



**HAL**  
open science

# Description des atteintes bucco-dentaires dans la population infantile et adulte atteinte de Sclérose Tubéreuse de Bourneville

Marine Fermis

► **To cite this version:**

Marine Fermis. Description des atteintes bucco-dentaires dans la population infantile et adulte atteinte de Sclérose Tubéreuse de Bourneville. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-01996373

**HAL Id: dumas-01996373**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01996373>**

Submitted on 28 Jan 2019

**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.

**U.F.R. D'ODONTOLOGIE**

Année 2019

Thèse n°3

THESE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN CHIRURGIE  
DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement

Par FERMIS Marine

Née le 24/08/1992 à BRUGES (33)

Le 16 Janvier 2019

**Description des atteintes bucco-dentaires dans la  
population infantile et adulte atteinte de Sclérose  
Tubéreuse de Bourneville**

Sous la direction de : Raphael Devillard

Membres du jury :

M. DEVILLARD Raphael  
M. CATROS Sylvain  
Mme ARRIVE Elise  
Mme RIGOTHIER Claire

Président  
Rapporteur  
Examineur  
Examineur

# UNIVERSITE DE BORDEAUX

MAJ 01/11/2018

**Président** M. TUNON DE LARA Manuel  
**Directeur de Collège des Sciences de la Santé** M. PELLEGRIN Jean-Luc

## **COLLEGE DES SCIENCES DE LA SANTE UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE DES SCIENCES ODONTOLOGIQUES**

**Directrice** Mme BERTRAND Caroline 58-01  
**Directeur Adjoint à la Pédagogie** Mr DELBOS Yves 56-01  
**Directeur Adjoint – Chargé de la Recherche** M. FRICAIN Jean-Christophe 57-01  
**Directeur Adjoint – Chargé des Relations Internationales** M. LASSERRE Jean-François 58-01

### **ENSEIGNANTS DE L'UFR**

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Mme	Caroline	BERTRAND	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Marie-José	BOILEAU	Orthopédie dento-faciale	56-01
M	Sylvain	CATROS	Chirurgie orale	57-01
M	Raphaël	DEVILLARD	Odontologie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Véronique	DUPUIS	Prothèse dentaire	58-01
M.	Bruno	ELLA NGUEMA	Sciences anatomiques et physiologiques - Biomatériaux	58-01
M.	Jean-Christophe	FRICAIN	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-01

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

Mme	Elise	ARRIVÉ	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Cécile	BADET	Sciences biologiques	57-01
M.	Etienne	BARDINET	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Michel	BARTALA	Prothèse dentaire	58-01
M.	Cédric	BAZERT	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Christophe	BOU	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Sylvie	BRUNET	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-01
M.	Jacques	COLAT PARROS	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
M.	Jean-Christophe	COUTANT	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
M.	François	DARQUE	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	François	DE BRONDEAU	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Yves	DELBOS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Emmanuel	D'INCAU	Prothèse dentaire	58-01
M.	Dominique	GILLET	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	Jean-François	LASSERRE	Prothèse dentaire	58-01
M.	Yves	LAUVERJAT	Parodontologie	57-01
Mme	Odile	LAVIOLE	Prothèse dentaire	58-01
M.	Jean-Marie	MARTEAU	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-01
Mme	Javotte	NANCY	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Adrien	NAVEAU	Prothèse dentaire	58-01
M.	Jean-François	PELI	Odontologie restauratrice – Endodontie	58-01
M.	Philippe	POISSON	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02

M.	Patrick	ROUAS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Johan	SAMOT	Biologie Orale	57-01
Mme	Maud	SAMPEUR	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Cyril	SEDARAT	Parodontologie	57-01
Mme	Noélie	THEBAUD	Sciences biologiques	57-01
M.	Eric	VACHEY	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01

#### **AUTRES ENSEIGNANTS**

Mme	Audrey	AUSSEL	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
Mme	Elsa	GAROT	Odontologie pédiatrique	56-01

#### **ASSISTANTS**

Mme	Mathilde	BOUDEAU	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	Wallid	BOUJEMAA AZZI	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Mlle	Camille	BOULÉ-MONTPEZAT	Odontologie pédiatrique	56-01
Mlle	Anaïs	CAVARE	Orthopédie dento-faciale	56-01
M	Hubert	CHAUVEAU	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M,	Jean-Baptiste	CULOT	Fonctions/dysfonctions, imagerie, biomatériaux	58-01
M	Pierre-Hadrien	DECAUP	Fonctions/dysfonctions, imagerie, biomatériaux	58-01
Mme	Severine	DESCAZEUX	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	Cédric	FALLA	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Mathilde	FENELON	Chirurgie Orale	57-01
Mme	Agathe	GREMARE	Biologie orale	57-01
M	Mickaël	HYVERNAUD	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Clémence	JAECK	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Olivia	KEROURÉDAN	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Mme	Claudine	KHOURY	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
M	Adrien	LASTRADE	Prothèse dentaire	58-01
M.	Emmanuel	MASSON REGNAULT	Chirurgie Orale	57-01
Mme	Marie	MÉDIO	Orthopédie dento-faciale	56-01
Mme	Aude	MENARD	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Meryem	MESFIOUI	Parodontologie	57-01
Mme	Chloé	PELOURDE	Orthopédie dento-faciale	56-01
M	Antoine	PEPELUT	Parodontologie	57-01
M	Florian	PITEU	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Noëlla	RAJONSON	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mr	Thibaut	ROULLAND	Prothèse dentaire	58-01
M.	François	ROUZÉ L'ALZIT	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Rawen	SMIRANI	Orthopédie dento-faciale	56-01
Mme	Sophia	ZIANE	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01

## REMERCIEMENTS

### A notre Président et Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Raphael DEVILLARD

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Sous-section Odontologie restauratrice et endodontie 58-01

*Vous me faites le double honneur d'avoir encadré mon travail et de présider ce jury de thèse. Je vous remercie très sincèrement d'en avoir accepté la direction et de m'avoir proposé ce sujet, qui je l'espère vous aura autant intéressé que moi et dont vous serez fier. Vous avez su me guider, m'encadrer tout au long de la réalisation de ce travail, me fixer des objectifs et j'espère que le résultat saura vous satisfaire. Je vous suis reconnaissante pour votre soutien, la grande disponibilité et l'aide précieuse que vous m'avez apportés.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.*

### A notre Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Sylvain CATROS

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Sous-section Chirurgie Orale 57-01

*Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour votre disponibilité et vos conseils. Vos enseignements pratiques et cliniques durant ma formation ont été très enrichissants.*

*Acceptez mes remerciements les plus sincères et toute ma reconnaissance.*

A notre Examineur

Madame le Docteur Elise ARRIVE

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Sous-section Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale 56-02

*Merci d'avoir accepté si spontanément de bien vouloir siéger dans ce jury. Merci pour votre gentillesse, vos lectures attentives et vos réflexions avisées.*

*Veillez trouver ici le témoignage de mon estime et de ma gratitude.*

A notre Examineur

Madame le Docteur Claire RIGOTHIER

Praticien Hospitalier

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

***A ma famille que j'aime***

A mes parents, je vous remercie pour votre amour et votre soutien, sans lesquels je ne serais pas ici aujourd'hui

A ma petite soeur d'amour, je suis très fière de toi

A mes grands parents , ma marraine et mon parrain

***A Emma***

Merci pour tout ... Présente depuis le début, dans les meilleurs moments comme dans les plus durs, quand notre seul réconfort était un thé à la menthe assises par terre au soleil. Je t'aime fort.

***A mes amis de fac***

A Jeanne, Floriane, Marion, Pauline, Margot, Marie, Albane, JB pour ces 6 années inoubliables passées à vos côtés. Ces dîners, ces soirées, ces voyages ... Pourvu qu'il y en ait encore beaucoup.

Petit mot spécial pour Caro, ma super coloc, merci

***A Claire et Maïté***

Tant de souvenirs avec vous deux (parfois honteux)

***Aux merveilleuses rencontres qui ont rendu toutes ces années inoubliables, à nos soirées et nos week-ends à la campagne***

Remy, Guillaume, Arthur, Alex, Manon, Mina, Morgane, Simon

# Table des matières

INDEX DES TABLEAUX.....	10
INDEX DES FIGURES.....	10
LISTE DES ABREVIATIONS.....	11
INTRODUCTION .....	12
1 La Sclérose tubéreuse de Bourneville :.....	13
1.1 Définition.....	13
1.2 Etiologie et pathogenèse.....	13
1.3 Prévalence et épidémiologie.....	14
1.4 Manifestations cliniques générales.....	15
1.4.1 Les manifestations neurologiques .....	15
1.4.1.1 Les signes cliniques .....	15
1.4.1.2 Les signes radiographiques.....	15
1.4.2 Les manifestations cutanées.....	16
1.4.3 Les manifestations néphrologiques.....	17
1.4.4 Les manifestations cardiaques.....	18
1.4.5 Les manifestations pulmonaires.....	18
1.4.6 Les manifestations ophtalmiques.....	19
1.5 Les manifestations orales.....	19
1.6 Diagnostic.....	24
2 Revue systématique de la littérature.....	27
2.1 Introduction .....	27
2.2 Méthode.....	28
2.2.1 Schéma d'étude.....	28
2.2.2 Questions cible et critères de sélection.....	28
2.2.3 Sources d'information et stratégie de recherche.....	28
2.2.4 Sélection des articles.....	30
2.2.5 Evaluation de la qualité des articles .....	30
2.2.6 Extraction des données.....	33
2.3 Résultats.....	33
2.3.1 Sélection des études .....	33
2.3.2 Caractéristiques et évaluation des études incluses.....	36
2.3.3 Synthèse des résultats.....	37
2.4 Discussion .....	41
HYPOTHESES .....	43
3 Etude .....	44
3.1 Le contexte.....	44
3.2 Objectifs.....	45
3.3 Méthodes.....	45
3.3.1 Schéma de l'étude.....	45
3.3.2 Population de l'étude .....	45
3.3.3 Variables d'intérêt.....	46
3.3.4 Déroulement de l'examen clinique dentaire.....	46
3.3.4.1 Entretien.....	46
3.3.4.2 Examen clinique initial.....	47
3.3.4.3 Examen clinique spécifique à la STB.....	47
3.3.5 Recueil et analyse des données.....	51
3.3.6 Aspects éthiques .....	51
3.4 Résultats .....	51



3.4.1 Description de l'échantillon.....	51
3.4.2 Fréquence et nombre d'atteintes bucco-dentaires au sein de l'échantillon.....	52
3.4.2.1 Les atteintes amélares .....	52
3.4.2.2 Les fibromes oraux.....	53
3.4.3 Fréquences des lésions bucco-dentaires selon le sexe.....	53
3.4.3.1 Les lésions amélares .....	53
3.4.3.2 Les fibromes oraux.....	54
3.4.4 Fréquence des lésions bucco-dentaires selon l'âge.....	54
3.4.4.1 Les lésions amélares.....	55
3.4.4.1.1 Nombre de dents atteintes par patient .....	55
3.4.4.1.2 Nombre de lésions amélares par patient .....	55
3.4.4.1.3 Nombre de lésions amélares par dent .....	56
3.4.4.2 Les fibromes oraux .....	58
3.4.5 Fréquence et nombre de lésions amélares selon les dents .....	59
3.4.5.1 Fréquence de dents atteintes en fonction des dents .....	59
3.4.5.2 Nombre de lésions amélares en fonction des dents .....	60
3.5 Discussion.....	61
CONCLUSION .....	64
BIBLIOGRAPHIE .....	66

## **INDEX DES TABLEAUX**

TABLEAU 1 : Critères diagnostics établis en 1998 et leur mise à jour de 2012 .....	p.27
TABLEAU 2 : Résultats de la recherche systématique d'articles indexés dans des bases de données médicales effectuée le 30 juin 2018 .....	p.29
TABLEAU 3 : Evaluation de la qualité des études sélectionnées .....	p.34
TABLEAU 4 (1/2) : Caractéristiques des études incluses .....	p.36
TABLEAU 4 (2/2) : Caractéristiques des études incluses .....	p.37
TABLEAU 5 : Fréquence d'atteintes et nombre de lésions amélares dans la population étudiée .....	p.46
TABLEAU 6 : Synthèse des résultats en fonction du sexe .....	p.48
TABLEAU 7 : Synthèse des résultats en fonction des tranches d'âge .....	p.50
TABLEAU 8 : Synthèse des résultats en fonction de la localisation .....	p.53
TABLEAU 9 : Synthèse des études de la revue systématique.....	p.54

## **INDEX DES FIGURES**

FIGURE 1 : Voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR.....	p.14
FIGURE 2 : Radiographie panoramique montrant une radioclarté dans la région parasymphysaire droite de la mandibule .....	p.21
FIGURE 3 : Scanner en coupe sagittale révélant une lésion hypodense dans la région parasymphysaire droite de la mandibule .....	p.22
FIGURE 4 : Fibromes gingivaux et puits amélares .....	p.22
FIGURE 5 : Coupe histologique d'un fibrome oral après coloration à l'hématoxilline et éosine.....	p.23
FIGURE 6 : Puits amélares.....	p.24
FIGURE 7 : Echelle de Newcastle Ottawa modifiée et adaptée aux études transversales ...	p.25
FIGURE 8 : Diagramme de flux de sélection des articles .....	p.33
FIGURE 9 : Dossier DxCare d'un patient STB.....	p.41
FIGURE 10 : Mise en évidence de puits amélares grâce au colorant .....	p.44
FIGURE 11 : Distribution de l'échantillon en fonction de l'âge et du sexe .....	p.45
FIGURE 12 : Nombre moyen de lésions amélares en fonction du sexe .....	p.47
FIGURE 13 : Nombre moyen de dents atteintes par patient en fonction des tranches	

d'âge .....	p.49
FIGURE 14 : Nombre moyen de lésions amélares par patient en fonction des tranches	
d'âge .....	p.49
FIGURE 15 : Nombre moyen de lésions amélares par dent en fonction des tranches	
d'âge .....	p.50
FIGURE 16 : Répartition des individus présentant des fibromes en fonction des tranches	
d'âge .....	p.51
FIGURE 17 : Pourcentage de dents atteintes en fonction de la localisation.....	p.52
FIGURE 18 : Nombre moyen de lésions en fonction de la localisation.....	p.53

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AML : Angiomyolipome

AKT : Protéine Kinase B (PKB)

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

EBSCO : Elton B. Stephens Company

ECG : Electrocardiogramme

EEG : Electroencéphalogramme

EFR : Exploration Fonctionnelle Respiratoire

ETT : Echographie Trans-Thoracique

FO : Fibromes Oraux

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LAM : Lymphangioliomyomatose

MESH : Medical Subject Headings

MMPH : Hyperplasie Pneumocytaire Multifocale Micronodulaire

mTOR : mammalian Target Of Rapamycin

NSE : Nodule Sous-Ependymaire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Puits Amélaire

PI3K : Phosphoinositide 3-kinase

PRISMA : Preferred Reporting Items For Systematic Review and Meta-Analyses

QI : Quotient Intellectuel

SEGA : Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes

STB : Sclérose Tubéreuse de Bourneville

TDM : Tomodensotométrie

TOSCA : TuberOus SCLerosis registry to increase disease Awareness

TSC1 : Tuberous Sclerosis Complex 1

TSC2 : Tuberous Sclerosis Complex 2

## INTRODUCTION

Les anomalies de la cavité buccale d'étiologie génétique sont souvent un des aspects méconnus des maladies rares.

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie génétique, principalement caractérisée par le développement de tumeurs bénignes qui peuvent toucher différents organes. La peau, le cerveau et les reins sont principalement touchés, mais des atteintes au niveau des yeux, du cœur, des poumons et de la cavité buccale sont aussi possibles.

La sclérose tubéreuse de Bourneville est définie sur le site Orphanet comme « une maladie neurocutanée caractérisée par des hamartomes multisystémiques et associée à des manifestations neuropsychiatriques ».

Il existe une grande diversité des manifestations de la maladie avec une évolution très variable d'une personne à l'autre et en fonction de l'âge, allant des formes pratiquement inapparentes, limitées à la peau, à des formes beaucoup plus sévères.

Quelles sont les fréquences des lésions bucco-dentaires, plus précisément des puits amélaire et des fibromes oraux chez les patients atteints de STB en fonction du sexe, de l'âge des patients et des dents étudiées ?

Dans un premier temps, les manifestations cliniques de la maladie ainsi que les critères diagnostiques de celle-ci seront présentés.

La seconde partie sera consacrée à une revue systématique de la littérature, dont l'objectif sera de voir s'il existe des études portant sur la prévalence et le nombre de lésions bucco-dentaires dans le cadre de la STB.

Enfin, la troisième partie portera sur l'étude mise en place au CHU de Bordeaux, dans le but de réaliser une description des lésions bucco-dentaires dans la population infantile et adulte atteinte de STB.

# **1 La Sclérose tubéreuse de Bourneville :**

## **1.1 Définition**

La Sclérose Tubéreuse de Bourneville (STB) est une pathologie génétique, de transmission autosomique dominante à très haute pénétrance (plus de 95%) (1) et à grande variabilité phénotypique. Elle touche les enfants comme les adultes. Les manifestations cliniques sont variables et peu spécifiques.

La STB appartient au groupe des syndromes neurocutanés, dont font aussi partie les neurofibromatoses de type 1 et 2, le syndrome de Sturge-Weber, l'ataxie-telangiectasie et la maladie de Von Hippel-Lindau. La Sclérose Tubéreuse de Bourneville se caractérise par des tumeurs bénignes encore appelées hamartomes multisystémiques. Les atteintes cliniques les plus communément rencontrées sont dermatologiques (tâches achromiques, angiofibromes faciaux et fibromes périunguéraux) et neurologiques (retard de développement et épilepsie). Des atteintes de la cavité orale sont également observées chez ces patients (2–4).

Les premières descriptions de la STB remontent au 19<sup>ème</sup> siècle (5). En 1862 Friedrich Daniel von Recklinghausen décrit des lésions caractéristiques de la STB dans deux différents organes : des myomes cardiaques et des scléroses cérébrales chez un nouveau-né mort quelques minutes après la naissance. Le terme « Sclérose Tubéreuse » est arrivé quelques années plus tard avec la description de lésions rénales et cérébrales par Désiré Magloire Bourneville et Pringle (6).

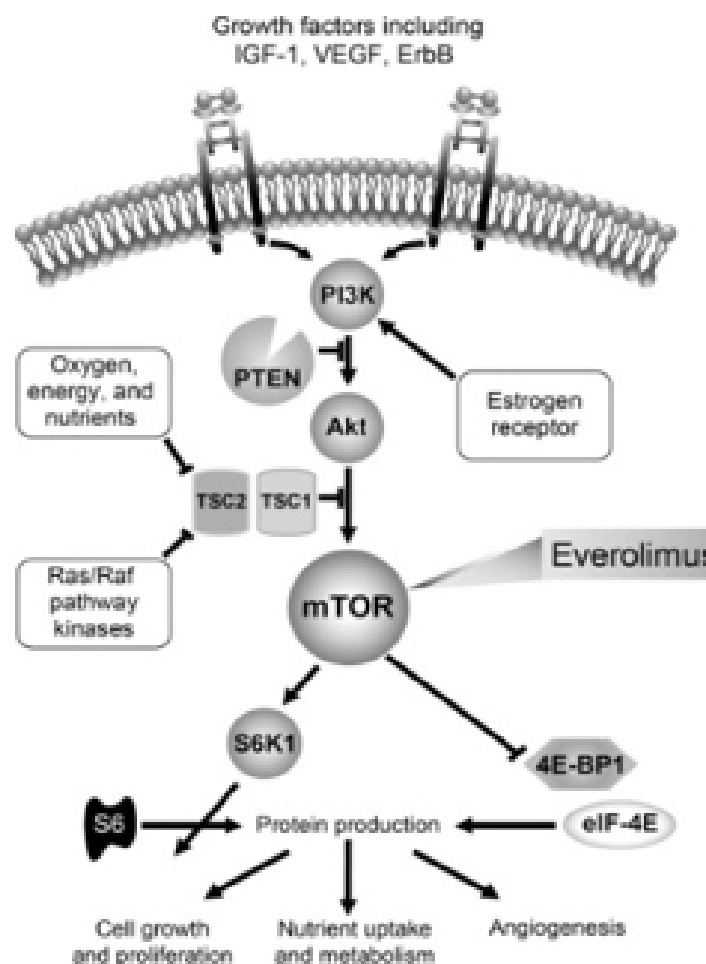
En 1908 Vogt décrit une triade de symptômes que sont les malaises, le retard mental et les angiofibromes faciaux, présents dans un tiers des cas de STB (1).

## **1.2 Etiologie et pathogenèse**

La STB est causée dans la majorité des cas par une mutation soit du gène TSC1 (Tuberous Sclerosis Complex 1) soit du gène TSC2 (Tuberous Sclerosis Complex 2). La mutation de seulement un des deux gènes est suffisante pour voir apparaître la maladie. Chez 30% des patients la transmission se fait par un parent selon le mode autosomique dominant mais dans environ 70% des cas il s'agit d'une mutation accidentelle/*de Novo* (7–9). Le gène TSC1

découvert en 1997 se trouve sur le chromosome 9 (9q34) et code pour la protéine hamartine. Le gène TSC2 découvert en 1993 se trouve sur le chromosome 16 (16p13.3) et code pour la protéine tubérine.

Ces gènes, TSC1 et TSC2 agissent comme suppresseurs de tumeurs. Dans les conditions normales, la tubérine et l'hamartine forment un hétérodimère qui régule la croissance et la prolifération cellulaire en inhibant le complexe mTOR (mammalian Target Of Rapamycin). Mais lorsque l'un des gènes TSC1 ou TSC2 est muté, l'hétérodimère ne peut pas se former, ce qui entraîne une activation permanente du complexe mTOR dans la voie de la PI3K (**Figure 1**). Cette activation est à l'origine d'une prolifération cellulaire anormale et du développement d'hamartomes dans l'organisme (3,10,11).



*Figure 1 : Voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR. D'après Mikhail I. Shtivelband (12)*

L'expressivité est variable et n'est pas déterminée par la mutation génique. Elle est due à des modulateurs génétiques et épigénétiques. En effet différentes manifestations peuvent apparaître chez les membres affectés d'une même famille (11).

Les mutations de TSC2 sont plus fréquentes, retrouvées chez 80 à 90% des patients et généralement associées à une évolution plus sévère de la maladie (développement de tumeurs plus agressives, fréquence plus élevée de crises d'épilepsie) (13).

### 1.3 Prévalence et épidémiologie

La Sclérose Tubéreuse de Bourneville est un syndrome rare qui touche selon les auteurs entre 1 personne sur 6000 et 1 personne sur 10000 (14–16) quels que soient leur sexe et leur origine (17). D'autres auteurs parlent de 1/30000 à 1/500000 (18). Ces différences peuvent être expliquées par la variabilité phénotypique, la prévalence peut être sous-estimée car certains cas ne sont pas diagnostiqués.

Il n'existe actuellement aucun traitement curatif de la maladie. Jusqu'à récemment, le traitement des hamartomes associés à la STB consistait en un suivi rigoureux et, si nécessaire, en la résection chirurgicale des tumeurs bénignes. La reconnaissance de l'efficacité possible des inhibiteurs spécifiques de mTOR, tels que l'évérolimus, sur les tumeurs associées à la STB, a été à l'origine de multiples études lors desquelles un effet significatif a été démontré en cas d'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes, d'angiomyolipome, de lymphangioliomyomatose et d'épilepsie. L'effet positif d'un traitement topique par inhibiteurs de mTOR en cas d'angiofibromes de la face a également été rapporté. Ces découvertes positives ont débouché sur de nouvelles recommandations internationales pour le traitement des patients souffrant de STB (19). Contrairement à la chirurgie, qui est curative, la prise d'évérolimus *per os* est un traitement palliatif qui réduit le volume des tumeurs sans les détruire totalement. Il n'est donc pas une alternative à la chirurgie. Par ailleurs, l'arrêt du médicament conduit à une reprise de la croissance tumorale (3).



## **1.4** Manifestations cliniques générales

### **1.4.1** Les manifestations neurologiques

#### **1.4.1.1** Les signes cliniques

Il existe une hétérogénéité considérable dans les manifestations neurologiques. Le spectre clinique s'étend de patients ayant une intelligence normale et aucune crise d'épilepsie, à des patients présentant un retard mental sévère et des crises convulsives fréquentes.

- Les malaises sont la complication neurologique la plus fréquemment retrouvée chez environ 75 à 90% des individus atteints de STB. On peut les diviser en deux groupes selon l'âge : les spasmes infantiles observés durant la première année de vie et les crises d'épilepsie (15).

- Le retard mental, défini selon l'OMS comme « un arrêt du développement mental ou un développement mental incomplet, caractérisé essentiellement par une insuffisance des facultés qui déterminent le niveau global d'intelligence, c'est-à-dire les fonctions cognitives, le langage, la motricité et les performances sociales », est visible chez 50% des patients STB. Les différents degrés de retard mental sont fixés par l'OMS en relation avec le QI du sujet.

La quasi-totalité (98%) des patients atteints de retard mental est aussi touchée par les crises d'épilepsie (1). À l'inverse, de nombreux patients ont des crises d'épilepsie mais pas de retard mental. Généralement, plus les crises sont fréquentes et se manifestent tôt, en particulier les spasmes infantiles, plus le risque de retard mental, d'affaiblissement cognitif et de troubles du comportement est grand (20). Autisme, déficit d'attention, problème d'interactions sociales, hyperactivité et troubles du sommeil sont les troubles du comportement les plus fréquents (20,21).

#### **1.4.1.2** Les signes radiographiques

Quatre lésions caractéristiques sont visibles en neuro-imagerie, elles présentent les mêmes caractéristiques histologiques, mais se différencient par leur taille et leur topographie (22).

- Les tubers corticaux sont des amas de cellules malformées (hamartomes) situés dans la matière grise du cerveau. Ils siègent pour 50% au niveau frontal, mais peuvent aussi intéresser le parenchyme cérébral. Ces tubers désorganisent les lignes corticales et ont un potentiel épileptogène variable en fonction de leur taille et de leur localisation. Ils sont présents dans 90% des cas. Aucune corrélation n'a été trouvée entre le nombre de lésions sous-épendymaires et la gravité clinique de la STB. Cependant, les patients avec de nombreux tubers corticaux ont tendance à avoir plus de troubles cognitifs et plus de difficultés à contrôler leurs crises (23). L'autisme est plus fréquent chez les patients ayant des tubercules frontaux et pariéto-temporaux (24).

- Les nodules sous épendymères (NSE) sont des lésions hamartomateuses présentes dans 80% des cas (22), retrouvées au niveau du tissu mou sous-épendymaire. Leur taille varie entre 1mm et 12mm. Ces lésions siègent préférentiellement en arrière du trou de Monro.

- Les astrocytomes à cellules géantes sous-épendymères (SEGA), observés dans 5 à 15% des cas de STB, peuvent être détectés avant la naissance ou à la naissance, mais ils sont aussi susceptibles de se manifester pendant l'enfance ou l'adolescence (22). Il est largement admis que les SEGA proviennent généralement de NSE qui évoluent et grossissent en particulier près du foramen de Monro. Bien que bénignes et à croissance lente, elles peuvent causer de graves problèmes neurologiques, notamment une hydrocéphalie obstructive.

- Les anomalies au niveau de la substance blanche sont caractérisées par la présence de bandes gliales radiales dans 80% des cas (similaires aux tubers en imagerie) et par des petites lésions kystiques périventriculaires chez près de la moitié des patients.

#### **1.4.2** Les manifestations cutanées

Les manifestations dermatologiques sont visibles dans 89% des cas à 2 ans et 100% des cas à 18 ans. Les préjudices esthétiques et psychologiques peuvent être importants et difficiles à gérer. Cinq types de lésions peuvent être observées.

- Les macules dépigmentées achromiques ou hypomélaniques sont des lésions d'environ 1 à 3 cm, variables en nombre (1 à 100). Elles sont présentes chez plus de 90% des patients atteints de STB (8,22). C'est la première et une des plus communes manifestations cutanées. Elle constitue le marqueur diagnostique cutané de la STB. Les macules sont généralement présentes à la naissance et presque toutes les lésions se manifestent dans les deux premières années de vie. Elles peuvent être plus facilement visualisées chez les jeunes enfants et chez les personnes à peau claire grâce à la lumière de Wood.

Des lésions de plus petite taille (1mm à 3 mm) dites en « confetti » sont aussi visibles dans des régions du corps telles que les bras et les jambes. Leur fréquence varie largement selon les études, de 3% chez les enfants à environ 58% chez les adultes.

- Les angiofibromes (adénome de Pringle ou adénome sébacés) se situent le plus souvent sur la face, le cou, mais aussi les avant-bras. Ces lésions apparaissent entre deux et cinq ans (22) sous forme de papules fermes, rondes, voir ovales, rose-rouge à marron, de 1 mm à 10 mm de diamètre. Elles sont présentes chez environ 75% des patients, s'élargissent progressivement et deviennent plus nombreuses avec l'âge.

- La plaque frontale encore appelée plaque fibreuse céphalique est une variante de l'angiofibrome, elle est observée chez environ 20% des patients atteints de STB. Ces lésions apparaissent dans la petite enfance sur le front, le cuir chevelu ou encore les joues. Elles se développent très lentement et se présentent sous la forme de plaques fermes et surélevées qui sont couleur chair ou jaune-brun (8).

- Les fibromes (péri)unguéaux (ou Tumeur de Koënen) se développent à la naissance des ongles des mains et des pieds. Ces excroissances de couleur chair mesurent généralement entre 5mm et 10 mm de longueur. Ils sont présents chez 15 à 20% des patients adolescents et adultes et chez 80% des personnes âgées (22).

- Les plaques fibreuses dites « peau de chagrin » sont le plus souvent retrouvées sur la face ou dans la région lombo-sacrée. Il s'agit d'un naevus de tissu conjonctif retrouvé chez 20 à 50% des patients qui apparaît dans la première décennie de la vie. Elles sont de couleur brun-jaune et de forme irrégulière, ressemblant à de la peau d'orange.

### **1.4.3** Les manifestations néphrologiques

Après les manifestations neurologiques, les lésions rénales sont la seconde cause de mortalité dans la STB (25). Deux types d'atteintes rénales sont reconnus : les angiomyolipomes et les kystes rénaux.

- Les angiomyolipomes (AML) sont présents chez 75 à 80% des enfants de plus de 10 ans (26). Bien que le plus souvent observés au niveau rénal, ils peuvent aussi se développer dans d'autres organes abdominaux, dans le système lymphatique ou encore au niveau de la cavité buccale. Les AML sont des tumeurs bénignes habituellement multiples et bilatérales à croissance lente, composées des vaisseaux dysmorphiques porteurs de micro-anévrismes qui peuvent se rompre spontanément et entraîner une hémorragie engageant le pronostic vital (27).

- Les kystes rénaux sont moins fréquemment retrouvés (14 à 15% des adultes atteints de STB) et généralement asymptomatiques. Ils ont tendance à se développer en taille et en nombre avec l'âge. Des polykystoses peuvent également être observées chez 3 à 5% des patients atteints de STB, entraînant le remplacement du parenchyme rénal par d'innombrables kystes aboutissant progressivement chez ces patients à une insuffisance rénale chronique et à une hypertension artérielle nécessitant parfois une greffe (28).

- Des tumeurs rénales malignes ont été décrites chez des patients STB. Cependant leur association avec la STB est controversée. Selon Tello et al. le risque d'apparition n'est pas systématiquement augmenté en cas de STB, mais en présence d'une STB leur apparition est plus précoce (27).

### **1.4.4** Les manifestations cardiaques

- Les rhabdomyomes cardiaques sont des tumeurs bénignes du cœur, les plus fréquentes chez les enfants (29). Ils sont rarement observés chez des individus non atteints de STB et sont souvent découverts lors d'une échographie anténatale. En effet, ils apparaissent généralement entre la 22 et la 28ème semaine de gestation. Ils sont présents chez environ 2/3

des nouveaux-nés. À l'histologie, on peut voir des cellules musculaires striées disposées en lignées.

De manière générale, ces rhabdomyomes demeurent asymptomatiques et disparaissent spontanément dans l'enfance (26). Ils sont cependant responsables de morts précoces durant la première année de vie, et chez 75% des patients sévèrement atteints avant l'âge de 25 ans des suites d'un problème cardiaque secondaire (18,28).

#### **1.4.5** Les manifestations pulmonaires

Deux types d'atteintes des poumons sont observés dans la STB.

- La lymphangioléiomyomatose (LAM) est la principale manifestation pulmonaire. Elle est caractérisée par une prolifération de cellules à caractère phénotypique musculaire lisse, infiltrant et détruisant l'architecture tissulaire et générant des lésions kystiques pulmonaires. Elle est généralement identifiée par l'apparition d'une dyspnée ou d'un pneumothorax et peut évoluer vers l'insuffisance respiratoire chronique. La LAM affecte 30 à 40% des patientes atteintes de STB. Elle touche presque exclusivement les femmes. Des études récentes suggèrent que l'atteinte pulmonaire pourrait augmenter avec l'âge, de sorte que jusqu'à 80% des femmes atteintes de STB seraient touchées à 40 ans (22,30). La raison est encore inconnue, mais on suppose qu'un facteur hormonal intervient dans le développement de cette maladie (28).

L'incidence de la LAM dans la population générale est estimée à 1-9/1000000 (28).

- Une hyperplasie pneumocytaire multifocale micronodulaire (MMPH) peut aussi être observée chez les patients STB. La prévalence précise de MMPH chez les patients atteints de STB n'est pas connue, mais peut atteindre 40 à 58%, avec une fréquence égale chez l'homme et chez la femme. Elle est généralement asymptomatique (28). La MMPH peut être confondue avec l'hyperplasie adénomateuse atypique, lésion précancéreuse qui n'est pas clairement associée à la STB.

#### 1.4.6 Les manifestations ophtalmiques

Il existe 3 types de lésions ophtalmiques :

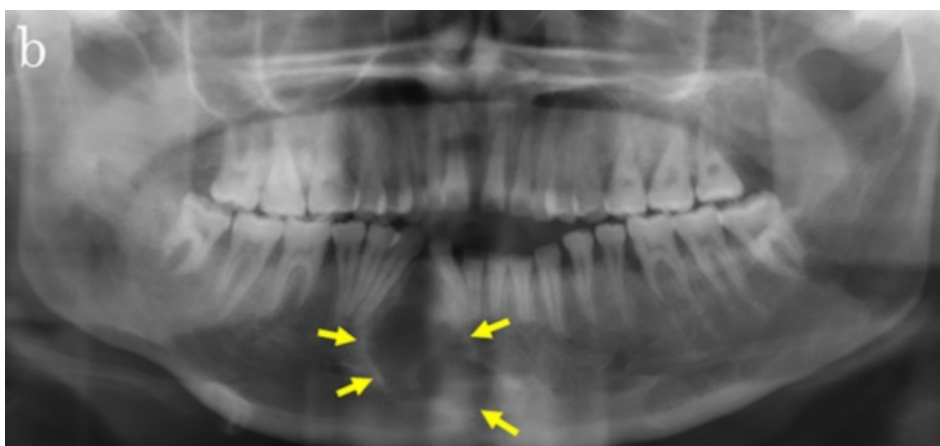
- Les angiofibromes des paupières,
- les hamartomes rétiniens (présents chez 40 à 50% des patients STB)
- les tâches achromiques rétiniennes qui ressemblent à des patches qui apparaissent chez 39% des patients atteints de STB (28).

Ces lésions sont généralement asymptomatiques à moins qu'elles n'impliquent la macula ou le nerf optique.

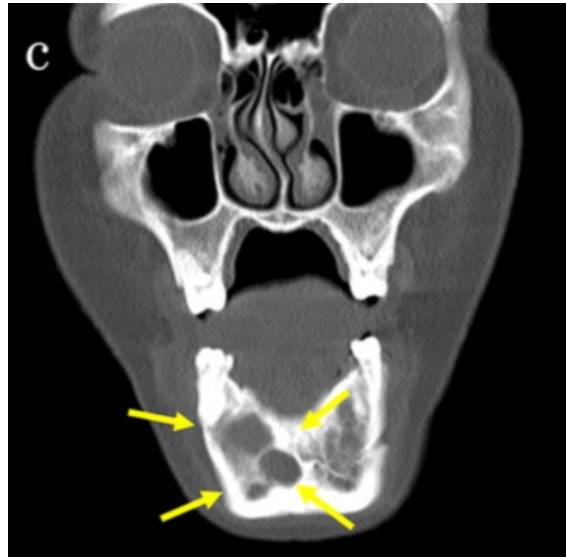
#### 1.5 Les manifestations orales

Les manifestations buccales de la STB sont fréquentes et se caractérisent principalement par une hyperplasie fibreuse et des puits amélaire.

Parmi les autres signes moins fréquents dans la cavité buccale, on peut trouver un palais très creux, une luvette bifide, une fente labiale et/ou palatine, une éruption dentaire retardée et la présence de diastèmes (6). Des lésions pseudo-kystiques des maxillaires (18) peuvent aussi être mises en évidence en imagerie (sur radiographie panoramique ou par tomographie (18) (Figures 2 et 3).



*Figure 2 : Radiographie panoramique montrant une radioclarité dans la région parasymphysaire droite de la mandibule (têtes de flèches). D'après Musha et al. (3)*



*Figure 3 : Scanner en coupe sagittale révélant une lésion hypodense dans la région parasymphysaire droite de la mandibule. D'après Musha et al. (3)*

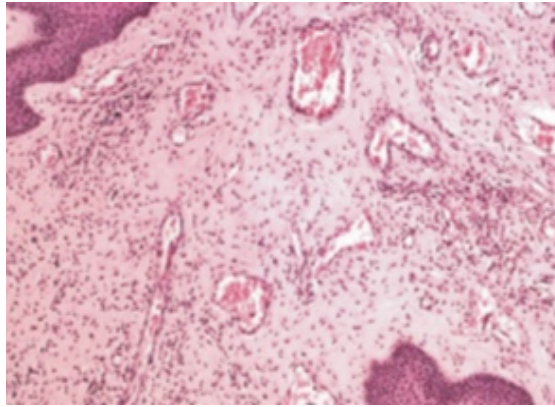
- Les hyperplasies fibreuses (fibromes oraux) affectent le plus souvent la partie antérieure de la gencive. Mais il n'est pas rare d'en trouver dans des sites non gingivaux, avec par ordre de fréquence décroissant, la muqueuse jugale (le plus souvent à l'intérieur de la commissure labiale), la muqueuse labiale, le frein labial supérieur, le palais et la langue. Elles sont typiquement de couleur chair ou bien rouge, apparaissant durant l'enfance (31) (**Figure 4**). Ces fibromes étaient décrits chez 10-11% des patients atteints de STB (6) jusqu'à ce que Lygidakis dans une étude menée en 1989 sur 39 patients révèle la présence d'hyperplasies chez 56% d'entre eux (32). Ils apparaissent chez les adultes une fréquence supérieure à celle des enfants (33).



*Figure 4 : Fibromes gingivaux et puits amélaire. D'après Araujo et al. (11)*

Le diagnostic différentiel des fibromes oraux comprend l'hypertrophie gingivale induite par des médicaments (phénytoïne et cyclosporine), des processus inflammatoires ou tumoraux (34).

Sur le plan histologique, après biopsie et coloration à l'hématoxiline et éosine, on peut voir que ces hyperplasies sont constituées de capillaires dilatés et de proliférations fibroblastiques (**Figure 5**).



*Figure 5 : Coupe histologique d'un fibrome oral après coloration à l'hématoxiline et éosine. D'après Araujo et al. (11)*

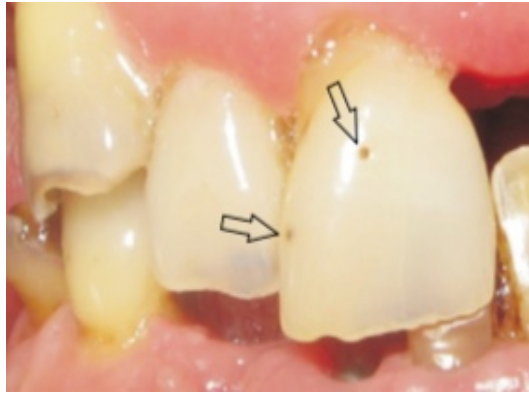
Chez les patients pour lesquels ces fibromes présentent une gêne esthétique et/ou fonctionnelle, des thérapeutiques d'exérèse au laser CO2 ou par électrochirurgie peuvent être envisagées (5,17,35).

- D'après les études, près de 100% des patients atteints de STB présenteraient des puits amélaire (28,36). Des puits peuvent également être observés dans la population générale, mais de manière moins fréquente (22) et en nombre moins important que dans les cas de STB. Flanagan et al. (37) ont constaté que la plupart des patients atteints de STB avaient plus de 14 puits, alors que les sujets sains en avaient moins de 6. Des puits amélaire peuvent aussi apparaître dans les cas d'amélogenèse imparfaite, de rachitisme dépendant de la vitamine D, de pseudohypoparathyroïdie et d'épidermolyse bulleuse jonctionnelle (31,38,39).

Dans le cas de la STB, les puits semblent résulter d'une diminution de la quantité de matrice d'émail formée lors de l'amélogenèse et non d'une minéralisation défectueuse ou d'une maturation défectueuse d'une quantité normale de matrice d'émail (36). Il n'y a généralement pas de modification de la couleur ou de la structure de l'émail autour des puits.



Les puits sont détectés visuellement lors de l'examen clinique et à l'aide d'une sonde. L'utilisation d'une solution colorante rend la visualisation plus aisée. L'obturation de ces puits peut être réalisée par le Chirurgien Dentiste en cas de gêne esthétique, car des colorations sombres peuvent apparaître au niveau de certains puits du fait de facteurs extrinsèques (tel que l'environnement buccal), laissant penser à des caries débutantes (**Figure 6**).



*Figure 6 : Puits amélaire. D'après Araujo et al. (11)*

## 1.6 Diagnostic

En 1998, Roach et al. ont proposé une classification des symptômes cliniques et radiographiques de la STB afin d'établir le diagnostic de la maladie. Les symptômes sont ainsi classés en symptômes majeurs et mineurs (**Tableau 1**). Grâce à cette classification le diagnostic de Sclérose Tubéreuse de Bourneville peut-être établi comme étant :

- Définitif  
si le praticien observe :
  - 2 critères majeurs
  - ou 1 critère majeur et au moins deux critères mineurs
- Possible  
si le praticien observe :
  - 1 critère majeur ou au moins deux critères mineurs

Du fait de l'expression phénotypique très variable de la STB, d'un individu à l'autre, en fonction de l'âge (notamment chez les enfants) et du manque de spécificité de la plupart des signes cliniques, certains diagnostics peuvent être difficiles à établir (4).

Mais depuis le précédent consensus international de 1998, le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de STB ont évolué, notamment grâce à la capacité à tester, pour les gènes TSC1 et TSC2, la présence ou l'absence de mutations génétiques. En effet, l'utilisation de tests moléculaires en médecine s'est grandement développée et est devenue un outil inestimable dans le diagnostic des maladies génétiques.

De plus, le traitement des patients a été transformé par l'utilisation de mTOR inhibiteurs. C'est pourquoi, en juin 2012 un groupe de 79 spécialistes venant de 14 pays se sont retrouvés à Washington lors de la conférence TOSCA (TuberOus SCLerosis registry to increase disease Awareness) pour établir de nouvelles recommandations concernant le diagnostic, la prise en charge et le traitement des patients atteints de STB (19,40,41).

La différence majeure dans les critères diagnostiques est probablement l'ajout du critère génétique (40,42) (**Tableau 1**). La mise en évidence d'une mutation pathogène de TSC1 ou TSC2 est maintenant considérée comme suffisante pour le diagnostic de la maladie. L'utilisation des tests ADN permet de faciliter le diagnostic précoce d'individus ne présentant pas encore suffisamment de symptômes cliniques. Cependant, une réponse négative au test génétique ne doit pas exclure la STB, car le test génétique peut ne pas identifier la mutation dans 25% des cas (40). Les critères cliniques et radiographiques demeurent donc très importants et ont été affinés (**Tableau 1**).

#### Mise à jour des critères cliniques et radiographiques majeurs :

- Les termes « plaque de forehead » ou encore « angiofibromes faciaux » sont remplacés respectivement par plaque fibreuse céphalique ou angiofibrome, car ce genre de lésion peut apparaître à d'autres endroits que sur la face ou le crâne des patients STB.
- Les macules hypomélaniques doivent être au minimum au nombre de 3 et d'au moins 5mm de diamètre.
- Les fibromes unguaux ou periunguaux sont maintenant regroupés sous le terme de Fibromes unguaux et doivent être au minimum au nombre de 2.
- La dysplasie corticale regroupe sous cette dénomination les tubers corticaux ainsi

que les anomalies de substance blanche

- L'angiomyolipome reste un critère majeur, mais son emplacement anatomique n'est plus limité au foie et peut se retrouver dans d'autres organes.

Mise à jour des critères cliniques et radiographiques mineurs :

- Les puits amélaire doivent être au nombre minimum de 3.
- Les fibromes oraux sont souvent gingivaux dans la STB, mais peuvent aussi être observés au niveau des commissures labiales et de la langue. Le terme de « fibromes intraoraux » est donc plus adapté et ces fibromes doivent être au moins au nombre de 2.
- Les hamartomes rectaux et les kystes osseux ont été retirés des critères cliniques mineurs en raison du manque de spécificité.

1998	2012
<b>Critères génétiques</b>	
Inexistants	<b>Mutation pathogène sur TSC1 ou TSC2</b>
<b>Critères majeurs</b>	
Angiofibromes faciaux et plaques de forehead	Angiofibromes ( <b>≥3</b> ) ou <b>plaque fibreuse céphalique</b>
Macules hypomélanique (≥3)	Macules hypomélanique (≥3, et <b>d'au moins 5mm de diamètre</b> )
Tumeurs de Koënen ou fibromes non traumatiques (péri)unguéaux	Fibromes unguéaux ( <b>≥2</b> )
Plaques fibreuses « peau de chagrin »	Plaques fibreuses « peau de chagrin »
Hamartomes rétiens	Hamartomes rétiens
Tubers corticaux	Dysplasies corticales
Nodules sous-épendymaires (SEN)	Nodules subépendymaux
Astrocytes à cellules géantes sous-épendymaires (SEGA)	Astrocytes cellules géantes subépendymales
Rhabdomyome cardiaque (seul ou multiple)	Rhabdomyome cardiaque
Lymphangioléiomatose (LAM)	Lymphangioléiomatose
Angiomyolipome rénal (AML)	Angiomyolipome rénal ( <b>≥2</b> )
<b>Critères mineurs</b>	
Puits amélaire	Puits amélaire ( <b>≥3</b> )
Fibromes gingivaux	Fibromes intra oraux ( <b>≥2</b> )
Lésions de la peau en « confettis »	Lésions de la peau en « confettis »
Hamartomes non rénaux	Hamartomes non rénaux
Multiples kystes rénaux	Multiples kystes rénaux
Tache rétinienne achromique	Tache rétinienne achromique
Hamartomes rectaux	
Kystes osseux	
Anomalies au niveau de la substance blanche	

*Tableau 1 : Critères diagnostics établis en 1998 et leur mise à jour de 2012*

## **2 Revue systématique de la littérature**

### **2.1 Introduction**

Les symptômes bucco-dentaires sont des critères mineurs pour le diagnostic de la STB. Ils sont présents chez de nombreux patients atteints de cette pathologie.

Il est pourtant difficile de trouver dans la littérature des données et des études portant sur la fréquence d'apparition de ces lésions bucco-dentaires.

L'objectif était d'étudier la prévalence et le nombre de lésions bucco-dentaires retrouvées dans le cadre de la STB.

La question à laquelle nous avons souhaité répondre était « quelle est la prévalence des puits amélaire et des fibromes gingivaux chez les patients atteints de STB ? »

### **2.2 Méthode**

#### **2.2.1 Schéma d'étude**

Le schéma d'étude utilisé pour répondre à nos objectifs était une revue systématique de la littérature.

#### **2.2.2 Questions cibles et critères de sélection**

Cette revue a été effectuée selon les recommandations PRISMA (*Preferred Reporting Items For Systematic Review and Meta-Analyses*).

Toutes les publications de Janvier 2000 à Juin 2018 ont été incluses si elles répondaient aux critères suivants :

##### Critères d'inclusion

- Etudes concernant des sujets présentant une Sclérose Tubéreuse de Bourneville et un ou plusieurs marqueurs recherchés
- Articles en anglais, français et espagnol
- Article intégral disponible
- Résumé disponible

### Critères d'exclusion

- Types d'études : revues, cas cliniques, opinions, commentaires, recommandations.

### **2.2.3** Sources d'information et stratégie de recherche

Une recherche électronique a été effectuée afin d'identifier les études pertinentes publiées de Janvier 2000 à Juin 2018.

Les mots-clés du MESH (Medical Subject Headings) et ceux en texte libre ont été utilisés en fonction de chaque base de données. La pathologie a été définie de façon large « Tuberos sclerosis », afin d'avoir le maximum d'études sur le sujet. Concernant les atteintes spécifiques au niveau oral, des termes génériques ont été utilisés (« enamel pit » ou « gingival fibroma ») (**Tableau 2**).

Les bases de données consultées étaient les suivantes :

- Pubmed accès « Université de Bordeaux »
- EBSCO accès « Université de Bordeaux »
- SCOPUS accès « Université de Bordeaux ».

Database	Search strategy	Results
PubMed	((« Tuberos Sclerosis »[MeSH]) OR (Tuberos Sclerosis)) AND ((« Enamel Pit »[MeSH]) OR « Enamel Pit ») OR (« Gingival Fibroma »[MeSH]) OR (« Gingival Fibroma »))	62
EBSCO	(Tuberos Sclerosis) AND « Enamel Pit ») OR (« Gingival Fibroma »)	10
SCOPUS	(Tuberos Sclerosis) AND « Enamel Pit ») OR (« Gingival Fibroma »)	21

*Tableau 2 : Résultats de la recherche systématique d'articles indexés dans des bases de données médicales effectuée le 30 juin 2018*

De plus, une recherche manuelle a été effectuée jusqu'en juin 2018.

Le logiciel de gestion des références Zotero ® a été utilisé afin d'organiser les études.

#### 2.2.4 Sélection des articles

Les doublons ont été éliminés et les titres et résumés de tous les articles identifiés ont été triés. Les articles intégraux des études obéissant aux critères d'inclusion ont été récupérés.

#### 2.2.5 Evaluation de la qualité des articles

La qualité des études incluses a été déterminée à l'aide de l'échelle « Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale » pour l'étude cas-témoins et grâce à une version modifiée et adaptée de cette échelle pour les études transversales descriptives (**Figure 7**). Dans cette analyse, les études avec des scores de 1 à 3, de 4 à 6 et de 7 à 9 ont été définies respectivement comme de qualité faible, intermédiaire et élevée (**Tableau 3**).

**NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE**  
(adapted for cross sectional studies)

**Selection:** (Maximum 5 stars)

- 1) Representativeness of the sample:
  - a) Truly representative of the average in the target population. \* (all subjects or random sampling)
  - b) Somewhat representative of the average in the target population. \* (non-random sampling)
  - c) Selected group of users.
  - d) No description of the sampling strategy.
- 2) Sample size:
  - a) Justified and satisfactory. \*
  - b) Not justified.
- 3) Non-respondents:
  - a) Comparability between respondents and non-respondents characteristics is established, and the response rate is satisfactory. \*
  - b) The response rate is unsatisfactory, or the comparability between respondents and non-respondents is unsatisfactory.
  - c) No description of the response rate or the characteristics of the responders and the non-responders.
- 4) Ascertainment of the exposure (risk factor):
  - a) Validated measurement tool. \*\*
  - b) Non-validated measurement tool, but the tool is available or described.\*
  - c) No description of the measurement tool.

**Comparability:** (Maximum 2 stars)

- 1) The subjects in different outcome groups are comparable, based on the study design or analysis. Confounding factors are controlled.
  - a) The study controls for the most important factor (select one). \*
  - b) The study control for any additional factor. \*

**Outcome:** (Maximum 3 stars)

- 1) Assessment of the outcome:
  - a) Independent blind assessment. \*\*
  - b) Record linkage. \*\*
  - c) Self report. \*
  - d) No description.
- 2) Statistical test:
  - a) The statistical test used to analyze the data is clearly described and appropriate, and the measurement of the association is presented, including confidence intervals and the probability level (p value). \*
  - b) The statistical test is not appropriate, not described or incomplete.

*Figure 7 : Echelle de Newcastle-Ottawa modifiée et adaptée aux études transversales*



## 2.2.6 Extraction des données

Les données ont été extraites de chaque étude en utilisant un tableau standardisé (**Tableau 4**). Les données extraites étaient les suivantes : auteurs, année de publication et pays d'origine, schéma d'étude, taille d'échantillon, caractéristiques des patients, biais, limites, résultats et conclusions des auteurs.

## 2.3 Résultats

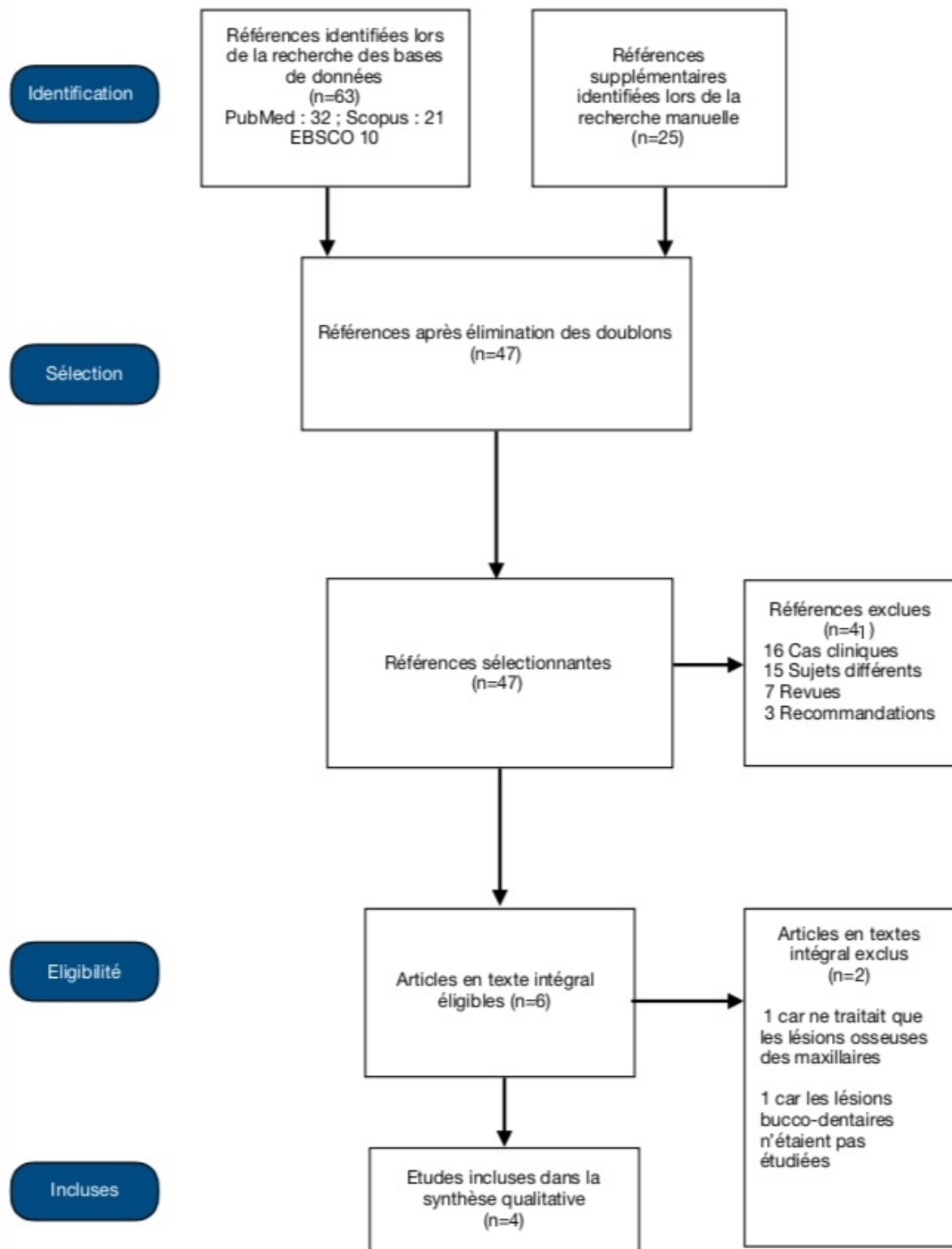
### 2.3.1 Sélection des études

La recherche a initialement donné 88 références potentiellement pertinentes parmi lesquelles 41 ont été exclues après élimination des doublons et 41 après lecture des titres et abstract, aboutissant à 6 articles pour revue du texte intégral.

Parmi ces 6 études, 2 ont été exclues :

- une, car elle concernait les atteintes osseuses des maxillaires (18)
- et l'autre, car les lésions bucco-dentaires n'étaient pas analysées car considérées comme non spécifiques de la STB (4).

Au total, 4 études ont été analysées dans cette revue (**Figure 8**).



*Figure 8 : Diagramme de flux de sélection des articles*

### 2.3.2 Caractéristiques et évaluation des études incluses

Parmi les 4 études incluses dans la revue systématique, une était une étude cas-témoins et les 3 autres des études transversales. Les données extraites de chaque article sont présentées dans le **Tableau 4**.

Les études portaient sur des populations d'Amérique du Nord et du Sud (11,31), d'Asie (13,43), d'Australie (43), d'Afrique (43) et d'Europe (43).

Une étude portait sur des populations majoritairement infantiles (43) et les trois autres sur des populations adultes avec des moyennes d'âge qui allaient de 30 à 50 ans (11,13,31).

Le recueil de la qualité des études sélectionnées est présenté dans le **Tableau 3**. Une seule étude (13) avait obtenu un score satisfaisant de 7 points sur l'échelle « Newcastle-Ottawa ». Les autres présentaient des scores de niveau intermédiaire à 4 et 5 points (11,31,43).

Les principaux biais dans ces études étaient des biais de sélection et de classement (liés à la manière de mesurer les facteurs étudiés).

Dans aucune étude, ni le protocole d'observation ni la méthode de comptage des lésions bucco-dentaires n'ont été développés.

Etudes	Sélection	Comparabilité	Résultats	Total
<b>Cas Témoins</b>				
Y. Cai 2016	***	**	**	***** (7/10)
<b>Transversales</b>				
L. De Jesus Araujo 2011	***		**	***** (5/10)
JC. Kingswook 2017	**	**		****(4/10)
JD. Sparling 2007	**		**	**** (4/10)

*Tableau 3 : Evaluation de la qualité des études sélectionnées*

### 2.3.3 Synthèse des résultats

#### – Fréquence des puits amélaire :

Des variations considérables ont été trouvées dans les résultats des 4 études :

- **4,7%** pour Kingswook et al. (43)
- **53,8%** pour Araujo et al. (11)
- **81%** pour Cai et al. (13)
- **97%** pour Sparling and al. (31)

#### – Fréquence des fibromes oraux :

Deux études présentaient des résultats très différents avec une fréquence de **4,6%** pour celle de Kingwook et al. (43), contre **69%** pour celle de Sparling et al. (31). Les deux autres études présentaient elles des résultats relativement similaires avec des fréquences proches de **30%** (11,13).

Cai et al. ont également étudié l'influence du type de mutation génétique sur la fréquence d'apparition des lésions bucco-dentaires chez les patients atteints de STB (13) :

#### – Fréquence des puits amélaire

- Chez les patients porteurs de la mutation TSC2 : **91%**
- Chez les patients non porteurs de la mutation TSC2 : **81%**

#### – Fréquence des fibromes oraux

- Chez les patients porteurs de la mutation TSC2 : **81%**
- Chez les patients non porteurs de la mutation TSC2 : **22%**

Auteurs Année de publication Pays d'origine	Schéma d'étude	Taille échantillons Caractéristiques des patients	Biais et Limites	Résultats de l'étude	Conclusion des auteurs
Y. Cai 2016 Chine	Etude cas-témoins	N= 43 Cas : 34 individus présentant la mutation TSC2 Témoins : 9 individus ne présentant pas la mutation TSC2 Ages : 27.47 ± 10.56 VS. 31.22 ± 10.50		PA (Puits Amélaïres) : - Echantillon global : 35/43 (81%) - Cas : 31/34 (91%) - Témoins : 4/9 (44%)  FO (Fibromes Oraux) : - Echantillon global : 13/43 (30%) - Cas : 11/34 (81%) - Témoins: 2/9 (22%)	Les patients porteurs de la mutation TSC2 ont une fréquence plus élevée de puits amélaïres par rapport aux patients n'ayant pas la mutation TSC2.
L. de Jesus Araujo 2011 Brésil	Etude transversale descriptive	N = 13 Echantillon de l'étude : Description du mode de transmission et des symptômes cliniques de patients atteints de STB chez 4 générations d'une même famille Age : de 9 à 90 ans (moyenne de 48,6 ans)	Seules les dents suspectes sont observées  Discordance entre les valeurs de la partie « résultats » et les valeurs annoncées dans la discussion	PA : 7/13 (53,8%) FO : 4/13 (30,8%)	Des puits amélaïres sont retrouvés chez presque 100% des patients atteints de STB. Des puits amélaïres peuvent être retrouvés sur des dents temporaires.

*Tableau 4 (1/2) : Caractéristiques des études incluses*

Auteurs Année de publication Pays d'origine	Schéma d'étude	Taille échantillons Caractéristiques des patients	Biais et Limites	Résultats de l'étude	Conclusion des auteurs
JD. Sparling 2007 Etats-Unis	Etude transversale descriptive	N = 58 Echantillon de l'étude : Etude des symptômes oraux dans une population participant à une étude sur la LAM. 56/58 (79%) des patients sont atteints de LAM. Sexe : 55 femmes ; 3 hommes Age : de 23 à 69 ans (moyenne de 40 ans)	Age Sexe N'étudie presque que des femmes atteintes simultanément de STB et de LAM.	PA : 56/58 (97%) FO : 40/58 (69%) FO Gingivaux (52%) - gencive attachée 23/58 (40%) - papille inter dentaire 10/58 (17%) FO Autres sites (40%) - Buccal 14/58 (24%) - Labial 10/58 (17%) - Frein labial supérieur 5/58 (9%) - Palais dur 2/58 (3%) - Langue 2/58 (3%)	Les puits amélaire sont présents chez quasiment tous les patients. Les fibromes sont le plus souvent, mais pas exclusivement gingivaux. On peut aussi les retrouver sur l'intérieur des joues, des lèvres, sur le frein labial supérieur, le palais dur ou encore la langue.
JC. Kingswook 2017 Etats-Unis	Etude transversale descriptive	N = 2093 Echantillon de l'étude : individus venant de 31 pays, dont le diagnostic de STB est défini, probable ou possible. Sexe : 1009 hommes ; 1084 femmes Age : de 1 mois à 71 ans (âge moyen : 13 ans) ≤18 years : 63.3%; >18 years : 36.7%	Age : une partie de la population étudiée était très jeune - possibles problèmes d'observation par manque de compliance - possibles dents pas encore sur les arcades ou alors dents temporaires	PA : 98/2093 (4,7%) FO : 96/2093 (4,6%)	Aucune conclusion donnée par les auteurs

*Tableau 4 (2/2) : Caractéristiques des études incluses*

## 2.4 Discussion

La question que nous nous posions était « quelles sont les fréquences des lésions bucco-dentaires, plus précisément des puits amélaire et des fibromes oraux chez les patients atteints de STB ? ».

Le moyen utilisé pour répondre à cette question était une revue systématique de la littérature. Seulement 4 études répondaient à l'ensemble des critères, une étude cas-témoins et trois études transversales.

Un biais de sélection des articles pour la revue systématique peut être évoqué car la recherche n'a été effectuée que par un seul auteur. La consultation de plusieurs bases de données, ainsi qu'une recherche approfondie des bibliographies de revues systématiques et méta-analyses a permis de fournir tout de même le maximum d'études publiées sur le sujet depuis 2000.

Il semble délicat de tirer une conclusion fiable de cette revue systématique, tant les populations d'études sont différentes et apportent des résultats aux écarts très larges.

On peut également faire quelques remarques :

- le groupe TOSCA (43), qui présente le plus grand nombre de patients STB inclus dans une étude à ce jour présente des résultats qui semblent très éloignés des connaissances actuelles que nous avons des lésions bucco-dentaires.
- dans l'étude menée par Araujo en 2011 (11) il existe de grandes discordances entre les résultats bruts et les conclusions qui sont celles qui apparaissent dans la partie discussion.

Au vue du nombre très faible d'études existantes sur ce sujet et de la grande diversité des résultats obtenus, nous avons décidé de réaliser une étude observationnelle portant sur la fréquence des lésions bucco-dentaires chez les patients atteints de STB. Nous nous sommes aussi demandé si des variations de fréquence pouvaient être observées selon le sexe et l'âge des patients et également selon les dents étudiées.

## **HYPOTHESES**

Nous faisons l'hypothèse que la constitution d'un registre des lésions bucco-dentaires permettra de mieux les appréhender chez les patients atteints de STB et par conséquent d'améliorer la prise en charge de ces patients.

Ce registre permettra également de réaliser une description exhaustive des lésions bucco-dentaires dans le but d'étudier le développement de ces lésions selon l'âge, le sexe et le type de dent.



### **3 Etude**

#### **3.1 Le contexte**

Les consultations multidisciplinaires pour les patients atteints de STB sont mises en place depuis juin 2016 à l'Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux. Elles ont lieu un vendredi par mois dans le service d'Hôpital De Jour (HDJ) de neurologie.

A l'arrivée du patient dans le service, une prise de sang, une vérification des constantes, ainsi qu'un ECG sont réalisés. Puis, au cours de la journée les patients vont réaliser des bilans :

- Pulmonaires (avec test de marche et EFR)
- Cardiovasculaires (avec ETT)
- Neurologiques (avec EEG et IRM cérébrale)
- Néphrologiques (avec TDM injecté et IRM abdominale)
- Ophtalmologiques (fond de l'oeil)
- Dentaires
- Psychologiques

Toutes les données et les résultats sont ensuite saisis sur le logiciel DxCare (**Figure 9**), dans le dossier médical du patient, dans les sous-sections correspondant à chaque spécialité afin de permettre le suivi du patient.

14035914443 - 1039 - 02/12/2014 - \_/\_/\_ - (PEL Neurologie) Taille : Surface :  
Poids : 59,9 kg I.M.C :

Synthèse Résultats Saisie Actes hors bloc Recueil médical Questionnaire

Généralités Neurologie Neuroradiologie Néphro/Uro/Cardio Autres atteintes Synthèse

**STB - Aspect sociux, Qualité de vie et Génétique**

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie génétique autosomique dominante se caractérisant par des tumeurs bénignes pouvant toucher de nombreux organes. La difficulté du suivi de ces patients repose dans l'atteinte systémique de la STB et la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire coordonnées. Ce

<b>Généralités</b> <b>Latéralisation</b> <input type="checkbox"/> Droitier <input type="checkbox"/> Gaucher <b>Situation maritale</b> <input type="checkbox"/> Couple <input type="checkbox"/> Divorcé <input type="checkbox"/> Célibataire <input type="checkbox"/> Concubinage <input type="checkbox"/> Famille <input type="checkbox"/> Inconnue <input type="checkbox"/> Marié(e) <input type="checkbox"/> Mineur <input type="checkbox"/> Pacsé <input type="checkbox"/> Séparé <input type="checkbox"/> Seul <input type="checkbox"/> Union libre <input type="checkbox"/> Veuf(ve) <b>Nombre d'enfants</b> 3 123 ✓ <b>Problème(s) actuel(s)</b>	<b>Contraception oestro-progestative</b> <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <b>Poids (kg)</b> 59,9 123 ✓ <b>Taille (cm)</b> 123 <b>Niveau d'étude</b> <input type="checkbox"/> < école primaire <input type="checkbox"/> Ecole primaire complète <input type="checkbox"/> Collège complet <input type="checkbox"/> Lycée (Bac type non spécifié obtenu) <input type="checkbox"/> Bac général <input type="checkbox"/> Bac pro <b>Situation professionnelle</b> <input type="checkbox"/> Chômage <input type="checkbox"/> Demandeur d'emploi <input type="checkbox"/> En activité <input type="checkbox"/> Etudiant(e)/Formation <input type="checkbox"/> Invalidité <input checked="" type="checkbox"/> Retraité(e)	<b>Qualité de vie</b> <b>QOLIE-31</b> 123 <b>SF-36</b> 123 <b>SDS</b> 123 <b>Epworth</b> 123 <b>EVA</b> 123 <b>Génétique de la STB</b> <b>Mutation</b> <input type="checkbox"/> TSC1 <input type="checkbox"/> TSC2 <input type="checkbox"/> TSC2+PKD1 <input type="checkbox"/> Pas de mutation retrouvée <input type="checkbox"/> Dépistage familial fait <b>Mutation commentaire</b>
--	---	---

*Figure 9 : Dossier DxCare d'un patient STB*

## 3.2 Objectifs

L'objectif principal de cette étude était de décrire la fréquence et le nombre moyen de lésions bucco-dentaires (puits amélaire, fibromes oraux) des patients atteints de Sclérose Tubéreuse de Bourneville.

Les objectifs secondaires étaient d'étudier les fréquences de ces lésions bucco-dentaires selon le sexe, l'âge des patients et le type de dent.

## 3.3 Méthodes

### 3.3.1 Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle transversale par analyse des données bucco-dentaires des patients suivis.

### 3.3.2 Population de l'étude

Nous avons inclus dans notre analyse les données de patients, hommes, femmes et enfants dont le diagnostic de Sclérose Tubéreuse de Bourneville a été établi, participant au programme de suivi des patients STB en Hospitalisation de Jour dans le service de Neurologie au CHU de Bordeaux et ayant bénéficié du suivi bucco-dentaire proposé par le service.

La première consultation avec l'ensemble des données documentées a été utilisée.

Toutes les dents, de première prémolaire à première prémolaire, des patients étaient analysées sauf si elles étaient couronnées, trop délabrées ou absentes.

### 3.3.3 Variables d'intérêt

- Les variables bucco-dentaires

- La fréquence des fibromes gingivaux
- La fréquence et le nombre de puits amélaire
- Les dents atteintes

La présence ou l'absence de fibromes oraux est déterminée depuis des photographies (voir examen clinique) et le nombre de lésions amélaire est lui déterminé par un comptage dent par dent.

Il a été choisi de limiter l'analyse aux faces vestibulaires des premières prémolaires, canines et incisives maxillaires et mandibulaires, les faces linguales et palatines des dents étant moins visibles et les dents postérieures (molaires) le plus souvent couronnées.

- Les variables sociodémographiques :

- L'âge
- Le sexe

### **3.3.4** Déroulement de l'examen clinique dentaire

#### **3.3.4.1** Entretien

La consultation bucco-dentaire a lieu dans la chambre du patient et débute par un entretien sur les habitudes d'hygiène bucco-dentaire :

- Fréquence de brossage
- Type de brosse à dent
- Utilisation ou non de fil dentaire ou de brossettes interdentaires
- Présence de saignement au brossage
- Suivi par un dentiste, date du dernier contrôle
- Présence de douleurs actuellement (données non mesurées par des échelles de douleur et non répertoriées dans le dossier patient)

#### **3.3.4.2** Examen clinique initial

L'examen clinique se fait à la lumière naturelle, à l'aide d'un miroir jetable. La présence de plaque dentaire, de tartre, d'inflammation gingivale et de dents nécessitant des soins sont recherchés.

Cet examen est complété par l'analyse de la radiographie panoramique du patient, qu'il a réalisée au préalable (pour rechercher de possibles lésions osseuses des maxillaires).

Si à l'issue de ce bilan, des soins sont à envisager, il est conseillé au patient de prendre rendez-vous chez son dentiste traitant s'il en a un ou le cas échéant, de prendre contact avec un nouveau praticien.

#### **3.3.4.3** Examen clinique spécifique à la STB

Après la présentation au patient des possibles atteintes bucco-dentaires en lien avec la STB, il lui est demandé de se brosser les dents à l'aide d'une brosse à dents jetable afin d'éliminer la plaque dentaire qui peut empêcher la visualisation des puits amélaire. Après séchage des surfaces dentaires à la compresse, une solution colorante est appliquée à l'aide d'une micro-brush et les excès sont éliminés. L'utilisation de cette solution colorante permet une meilleure

lecture des reliefs de la dent et donc des lésions amélares (**Figure 10**). Un écarte-joues en plastique est mis en place pour réaliser les photographies.

Les données bucco-dentaires recueillies (présence ou absence de fibromes et de puits amélares ainsi que les photos) sont ensuite enregistrées dans le dossier du patient sur le logiciel DxCare (**Figure 9**).



*Figure 10 : Mise en évidence de puits amélares grâce au colorant*

L'examen clinique standardisé entre les deux dentistes intervenant, ainsi que la prise de photographies intra-buccales permet de colliger l'ensemble des atteintes bucco-dentaires en lien avec la STB (les atteintes amélares ainsi que les fibromes oraux).

### **3.3.5** Recueil et analyse des données

Les données nécessaires à l'étude ont été extraites des dossiers médicaux des patients présents sur DxCare et anonymisées entre janvier 2017 et juin 2018.

Les variables catégorielles ont été décrites par le calcul de fréquences et les variables quantitatives par le calcul de moyenne, écart-type, minimum et maximum .

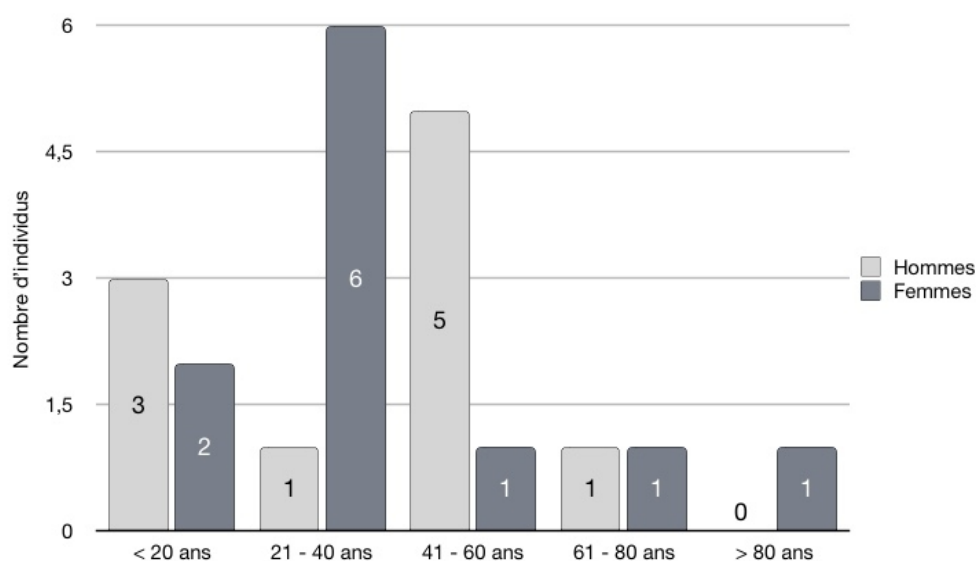
### 3.3.6 Aspects éthiques

Les données étant recueillies à partir des dossiers médicaux des patients, l'avis d'un Comité de Protection des Personnes n'est pas nécessaire, selon la loi Jardé. Par ailleurs, les patients sont informés que les données recueillies pendant leur suivi peuvent être utilisées dans le cadre de recherches et qu'ils ont la possibilité de s'y opposer.

## 3.4 Résultats

### 3.4.1 Description de l'échantillon

Entre juin 2016 et juin 2018, 21 patients STB, dont 11 femmes (52%) ont consulté le service et ont bénéficié d'un examen dentaire : leur âge allant de 6 à 85 ans cela donnait une moyenne d'âge d'environ 38,8 ans et un écart type de 20,1 (**Figure 11**).



*Figure 11 : Distribution de l'échantillon en fonction de l'âge et du sexe*

Sur les 336 dents potentiellement analysables des 21 patients, 35 (10,1%) n'ont pas été retenues dans l'étude car elles étaient couronnées, trop délabrées ou absentes ; 301 dents ont donc été analysées.

### 3.4.2 Fréquence et nombre d'atteintes bucco-dentaires au sein de l'échantillon

#### 3.4.2.1 Les atteintes amélares

Dans l'échantillon de 21 patients, tous présentaient des puits amélares.

Sur les 301 dents analysées, 234 (78%) étaient porteuses des lésions amélares, soit en moyenne 11,1 dents par patient et un écart type de 3,9. Au minimum 2 dents étaient atteintes et 16 au maximum.

Au total 822 puits ont été comptabilisés dans la population ce qui fait un nombre moyen de 39,1 puits par patient avec un écart type de 27,0. Le minimum retrouvé chez un patient étant de 3 puits et le maximum de 129 puits (**Tableau 5**).

On obtenait un nombre moyen de 2,8 puits par dent avec un écart type de 3,1. Le nombre minimum de puits par dent étant 0 et le maximum 23.

	Nombre de dents atteintes	Nombre de lésions amélares	Nombre moyen de lésions amélares par patient	Nombre moyen de lésions amélares par dent
<b>TOTAL</b>	234/301 (78%)	822	39,1 (+/- 27,0)	2,8 (+/- 3,1)

*Tableau 5 : Fréquence d'atteintes et nombre de lésions amélares dans la population étudiée*

#### 3.4.2.2 Les fibromes oraux

Dans l'échantillon de 21 patients, 13 personnes présentaient des fibromes oraux soit 62%.

### 3.4.3 Fréquences des lésions bucco-dentaires selon le sexe

#### 3.4.3.1 Les lésions amélares

Dans l'échantillon de 11 patientes, 147 dents ont été analysées, 114 (78%) présentaient des lésions amélares, avec une moyenne de 10,4 dents atteintes par patiente et un écart type de 4,5.

Le minimum était de 2 dents atteintes par patiente et le maximum de 15 dents par patiente.

Au total 423 puits ont été comptabilisés dans la population féminine, donnant une moyenne de 38,5 puits par patiente avec un écart type de 33,4.

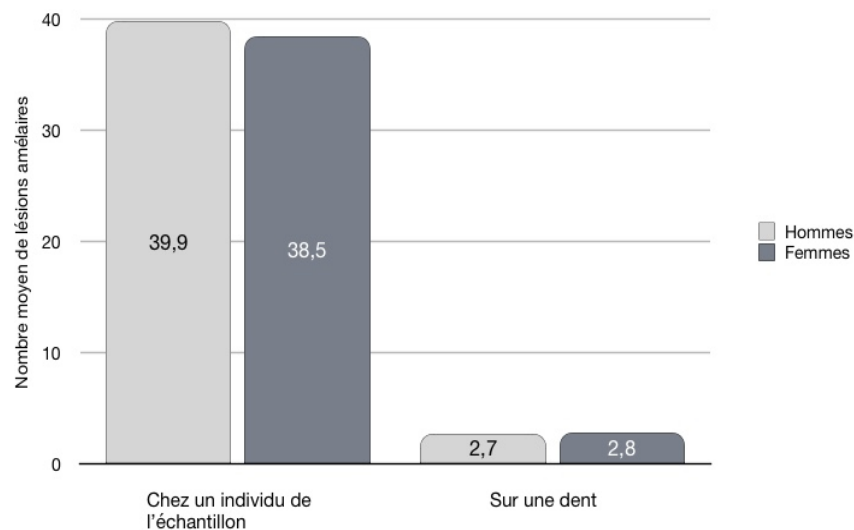
Le minimum était de 3 puits par patiente et le maximum de 129 puits par patiente.

Une moyenne de 2,8 puits par dent a été retrouvée dans la population féminine avec un écart type de 3,6. Le minimum était de 0 puits par dent et le maximum de 23 puits par dent (**Tableau 6 et Figure 12**).

Dans l'échantillon de 10 patients, 154 dents ont été analysées, 120 (78%) présentaient des lésions amélaire. La moyenne était de 12 dents atteintes par patient avec un écart type de 3. Le minimum était de 6 dents atteintes et le maximum 16 dents.

Au total 399 puits ont été comptabilisés dans la population masculine donnant une moyenne de 39,90 puits par patient avec un écart type de 19,7. Le minimum était de 10 puits par patient et le maximum de 70 puits par patient.

Une moyenne de 2,7 puits par dent a été retrouvée dans la population avec un écart type de 2,3. Le minimum était de 0 puit par dent et le maximum de 11 puits par dent (**Tableau 6 et Figure 12**).



*Figure 12 : Nombre moyen de lésions amélaire en fonction du sexe*



	Nombre de dents atteintes / Nombre de dent observées	Nombre moyen de dents atteintes par patient et écart type	Nombre Minimum - Maximum de dents atteintes par patient	Nombre total de puits	Nombre moyen de puits par patient et écart type	Nombre Minimum - Maximum de puits par patient	Nombre moyen de puits par dent et écart type	Nombre Minimum - Maximum de puits par dent
<b>Femmes (N=11)</b>	114/147 (78%)	10,4 (+/-4,5)	2 - 15	423	38,5 (+/- 33,4)	3 - 129	2,8 (+/- 3,6)	0 - 23
<b>Hommes (N=10)</b>	120/154 (78%)	12 (+/-3)	6 - 16	399	39,9 (+/- 19,7)	10 - 70	2,7 (+/- 2,3)	0 - 11

*Tableau 6 : Synthèse des résultats en fonction du sexe*

### 3.4.3.2 Les fibromes oraux

Dans l'échantillon, 7 femmes sur 11 avaient des fibromes oraux (64%) contre 6 hommes sur 10 (60%).

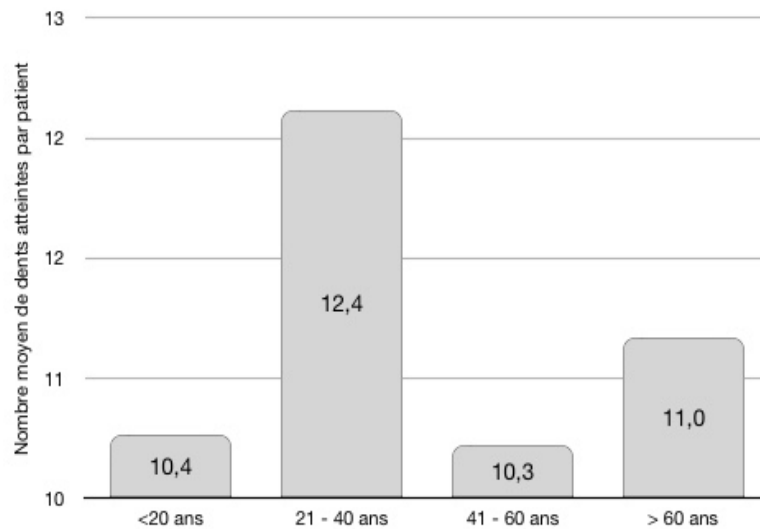
## 3.4.4 Fréquence des lésions bucco-dentaires selon l'âge

### 3.4.4.1 Les lésion amélaire

#### 3.4.4.1.1 Nombre de dents atteintes par patient

Les 21-40 ans étaient la tranche d'âge ayant le plus de dents atteintes, avec une moyenne de 12,4 dents atteintes par individu. Les plus de 60 ans avaient en moyenne 11 dents atteintes pas individu.

Les moins de 20 ans et les 41-60 ans étaient très proches avec respectivement 10,4 et 10,3 dents atteintes par patient (**Figure 13 et Tableau 7**).

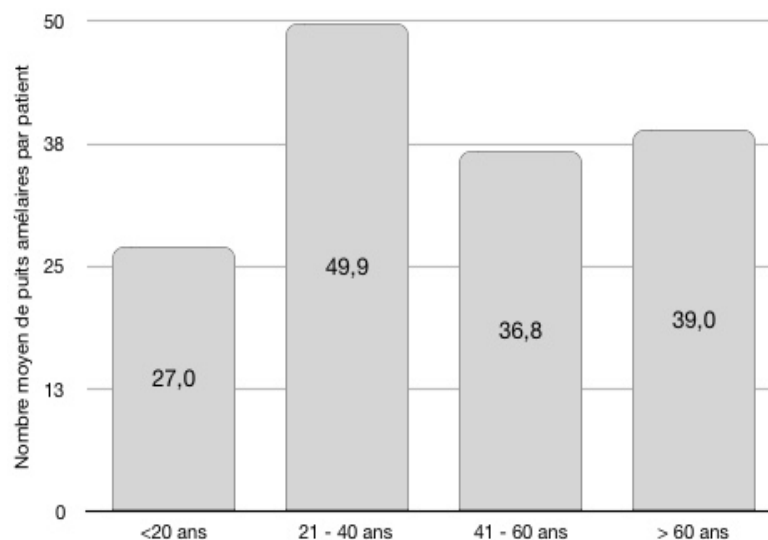


*Figure 13 : Nombre moyen de dents atteintes par patient en fonction des tranches d'âge*

#### 3.4.4.1.2 Nombre de lésions amélares par patient

Les 21-40 ans représentaient la tranche d'âge ayant le plus de lésions amélares par individu avec une moyenne de 49,9. Les plus de 60 ans étaient en seconde position avec une moyenne de 39,0 puits par patient.

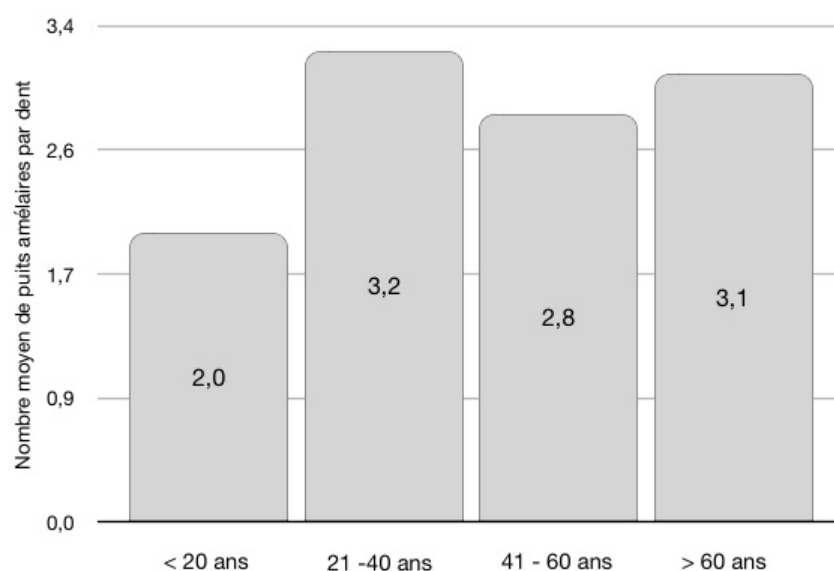
Les moins de 20 ans et les 41-60 ans avaient respectivement 27 et 36,8 puits par patient (Figure 14 et Tableau 7).



*Figure 14 : Nombre moyen de lésions amélares par patient en fonction des tranches d'âge*

### 3.4.4.1.3 Nombre de lésions amélares par dent

Le nombre moyen de lésions amélares par dent était relativement équilibré en fonction des tranches d'âge : 2 puits par dent chez les moins de 20 ans, 2,8 puits par dent chez les 41-60 ans, et respectivement 3,1 et 3,2 chez les plus de 60 ans et les 21-40 ans (**Figure 15 et Tableau 7**).



*Figure 15 : Nombre moyen de lésions amélares par dent selon des tranches d'âge*

	Nombre de dents atteintes / Nombre de dents observées	Nombre moyen de dents atteintes par patient et écart type	Nombre Minimum - Maximum de dents atteintes par patient	Nombre total de puits	Nombre moyen de puits par patient et écart type	Nombre Minimum - Maximum de puits par patient	Nombre moyen de puits par dent et écart type	Nombre Minimum - Maximum de puits par dent
< 20 ans (N=5)	52/67 (76%)	10,4 (+/-3,1)	5 - 13	135	27 (+/- 7,2)	15 - 34	2,0 (+/- 1,6)	0 - 5
21-40 ans (N=7)	87/108 (86%)	12,4 (+/-4,7)	2 - 15	349	49,9 (+/- 39,1)	3 - 129	3,2 (+/- 4,0)	0 - 23
41-60 ans (N=6)	62/79 (78%)	10,3 (+/-3,4)	6 - 14	221	36,8 (+/- 21,1)	10 - 62	2,8 (+/- 2,5)	0 - 11
> 60 ans (N=3)	33/38 (87%)	11 (+/-5,0)	6 - 16	117	39,0 (+/- 26,9)	22 - 70	3,1 (+/- 2,8)	0 - 12

*Tableau 7: Synthèse des résultats en fonction des tranches d'âge*

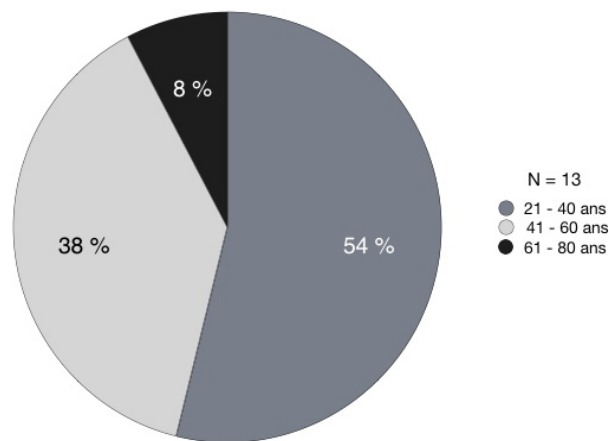
### 3.4.4.2 Les fibromes oraux

Dans la population étudiée, 13 individus présentaient des fibromes. Plus de la moitié (54%) avaient entre 21 et 40 ans (7 individus, soit 100% des 21-40 ans).

Les 41-60 ans représentaient 38% des patients atteints de fibrome (5 individus soit 83% des 41-60 ans).

Enfin, les plus de 60 ans représentaient 8% des patients porteurs de fibromes (1 individu soit 33% des plus de 60 ans).

Les patients de moins de 20 ans ne présentaient pas de fibromes (**Figure 16**).



*Figure 16 : Répartition des individus présentant des fibromes en fonction des tranches d'âge*

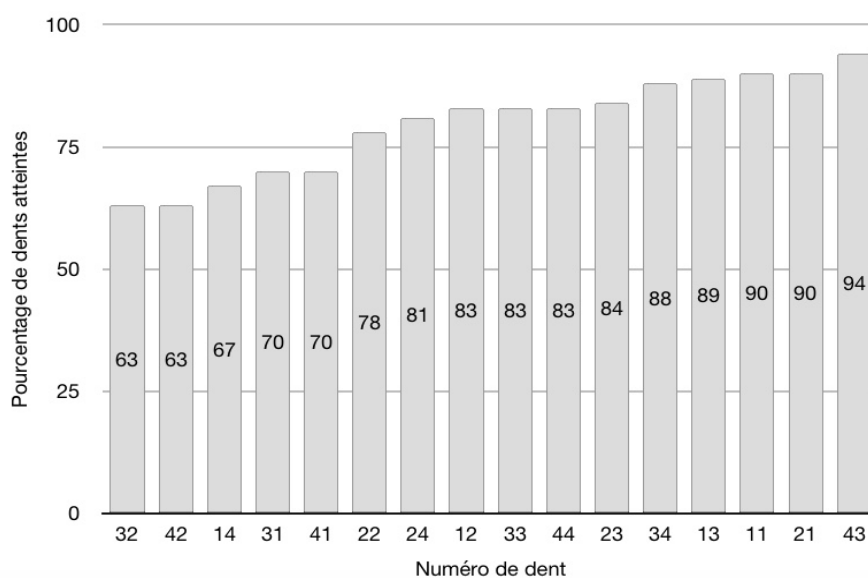
### 3.4.5 Fréquence et nombre de lésions amélares selon les dents

#### 3.4.5.1 Fréquence de dents atteintes en fonction des dents

Toutes les dents étaient touchées, à des fréquences différentes.

Les dents les moins touchées étaient les incisives latérales mandibulaires (avec 63% des incisives mandibulaires analysées atteintes), puis 14 (avec 67% de dents atteintes) et les incisives centrales mandibulaires (avec 70% de dents atteintes) .

Les dents les plus touchées étaient la 43 (94%), les incisives centrales maxillaires (90%), la 13 et la 34 avec respectivement 89% et 88% de dents analysées atteintes (**Figure 17 et Tableau 8**).

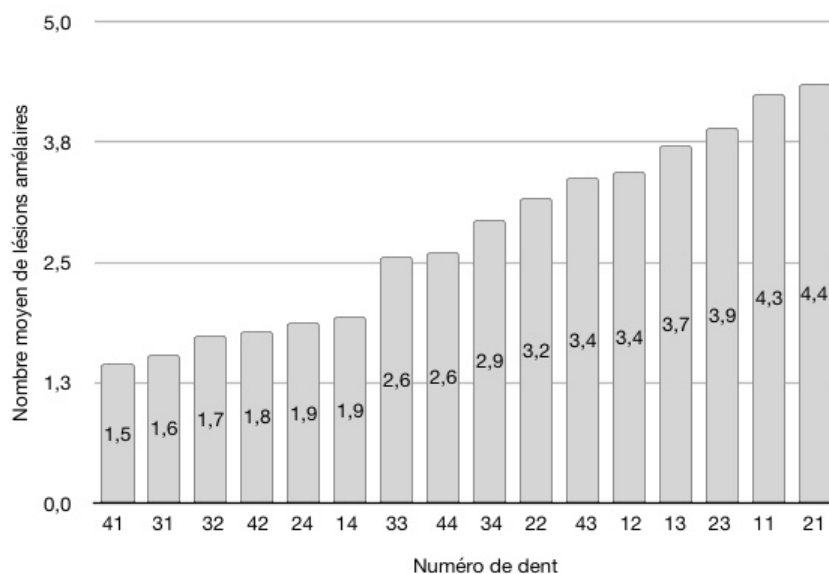


*Figure 17 : Pourcentage de dents atteintes en fonction de la localisation*

### 3.4.5.2 Nombre de lésions amélares en fonction des dents

Les dents qui avaient le plus de puits amélares étaient la 21 avec 4,4 puits en moyenne et la 11 avec 4,3 puits en moyenne.

Celles qui en avaient le moins étaient la 41 et la 31 avec respectivement 1,5 et 1,6 puits en moyenne (**Figure 18 et Tableau 8**).



*Figure 18 : Nombre moyen de lésions en fonction de la localisation*

Numéro de dent	Fréquence d'atteinte (%)	Nombre moyen de lésions amélares et Ecart type	Nombre Minimum - Maximum de puits
14	67	1,9 (+/-2,9)	0-11
13	89	3,7 (+/-3,4)	0-13
12	83	3,4 (+/-4,7)	0-21
11	90	4,3 (+/-3,7)	0-12
21	90	4,4 (+/-5,0)	0-23
22	78	3,2 (+/-3,4)	0-14
23	84	3,9 (+/-3,6)	0-12
24	81	1,9 (+/-1,5)	0-5
34	88	2,9 (+/-2,7)	0-11
33	83	2,6 (+/-2,4)	0-9
32	63	1,7 (+/-1,8)	0-5
31	70	1,6 (+/-1,4)	0-4
41	70	1,5 (+/-1,3)	0-5
42	63	1,8 (+/-1,8)	0-5
43	94	3,4 (+/-2,8)	0-11
44	83	2,6 (+/-2,3)	0-10

*Tableau 8 : Synthèse des résultats en fonction de la localisation*

### 3.5 Discussion

Les lésions bucco-dentaires sont des symptômes très fréquents chez les patients atteints de STB. Ils sont considérés comme des critères mineurs dans le diagnostic de la maladie du fait de leur manque de spécificité. Pourtant, la détection des puits amélaire est une aide au diagnostic précoce de la STB, notamment dans les formes d'expression incomplète de la maladie. Les puits sont en effet les manifestations orales les plus communes de la STB (44).

Dans notre étude, l'examen clinique standardisé entre les deux dentistes intervenant, ainsi que la prise de photographies intra-buccales ont permis de colliger l'ensemble des atteintes bucco-dentaires en lien avec la STB. La méthode et le matériel étaient identiques pour tous les patients de notre échantillon.

Au sein de notre échantillon de 21 individus (dont l'âge moyen était 38,8 ans) la prévalence des lésions amélaire était de **100%** et celle des fibromes oraux de **62%**. Les résultats retrouvés dans les études précédentes sont très variables

Auteurs	Echantillon	Prévalence des puits amélaire	Prévalence des fibromes oraux/gingivaux
JC. Kingswook 2017 Etats-Unis	N = 2097 Moyenne d'âge : 13 ans	4,7 %	4,6 %
L. de Jesus Araujo 2011 Brésil	N = 13 Moyenne d'âge : 48,6 ans	53,8 %	30 %
Y. Cai et al. 2016 Chine	N = 43 Moyenne d'âge : 30 ans	81 %	30 %
JD. Sparling 2007 Etats-Unis	N = 58 Moyenne d'âge : 40 ans	97 %	69 %

*Tableau 9 : Synthèse des études de la revue systématique*

Cependant, toutes ces études avaient des effectifs relativement restreints, excepté celle de JC. Kingswook (2017) avec plus de 2000 individus.

#### Concernant les lésions amélares :

La seule étude dans laquelle l'auteur a détaillé le protocole de mise en évidence des puits amélares grâce à un colorant est l'étude de L. De Jesus Araujo (2011). Dans cette étude un biais d'observation existait car seules les dents « suspectes » étaient soumises au colorant et à analyse.

Pour les trois autres études, aucune information ne nous était donnée concernant le protocole mis en place et le matériel utilisé. Ces grandes variations dans les résultats peuvent donc s'expliquer par des protocoles différents, qui rendent difficilement comparables les études.

Le résultat de notre échantillon (100%) se rapproche de celui de Sparling (97%) et des données actuelles de la littérature selon lesquelles près de 100% des patients atteints de STB présenteraient des puits amélares (27,35).

#### Concernant les fibromes oraux/gingivaux :

Dans leurs études, Kingswood et al. et de Araujo et al. ne se sont intéressés qu'aux fibromes gingivaux alors que Cai et al., Sparling et al. ont recherché l'ensemble des fibromes oraux pouvant apparaître au niveau des gencives mais également au niveau d'autres sites tels que de la muqueuse jugale, la muqueuse labiale, le frein labial supérieur, le palais et la langue. Ce qui pourrait expliquer la grande variabilité des taux de prévalence.

Lors de notre étude nous nous sommes intéressés aux fibromes oraux au sens large. La fréquence retrouvée dans notre échantillon était de 62%, soit une valeur supérieure à celle de l'étude de Cai et al., mais inférieure à celle de l'étude de Sparling et al. Ces différences peuvent s'expliquer par les moyenne d'âge des trois échantillons, en effet le nombre de fibromes oraux augmente avec l'âge chez les individus atteints de STB.



Les rares études existantes traitant des symptômes bucco-dentaires se limitent à parler des fréquences brutes d'apparition de ces lésions sans prendre en compte d'autres facteurs.

Pour la première fois, nous nous sommes demandé si l'apparition de ces lésions pouvait être influencée par différents facteurs, tels que le sexe et l'âge des individus, mais aussi, si toutes les dents étaient touchées et à quelle fréquence ?

#### Concernant le genre :

Les résultats de notre étude ne semblent mettre en évidence aucune différence entre les hommes et les femmes :

- le pourcentage de dents atteintes (**78%** des dents analysées chez les hommes et chez les femmes)
- le nombre de lésions par individu (**39,9** chez les hommes et **38,5** chez les femmes)
- le nombre de lésions par dent (**2,7** chez les hommes et **2,8** chez les femmes)
- la fréquence de fibromes oraux (**60%** chez les hommes et **64%** chez les femmes)

Le sexe semble donc n'avoir aucune influence sur l'apparition de ces lésions.

#### Concernant l'âge :

Les résultats obtenus étaient plus hétérogènes que ceux observés en fonction du genre

- le pourcentage de dents atteintes : de **76%** chez les <20 ans à **86%** chez les 21-40 ans
- le nombre de lésions par individu : de **27** chez les <20 ans à **49,9** chez les 21-40 ans
- le nombre de lésions par dent : de **2,0** chez les <20 ans à **3,2** chez les 21-40 ans

Des variations importantes ont été trouvées concernant les fréquences d'apparition des fibromes oraux, avec des résultats surprenants. On retrouvait des fibromes chez **100%** des 21-40 ans et seulement **33%** chez les plus de 60 ans.

Il faut prendre ces résultats avec précaution ; en effet nos effectifs étant restreints, les différentes tranches d'âge n'étaient pas représentées de manière égale. Les résultats peuvent donc être non représentatifs. La mise en place d'une étude prospective permettrait d'obtenir

un échantillon plus important avec des tranches d'âges représentées de manière plus équitable, permettant ainsi d'obtenir des résultats plus représentatifs. Il serait intéressant d'observer l'évolution des fibromes oraux (en nombre et en volume) dans le temps parallèlement à l'évolution de la maladie et à l'efficacité des traitements.

#### Concernant le type de dent :

L'étude des 301 dents a permis de mettre en évidence que tous les types de dents étaient atteints avec cependant des variations de fréquence (de **63%** à **94%**).

De même que le nombre moyen de lésions par dent était très différent d'une dent à l'autre : de **1,5 à 1,8** pour les incisives mandibulaires contre **4,3-4,4** pour les incisives centrales maxillaires.

Les résultats obtenus semblent donc mettre en lumière des différences d'atteintes en fonction des types de dent.

Cette première étude basée sur un protocole simple et reproductible apporte de nouvelles données et connaissances sur les lésions bucco-dentaires des patients atteints de STB. Le protocole pourrait néanmoins être amélioré en réalisant :

- l'examen sur un fauteuil équipé d'un scialytique
- un déplaquage et/ou détartrage avant la mise en place du colorant
- les photographies intra-buccales à l'aide de miroirs pour permettre l'observation des dents postérieures et des faces linguales et palatines de toutes les dents

Par ailleurs, étant donné notre faible taille d'échantillon, nous n'avons fait que décrire des tendances, sans pouvoir faire de tests statistiques. Il serait intéressant de réaliser une étude similaire multicentrique pour inclure plus de patients et vérifier nos observations avec une meilleure puissance statistique.

Le mécanisme exact d'apparition de ces lésions amélaire est encore méconnu, de nombreuses questions restent sans réponses et pourraient faire l'objet d'autres études.

Bien que toutes les dents soient atteintes, elles ne le sont pas à la même fréquence et ne présentent pas le même nombre de lésions. Ces différences pourraient-elles s'expliquer par les différents âges d'amélogénèse ou encore par les différences de surface amélaire des dents ?

D'après Cai. et al la prévalence des lésions serait influencée par le type de mutation génétique, avec des valeurs supérieures pour les porteurs de la mutation sur TSC2.

Il pourrait être intéressant de voir si une corrélation existe entre le type de dent atteint et le degré de sévérité de la maladie (du type et du nombre de lésions rénales, cardiaques et neurologiques). Les incisives latérales mandibulaires sont-elles atteintes exclusivement dans les formes sévères ? Cela pourrait être un marqueur prédictif précieux de l'évolution de la maladie.

Il est primordial de sensibiliser et de former les soignants, car ces lésions sont des marqueurs permettant d'orienter le diagnostic de STB et elles doivent faire l'objet d'une prise en charge odontologique optimisée :

- La prise en charge des puits amélaire comprend l'instauration de mesures préventives, avec un enseignement à l'hygiène bucco-dentaire, ainsi que la protection des lésions amélaire grâce à des vernis fluorés ou des résines composites afin d'éviter l'apparition de caries. Les principes de prévention d'économie tissulaire restent les règles à suivre.
- La prise en charge des fibromes oraux consiste en une première phase de motivation à l'hygiène (détartrage et enseignement aux manœuvres d'hygiène bucco-dentaire) associée à des contrôles réguliers. Une deuxième phase chirurgicale est envisagée en cas de gêne esthétique et/ou fonctionnelle.

La mise en place d'un bilan annuel standardisé, avec prise de clichés photographiques permettrait de mettre en évidence de possibles évolutions des lésions bucco-dentaires au cours de la vie des individus.

## CONCLUSION

La Sclérose Tubéreuse de Bourneville est une maladie génétique autosomique dominante, se caractérisant par des tumeurs bénignes pouvant toucher de nombreux organes dont les phanères. Le diagnostic de la STB se fait avant tout grâce aux manifestations cliniques. Des critères diagnostics ont été établis par Gomez en 1979.

La connaissance des manifestations bucco-dentaires de cette pathologie est indispensable pour améliorer la prise en charge de ces patients au sein de nos cabinets. Malheureusement, au niveau odontologique, cette maladie ainsi que ses symptômes oro-faciaux sont très peu connus, avec pour conséquence une prise en charge inadéquate ou retardée de la maladie.

L'objectif de cette thèse est de faire un état des lieux des connaissances actuelles dont nous disposons sur les symptômes bucco-dentaires de la STB (plus précisément des puits amélaire et des fibromes oraux) et d'y apporter des données qui n'ont encore jamais été étudiées, tels que la fréquence et le nombre de lésions amélaire et de fibromes oraux en fonction du genre, de l'âge et du type de dent.

Aucune conclusion ne peut être faite concernant l'influence de l'âge sur le nombre et la fréquence des lésions-bucco-dentaires chez les patients atteints de STB.

Dans cette étude, les fibromes oraux sont retrouvés chez 62% des individus et les puits amélaire chez 100% d'entre eux, sans différence significative en fonction du genre. Il existe cependant en fonction des dents des différences significatives concernant la fréquence et le nombre de lésions amélaire qui sont pour l'instant inexplicables.

Les résultats de l'étude soulignent la nécessité de poursuivre les recherches et de prendre en compte de nouveaux critères pour les prochaines études, telle que la sévérité de la maladie.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Curi M, Cossolin G, Koga D, Silva M, Zardetto C. Tuberous sclerosis with oral fibromatosis: a case report. *Oral Surg*. 2008 May;1(2):106–10.
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. Musha A, Yokoo S, Takayama Y, Sato H. Clinicopathological investigation of odontogenic fibroma in tuberous sclerosis complex. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018 Jul;47(7):918-922.
4. Józwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Bielicka-Cymerman J. Usefulness of Diagnostic Criteria of Tuberous Sclerosis Complex in Pediatric Patients. *J Child Neurol*. 2000 Oct;15(10):652–9.
5. 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 Apr;79(4):759–63.
6. Scully C. Orofacial manifestations in tuberous sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1977 Nov;44(5):706–16.
7. Fleury RN, Damante JH, Soares CT, Sant’Ana E, Mello EJJ, Moreira CR. Malignant fibrous histiocytoma (undifferentiated high-grade pleomorphic sarcoma) occurring in tuberous sclerosis: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Apr;103(4):e54-59.
8. Leung AKC, Robson WLM. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *J Pediatr Health Care*. 2007 Mar;21(2):108–14.
9. Prabhu S, Mahesh KP. Tuberous sclerosis with oral angiofibroma: case report. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Apr;48(3):205–7.
10. Gupta S, Bhowate R, Degwekar SS. Clinical and radiological findings related to tuberous sclerosis complex: a case report. *J Contemp Dent Pract*. 2008 May;9(4):85-91.
11. 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*. 2011 Jan;111(1):87–94.
12. Shtivelband MI. Everolimus in hormone receptor–positive advanced breast cancer: Targeting receptor-based mechanisms of resistance. *The Breast*. 2013 Aug;22(4):405–10.

13. Cai Y, Li H, Zhang Y. Assessment of Tuberous Sclerosis Complex Associated With Renal Lesions by Targeted Next-generation Sequencing in Mainland China. *Urology*. 2017 Mar;101:170.e1-170.e7.
14. Yanagibashi K, Hayashi T, Itoh M, Orikawa H, Shinnakasu M, Hirahara N, et al. Sclerosing fibroma formed in the chin in a patient with tuberous sclerosis complex: A ten-year followed-up case after the operation. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol*. 2013 Jan;25(1):79–84.
15. Jeong A, Wong M. Systemic disease manifestations associated with epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2016 Sep;57(9):1443–9.
16. Nico MMS, Hammerschmidt M, Lourenço SV. Oral mucosal manifestations in some genodermatoses: correlation with cutaneous lesions. *Eur J Dermatol*. 2013 Sep 1;23(5):581–91.
17. Fioramonti P, Santo LD, Ruggieri M, Carella S, Federico LT, Onesti MG, et al. Co2/Erbium:YAG/Dye Laser Combination: An Effective and Successful Treatment for Angiofibromas in Tuberous Sclerosis. *Aesthetic Plast Surg*. 2014 Feb 1;38(1):192–8.
18. Barron RP, Kainulainen VT, Forrest CR, Krafchik B, Mock D, Sàndor GKB. Tuberous sclerosis: clinicopathologic features and review of the literature. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. 2002 Dec;30(6):361–6.
19. Samueli S, Abraham K, Dressler A, Groeppel G, Jonak C, Muehlebnner A, et al. Tuberous Sclerosis Complex: new criteria for diagnostic work-up and management. *Wien Klin Wochenschr*. 2015 Aug 1;127(15–16):619–30.
20. Prather P, de Vries PJ. Behavioral and Cognitive Aspects of Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol*. 2004 Sep;19(9):666–74.
21. Zaroff CM, Devinsky O, Miles D, Barr WB. Topical Review: Cognitive and Behavioral Correlates of Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol*. 2004 Nov;19(11):847–52.
22. Northrup H, Krueger DA, Northrup H, Krueger DA, Roberds S, Smith K, et al. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013 Oct;49(4):243–54.
23. Kandt RS. Tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis type 1: the two most common neurocutaneous diseases. *Neurol Clin*. 2003 Nov;21(4):983–1004.
24. Curatolo P. Neurological manifestations of tuberous sclerosis complex. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 1996 Sep;12(9):515–21.
25. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJR, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int*. 2006 Nov;70(10):1777–82.

26. Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol.* 2004 Sep;19(9):643–9.
27. Henske EP. Tuberous sclerosis and the kidney: from mesenchyme to epithelium, and beyond. *Pediatr Nephrol.* 2005 Jul;20(7):854–7.
28. Neal Franz D. Non-Neurologic Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol.* 2004 Sep 1;19(9):690–8.
29. Riberi A, Gariboldi V, Grisoli D, Collart F. Les Tumeurs cardiaques. *Rev Pneumol Clin.* 2010 Feb;66(1):95–103.
30. Cudzilo CJ, Szczesniak RD, Brody AS, Rattan MS, Krueger DA, Bissler JJ, et al. Lymphangiomyomatosis Screening in Women With Tuberous Sclerosis. *Chest.* 2013 Aug;144(2):578–85.
31. Sparling MJD, Hong C-H, Brahim JS, Moss J, Darling TN. Oral Findings in 58 Adults with Tuberous Sclerosis Complex. *J Am Acad Dermatol.* 2007 May;56(5):786–90.
32. Lygidakis NA, Lindenbaum RH. Oral fibromatosis in tuberous sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989 Dec;68(6):725–8.
33. Russell BG, Russell MB, Praetorius F, Russell CA. Deciduous teeth in tuberous sclerosis. *Clin Genet.* 1996 Jul;50(1):36–40.
34. Bonan PF, Coletta R, Martelli H, Lima L. Oral manifestations leading to the diagnosis of familial tuberous sclerosis. *Indian J Dent Res.* 2010;21(1):138.
35. Eisen DB, Fazel N. Treatment of gingival fibromas using CO2 laser and electrosurgery in a patient with tuberous sclerosis. *Dermatol Online J.* 2008 Nov 15;14(11):7.
36. Lygidakis NA, Lindenbaum RH. Pitted enamel hypoplasia in tuberous sclerosis patients and first-degree relatives. *Clin Genet.* 1987 Oct;32(4):216–21.
37. 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 Genet.* 1997 Aug;34(8):637–9.
38. Araújo L de J, Muniz GB, Santos E, Ladeia JPV, Martelli H, Bonan PRF. Tuberous sclerosis complex diagnosed from oral lesions. *Sao Paulo Med J Rev Paul Med.* 2013;131(5):351–5.
39. Purwar P, Sareen S, Sheel V, Gupta A, Ansari U, Becharbhai PU, et al. Gingival Overgrowth Leading to the Diagnosis of Familial Tuberous Sclerosis Complex. *Case Rep Dent.* 2016; 2016: 8195321.
40. 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.* 2014 Oct;150(10):1095–101.

41. Jahagirdar PB, Eeraveni R, Ponnuraj S, Kamarthi N. Tuberous sclerosis: A novel approach to diagnosis. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2011 Jan 12;29(6):52.
42. Nath S, Prakash J, Singh NN, Prajapati VK. Tuberous Sclerosis Complex with Gingival Enlargement in an Adolescent. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP.* 2018 Mar;28(3):S16–8.
43. Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, et al. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) – baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):2.
44. Webb D, Osborne JP, Clarke A. Pitted enamel hypoplasia in tuberous sclerosis. *Clin Genet.* 1994 May;45(5):269.



## Collège des Sciences de la Santé

### UFR des Sciences Odontologiques

# Serment

En présence de mes Maîtres et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de l'art dentaire.

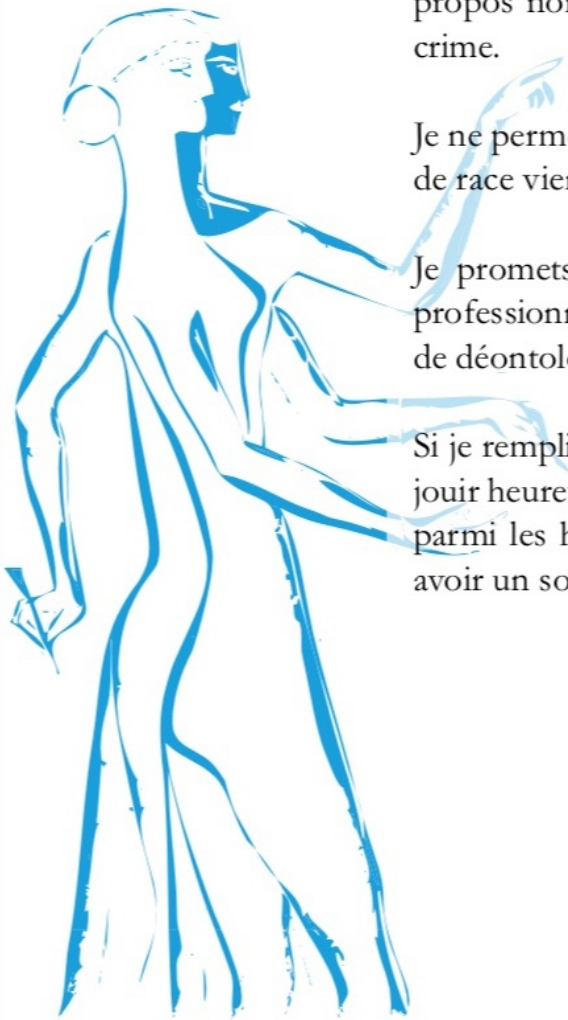
Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un honoraire au-dessus de mon travail. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Mes connaissances et mon état ne serviront ni à diffuser des propos non avérés, ni à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des conditions de croyance, de nation et de race viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je promets et je jure de conformer strictement ma conduite professionnelle aux principes et aux règles prescrites par le code de déontologie.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



Vu, le Président du Jury,

Date, Signature :

Vu, la Directrice de l'UFR des Sciences Odontologiques,

Date, Signature :

Vu, le Président de l'Université de Bordeaux,

Date, Signature :

---

## **Title : Description des atteintes bucco-dentaires dans la population infantile et adulte atteinte de Sclérose Tubéreuse de Bourvenille**

### **Résumé :**

La Sclérose Tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie génétique autosomique dominante (décrite pour la première fois en 1863 par Von Recklinghausen) se caractérisant par des tumeurs bénignes pouvant toucher de nombreux organes dont les phanères. Le diagnostic de la STB se fait avant tout grâce aux manifestations cliniques, des critères diagnostics ont été établis par Gomez en 1979. Les données de la littérature rapportent uniquement l'existence, dans l'atteinte bucco-dentaire au cours de la STB, de défauts de l'émail dentaire à type de puits amélaire et de fibromes oraux. Cependant, les études de cohortes portant sur cette pathologie sont peu nombreuses et il est difficile de trouver des données et des études concernant la fréquence d'apparition des lésions bucco-dentaires. L'objectif principal de cette étude observationnelle est d'étudier la prévalence et le nombre de lésions bucco-dentaires retrouvées dans le cadre de la STB. Les objectifs secondaires sont d'étudier les fréquences de ces lésions selon le sexe, l'âge des patients et le type de dent. Les résultats obtenus dans cette étude sont comparables aux données actuelles de la littérature, avec 100% d'individus atteints de lésions amélaire et 62% d'individus atteints de fibromes oraux. Dans cette étude on constate que le sexe ne semble pas être un élément déterminant sur la fréquence et le nombre de lésions. Concernant les lésions amélaire, notre étude montre des différences en fonction du type de dent : les fréquences d'atteintes varient tout comme le nombre de lésions. Ces résultats soulignent la nécessité de poursuivre les recherches et de prendre en compte de nouveaux critères.

**Mots clés :** Sclérose Tubéreuse, Hypoplasie de l'émail, Hamartome, Angiofibrome

---

## **Title : Description of the oral manifestations among the children and adult population suffering from Tuberous Sclerosis Complex.**

### **Abstract :**

The Tuberous Sclerosis Complex (TSC) is an autosomal dominant genetic disorder (described for the first time in 1863 by Von Recklinghausen) characterized by benign tumors that may involve multiple organs such as phaneres. The diagnose of TSC is first made by clinical manifestations, diagnostic criteria have been established by Gomez in 1979. The literary data related to symptoms in the oral cavity are solely dental enamel pits and oral fibromas. However cohort studies are few and it's hard to find datas and studies about the frequency of occurrence of these lesions. The main goal of this observational study is to study the prevalence and number of oral lesions found in TSC. Second goals are to study frequencies of these lesions depending on gender, age of patients and type of tooth. This study is comparable to current literature data, with 100% persons suffering from dental enamel pits and 62% from oral fibromas. In this study we note that gender seems not to be a determining factor for the frequency and the number of lesions. Concerning dental enamel pits, our study shows differences depending on the type of tooth : frequencies and number of lesions vary. Those results underline the necessity to continue the researches and to take into account new criteria.

**Keywords :** Tuberous Sclerosis, Enamel Hypoplasia, Hamartoma, Angiofibroma

---