tumeurs de Koenen**

Ils se manifestent dans 15% à 55% [3, 8, 61] des cas, principalement chez les femmes. Ils constituent un critère pathognomonique dans le diagnostic de la ST [41].

Ces petites tumeurs charnues, de couleur peau ou rougeâtre, sont localisées au niveau des sillons unguéaux (à la jonction de la peau et des ongles des pieds, principalement impliqués, et des mains), et souvent associées à des anomalies des ongles (gouttières, cannelures, striations, atrophie) [19, 57, 61]. Leur taille varie de celle d'un grain de blé à celle d'un petit pois; ils peuvent grossir et devenir gênants bien qu'indolores, s'accrocher et provoquer des fissures et saignements [61].



*Figure 3 : Fibrome péri-unguéal de Koenen. D'après Quereux et al. [41]*

### **2.1.3. Les taches dépigmentées achromiques ou hypomélaniques ou "en feuille de sorbier"**

Elles apparaissent chez plus de 90% [3, 8, 41, 43, 61] des personnes atteintes de ST, et ceci précocement car il s'agit généralement du seul signe visible de la maladie à la naissance (bien qu'elles puissent être absentes) [41]. Elles constituent le "marqueur diagnostique" de la ST mais ne sont pas spécifiques de la maladie [3].

Ces macules de la peau, dont la couleur blanche [19] est caractéristique d'un déficit de mélanine et de taille variable, sont retrouvées partout sur le corps, notamment au niveau du tronc et de la racine des membres [3, 57] mais épargnant la face [41].

Si elles ne sont pas visibles en lumière blanche, le diagnostic sera posé grâce un examen réalisé chez l'enfant, utilisant la lumière ultraviolette de Wood dans une pièce noire que la tache va refléter [19, 41, 61, 63].



*Figure 4 : Macule hypopigmentée. D'après Ballanger et al. [3]*



#### 2.1.4. Autres lésions

D'autres lésions cutanées peuvent également être citées, bien qu'ayant une prévalence moindre:

- la **plaque fibreuse du front**, présente chez environ un quart des patients, est une zone surélevée et décolorée sur le front, de couleur rouge-brunâtre [3, 61]
- les « **taches de chagrin** » ou **plaques « peau de chagrin »**, observées chez 20 à 48% [3, 19, 60] des individus, sont des zones de peau épaissie, bosselées, coriaces, ayant un aspect en peau d'orange, et qui se limitent essentiellement à la zone lombaire du dos [3, 19, 41, 57, 60]
- les **petites excroissances de « chair »** ou **molluscum pendulum**, visibles dans 20% à 30% des cas [3, 60], sont des tuméfactions cutanées bénignes non spécifiques de la ST, mais dans laquelle se manifestent deux particularités : leur grand nombre, ainsi que leur localisation à l'arrière du cou et des épaules [3. 19,61].

*Cf annexes*

#### 2.2. Manifestations ophtalmiques

On distingue deux types de manifestations oculaires:

- les tumeurs bénignes rétiniennes diagnostiquées par fond d'œil chez la moitié des patients atteints de ST: ce sont les phacomes ou les hamartomes astrocytaires, asymptomatiques, qui provoquent aucune gêne visuelle, mais peuvent se calcifier [8, 61]
- les atteintes non rétiniennes: angiofibromes des paupières, colobome irien, strabisme, œdème papillaire, troubles de la réfraction [3]...

Le seul signe ophtalmologique qui distingue une personne atteinte de ST d'un individu non atteint pouvant être une aide au diagnostic est une augmentation de la prévalence des plages de dépigmentation rétinienne [8].

Le diagnostic différentiel est essentiellement celui du rétinoblastome [8].

### 2.3. Manifestations du système nerveux central

Par ordre de fréquence décroissante, on distingue diverses atteintes neurologiques.

Les *crises épileptiques* constituent le syndrome neurologique le plus fréquent, touchant 60 à 85% des patients [8, 61, 63].

Leur début précoce se caractérise par des spasmes infantiles ou syndrome de West chez le nourrisson, révélateur de la ST. On observe ainsi des convulsions généralisées ou partielles, associées à des *difficultés d'apprentissage* chez la moitié des personnes atteintes de ST [8, 61].

Les *troubles envahissants du développement et du comportement* (agressivité ou colère dans plus de la moitié des cas) sont d'intensité variable selon les individus [61].

Les *troubles psychopathologiques* se manifestent par une hyperactivité avec déficit de l'attention (30 à 60% des cas), de l'anxiété (15 à 40 des cas), une dépression (15 à 20% des cas), ou encore des troubles du sommeil (60% des cas) [61, 63].

Un *trouble du spectre autistique* (17 à 60% des patients) se caractérise quant à lui par des altérations de l'interaction sociale, de la communication, avec parfois une intolérance aux changements et une hypersensibilité sensorielle [61].

Plus rarement, les patients atteints de ST peuvent s'infliger des automutilations [61].

Toutes ces manifestations neurologiques de la maladie sont expliquées par un dysfonctionnement cérébral localisé, lié à la présence de tubers corticaux, qui sont des lésions cérébrales se caractérisant par des amas de tissus dysplasiques et de cellules malformées (neurones et astrocytes) à l'origine de la dégénérescence :

- soit kystique : on parle alors d'hétérotopies de la substance blanche et lésions kystiques ou pseudo kystiques de la substance blanche
- soit tumorale : les tumeurs cérébrales, bénignes ou malignes selon le grade, sont caractérisées par leur tendance à se calcifier précocement :
  - les SEGA
  - les tubercules corticaux
  - les nodules sous épendymaires, qui sont des cellules gliales anormales et gonflées, multinucléées, d'origine indéterminée (ces tumeurs cérébrales bénignes deviennent suspectes lors d'une transformation en astrocytomes)

## **2.4. Manifestations cardiaques**

Les rhabdomyomes sont des tumeurs bénignes rares, uniquement présentes chez le nourrisson et l'enfant, et dont la disparition est spontanée la première année de vie, sans laisser de séquelles dans la plupart des cas [21, 61]. Elles sont caractérisées in utero par une masse observée à l'échographie, un rythme cardiaque irrégulier voire un épanchement péricardique [21]. L'atteinte cardiaque est un fort indicateur de la ST chez l'enfant, notamment lorsque sont découverts de multiples rhabdomyomes [3], car le diagnostic peut être posé rapidement après la naissance grâce à l'échographie prénatale identifiant les rhabdomyomes [63]. C'est un critère majeur souvent retrouvé chez les patients atteints de ST [21].

Les tumeurs sont typiquement localisées soit sur les ventricules, pouvant interférer avec les fonctions valvulaires ou entraîner une obstruction, soit au niveau de l'atrium entraînant une compression des artères coronaires conduisant à l'ischémie ou à l'insuffisance cardiaque [21, 41]. L'arythmie cardiaque est un problème majeur chez les patients atteints de ST, qu'il s'agisse de bradycardie ou de tachycardie. Elle est en lien direct avec la localisation de rhabdomyomes [21].

Histologiquement, on observe la présence de myocytes cardiaques anormaux [17, 21].

L'échographie cardiaque permet de poser un diagnostic de ST, d'autant plus qu'il existe une histoire familiale de la maladie et que l'examen est réalisé lors du stade de fœtus car la sensibilité et la spécificité de cet examen dépend de l'âge du patient. L'IRM peut aussi être utilisée dans la détection des rhabdomyomes cardiaques, notamment en association avec l'échographie dans les cas où il subsiste un doute quant au diagnostic [21].

## **2.5. Manifestations rénales**

Elles sont fréquentes chez plus de 50% des enfants de plus de 10 ans et adultes [42].

Le plus souvent, ce sont des angiomyolipomes ou tumeurs rénales bénignes non cancéreuses, multiples et bilatérales, découvertes lors d'un examen systématique sans aucune manifestation; parfois ces lésions rénales sont à l'origine d'hématuries, de douleurs abdominales ou lombaires ou d'une augmentation du volume du rein.

Secondairement, les atteintes rénales peuvent être des kystes rénaux bénins, une polykystose rénale de type dominante, un carcinome à cellules rénales et oncocytome ou hamartome adénomateux bénin.

Une évolution vers l'insuffisance rénale chronique ou l'hypertension artérielle est possible [61]. Une surveillance doit être établie car 80% des personnes atteintes de sclérose tubéreuse présenteront des troubles rénaux [63].

## 2.6. Manifestations pulmonaires

Des kystes multiples formés suite à la prolifération progressive et l'infiltration de cellules musculaires lisses anormales dans la structure même du poumon sont principalement rencontrés: on parle alors de lymphangioliomyomatose ou LAM, pouvant se manifester par des dyspnées, des toux, des essoufflements, des pneumothorax ou des hémoptysies avec une évolution possible vers l'insuffisance respiratoire chronique à sévère [61].

Le diagnostic de LAM est établi ainsi par les pneumologues [34]:

- examen histologique compatible avec une LAM
- présence de plus de 4 kystes observés à la tomodensitométrie thoracique et aucun autre trouble pulmonaire chez un patient avec au moins un autre critère majeur de ST (autre que l'angiomyolipome) ou 2 autres critères mineurs
- tomodensitométrie caractéristique avec absence de comorbidité et présence d'un des élément suivant : lymphangioliomyomes abdominaux ou thoraciques, épanchement pleural chyleux ou ascite chyleuse.

Les autres manifestations pulmonaires de la ST sont [34]:

- les MMPH (multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia) : ce sont des nodules pulmonaires multiples composés de cellules bénignes (ils concernent environ 40-58% des patients atteints de ST)
- les CCSTL (clear cell tumor of the lung) : rares et bénignes

Un scanner thoracique doit être impérativement réalisé chez toutes les femmes adultes (les plus touchées) atteintes de ST, ainsi que chez toute personne atteinte de ST et se plaignant d'essoufflement; ceci afin de poser le diagnostic [60].

Le consensus de 2012 [34] précise que lorsque des angiomyolipomes et une LAM sont tous deux présents chez un patient suspecté d'avoir la ST, ensemble ils constituent un seul critère majeur.

## 2.7. Autres atteintes

Diverses autres atteintes dont la prévalence est moindre peuvent être citées [8]:

- endocriniennes (notamment pancréatiques)
- abdominales (polypes colorectaux)
- osseuses (hyperostoses, scolioses)
- hépatiques (angiomyolipomes)
- spléniques (hamartomes)
- gangliolymphatiques.

### **3. MANIFESTATIONS BUCCO-DENTAIRES DE LA SCLEROSE TUBEREUSE**

Les puits d'émail, les atteintes des gencives et des os sont autant de manifestations bucco-dentaires exprimées chez les patients. Leur détection précoce et leur prise en charge sont importantes pour une amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de ST.

#### **3.1. Puits d'émail**

Les puits d'émail peuvent être décrits comme des dépressions amélares, sans anomalies dentinaires, dont le diamètre varie de 4 à 100  $\mu\text{m}$  en denture permanente et est supérieur à 10-15  $\mu\text{m}$  en denture temporaire ; elles s'étendent en profondeur du tiers de l'épaisseur de l'émail, voire à la jonction amélo-dentinaire [31]. Ces hypoplasies amélares sont présentes sur les faces vestibulaires des dents antérieures, à distance de la gencive marginale, hors des espaces inter dentaires [31] et dans des zones non carieuses normalement [16, 31] mais elles-mêmes à haut risque de caries [40]. Les cavités de caries ont un aspect plus irrégulier que les puits d'émail ; ils surviennent généralement en dehors de zones où la plaque s'accumule majoritairement, ce qui permet d'exclure les caries comme facteur étiologique dans la formation de puits [31].



*Figure 5 : Puits d'émail sur les incisives centrales. Purwar et al. [40]*

A l'imagerie, les puits d'émail apparaissent comme des radioclarités en forme de tête d'épingle [31].

L'observation microscopique révèle des stries de Retzius entourant les puits [45].

La ST est responsable des puits d'émail; on peut estimer approximativement l'apparition de la maladie avec la position d'un défaut hypoplasique d'émail sur les dents temporaires par l'utilisation de la ligne néonatale comme marqueur, qui sépare l'émail formé avant et après la naissance [4].

Les puits d'émail ne sont pas spécifiques de la ST [16] et peuvent se retrouver dans d'autres pathologies [40]; cependant il existe davantage de puits d'émail chez les personnes atteintes de ST que chez un individu issu de la population saine [31].

L'analyse des dents définitives peut être un outil diagnostique dans la recherche de la ST, mais c'est également le cas des dents temporaires [45].

## 3.2. Atteintes des tissus mous

### 3.2.1. Accroissements gingivaux

Les accroissements gingivaux affectent 11 à 56% des patients atteints de ST ; ce sont les manifestations orales les deuxièmes plus courantes après les puits d'émail [29], ils se manifestent à la fin de l'enfance et sont diagnostiqués dès 4 ans ou pendant la puberté [33].

Ces multiples papules fibreuses sont localisées à diffuses, pouvant se situer en gencive attachée, en gencive marginale et au niveau des papilles, notamment dans la zone antéro-maxillaire [29]. De couleur rose mais non érythémateuses, elles sont caractérisées par une consistance semi ferme, avec une perte des pointillés de surface [40].



*Figure 6 : Hyperplasie gingivale supérieure droite. D'après Purwar et al. [40]*

Leur taille croit progressivement ; elles deviennent par conséquent inesthétiques et douloureuses, ayant un impact négatif sur la qualité de vie, avec une diminution du pouvoir et de l'efficacité masticatoire, ainsi qu'une difficulté pour le maintien de l'HBD. Des saignements gingivaux peuvent être observés [29].

L'analyse histologique met en évidence un épithélium pavimenteux stratifié kératosique, constitué de nombreux fibroblastes élargis en forme d'étoile contenant des noyaux denses et multiples, le tout dans un stroma de tissu conjonctif fibreux lésionnel. A noter également la présence de lymphocytes et de plasmocytes épars. Cette analyse permet de poser le diagnostic d'hyperplasie épithéliale et fibreuse.

Les hyperplasies gingivales peuvent se retrouver chez d'autres patients, il est donc important de prendre en compte notamment les diagnostics différentiels suivants [15, 29, 40, 48]:

- l'inflammation : HBD insuffisante
- la prise de médicaments tels que les anticonvulsivants, les inhibiteurs de la chaîne calcique, les antiépileptiques (phénitoïne), les immunosuppresseurs (cyclosporine) pour les plus fréquents
- les troubles systémiques : leucémie monocyttaire, lymphoblastique ou myeloblastique aiguë
- les états hormonaux : puberté, grossesse, hypothyroïdie
- les états nutritionnels : carence en vitamine C
- l'hyperplasie conditionnée non spécifique : granulome pyogène
- les troubles systémiques : hypothyroïdie

### 3.2.2. Angiofibromes oraux

Les angiofibromes sont des papules [39] ou nodules [26] localisés en muqueuse orale, notamment au niveau de la gencive antérieure ; ses autres localisations sont par ordre décroissant [33] les commissures, les lèvres, le frein labial supérieur, le palais et la langue.

Ils concernent 11 à 69% des individus atteints de ST [29] et apparaissent dans l'enfance ou à la puberté.

Ils sont recouverts de muqueuse normale. Discrets et asymptomatiques [26], ils ne sont pas fermes à la palpation [39, 48].

En gencive attachée, ce sont des papules de couleur est rose à grisâtre, de petite taille (1-2mm) avec un aspect papillomateux et donnant une surface irrégulière. Sur les muqueuses labiales et buccales, elles sont de couleur rose à jaunâtre et prennent une teinte bleuâtre chez les patients de couleur noire. La surface est brillante. Sur le dos ou les cotes de la langue, les quelques papules pouvant être observées mesurent environ 5 mm de diamètre.

Leur nombre et leur forme varient avec l'âge et la sévérité de la maladie [26]. On observe ainsi de larges AF jusqu'à un centimètre de diamètre dans les atteintes sévères, tandis qu'ils ne dépassent pas 0,5 centimètre de diamètre dans les atteintes modérées.

Plus l'atteinte est ancienne, plus le nombre d'AF oraux augmente.



Figure 7 : Papules de couleur grise sur la muqueuse labiale inférieure et la commissure.  
D'après Prabhu et al. [39]

L'analyse histologique met en évidence que ce sont des hyperplasies soit fibromateuses, soit papillomateuses [26]. Un tissu conjonctif lâche contient des capillaires dilatés (comme pour les AF faciaux) et des fibroblastes stellaires qui prolifèrent. Ces cellules et vaisseaux présentent divers degrés d'interdigitation [33]. Cette analyse permet de confirmer le diagnostic [39].

### 3.3. Atteintes des os

Les anomalies dans la morphologie osseuse des maxillaires sont rares [40].

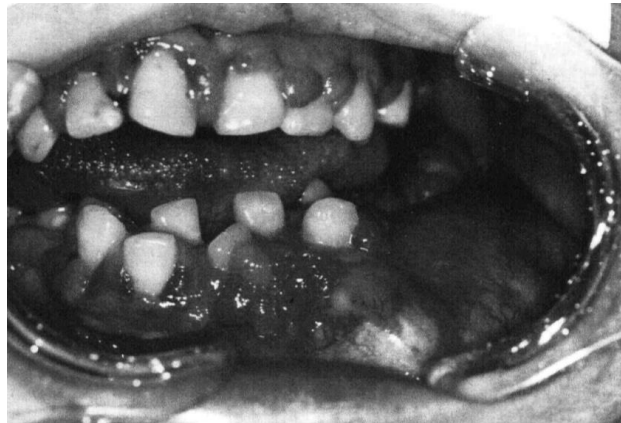
Certains cas relatés au travers d'études témoignent de lésions tumorales bénignes telles que le fibrome desmoplastique [30], les tumeurs fibreuses intra orales [12], les hamartomes fibrolipomateux [36], ou encore les tumeurs épithéliales odontogéniques calcifiantes [44].

De manière moins courante, on observe d'autres altérations des tissus environnants: hémangiomes, asymétrie faciale, palais haut arqué, luvette bifide et fente labio-palatine [29, 33]. Il n'y a aucune atteinte osseuse associée [40].

#### 3.3.1. Fibrome desmoplastique

Le fibrome desmoplastique [30] est une tumeur fibreuse intra osseuse rare, distincte des fibrosarcomes et des lésions fibreuses bénignes; elle est localement agressive, ayant une tendance à la récurrence. Cette tumeur a été rencontrée dans la majorité des cas à la mandibule, et par ordre de fréquence décroissante : dans la région de l'angle du ramus, dans la zone prémolo-molaire et dans la zone antérieure jusqu'aux prémolaires.

L'examen clinique met en évidence une asymétrie faciale causée par un gonflement unilatéral en regard de la tumeur et fixe à la palpation.



*Figure 8 : Vue intra orale d'une tuméfaction mandibulaire gauche.*  
*D'après Miyamoto et al. [30]*

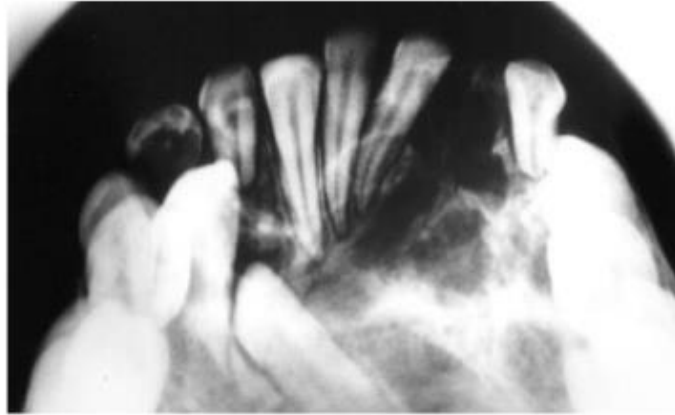
L'imagerie laisse apparaître une lésion radioclaire arrondie, uniloculaire ou multiloculaire, bien délimitée en général sauf au niveau des sinus, sans résorption radiculaire des dents.

L'exérèse de la lésion montre une tumeur solide, recouverte d'une capsule fibreuse, de couleur blanc-jaunâtre. L'analyse histologique révèle une ressemblance à la tumeur desmoïde des tissus mous, avec un tissu riche en fibres de collagène mais pauvre en fibroblastes dont l'activité mitotique est quasiment inexistante.



### 3.3.2. Tumeurs fibreuses intraorales

Ces lésions fibreuses isolées des mâchoires [12] sont caractérisées par une image radioclaire multiloculaire ou une lésion péri-apicale ou inter radiculaire unique plus ou moins bien définie, à la radiographie rétro alvéolaire ou panoramique.



*Figure 9 : Radiographie occlusale mandibulaire antérieure avec radioclarité multiloculaire.  
D'après Damm et al. [12]*

A la tomodynamométrie on observe un tissu de masse solide avec perforation de la corticale, à l'origine d'une expansion du visage.

L'analyse histologique permet de poser le diagnostic, grâce à l'observation d'un tissu conjonctif dense fibreux et collagénique en motif de tourbillon, avec de nombreux fibroblastes espacés et intercalés, ainsi que de nombreux basophiles avec des noyaux en forme de fuseau, irréguliers. Parfois, on observe de petits foyers osseux métaplasiques, sans aucune formation osseuse active. Dans tous les cas, il n'existe aucune correspondance à un modèle d'os typique.

### 3.3.3. Hamartomes fibrolipomateux de la mandibule

Ces tumeurs bénignes [36] s'expriment cliniquement par un gonflement à croissance lente et indolore de la mandibule. La masse est indurée, bien circonscrite, recouverte de muqueuse normale.



*Figure 10 : Vue intra orale. D'après Celenk et al. [7]*

L'examen radiologique quant à lui laisse apparaître une lésion radioclaire uniloculaire bien définie ainsi qu'une divergence des racines dentaires sans résorption.



*Figure 11 : Radiographie panoramique révélant une lésion radioclaire (les limites latérales et inférieure sont fléchées). D'après Celenk et al. [7]*

Le diagnostic sera posé grâce à l'analyse histologique, qui met en évidence des composants osseux (spicules osseux et foyers de calcifications dystrophiques amorphes), fibreux (collagène) et lipomateux (adipocytes matures). La périphérie du tissu est irrégulière.

### **3.3.4. Tumeurs épithéliales odontogéniques calcifiantes**

Les tumeurs épithéliales odontogéniques calcifiantes ou CEOT [44] sont aussi appelées adamantoblastomes adénoïdes, améloblastomes de type inhabituel avec calcification, odontomes malins, ou encore odontomes complexes kystiques.

Il s'agit des tumeurs odontogéniques les plus rares, localisées principalement dans la région prémolo-molaire mandibulaire. Ce sont des tumeurs bénignes de croissance progressive, dont la fréquence est légèrement plus importante chez les hommes.

Elles se manifestent par un gonflement et une asymétrie faciale, tandis que l'examen intra oral révèle une muqueuse normale et aucune dent n'est associée à la lésion.



*Figure 12 : Tuméfaction mandibulaire gauche. Rubin et al. [44]*

On observe une radio opacité arrondie, aux bords bien limités, multiloculaire, témoignant de la destruction de l'os par la tumeur et sa calcification.

Il se produit de plus en plus de dépôts de calcium avec le grossissement de la tumeur.

L'analyse histologique révèle ainsi un tissu conjonctif fibreux éosinophile, contenant un collagène abondant pouvant se minéraliser. La calcification est finement granuleuse, sous forme de particules fines ou anastomosée en bandes ou encore sous forme d'anneau de Liesegang.

Les cellules épithéliales sont polyédriques de forme allongée, en fins rubans entrelacés. Leurs noyaux sont ovales et irréguliers. Ces cellules ne présentent que rarement une activité mitotique.

## **4. PRISE EN CHARGE DE LA SCLEROSE TUBEREUSE**

Comme cela sera décrit par la suite, il est primordial de mettre en place une prise en charge spécialisée, pluridisciplinaire et précoce des patients atteints de ST afin d'améliorer leur condition de vie, bien que leurs besoins dépendent de la sévérité de leurs atteintes générales.

### **4.1. Prise en charge en fonction des manifestations cliniques**

Il est impératif d'établir une surveillance des personnes atteintes de ST, notamment pendant l'adolescence, période durant laquelle les expressions cliniques de la maladie peuvent apparaître ou être accentuées [61].

#### **4.1.1. Prise en charge des manifestations générales**

##### **4.1.1.1. Atteintes dermatologiques**

Elles n'engagent pas le pronostic vital, mais la gêne esthétique doit être prise en compte. Une exposition excessive aux UV favorise l'apparition et l'accentuation des AF de la face ; une protection solaire est donc indispensable, bien que le véritable traitement de ces petits boutons inesthétiques est basé sur la dermabrasion ou le laser, ainsi que les inhibiteurs mTOR.

##### **4.1.1.2. Crises d'épilepsie**

Elles peuvent être traitées avec des médicaments anti-épileptiques dans la plupart des cas, parfois même un traitement chirurgical peut être envisagé après étude au cas par cas par les neurochirurgiens, ainsi qu'une stimulation du nerf vague.

La prise en charge médicamenteuse de l'épilepsie comprend les traitements suivants, seul ou en association :

- acide valproïque
- hydantoïnes : phénytoïne, fosphénytoïne
- barbituriques : phénobarbital
- benzodiazépines : clobazam, diazépam, clonazépam
- cabamazépine
- ethosuximide

Le chirurgien-dentiste doit être vigilant aux risques de morsures, de fractures dentaires ou de blessures péribuccales lors des épisodes de crise [56].

Des IRM et scanners cérébraux réguliers permettent une surveillance et une recherche de lésions. La chirurgie permet également l'exérèse des SEGA lorsque les lésions sont trop volumineuses ou à risque de complication.

#### **4.1.1.3. Atteinte cardiaque**

Les inhibiteurs mTOR permettent de diminuer la taille des rhabdomyomes cardiaques et réduire les tumeurs et seront utilisés notamment lorsqu'une chirurgie peut être évitée. Une surveillance jusqu'à leur régression est recommandée et un enregistrement de l'électrocardiogramme tous les trois à cinq ans permet de s'assurer de la normalité du rythme cardiaque, car ces patients sont à risque de présenter plus tard au cours de leur vie des pathologies cardiaques [21]. Un traitement médicamenteux peut être prescrit dans les cas d'insuffisance cardiaque notamment.

#### **4.1.1.4. Atteinte rénale**

Le traitement d'une atteinte rénale est basé sur la chirurgie (néphrectomie partielle) mais dans de rares cas seulement, ou pour mieux préserver les reins, l'embolisation sélective. Il reste impératif d'établir une surveillance de l'insuffisance rénale.

#### **4.1.1.5. Atteinte pulmonaire**

En fonction de la sévérité de l'atteinte pulmonaire, le traitement mis en place peut être médicamenteux (anti-oestrogène par exemple) voire chirurgical (transplantation pulmonaire).

Dans tous les cas, une surveillance médicale pluridisciplinaire régulière doit être instaurée [63]. En cas d'échec de ces traitements, l'administration d'immunosuppresseurs tels que les inhibiteurs mTOR sera envisagée comme cela sera décrit par la suite.

#### **4.1.2. Prise en charge des manifestations bucco-dentaires**

La technique d'examen est basée sur celle de Mlynarczyk modifiée [16], avec une détection visuelle minutieuse sous éclairage, aides optiques (loupes, microscope opératoire [43]) et coloration au révélateur de plaque, et le « catch and keep » de la sonde – pointue et non boule - baladée sur la face vestibulaire. Il convient de redoubler d'attention dans la recherche des puits d'émail chez les enfants car ils sont petits et moins fréquents, la surface vestibulaire à examiner est moindre et mais peuvent être nombreux [31].

La détection des puits d'émail est une aide au diagnostic précoce de la ST [5], notamment dans les formes de la maladie à expression incomplète [31] et un marqueur de cette maladie; les puits sont en effet les manifestations orales les plus communes de la ST [16].

La prise en charge des puits de l'émail [11] comprend l'instauration de mesures préventives, avec un enseignement à l'hygiène bucco-dentaire, ainsi que la restauration des lésions amélaire grâce à des vernis fluorés ou des résines composites afin d'éviter l'apparition de caries.

#### **4.1.3. Prise en charge des manifestations muqueuses**

La première phase du traitement [40] comprend un enseignement aux manœuvres d'HBD, puis la mise en place d'une thérapeutique parodontale avec détartrage +/- surfaçage radiculaire pour un débridement mécanique complet. Des réévaluations parodontales avec contrôles de plaque seront réalisées.

La deuxième phase du traitement est chirurgicale, avec une gingivectomie, c'est-à-dire l'exérèse complète du tissu gingival hyperplasique, selon différents protocoles:

- la gingivectomie avec incision à biseau interne
- la chirurgie au laser [2] présente de nombreux avantages à savoir qu'une seule séance est nécessaire, cette technique allie précision, meilleure mise en forme et gestion de l'hémostase, ergonomie ; et pour le patient : diminution des complications post opératoires en termes de douleurs, de gonflements, d'hémorragies, d'infections, de cicatrices ainsi qu'une amélioration de la cicatrisation.

Les récurrences sont rares après traitements parodontal et chirurgical. Un suivi régulier avec contrôles de plaque doit être instauré, car l'agressivité des lésions dépend de la présence de facteurs locaux irritatifs.

#### **4.1.4. Prise en charge des manifestations osseuses**

L'examen radiologique des mâchoires doit faire partie de l'évaluation diagnostique des patients potentiellement atteints de ST. Cependant les modifications osseuses ne sont pas constantes chez ces individus.

Deux thérapeutiques peuvent être envisagées, sous anesthésie générale, en fonction principalement des antécédents médicaux du patient :

- le curetage rigoureux et approfondi de la lésion avec une marge chirurgicale
- la résection osseuse segmentaire large, impérative en cas d'infiltration de la tumeur dans les tissus mous.

Il est capital de mettre en place un suivi et une surveillance post opératoire à long terme pour déceler le moindre signe de récurrence.

## **4.2. Prise en charge en fonction des risques**

La prise en charge des patients atteints de ST doit être basée sur la vigilance et l'attention des praticiens, la mise en place de mesures préventives, ainsi qu'une évaluation médicale complète et un contrôle des facteurs de risque [56].

La plupart du temps, les patients sont envoyés chez le chirurgien-dentiste en connaissant leur maladie ; il faut cependant continuer le processus de diagnostic après évaluation initiale. Une connaissance approfondie des symptômes permet une prise en charge bucco-dentaire optimale. Il conviendra de prendre en compte le risque d'interactions médicamenteuses. Afin de recueillir toutes les informations relatives aux expressions de la maladie chez les patients, la visite chez le chirurgien-dentiste doit être suivie d'une évaluation médicale.

### **4.2.1. Précautions à l'égard du stress**

L'évaluation et la quantification du stress peut utiliser différentes échelles, parmi lesquelles sont le plus fréquemment choisies [58, 59] :

- Pour les adultes
  - o la DAS ou Dental Anxiety Scale en 4 items spécifiques aux soins dentaires
  - o l'échelle Corah
  - o le DAQ ou questionnaire d'anxiété dentaire
- Pour les enfants
  - o le questionnaire d'anxiété photo
  - o l'échelle de Venham classée de 0 (détendu) à 5 (totalement déconnecté de la réalité du danger)
  - o l'échelle visuelle analogique

#### **4.2.1.1. Chez le patient épileptique**

Des mesures doivent être instaurées car le stress est un facteur déclencheur de crise convulsive [56]. Associée à des troubles comportementaux ou un retard intellectuel, l'épilepsie occasionne un stress important vis-à-vis des soins dentaires notamment et son environnement, ainsi qu'un impact sur la communication et par conséquent la réalisation des soins dentaires [61].

Les risques potentiels en odontologie sont surtout liés aux interactions médicamenteuses et de crises convulsives. Ces dernières peuvent être déclenchées par le stress donc, ainsi que la douleur, et sont favorisées par la non observance du traitement antiépileptique, un manque de sommeil, la prise d'alcool ou encore une stimulation lumineuse.

Dans ces cas-là, les soins doivent être reportés.

Le signe prodromique est un gout métallique en bouche [56].

Pour limiter le stress du patient, une prémédication sédatrice et/ou un MEOPA peuvent être indiqués en cas de coopération insuffisante pour le diagnostic ou le traitement [59].

La sédation par MEOPA est en effet indiquée chez les patients épileptiques présentant des mouvements incoordonnés car elle évite la survenue d'une crise par son effet sédatif, permet donc de réduire l'anxiété et de diminuer le stress.

Ses avantages sont nombreux, car l'induction et l'élimination du mélange sont rapide (5minutes environ), sa durée d'action est égale à celle de l'acte, lequel est non invasif, avec peu d'effets secondaires donc cette sédation est bien tolérée, efficace avec peu d'échecs. Mais cela a un coût et il faut être formé ; de plus, la coopération du patient est un minimum nécessaire.

#### **4.2.1.2. Chez le patient atteint de trouble du spectre autistique**

Dans le cas d'autisme associé, des altérations importantes du comportement peuvent être observées, ainsi la prise en charge bucco-dentaire peut être rendue difficile, nécessitant souvent une sédation par MEOPA ou une anesthésie générale.

#### **4.2.2. Précautions à l'égard du risque anesthésique**

La difficulté principale de la prise en charge de patients atteints de ST repose sur leur manque de coopération (dus aux retard et troubles mentaux) d'où la nécessité de recourir par moment :

- à sédation (protoxyde d'azote par exemple)
- à une anesthésie générale.

Chez les patients épileptiques et atteints de troubles autistiques, seront privilégiées les anesthésies intra-osseuses pour éviter les risques de morsures, par rapport aux anesthésies para-apicales ou locorégionales.

#### **4.2.3. Précautions à l'égard du risque hémorragique**

Le risque hémorragique doit être évalué au cas par cas, notamment lors de traitements chirurgicaux des accroissements gingivaux impliquant une gingivectomie à biseau interne. L'utilisation du laser permet une meilleure hémostase locale.

Il convient de garder en mémoire que ce risque est présent chez les patients atteints d'insuffisance rénale, de thrombopénie (en fonction de la prise de certains antiépileptiques)...

Les valeurs de l'hémogramme et les paramètres de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire ou DFG entre autres) doivent être vérifiées en fonction de l'anamnèse. Une numération – formulation sanguine (NFS) et un bilan de coagulation ne seront proposés qu'en fonction de l'acte chirurgical à réaliser et des antécédents médicaux du patient.



#### **4.2.4. Précautions à l'égard du risque infectieux**

##### **4.2.4.1. Mesures universelles d'asepsie et d'antisepsie**

Concernant le patient, elles comprennent [64] :

- brossage des dents au préalable et rinçage par un bain de bouche antiseptique (bactéricide et fongicide) pour réduire la flore microbienne pouvant être à l'origine de complications infectieuses suite aux soins
- utilisation de la digue et de la double aspiration

##### **4.2.4.2. Cas des patients cardiaques**

Les pathologies cardiaques décrites pour les patients atteints de ST ne font généralement pas partie de celles à haut risque d'endocardite infectieuse. Un contact avec le cardiologue sera envisagé en cas de doute sur les manifestations cardio-vasculaire.

En effet, les inhibiteurs mTOR entraînent une baisse de l'immunité ce qui rend les patients plus à risque de développer une infection.

#### **4.2.5. Précautions à l'égard des traitements suivis par les patients**

##### **4.2.5.1. Patients épileptiques**

L'interrogatoire médical doit être poussé afin de savoir si l'épilepsie est contrôlée et de renseigner l'ancienneté des crises d'épilepsie, leur fréquence, leur durée, la date des dernières convulsions ainsi que les traitements antiépileptiques et leurs effets aderses (la carbamazépine, l'acide valproïque qui peut altérer la fonction plaquettaire, le Vigabatrine qui peut entraîner quelques effets dentaires indésirables tels que des hyperplasies gingivales ou encore des xérostomies).

#### 4.2.5.2. Patients sous inhibiteurs mTOR

N'existant pas de réel traitement des angiofibromes [11], la prise en charge de ces lésions orales sera donc essentiellement basée sur des mesures d'HBD [39]. Certains auteurs ont évoqué l'utilisation du laser CO2, l'électrochirurgie [33], la cryothérapie, la dermabrasion [27].

Or, ces thérapeutiques présentent des inconvénients tels que leur caractère invasif ou encore le risque de récurrence ; il a ainsi été étudié une alternative à ces traitements, à savoir l'utilisation d'agents topiques [27], notamment la rapamycine, qui présente un rôle dans la régulation de la formation des AF.

Comme décrite précédemment, la ST se caractérise par une mutation des gènes TSC1 et TSC2, lesquels sont alors incapables de produire une protéine apte à exercer une régulation négative de mTOR. L'activité de ce dernier n'étant pas contrôlée, c'est tout le contrôle des cellules qui n'est plus effectif : les cellules prolifèrent, croissent, se différencient... C'est le début du développement des tumeurs.

Les gènes TSC1 et TSC2 étant mutés dans la ST, il faut trouver un moyen de rétablir une inhibition de ce cycle cellulaire : l'intervention d'une molécule pour contrôler la voie de signalisation de mTOR : il s'agit des inhibiteurs mTOR dont l'Everolimus (AFINITOR®), Sirolimus (Rapamycine), Temsirolimus et Ridaforolimus.

Toutes ces molécules ayant pour cible thérapeutique la voie de signalisation de mTOR font partie de la famille des immunosuppresseurs, lesquels se caractérisent par une action inhibitrice sur l'immunité à médiation cellulaire à savoir les lymphocytes T [56].

Les molécules développées ci-après présentent toutes en commun des risques dont le chirurgien-dentiste se doit de connaître [56]:

- un risque infectieux lié à la diminution des défenses immunitaires et à l'altération de la capacité des cellules à croître et proliférer [21]
- un risque hémorragique lié à la toxicité du traitement
- un risque anesthésique lié à la technique employée
- un risque médicamenteux lié aux interactions.

#### **4.2.5.2.1. Sirolimus (Rapamune®)**

Le Sirolimus est un macrolide naturel dont la drogue d'origine est la rapamycine, laquelle présente des propriétés antibiotiques et antifongiques mais également des propriétés immunosuppressives, cytostatiques et antiprolifératives [35].

Le mode d'administration de Sirolimus est la voie orale, avec une solution ou des comprimés une fois par jour.

Ainsi, l'efficacité d'une préparation magistrale de Sirolimus à 1% dans la crème Dexeryl [27], appliquée quotidiennement le soir avant le coucher (en complément de l'utilisation systématique d'écran solaire le jour) a été démontrée: elle permet de diminuer les érythèmes cutanés, ainsi que de faire disparaître les AF faciaux de moins de cinq millimètres le premier mois et ceux de plus de cinq millimètres le troisième mois.

Sirolimus est actuellement utilisé dans le cadre d'essais cliniques chez les patients atteints de ST. Il a été observé une réduction du volume des tumeurs, ainsi qu'une participation au traitement des fibromatoses pulmonaires et des manifestations cutanées [35].

Il existerait donc bien un effet inhibiteur de la rapamycine sur la genèse des AF.

A noter l'apparition de certains effets indésirables tels que des infections, des diarrhées, des ulcères aphteux voire même une thrombocytopénie (35%), des mucites (27%), des infections respiratoires...

Dans ce cas, les doses doivent être interrompues ou ajustées. De plus, les mesures prophylactiques d'HBD doivent être renforcées face à l'apparition de stomatites, fréquemment observées en réponse à la toxicité du traitement par inhibiteurs mTOR. L'utilisation de bains de bouche à base de stéroïdes permet également de réduire l'expression de la réaction au traitement [48].

Des analogues de Sirolimus ont été développés tels qu'Everolimus, Temsirolimus, ou plus récemment Ridaforolimus [13]. Ils sont appelés rapalogs [35].

#### **4.2.5.2.2. Everolimus (Afinitor®, Votubia®, Certican®, Zortress®, Evertor®)**

L'Everolimus est inhibiteur sélectif de mTOR, entraînant ainsi l'arrêt – du moins le contrôle - du cycle cellulaire par inhibition de la croissance et de la prolifération des cellules tumorales, des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires [35].

Il est le seul inhibiteur mTOR utilisé à grande échelle dans la prise en charge [35, 64]:

- de SEGA avec impossibilité de réaliser une résection et un curetage chirurgical
- d'angiomyolipomes rénaux pour lesquels il n'existe pas encore d'indication d'intervention chirurgicale mais dont le risque de complications est élevé
- de crises épileptiques pharmacorésistantes associées à une ST
- de tumeurs, rénales notamment.

Ce traitement est administré aux patients sous forme de comprimés, à raison d'un comprimé par jour.

Les effets indésirables observés sont des infections respiratoires, des sinusites, des stomatites, des otites moyennes, des convulsions, de la fièvre... et au niveau buccal, des ulcérations, ou encore des stomatites.

Tout comme Sirolimus, Everolimus présente un risque infectieux qu'il convient de prendre en compte du fait du caractère immunosuppresseur de ces traitements. Cependant, ces infections lorsqu'elles surviennent sont de gravité faible à modérée et n'imposent que très rarement l'interruption du traitement.

Il est par ailleurs important de signaler le risque d'ostéonécrose liée à la prise de ces traitements. Si un tel traitement doit être instauré, il convient aux prescripteurs d'être conscient de la possibilité de la survenue d'une telle complication. Il existe la possibilité d'une association entre Everolimus et l'apparition d'une ostéonécrose, bien que cela n'est pu être certifié du fait de la prise d'un traitement par biphosphonates ou chimiothérapeutique ou radiothérapeutique dans le même temps. Ce n'est pas Everolimus seul qui entrainerait cette complication rare, mais son association à d'autres thérapeutiques anti-cancéreuses mises en œuvre [55].

#### **4.2.5.2.3. Temsirolimus (CCI-779, Torisel®)**

Il se caractérise par un mode d'administration intra veineuse une fois par semaine, ce qui représente un bénéfice clinique dans le traitement des tumeurs.

#### **4.2.5.2.4. Ridaforolimus (AP23573, MK-8669, Deforolimus)**

Il s'agit du traitement dont la découverte est la plus récente.  
Son administration peut se faire par voie orale ou par voie intra veineuse.

#### **4.2.5.3. *Autres molécules : les $\beta$ -bloquants***

L'utilisation topique de Timolol à 0.5% en gel [23] a été testée. Celui-ci doit être appliqué deux fois par jour, deux semaines avant une chirurgie par laser et cinq jours après l'opération ; ce qui permet de réduire l'apparition des AF.

#### **4.2.6. Précautions à l'égard des prescriptions [56]**

##### **4.2.6.1. *Conduite à tenir chez les patients atteints d'insuffisance rénale***

Dans les cas d'insuffisance rénale sévère ou terminale:

- réduire la posologie des pénicillines et du tramadol
- contre indiquer la codéine et les AINS.

Dans les cas de maladie rénale chronique ou d'insuffisance rénale modérée:

- réduire la posologie du tramadol
- éviter les AINS.

##### **4.2.6.2. *Conduite à tenir chez les patients atteints d'insuffisance hépatique***

Il convient de consulter un hépatologue car l'intervalle entre deux prises ou la dose à respecter peuvent être modifiées selon l'état de la maladie.

##### **4.2.6.3. *Interactions médicamenteuses***

Chez les patients atteints d'épilepsie, sont déconseillées les associations médicamenteuses suivantes :

- carbamazépine et macrolides
- carbamazépine et tramadol

et sont à utiliser avec précaution:

- barbituriques ou carbamazépine ou hydantoïnes et doxycycline
- de même pour les corticoïdes, oxcarbazépine et AINS, hydantoïnes et fluconazole ou miconazole

## CONCLUSION

La sclérose tubéreuse est une maladie génétique rare dont il convient de connaître les manifestations bucco dentaires afin d'améliorer la prise en charge de ces patients au sein de nos cabinets.

L'expression de la maladie est variable, cependant les atteintes cutanées et orales sont fréquentes et caractéristiques de la maladie, ce qui permet au chirurgien-dentiste de l'identifier.

Il convient dans tous les cas de connaître parfaitement le dossier médical du patient, en termes d'antécédents médicaux, de traitements...

La prise en charge des patients atteints de ST s'étend vers l'utilisation de molécules immunosuppressives et doit être connue dans les cabinets dentaires.

En ce qui nous concerne, il faut veiller à éliminer les foyers infectieux puis mettre en œuvre des traitements conservateurs au maximum dans la mesure du possible, qu'il s'agisse de la restauration des puits d'émail ou des gingivectomies.

Une prise en charge pluridisciplinaire en concertation avec les médecins spécialistes reste une priorité à mettre en œuvre du fait de la variabilité des manifestations cliniques exprimées.

Un suivi doit également être mis en place dans tous les domaines médicaux, y compris la santé bucco-dentaire

## ANNEXES

### **Cas de manifestations cliniques de la ST rapportés depuis 2000, par ordre chronologique et en fonction de l'atteinte tissulaire.**

Il n'y a pas de séries de cas des atteintes buccales, donc ont été relevés des cas dans la littérature, mais il est difficile de déterminer la fréquence des atteintes buccales puisqu'il s'agit d'une maladie génétique rare ; en effet, les manifestations cliniques ne touchent pas les patients de manière exhaustive. L'expression phénotypique de la maladie est variable.

<b>ATTEINTES DES TISSUS DENTAIRES</b>			
<b>Auteur et date</b>	<b>Patient</b>	<b>Manifestations bucco-dentaires</b>	<b>Traitement</b>
WONG A, SUBAR P, ITAYA L. 2008 [54].	Femme 33 ans Troubles du comportement	Puits de l'émail sur les faces vestibulaires des dents antérieures	NC
MARTELLI H, LIMA L, BONAN P, COLETTA R. 2010 [28].	Homme 9 ans Epilepsie Asthme	Puits de l'émail sur les faces vestibulaires des canines mandibulaires	NC
CROSS N, FUNG D. 2010 [9].	Femme 10 ans Epilepsie	11, 21, 65 et 26 hypoplasiques, avec anomalie de morphologie coronaire et radiculaire de 26 et carie sur 65	65 et 26 : avulsions 11 et 21 : soins Sealants des molaires Suivi tous les 3 mois
ARAUJO L, MUNIZ G, SANTOS E, LADEIA J, MARTELLI H, BONAN P. 2013 [1].	Homme 66 ans Fumeur Antécédent de crise convulsive	Puits de l'émail sur la face vestibulaire des incisives centrales maxillaires et des canines	NC
PURWAR P, SAREEN S, SHEEL V, GUPTA A, ANSARI U, BECHARBHAJ P, DIXIT M, BHARGAVA A, YADAV R, BANSAL U, DIXIT J. 2015 [40].	Femme 40 ans Epilepsie	Puits de l'émail sur les faces vestibulaires des dents antérieures maxillaires	NC

BHOYAR N, GUPTA S, GHOSH S. 2016 [6].	Femme 8 ans Epilepsie	Hypoplasies dentaires et puits de l'émail	Vernis fluoré
SARKAR S, KHAITAN T, SINHA R, KABIRAJ A. 2016 [46].	Homme 26 ans Epilepsie Dépression	Puits amélaire	Vernis fluoré



<b>ATTEINTES DES TISSUS MOUS</b>			
<b>Auteur et date</b>	<b>Patient</b>	<b>Manifestations bucco-dentaires</b>	<b>Traitement</b>
LOPEZ E, ESCOVICH L, VIGNA A. 2003 [24].	Homme 21 ans Retard mental	Hyperplasies gingivales associées à des saignements et douleurs	NC
LOPEZ J, CAMPILLO E, SOARES M, ZUBELDIA F, KUSTNER E, LLABRES X. 2004 [25].	Femme 55 ans Histoire familiale de ST	Multiples angiomyolipomes de 3 à 6 millimètres de diamètre sur les muqueuses labiales et jugales, non douloureux	Biopsie Contrôles réguliers
CURI M, COSSOLIN G, KOGA D, SILVA M, ZARDETTO C. 2008 [10].	Femme 25 ans Angiomyolipomes rénaux	Multiples nodules fibreux sur la muqueuse buccale et les lèvres, de couleur normale et de taille n'excédant pas 3 millimètres	Biopsie des lésions (épithélium orthokératinisé avec un tissu conjonctif fibreux dense sous-jacent) Conseils d'HBD Suivi tous les 4 mois
EISEN BD, FAZEL N. 2008 [14].	Homme 10 ans	Multiples fibromes sur la gencive inférieure	Electrochirurgie associée à un laser CO2
WONG A, SUBAR P, ITAYA L. 2008 [54].	Femme 33 ans Troubles du comportement	Hyperplasies gingivales associées à des saignements et douleurs Hyperplasies fibreuses palatines (tubercules roses, en chou-fleur et pédiculés)	Soins parodontaux sous anesthésie générale Biopsie
GUPTA S, BHOWATE R, DEGWEKAR SS. 2008 [18].	Femme 16 ans	Hyperplasies gingivales intermaxillaires douloureuses du secteur antérieur, associées à des saignements occasionnels	NC

<b>ATTEINTES DES TISSUS MOUS</b>			
<b>Auteur et date</b>	<b>Patient</b>	<b>Manifestations bucco-dentaires</b>	<b>Traitement</b>
KOROL UB, SCHOOR R, NANDA V, ALMAS K, PHELAN JA. 2008 [22].	Homme 26 ans	Hyperplasies gingivales et AF	Conseils d'HBD Détartrage et surfaçages Réévaluation parodontale Gingivectomie Analyse histologique Suivi
CROSS N, FUNG D. 2010 [9].	Femme 10 ans Epilepsie	Hyperplasies gingivales des régions antérieures maxillaires et mandibulaire droite avec augmentation rapide en volume de la gencive attachée depuis trois mois (malgré des contrôles réguliers)	Biopsie sous anesthésie générale Conseils d'HBD Suivi tous les 3 mois
MARTELLI H, LIMA L, BONAN P, COLETTA R. 2010 [28].	Homme 9 ans Epilepsie Asthme	AF douloureux du secteur 2 et de la région antérieure mandibulaire	NC
PRABHU S, MAHESHB KP. 2010 [39].	Homme 35 ans Epilepsie	AF sur la muqueuse labiale inférieure et la commissure gauche, de couleur grise Hyperplasies gingivales dues au traitement antiépileptique	Biopsie

<b>ATTEINTES DES TISSUS MOUS</b>			
<b>Auteur et date</b>	<b>Patient</b>	<b>Manifestations bucco-dentaires</b>	<b>Traitement</b>
HARUTUNIAN K, FIGUEIREDO R, GAY ESCODA C. 2011 [20].	Femme 35 ans	Fibrome de taille considérable (2,5 centimètres de diamètre) et de croissance rapide dans la région mandibulaire droite, autour de la 48 (A) en malposition et présentant une mobilité de stade 3 ; et des douleurs irradiantes dans l'hémimandibule droite et des douleurs à la percussion ; avec une image radioclaire Idem au niveau des fragments radiculaires de 38 (B), avec une taille moindre (1cm)	Avulsions de 38 et 48 Résection chirurgicale de la lésion
ARAUJO L, MUNIZ G, SANTOS E, LADEIA J, MARTELLI H, BONAN P. 2013 [1].	Homme 66 ans Fumeur Antécédent de crise convulsive	Lésions fibreuses prolifératives de la muqueuse labiale inférieure sans facteur traumatique apparent	NC
ASNAASHARI M, AZARI-MARHABI S, ALIREZAEI S, ASNAASHARI N. 2013 [2].	Femme 15 ans	Lésions fibreuses de la cavité orale, multiples et diffuses sur les gencives en vestibulaire, lingual et palatin	Conseils d'HBD Gingivectomie et gingivoplastie avec un laser à diodes de longueur d'ondes de 810nm Pas de récurrence lors des contrôles (à 3et 6 mois)

<b>ATTEINTES DES TISSUS MOUS</b>			
<b>Auteur et date</b>	<b>Patient</b>	<b>Manifestations bucco-dentaires</b>	<b>Traitement</b>
MBIBI S, SEGELNICK S, WEINBERG M. 2015 [29].	Femme 13 ans Triade de symptômes	Hyperplasies gingivales associées à des saignements	Conseils d'HBD Détartrages Réévaluation parodontale Gingivectomies à biseau interne avec améloplastie pour réduire le bombé amélaire du tiers cervical de 11 et 21 Biopsie Suivi régulier avec contrôle de plaque
PURWAR P, SAREEN S, SHEEL V, GUPTA A, ANSARI U, BECHARBHAI P, DIXIT M, BHARGAVA A, YADAV RR, BANSAL U, DIXIT J. 2016 [40].	Femme 40 ans Epilepsie	Hyperplasies gingivales du secteur 2	Conseils d'HBD Détartrages et surfaçages Gingivectomie Analyse anatomo pathologique Suivi
BHOYAR N, GUPTA S, GHOSH S. 2016 [6].	Femme 8 ans	Hyperplasies gingivales généralisées recouvrant les deux tiers des couronnes anatomiques, fibreuses et fermes à la palpation Myxofibromeodontogé nique rare	Biopsie Vigabatrin comme traitement antiépileptique (250mg deux fois par jour)
SARKAR S, KHAITAN T, SINHA R, KABIRAJ A. 2016 [46].	Homme 26 ans Epilepsie Dépression	Hyperplasies gingivales généralisées de taille croissante depuis 5 ans, sans antécédents de douleurs ou saignements Nodules bien définis et fermes à la palpation	Conseils d'HBD Biopsie Modification du traitement antiépileptique Suivi régulier
SODHI S, DANG RS, BRAR G. 2016 [47].	Femme 18 ans	Hyperplasies gingivales	Conseils d'HBD Gingivectomies

<b>ATTEINTES DES TISSUS OSSEUX</b>			
<b>Auteur</b>	<b>Patient</b>	<b>Manifestations bucco dentaires</b>	<b>Traitement</b>
PIATTELLI A, FIORONIM, RUBINI C, FIERA E. 2001 [38].	Homme 43 ans	Angiomyolipome du palais douloureux depuis 10 mois	Exérèse de la tumeur Analyse histologique
BARRON RP, KAINULAINEN VT, FORREST CR, KRAFCHIK B, MOCK D, SANDOR GKB. 2002 [4].	Femme 4 ans	Fibrome desmoplastique de la région para symphysaire gauche associée à une asymétrie faciale	Enucléation de la lésion intra osseuse Excision de la lésion cutanée
VARGAS GONZALES R, SAN MARTIN BRIEKE W, GIL ORDUNA C, LARA HERNANDEZ F. 2004 [52].	Homme 15 ans Epilepsie	Fibrome desmoplastique de la région maxillo-faciale gauche	Résection chirurgicale de la tumeur Reconstruction faciale
CELENK P, ALKAN A, CANGER EM, GUNHAN O. 2005 [7].	Homme 15 ans	Hamartome fibrolipomateux de la mandibule, 3x3cm, entraînant une divergence radiculaire à la radiographie	Exérèse complète avec curetage
SODHI S, DANG RS, BRAR G. 2016 [47].	Femme 18 ans	Lésion multiloculaire radioclaire et radio opaque, de l'hémi mandibule droite avec atteinte du ramus entraînant une altération de la forme du ramus, du condyle et du processus coronoïde droits	NC

## **LISTE DES FIGURES ET TABLEAU**

Figure 1 : Mécanisme d'altération de la voie de signalisation de mTOR conduisant à la ST

Figure 2 : Angiofibromes faciaux, forme sévère

Figure 3 : Fibrome péri-unguéal de Koenen

Figure 4 : Macule hypopigmentée

Figure 5 : Puits d'émail sur les incisives centrales.

Figure 6 : Hyperplasie gingivale supérieure droite.

Figure 7 : Papules de couleur grise sur la muqueuse labiale inférieure et la commissure.

Figure 8 : Vue intra orale d'une tuméfaction mandibulaire gauche.

Figure 9 : Radiographie occlusale mandibulaire antérieure avec radioclarité multiloculaire.

Figure 10 : Vue intra orale.

Figure 11 : Radiographie panoramique révélant une lésion radioclaire (les limites latérales et inférieure sont fléchées).

Figure 12 : Tuméfaction mandibulaire gauche.

Tableau 1 : Critères majeurs et mineurs de la ST

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Araujo L, Muniz G, Santos E, Ladeia JP, Martelli H, Bonan PR. Tuberous sclerosis complex diagnosed from oral lesions. *Sao Paulo med j.* 2013;131(5):351-5.
2. Asnaashari M, Azari-Marhabi S, Alirezaei S, Asnaashari N. Clinical application of 810nm diode laser to remove gingival hyperplastic lesion. *J lasers med sci.* 2013;4(2):96-8.
3. Ballanger F, Quereux G, Stalder JF, Schmitt S, Jacquemont S. Sclérose tubéreuse de Bourneville. *EMC-Dermatologie Cosmétologie 2.* 2005;92–102.
4. Barron RP, Kainulainen VT, Forrest CR, Krafchik B, Mock D, Sandor GKB. Tuberous sclerosis: clinopathologic features and review of the literature. *J cranio maxill surg.* 2002;30(6):361-6.
5. Bhat M, Nelson K. Develop enamel defects in primary teeth in children. *Advances in dental research.* 1989;3(2):132-142.
6. Bhoyar N, Gupta S, Ghos S. Odontogenic myxofibroma of gingiva in a pediatric patient with tuberous sclerosis: a rare case report. *Contemp clin dent.* 2016;7(4):558-61.
7. Celenk P, Alkan A, Canger EM, Gunhan O. Fibrolipomatous hamartoma in a patient with tuberous sclerosis: report of a case. *Oral surg oral med oral pathol oral radiol endod.* 2005;99(2):202-6.
8. Chipaux M, Chiron C, Touraine R, Ouss L, Dulac O, Nabbout R. Epilepsie et anomalies du développement du cortex cérébral II: sclérose tubéreuse de Bourneville, mise au point et actualités. *Epilepsies.* 2009;21(1):34-40.
9. Cross N, Fung D. Tuberous sclerosis: a case report. *Spec care dent.* 2010;30(4):157-9.
10. Curi M, Cossolin G, Koga D, Silva M, Zardetto C. Tuberous sclerosis with oral fibromatosis: a case report. *Oral surg.* 2008;1(2):106-10.
11. Cutando A, Gil JA, Lopez J. Oral health management implications in patients with tuberous sclerosis. *Oral surg oral med oral pathol oral radiol endod.* 2000;90(4):430-5.
12. Damm D, Tomich C, White D, Drummond J. Intraosseous fibrous lesions of the jaws: a manifestation of tuberous sclerosis. *Oral surg oral med oral pathol.* 1999;87(3):334-40.
13. Davies D. mTOR inhibition as a therapeutic strategy in tuberous sclerosis or lymphangioleiomyomatosis. Cardiff university. 2011.
14. Eisen BD, Fazel N. Treatment of gingival fibromas using CO2 laser and electrosurgery in a patient with tuberous sclerosis. *Dermatol online j.* 2008;14(11):7.

15. Fisekcioglu E, Dolekoglu S, Ilguy D. Hyperplasie gingivale idiopathique : Tableau clinique et diagnostic différentiel. *J Can dent assoc.* 2011;77:b148.
16. Flanagan N, O'Connor WJ, McCartan B, Miller S, McMenamin J, Watson R. Developmental enamel defects in tuberous sclerosis: a clinical genetic marker? *J med gen.* 1997;34(8):637-9.
17. Franz D. Non neurologic manifestations of tuberous sclerosis complex. *J child neurol.* 2004;19(9):690-8.
18. Gupta S, Bhowate R, Degwekar SS. Clinical and radiological findings related to tuberous sclerosis complex: a case report. *J contemp dent pract.* 2008;9(4):85-91.
19. Hake S. Cutaneous manifestations of tuberous sclerosis. *Ochsner J.* 2010;10(3):200-4.
20. Harutunian K, Figueiredo R, Gay Escoda C. Tuberous sclerosis complex with oral manifestations: a case report and literature review. *Oral med oral pathol oral surg.* 2011;16(4):478-81.
21. Hinton R, Prakash A, Romp R, Krueger D, Knil T. Cardiovascular manifestations of tuberous sclerosis complex and summary of the revised diagnostic criteria and surveillance and management recommendations from the international tuberous sclerosis consensus group. *J am heart assoc.* 2014;3:e001493.
22. Korol UB, Schoor R, Nanda V, Almas K, Phelan JA. Gingival enlargement as a manifestation of tuberous sclerosis: case report and periodontal management. *J periodontol.* 2008;79(4):759-63.
23. Krakowski A, Nguyen T. Inhibition of angiofibromas in a tuberous sclerosis patient using topical timolol 0.5% gel. *Pediatrics.* 2015;136(3):709-13.
24. Lopez E, Escovich L, Vigna A. Esclerosis tuberosa: presentación de un caso clínico con manifestaciones estomatológicas. *Med Oral.* 2003;8:122-8.
25. Lopez J, Campillo E, Soares M, Zubeldia F, Kustner E, Llabres X. Esclerosis tuberosa y manifestaciones orales: caso clínico. *Med Oral.* 2004;9:216-23.
26. Lygidakis N, Lindenbaum R. Oral fibromatosis in tuberous sclerosis. *Oral surg oral med oral pathol.* 1989;68(6):725-8.
27. Malissen N, Vergely L, Simon A, Roubertie A, Bessis D. Traitement par rapamycine topique à 1% des angiofibromes faciaux de la sclérose tubéreuse de Bourneville: étude prospective monocentrique de 24 patients. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 2015;142(12):457.
28. Martelli H, Lima L, Bonan P, Coletta R. Oral manifestations leading to the diagnosis of familial tuberous sclerosis. *Indian j dent res.* 2010;21(1):138-40.
29. Mbibi S, Segelnick S, Weinberg M. Epithelial and fibrous hyperplasia: an oral manifestation of tuberous sclerosis complex. *N York Dent J.* 2015;81(5):37-41.



30. Miyamoto Y, Satomura K, Rikimaru K, Hayashi Y. Desmoplastic fibroma of the mandible associated with tuberous sclerosis. *J oral pathol and med.* 1995;24(2):93-6.
31. Mlynarczyk G. Enamel pitting: a common symptom of tuberous sclerosis. *Oral surg oral med oral pathol.* 1991;71(1):63-7.
32. Napolioni V, Curatolo P. Genetics and molecular biology of tuberous sclerosis complex. *Current Genomics.* 2008;9:475-87.
33. Nico M, Hammerschmidt M, Lourenc S. Oral mucosal manifestations in some genodermatoses: correlation with cutaneous lesions. *Europ j dermatol.* 2013;23(5):581-91.
34. Northrup H, Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *J pediatric neurol.* 2013;49(4):243-54.
35. Palavra F, Robalo C, Rei F. Recent advances and challenges of mTOR inhibitors use in the treatment of patients with tuberous sclerosis complex. *Oxidative medicine and cellular longevity.* 2017;2017:9820181.
36. Peruze C, Alkan A, Canger E, Gunhan O. Fibrolipomatous hamartoma in a patient with tuberous sclerosis: report of a case. *Oral surg oral med oral pathol oral radiol and endod.* 2005;99(2):202-6.
37. Peterson D, O'Shaughnessy J, Rugo H, Elad S, Schubert M, Viet C, Campbell-Baird C, Hronek J, Seery V, Divers J, Glaspy J, Schmidt B, Meiller T. Oral mucosal injury caused by mammalian target of rapamycin inhibitors: emerging perspectives on pathobiology and impact on clinical practice. *Cancer Medicine.* 2016;5(8):1897–2190.
38. Piattelli A, Fioronim, Rubini C, Fiera E. Angiomyolipoma of the palate, report of a case. *Oral oncol.* 2001;37:323-5.
39. Prabhu S, MaheshbKP. Tuberous sclerosis with oral angiofibroma: case report. *British j oral and maxill surg.* 2009;48(3):205-7.
40. Purwar P, Sareen S, Sheel V, Gupta A, Ansari U, Becharbhai P, Dixit M, Bhargava A, Yadav RR, Bansal U, Dixit J. A gingival overgrowth leading to the diagnosis of familial tuberous sclerosis complex. *Case reports in dentistry.* 2016;2016:8195321.
41. Quereux G, Jacquemont S, Stalder JF. Sclérose tubéreuse de Bourneville. *Encyclopédie médico-chirurgicale.* 1999:98-760-A-10.
42. Rakowski SK, Winterkorn, Paul E, Steele DJR, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: incidence, prognosis and predictive factors. 2006. 70:10;1777–82.
43. Riquet A, Cuisset JM, Cuvellier JC, Joriot S, Petit F, Vallee L. Characteristics of tuberous sclerosis in children. *Archives de pédiatrie.* 2010;17(9):1338-45.

44. Rubin M, Delgado E, Cozzi G, Palladino V. Tuberous sclerosis complex and a calcifying epithelial odontogenic tumor of the mandible. *Oral surg oral med oral pathol.* 1987;64(2):207-11.
45. Russell BG, Russell MB, Praetorius F, Russell CA. Deciduous teeth in tuberous sclerosis. *Clinical genetics.* 1996;50(1):36-40.
46. Sarkar S, Khaitan T, Sinha R, Kabiraj A. Tuberous sclerosis complex: a case report. *Contemp clin dent.* 2016;7(2):236-9.
47. Sodhi S, Dang RS, Brar G. Tuberous sclerosis with oral manifestations: a rare case report. *Internat j appl of basic med res.* 2016;6(1):60-2.
48. Sparling J, Hong C, Brahim J, Moss J, Darling T. Oral findings in 58 adults with tuberous sclerosis complex. *J am ac of dermatol.* 2007;56(5): 786–90.
49. Steve Roach E, Sparagana S. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J child neurol.* 2004;19(9):643-649.
50. Truchot F, Stock N, Garnier J, Courtel D, Le Gall F, De Mello G. La sclérose tubéreuse de Bourneville, revue de littérature et présentation d'un cas clinique. *Actualités odonto-stomatologiques.* 2007;239:289-303.
51. Van Eeghen A, Black M, Pulsifer M, Kwiatkowski D, Thiele E. Genotype and cognitive phenotype of patients with tuberous sclerosis complex. *Europ j human gen.* 2012;20:510–5.
52. Vargas Gonzales R, San Martin Brieke W, Gil Orduna C, Lara Hernandez F. Desmoplastic fibromalike tumor of maxillo facial region associated with tuberous sclerosis. *Pathol and oncol res.* 2004;10(4):237-9.
53. Wolkenstein P. Neurofibromatoses et sclérose tubéreuse de Bourneville. *J neuroradiol.* 2005. 32:3;174-9.
54. Wong A, Subar P, Itaya L. Tuberous sclerosis complex: a case report. *Spec Care Dent.* 2008;28(5):201-4.
55. Yamamoto D, Tsubota Y, Utsunomiya T, Sueoka N, Ueda A, Endo K, Yoshikawa K, Kon M. Osteonecrosis of the jaw associated with everolimus: a case report. *Molec and clin oncol.* 2017;6:255-7.

## **OUVRAGES**

56. Association dentaire française. Risques médicaux : guide de prise en charge par le chirurgien dentiste. 2013. Paris.
57. Kuffer R, Lombardi T, Husson Bui C, Courrier B, Samson J. La muqueuse buccale: de la clinique au traitement. Editions MED'COM. 2009 : 393-4.

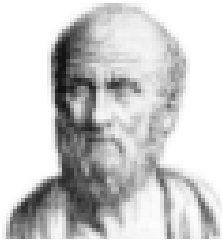
## **THESE**

58. Benard M. Evaluation du stress et de l'anxiété comme facteur de risque de la santé bucco-dentaire.2013.
59. Gautier H. Utilisation de la sédation consciente par inhalation de MEOPA dans un service d'odontologie polyvalente (Etude rétrospective sur 5 ans). 2011.

## **LIENS**

60. [www.lfce.fr/Sclerose-tubereuse-de-Bourneville\\_a334.html](http://www.lfce.fr/Sclerose-tubereuse-de-Bourneville_a334.html) consulté le 09.10.17
61. [www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=805](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=805) consulté le 15.01.2017
62. [www.vidal.fr/substances/22714/everolimus](http://www.vidal.fr/substances/22714/everolimus) consulté le 02.09.17
63. [www.tscinternational.org/documents/31%20FACTS%20on%20TSC%20French.pdf](http://www.tscinternational.org/documents/31%20FACTS%20on%20TSC%20French.pdf) consulté le 06.11.17
64. [http://www.ordre-chirurgiens-dentistes.fr/uploads/media/fiches\\_dgs.pdf](http://www.ordre-chirurgiens-dentistes.fr/uploads/media/fiches_dgs.pdf) consulté le 15.12.17





## SERMENT MEDICAL

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'HIPPOCRATE.

Je promets et je jure, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine Dentaire.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

J'informerai mes patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des connaissances pour forcer les consciences.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes confrères si j'y manque.



LEJEUNE Mathilde - La sclérose tubéreuse: manifestations bucco-dentaires et prise en charge

Th. : Chir. dent. : Marseille : Aix –Marseille Université : 2017

Rubrique de classement : Chirurgie orale

Résumé :

La sclérose tubéreuse est une maladie neurocutanée génétique rare qui se caractérise par des hamartomes multisystémiques et associée à des manifestations neuropsychiatriques. Les atteintes générales associées sont diverses et l'expression de la maladie est variable, ce qui rend le diagnostic complexe.

L'intérêt de ce travail est de réaliser une approche clinique et thérapeutique de la maladie, afin de mieux prendre en charge ces patients au sein des cabinets dentaires.

La première partie expose les aspects génétiques de la maladie.

La deuxième partie détaille les différentes atteintes générales et bucco dentaires.

La troisième partie traite les différentes thérapeutiques à mettre en œuvre pour une prise en charge des patients en odontologie.

Mots clés : sclérose tubéreuse, puits d'émail, angiofibromes, inhibiteurs mTOR

LEJEUNE Mathilde – Tuberosus sclerosis: oral manifestations and support

Abstract :

Tuberosus sclerosis is a rare genetic neurocutaneous disease characterized by multisystemic hamartomas and associated neuropsychiatric manifestations. Associated general disorders are diverse and the expression of the disease is variable, which makes the diagnosis complex.

The interest of this work is to realize a clinical approach of the disease, for better therapeutic management of these patients in dental practices.

The first part discusses the genetic aspects of the disease.

The second part details the various general and oral problems.

The third part deals with the different therapies to implement for optimal patient management in dentistry.

MeSH : tuberous sclerosis, enamel pits, angiofibromas, mTOR inhibitors

Adresse de l'auteur :

Résidence la Rivière

120, avenue Sainte Cécile

83160 LA VALETTE DU VAR