

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°:217

LA SCLEROSE TUBEREUSE
DE BOURNEVILLE CHEZ L'ENFANT
A PROPOS DE 3 CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Soumia EL FARIDI
Née le 21 Avril 1986 à Khénifra

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Sclérose tubéreuse de Bourneville – Enfant – Tache achromique –
Angiofibrome – Conduite thérapeutique.

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

Mme. F. JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1-ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie



Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique



Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOUI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani

Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie



Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra

Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie

Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhousain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie

Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie



Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*



DEDICACES



A mon très cher père

Ce modeste travail est le fruit de tous sacrifices déployés pour notre éducation.

*Vous avez fourni beaucoup d'efforts aussi bien physiques et moraux à notre
égard.*

Vous n'avez jamais cessé de nous encourager et de prier pour nous.

C'est grâce à vos percepts que nous avons appris à compter sur nous-mêmes.

*Père : je t'aime et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé
et une vie heureuse.*



A ma très chère mère

Votre patience, votre bienveillance, votre dévouement et votre courage sont admirables.

Vous étiez toujours présente pour nous écouter, nous reconforter et nous montrer le droit chemin.

Vous avez déployé énormément d'efforts pour que nous ne Manquions de rien.

Vous êtes une mère formidable.

Je t'aime et je te souhaite longue vie dans la bonne santé et le bonheur.



A mon cher frère Abderahim

L'aimable, Je te dédie ce travail et je te souhaite une longue vie de bonheur

A mes chères sœurs

Bouchra, fatima, hafida

Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.



A mes amies

*fatimazahra, hanan ,meryem, omaima, houda, Samia, jihad,
loubna, najwa ,sara ,manar*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et
mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que
nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie
pleine de santé et de bonheur.*



REMERCIEMENTS



A notre Maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur ABDELALI BENTAHILA
Professeur de Pédiatrie

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de
présider notre jury de thèse.*

*Vos qualités scientifiques, pédagogiques et surtout humaines seront pour nous un
exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.*

*Et nous tenons à vous remercier pour le meilleur accueil que vous nous avez
réservé.*

*Veillez croire à l'expression de notre grande admiration et notre profond
respect.*



A notre maître et Rapporteur de thèse
Madame le Professeur FATIMA .JABOURIK
Professeur de Pédiatrie

Nous tenons à vous déclarer nos remerciements
les plus sincères pour avoir accepté de diriger ce travail
et avoir vérifié à son élaboration avec patience et disponibilité.

Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le
respect et représentent le modèle que nous serons
toujours heureuse de suivre. Mais au-delà de tous les mots
de remerciements que nous vous adressons, nous voudrions louer
en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité.
Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.

Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance
que vous nous avez accordée.



A notre maitre et juge de thèse
Madame le professeur SAKINA .ELHAMZAOUI
Professeur de microbiologie

Vous nous avez honoré d'accepter avec grande sympathie de siéger parmi notre jury de thèse.

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.

Veillez trouvez ici l'expression de notre grand respect et nos vifs remerciements



A notre Maître et juge de thèse

Madame le Professeur SAIDA TELLAL

Professeur de biochimie

*Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité et
une simplicité émouvante.*

*C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le
jury de cette thèse.*

*Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et
profond respect.*





*LISTE DES
ILLUSTRATION*

Abréviations

4EBP1	: Eucaryotes 4 binding protein 1
AND	: Acide désoxyribonucléique
AML	: Angiomyolipome
ECG	: électrocardiogramme
EEG	: électroencéphalogramme
IAO	: insuffisance aortique.
IRM	: imagerie par résonance magnétique
LAM	: lymphangioléiomyomatose
Mtor	: mammalian target of rapamycin
NSE	: nodules sous-épendymaires
PIP2	: Phosphatidyl-inositol biphosphate
PIP3	: Phosphatidyl-inositol triphosphate
PNI	: Programme National d'Immunisation
Rheb	: Ras homologue enriched in brain
S6K	: Ribosomique S6 kinase
Sd West	: syndrome de WEST
SEGA	: astrocytomes à cellules géantes
STB	: Sclérose tubéreuse de Bourneville
TDM	: tomodensitométrie
TSC 1	: Tuberous sclerosis complex 1
TSC 2	: Tuberous sclerosis complex 2
VG	: Ventricule gauche

Liste des figures

Figure 1 : Structure de la peau normale

Figure 2 : structure de l'épiderme

Figure 3 : L'hypoderme

Figure 4 : Schéma de la vascularisation cutanée.

Figure 5 : Glande eccrine : coupe transversale dermique profonde

Figure 6 : Glande Sébacée et orifice pilosébacé

Figure 7 : Bulle et papille de follicule pileux

Figure 8 : l'appareil pilocebasé

Figure 9 : taches achromiques au niveau du front, de la jambe droite, et du dos

Figure 10 : IRM montrant de tuber corticaux frontal droit et pariétaux bilatéraux.

Figure 11 : Une Échographie cardiaque montrant une IAO grade II avec retentissement hémodynamique, VG dilate de bonne fonction.

Figure 12 : Échographie rénale montrant des multiples angioliipomes

Figure 13 : taches achromiques au niveau des fesses et du visage

Figure 14 : Aspect IRM objectivant des lésions cérébrales en rapport avec la STB associées à une lésion kystique périventriculaire gauche

Figure 15 : Échographie rénale montrant des angiomyolipomes bilatéraux

Figure 16 : taches hypomélaniques

Figure 17 : Échographie rénale montrant angiomyolipomes et un kyste

Figure 18 : La TDM cérébrale objectivant la présence des nodules corticaux et ventriculaire de taille et de densité variable

Figure 19 : évolution des lésions cutanées

Figure 20 : TDM objectivant une Tumeur interventriculaire avec hydrocéphalie

Figure 21 : IRM objectivant un astrocytome a cellule géante du foramen de monro gauche avec hydrocéphalie passive d'amont

Figure 22 : TDM de contrôle après la dérivation montrant un processus tumoral cérébral occupant le carrefour ventriculaire quasi totalement calcifié mesurant 60 *55 mm, la présence d'une lésion hypo dense au niveau pariétal droit, sans calcification, sans œdème péri lésionnel et l'absence d'hydrocéphalie avec la sonde de dérivation en place.

Figure 23 : Structure de l'hamartine(TSC1) et tubérine(TSC2)

Figure 24 : Rôle du complexe hamartine-tubérine dans la régulation de la mTOR

Figure 25 : Pourcentage de patients atteints par chacune des lésions de sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) en fonction du temps.

Figure 26 : Macule hypopigmentée en « feuille de sorbier »

Figure 27 : Angiofibromes faciaux, forme légère

Figure 28 : Angiofibromes faciaux, forme sévère

Figure 29 : plaques fibreuses sur le front.

Figure 30 : Fibromes unguéaux

Figure 31 : Plaque en « peau de chagrin »

Figure 32 : Fibromes gingivaux.

Figure 33 : Coupe échographique axiale passant par les quatre cavités cardiaques. Nodule hyperéchogène situé dans le ventricule gauche et correspondant à un rhabdomyome

Figure 34 : Image échocardiographique en coupe apicale quatre cavités mettant en évidence une masse hyperéchogène, ovoïde, appendue au septum inter- ventriculaire.

Figure 35 : Coupe petit axe transventriculaire par voie sous-costale objectivant la tumeur enchâssée au niveau du septum interventriculaire.

Figure 36 : Électroencéphalogramme montrant une hypsarythmie typique du syndrome de West dans la sclérose tubéreuse de Bourneville.

Figure 37 : Tubers corticaux

Figure 38 : Tomodensitométrie de l'encéphale montrant des nodules sous épendymaires calcifiés et des tubers corticaux droit.

Figure 39 : IRM montrant tubers corticaux et nodules sous-épendymaires.

Figure 40 : TDM cérébrale sans injection en coupe axiale montrant une calcification sous-épendymaire (tuber cérébral)

Figure 41 : IRM de l'encéphale, coupe axiale en pondération T2. Nodules sous-épendymaires en hyposignal et tubers corticaux frontopariétaux droits responsables d'une expansion des circonvolutions

Figure 42 : IRM, Nodules sous-épendymaires

Figure 43 : IRM de l'encéphale, astrocytome à cellules géantes.

Figure 44 : Tomodensitométrie de l'abdomen après injection de produit de contraste. Multiples hypodensités du cortex rénal et du parenchyme hépatique correspondant à des angiomyolipomes.

Figure 45 : Examen échographique de l'abdomen, coupe transversale. Multiples kystes du cortex rénal droit dont un plus volumineux situé au niveau de la lèvre antérieure

Figure 46 : Imagerie par résonance magnétique de l'abdomen, coupe axiale en pondération T1 sans injection de produit de contraste. Multiples formations corticales hypo-intenses correspondant à des kystes et formation hyperintense du cortex rénal gauche correspondant à un angiomyolipome.

Figure 47 : phacomes rétiniens

Figure 48 : hamartomes hépatiques

Liste des tableaux

Tableau 1 : Prévalence de la STB

Tableau 2 : Fréquence des manifestations dermatologiques

Tableau 3 : Fréquence de l'épilepsie dans la STB

Tableau 4 : Fréquence des lésions cérébrales

Tableau 5 : Critères diagnostiques de la sclérose tubéreuse de Bourneville

Tableau 6 : Etiologies du syndrome de West

Tableau 7 : Bilan et suivi de la sclérose tubéreuse de Bourneville



SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	1
II. HISTORIQUE	3
III. HISTOLOGIE	7
A. Rappel Embryologique de la peau	8
1. Epiderme	8
2. Derme	9
3. Les annexes	10
a. Les follicules pileux:.....	10
b. Les glandes sébacées, sudoripares et apocrines:.....	11
B. Histologie de la peau normale.....	13
1. L' épiderme	14
2. Derme.....	20
3. La jonction dermo-epidermique	23
4. Hypoderme.....	24
5. VASCULARISATION DE LA PEAU	26
6. INERVATION	27
7. ANNEXES CUTANÉES.....	28
8. Les fonctions de la peau	37
IV.OBSERVATIONS	41
Observation N°1	42

Observation N°2	46
Observation N°3	49
V. EMBRYOGENESE	58
1. Généralités sur les phacomatoses	59
2. Particularités de la sclérose tubéreuse de Bourneville	59
VI. GENETIQUE	61
1) Fonctions de TSC1 et TSC2 et voie mTOR.....	62
2) Type de mutations	66
3) Corrélations génotype–phénotype	67
4) Perte d’hétérozygotie dans les lésions de la sclérose tubéreuse de Bourneville.....	67
5) Pénétrance et expressivité.....	68
VII.EPIDEMIOLOGIE	69
1. Prévalence	70
2. Race	71
3. Géographie	71
4. Age	71
5. Sexe	71
6. Cas similaires dans la famille	71
VIII. MANIFESTATIONS CLINIQUES	72
A.Manifestations cutanées et orales.....	73

1. Manifestations cutanées.....	73
a. Macules hypopigmentées.....	73
b. Angiofibromes et plaque fibreuse du front.....	74
c. Fibromes unguéaux.....	77
d. Plaque en « peau de chagrin ».....	78
e. Autres manifestations cutanées :.....	79
2) Manifestations orales	79
a. Fibromes gingivaux	79
b. « Pits » dentaires.....	80
B. Manifestations cardiaques.....	80
1. Rhabdomyome	80
2. Malformations congénitales	83
3. Autres	83
C. Manifestations neurologiques	83
1. Troubles neurocognitifs.....	83
a. Épilepsie.....	83
b. Troubles des fonctions cognitives.....	85
c. Troubles du spectre autistique	86
2. Hamartomes cérébraux.....	86
a. Tubers corticaux	86
b. Nodules sous-épendymaires	88

c. Astrocytomes à cellules géantes	89
d. Anomalies de la substance blanche	90
D. Manifestations rénales	96
1. Angiomyolipomes	96
2. Kystes rénaux	97
3. Cancer du rein	97
E. Manifestations pulmonaires	100
F. Manifestations ophtalmologiques	100
G. Autres manifestations	101
1. Digestives	101
2. Endocriniennes	102
3. Osseuses	102
IX. CRITERES DIAGNOSTIQUES	103
X. LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	105
XI. DIAGNOSTIC PRENATAL ET CONSEIL GENETIQUE	110
1. Diagnostic prénatal	111
2. Conseil génétique	111
XII. TRAITEMENT	113
1. Traitement des manifestations dermatologiques	114
2. Traitement des manifestations cardiaques	115
3. Traitement des manifestations neurologiques	115

4. Traitement des manifestations rénales	118
5. Traitement des manifestations pulmonaires	119
6. Inhibiteurs de la voie mTOR	119
XIII. MODALITES DE SUIVI ET SURVEILLANCE.....	121
CONCLUSION.....	124
RESUMES	126
BIBLIOGRAPHIE	130



I. INTRODUCTION

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une affection génétique d'expression clinique variable caractérisée par la formation de tumeurs bénignes, les hamartomes. Ceux-ci se développent dans de nombreux organes, principalement la peau, le système nerveux central, les reins, les yeux, le cœur, les poumons [1–2].

La STB est de transmission autosomique dominante et liée à des mutations de deux gènes, *tuberous sclerosis 1* ou *2* (*TSC1* ou *TSC2*) [3, 4].

La pénétrance de la maladie est de 100 % mais les manifestations cliniques et leur gravité sont très variables d'un individu à l'autre, même chez des apparentés proches [2, 5, 6]. Elles dépendent de l'âge du patient : les atteintes cardiaques, cutanées, cérébrales peuvent être présentes chez le nourrisson ou le petit enfant, les manifestations rénales ou pulmonaires se développent plus tardivement [7].

Le diagnostic est basé sur des critères cliniques, radiologiques, histologiques et génétiques, critères revus en 1998 [1] et réactualisés en 2012 [8]. Les trois critères classiques : adénomes sébacés, épilepsie, déficit intellectuel, ne sont présents que dans 29 % des cas [9].

Le traitement est complexe et fait appel à des équipes multidisciplinaires. La découverte du rôle de la voie mTOR (*mammalian target of rapamycin*) dans la physiopathologie a permis, récemment, l'utilisation des inhibiteurs de cette voie dans la prise en charge de certaines de ses manifestations cliniques [10, 11].

Cette maladie pose, en plus d'un problème de délai diagnostique, un problème de prise en charge médicale et psychologique des malades, et un problème du diagnostic anténatal et du conseil génétique.



II. HISTORIQUE

En 1862, von Recklighausen rapporte le cas d'un nouveau-né décédé qui avait plusieurs tumeurs cardiaques qu'il a appelé « myomes » et de nombreuses « scléroses » cérébrales. C'est Bourneville, neurologue français, qui, en 1880, a rapporté le premier cas détaillé et a créé le terme de « sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales », pour se référer aux « tubers scléreux » cérébraux présents chez une jeune patiente décédée et ayant présenté des convulsions, un retard mental, des tumeurs rénales et « une éruption vésiculopapuleuse » du visage. [12, 13]

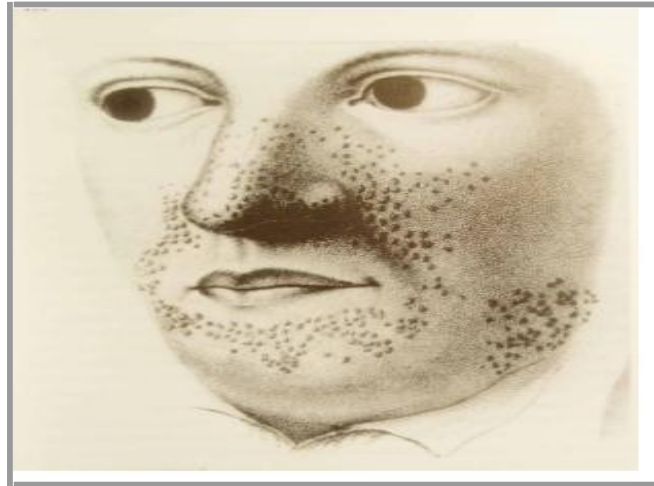


Désiré Magloire BOURNEVILLE

En 1890, Hallopeau, Lerrede, Pringle avaient mis en évidence l'association des lésions dermatologiques aux altérations cérébrales [12, 14].

Vogt, en 1908, était le premier à évoquer la triade caractéristique de la S.T.B regroupant : l'épilepsie, le retard mental et les angiofibromes de la face (adénomes sébacés). Il mentionna aussi que l'atteinte cardiaque et rénale

pourraient faire partie de la maladie. Il faut noter que ces lésions cutanées avaient déjà été illustrées par Rayer dans son Atlas des maladies cutanées en 1835 [13, 12, 15].



Angiofibromes du visage

En 1920, Van Der Hoeve avait décrit la tumeur naevoïde lenticulaire de la rétine qu'il appela « phacome rétinien » d'où s'édifie le concept de phacomatoses, sous lequel il avait regroupé la STB et les neurofibromatoses [13, 12, 14].

La nature héréditaire de la sclérose tubéreuse était rapportée pour la première fois en 1913 par Berg . Elle fut étudiée en 1935 par Von Bogaert qui avait montré l'évolution blastomateuse de ces dysplasies, allant d'une simple malformation à une tumeur plus proliférative [13, 14, 16].

Ensuite, des critères de diagnostic précis (divisés en critères majeurs et mineurs) furent établis par Gomez en 1988 [15].

Entre temps, le tableau clinique de la S.T.B n'avait cessé de s'enrichir : les calcifications intracrâniennes étaient décrites par Marcus en 1924, les tumeurs fibromateuses péri-unguéales par Koenen en 1932, l'atteinte pulmonaire par Berg et Vejlens en 1939, et l'atteinte rénale par Moolten en 1940 [12, 14, 16].

En 1992, la nature génétique de la maladie avait été déterminée avec l'identification de deux locus impliqués, situés sur les chromosomes 9 et 16. Ce dernier gène fut isolé en 1993 [12]



III. HISTOLOGIE

A. Rappel Embryologique de la peau

La peau est composée de trois couches : L'hypoderme, le derme et l'épiderme ; elle a une double origine embryologique l'épiderme se développe à partir de l'ectoblaste superficiel et le derme qui provient du mésoblaste sous-jacent [17, 18].

1. Epiderme [17]

Jusqu'à la fin du premier mois, la surface du corps de l'embryon est constituée d'une seule couche de cellules ectoblastiques.

Puis. Au début du 2ème mois, cet épithélium se divise et on peut distinguer 2 couches :

- Le périderme, couche superficielle de cellules aplaties ;
- La couche basale.

La couche basale continue à proliférer et il se constitue alors une 3ème couche : la couche intermédiaire.

En définitive, à la fin du 4ème mois, l'épiderme possède sa structure définitive et comprend 4 couches, de la profondeur à la surface :

- La couche germinative ou couche basale : qui continue à donner des cellules. Cette couche forme des crêtes et des sillons que remplit le mésoblaste sous-jacent (au niveau des doigts, ces sillons, plus profonds, déterminés génétiquement forment les empreintes digitales !!).
- La couche de Malpighi : est constitué de cellules polyédriques de grande taille attachée par des tight-junctions.

- La couche granuleuse : dont les cellules contiennent de la kératine et dont le noyau commence à disparaître.
- La couche cornée : qui forme la couche squameuse, résistante et superficielle de l'épiderme, constituée de plusieurs couches de cellules mortes, resserrées, chargées de Kératine.

Les cellules du périoderme s'éliminent habituellement pendant la 2ème partie de la vie intra-utérine et peuvent être retrouvées dans le liquide amniotique.

Pendant les 3 premiers mois du développement, l'épiderme est envahi par des cellules provenant des crêtes neurales. Ces cellules élaborent un pigment mélanique qui est transmis aux autres cellules de l'épiderme par prolongements dendritiques. Ce sont les mélanocytes, responsables, après la naissance, de la pigmentation cutanée.

Les cellules de Langerhans colonisant l'épiderme sont issues de la vésicule vitelline avant la 9^{ème} Semaines de développement, du foie entre la 9ème et la 16ème Semaines de développement, après la 16^{ème} Semaines de développement elles sont issues de l'hématopoïèse médullaire.

Les cellules de Merkel dérivent des Kératinocytes basaux et apparaissent en même temps que la 3ème couche de l'épiderme vers la 7ème Semaines de développement.

2.Derme [17]

Le derme provient du mésoblaste du dermatome, il se différencie au cours du 3ème et 4ème mois en un tissu conjonctif contenant des fibres élastiques et collagènes : le chorion.

Le chorion émet des papilles irrégulières, les papilles dermiques qui se projettent dans des sillons de l'épiderme. Ces papilles contiennent :

- Un petit capillaire;
- Un corpuscule de tact (responsable d'une composante du toucher).

A la naissance, la peau est couverte d'un produit de sécrétion blanchâtre constitué de sébum, de cellules épidermiques dégénérées et de poils : vernix caseosa. Il protégerait la peau dékératinisée à la 20ème semaine contre la macération dans le liquide amniotique.

3. Les annexes [18]

a. Les follicules pileux:

Les follicules pileux sont présents, pour la première fois, à la fin du deuxième mois, au niveau des sourcils, des paupières, de la lèvre supérieure et du menton. Ils n'apparaissent pas dans les autres régions du corps avant le quatrième mois. La plupart sinon tous les follicules pileux sont présents au cinquième mois et il est admis qu'il ne s'en forme plus de nouveaux après la naissance. Environ cinq millions de follicules pileux se développent, aussi bien dans le sexe masculin que dans le sexe féminin. Les différences entre les deux sexes, dans la distribution des divers types de poils, sont causées par variations dans les concentrations des stéroïdes sexuels circulants.

Le follicule pileux apparaît d'abord comme un petit amas de cellules ectodermiques, le germe du poil, dans la couche basale de l'épiderme primitif bistratifié. Il est admis que les germes des poils sont induits par le derme sous-jacent. Ils prolifèrent pour former un cordon, le bourgeon pileux, qui s'enfonce dans le derme dans celui-ci, la pointe du bourgeon pileux s'étale, formant le

bulbe du poil, et les cellules du derme situées juste en dessous de ce dernier forment un petit relief, la papille dermique.

Celle-ci s'invagine dans la base étalée du bulbe du poil, environ quatre semaines après que le germe du poil se soit mis à grandir. Sauf au niveau des sourcils et des cils, la couche dermique qui entoure le poil s'associe à un faisceau de cellules musculaires lisses, constituant le muscle arrecteur du poil, qui a pour effet de faire dresser le poil.

La couche proliférative d'ectoderme qui recouvre la papille dermique, à la base du bulbe pileux, devient la matrice germinale. Celle-ci est responsable de la production de la tige du poil : la prolifération de la matrice germinale produit des cellules qui subissent un processus spécialisé de kératinisation et qui sont ajoutées à la base de la tige du poil. Celle-ci, par croissance, est donc poussée vers l'extérieur à travers le canal du follicule. Si le poil est coloré, les kératinocytes mûrissent incorporent le pigment produit par les mélanocytes du bulbe pileux. Les cellules épidermiques qui bordent le canal du follicule constituent les gaines épithéliales interne et externe.

Les poils de première génération sont fins et non pigmentés ; ils constituent le Lanugo. Ces poils apparaissent pour la première fois au cours de la douzième semaine. Ils disparaissent pour la plupart avant la naissance pour être remplacée par d'autres, plus épais, au cours de la période périnatale.

b. Les glandes sébacées, sudoripares et apocrines:

Plusieurs types de grandes naissent par des invaginations de l'épiderme. Trois de ces types-glandes sébacées, les sudoripares et les apocrines sont

répandues sur toute la surface du corps. Les glandes mammaires, qui produisent le lait, constituent un cas particulier de glandes épidermiques.

Environ quatre semaines après que le germe de poil ait commencé à s'allonger. Dans certaines régions dépourvues de poils des glandes sébacées se développent comme des invaginations indépendantes de l'épiderme. Le bourgeon s'enfonce dans le derme et se ramifie pour constituer un petit système de conduits qui se terminent par des acini sécréteurs. Ces acini fonctionnent selon le mode holocrine.

Des glandes sébacées mûres sont présentes, au niveau de la face, à six mois. Après la naissance, les glandes sébacées deviennent relativement inactives mais, à la puberté, elles recommencent à sécréter de grande quantité de sébum. En réponse aux taux accrus de stéroïdes sexuels circulants.

Les glandes apocrines, fortement pelotonnées et non ramifiées, se développent en association avec les follicules pileux. A l'origine, elles sont présentes sur la plus grande partie du corps mais, dans les derniers mois de vie fœtale, elles ne persistent qu'en certains endroits.

Les glandes sudoripares sont présentes pour la première fois à environ vingt semaines, à la manière de bourgeons du stratum germinativum qui s'enfoncent dans le derme sous-jacent pour constituer des glandes fortement pelotonnées non ramifiées.

B. Histologie de la peau normale

La peau est l'enveloppe du corps ; elle est en continuité avec les muqueuses recouvrant les cavités naturelles de l'organisme. C'est le plus gros organe de l'être humain.

Les phanères (poils et ongles) et de nombreuses glandes exocrines lui sont annexés.

La peau et ses annexes ont de multiples fonctions. Parmi elles, certaines sont supportées par des structures morphologiquement individualisables en microscopie optique et/ou en microscopie électronique. C'est donc en insistant sur ces structures que nous allons voir l'histologie de la peau. Ainsi, la peau joue, en outre, un rôle dans la protection du corps contre les agressions mécaniques et les radiations lumineuses, les réponses immunitaires, la thermorégulation et la réception des informations sensibles.

La structure de base de la peau, d'une part, et de ses annexes d'autre part, est identique partout, mais dans le détail, il existe d'importantes variations régionales.

Sur le plan histologique elle est composée de trois couches : l'épiderme en surface, le derme (tissu conjonctif de soutien où sont implantés les poils, les glandes sudoripares et les glandes sébacées), et l'hypoderme en profondeur (tissu adipeux). C'est l'organe le plus lourd 3 à 4 kg et le plus étendu du corps humain 1,5 à 2 m² d'une épaisseur moyenne de 1,2 mm avec 5 millions de follicules pilo-sébacés et 3 millions de glandes sudoripares exocrines et une valeur de pH entre 4,2 à 6,1 avec variations régionales. [20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]

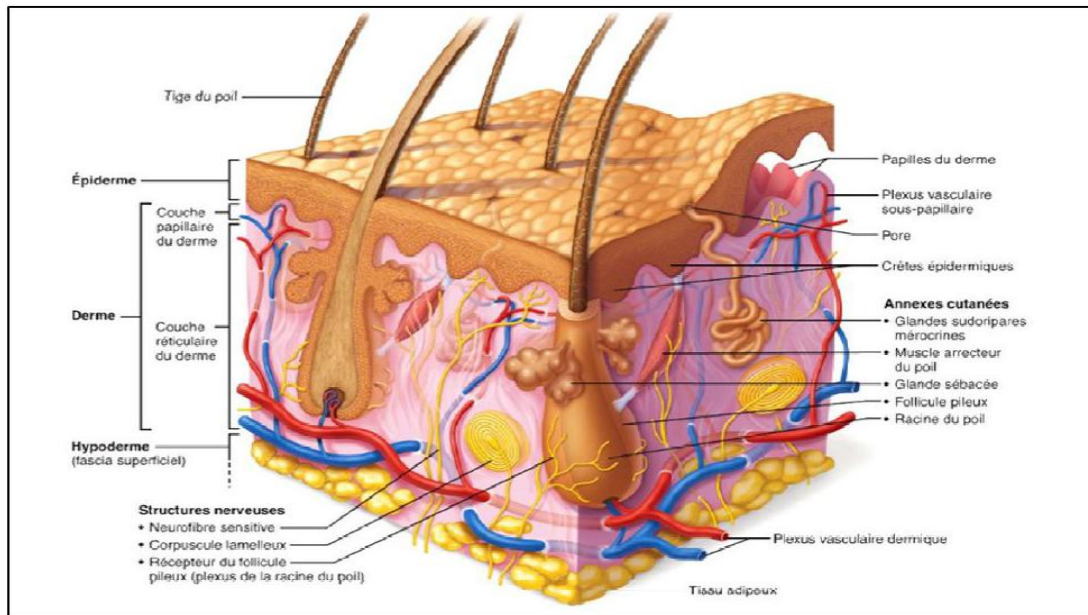


Fig. 1: Structure de la peau normale [19].

1.L' épiderme [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]

L'épiderme dérive de l'ectoderme et a pour fonction principale la protection de l'organisme. La surface épidermique n'est pas plate : elle comporte des « trous » (orifices pilosébacés, pores) et des dépressions plus ou moins importantes (réseau microdépressionnaire, empreintes digitales, rides, plis). L'épaisseur de l'épiderme varie selon :

- La topographie : de 0,05 mm au niveau des paupières à 1,5 mm au niveau palmo-plantaire ;
- L'âge : elle diminue avec l'âge ;
- La race : une douzaine de couches chez les sujets de race blanche, 25 couches chez les sujets de race noire, une quinzaine de couches chez le sujet de race jaune ;
- Le sexe : l'épiderme est plus épais chez l'homme.

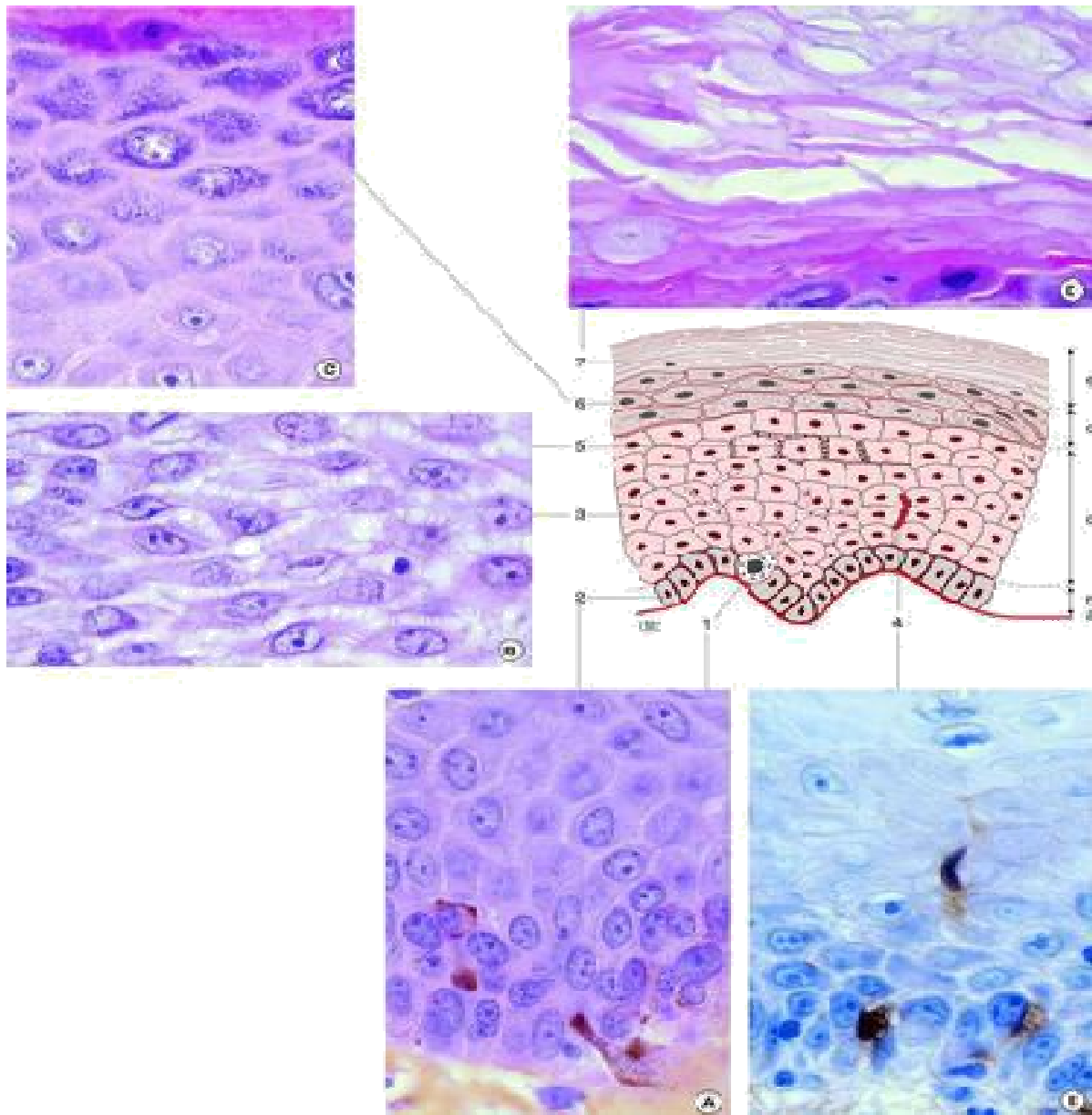


Figure 2 : structure de l'épiderme

A-Cellules de la couche basale : présence de mélanocytes possédant de longues expansions cytoplasmiques (dendrites), B- Kératinocytes de la couche du corps muqueux de Malpighi,

C- Kératinocytes de la couche granuleuse, D- Cornéocytes sont remplis de kératine, E- Cellules de Langerhans.

1-Mélanocytes, 2- Kératinocytes de la couche basale, 3- Kératinocytes de la couche du corps muqueux de Malpighi, 4- Cellule de langerhans, 5- Desmosomes, 6- Kératinocytes de la couche granuleuse, 7- cornéocytes Membrane basale, b- couche basale, c- couche du corps muqueux de Malpighi, d- couche granuleuse, e- couche cornée

L'épiderme est classiquement décrit comme un « épithélium pavimenteux stratifié ». En effet, il est composé de plusieurs couches de cellules ou kératinocytes qui s'aplatissent en surface et synthétisent de la kératine. Mais cette dentition est incomplète car elle ne prend pas en compte d'autres types cellulaires agissant en symbiose : mélanocytes, cellules de Langerhans et cellules de Merkel.

L'épiderme ne contient aucun vaisseau sanguin ni lymphatique, mais renferme de nombreuses terminaisons nerveuses libres.

Kératinocytes :

Les kéraocytes (du grec ancien kéra : corne) constituent la majorité de la population cellulaire épidermique (80 à 90 %). Ils se différencient en permanence de la profondeur à la surface afin de produire de la kératine : protéine fibreuse, insoluble à l'eau, qui assure une très bonne protection. Cette organisation histologique «dynamique » se renouvelant sans cesse comporte quatre (peau fine) ou cinq (peau épaisse) couches différentes.

✓ Couche basale

C'est la plus profonde. Elle est faite d'une seule assise de cellules cubiques ou cylindriques implantées perpendiculairement sur la membrane basale. Ces cellules sont riches en organites cellulaires (d'où leur aspect basophile), et contiennent des grains de mélanine (mélanosomes). Des tonofilaments de kératine s'organisent en faisceaux dans leur cytoplasme et permettent l'ancrage des kératinocytes au niveau de la membrane basale et entre eux par l'intermédiaire de systèmes de jonctions spécialisés : hémidesmosomes et desmosomes. Les cellules basales sont les seuls kératinocytes capables de se

diviser et permettent le renouvellement constant de l'épiderme. L'activité mitotique des cellules basales est intense, majorée dans tous les processus pathologiques qui s'accompagnent d'une hyperplasie de l'épiderme (par exemple le psoriasis).

✓ **Couche du corps muqueux de Malpighi**

Elle est composée de cinq à six couches de grands kératinocytes polygonaux qui ont tendance à s'aplatir en surface. Ces cellules (appelées « épineuses ») sont reliées entre elles par l'intermédiaire de desmosomes. Ceux-ci sont particulièrement visibles lorsque les kératinocytes sont écartés par de l'œdème (phénomène de spongiose rencontré notamment dans l'eczéma). Leur cytoplasme contient des mélanosomes et un nombre de tonofilaments plus important que celui des cellules basales. Ces cellules sont immunoréactives avec les marqueurs épithéliaux dirigés contre les cytokératines de haut poids moléculaire.

✓ **Couche granuleuse**

Elle est composée de trois couches de cellules aplaties, caractérisées par une raréfaction des organites intracytoplasmiques et de la chromatine. Leur cytoplasme contient deux types de granulations : des grains de kératohyaline (bien visibles au microscope) et des kératinosomes qui, déversés dans l'espace extracellulaire, jouent un rôle de ciment intercellulaire assurant la cohésion et l'étanchéité des couches supérieures. Cette couche granuleuse est hyperplasique dans des pathologies comme le lichen plan.

✓ **Couche claire**

Elle n'existe que dans les peaux épaisses (cellules plates et claires).

✓ **Couche cornée**

Elle est composée, selon la localisation, de quatre à 20 couches de cellules aplaties totalement kératinisées, les cornéocytes. Le noyau et des organites cytoplasmiques ont disparu ; seules persistent la kératine et la membrane cytoplasmique épaisse. Seuls les cornéocytes des sujets de race noire contiennent des mélanosomes.

La desquamation en surface des cornéocytes est compensée par le renouvellement permanent de l'épiderme. Dans des pathologies où la desquamation est anormalement rapide (exemple le psoriasis), le noyau des cornéocytes persiste. On parle alors de « parakératose ».

• **Mélanocytes**

Ils reposent sur la basale épidermique et sont spécialisés dans la production et la distribution des mélanines aux kératinocytes. Les mélanines ont une fonction de photoprotection et déterminent la couleur de la peau. Les mélanocytes représentent moins de 1 % de la totalité des cellules de l'épiderme et dérivent de précurseurs (mélanoblastes) qui, entre la 8ème et la 14ème semaine de vie fœtale, migrent des crêtes neurales vers l'épiderme. La distribution des mélanocytes est hétérogène, mais leur nombre est globalement constant d'un individu à l'autre, indépendamment de la race et du sexe. Ils sont plus abondants au niveau des organes génitaux, des aréoles mammaires et du visage. Ils sont également présents dans la matrice des follicules pileux et des ongles. Les mélanocytes possèdent de longues expansions cytoplasmiques (dendrites) s'insinuant entre les kératinocytes de la couche de Malpighi. Ils peuvent synthétiser deux grands types de mélanine : les eumélanines (brune ou noire) et les phaeomélanines (jaune, orangé, riches en soufre).

Le métabolisme des mélanocytes et des kératinocytes concernant la production, la distribution et l'élimination de la mélanine, est fonction de facteurs endogènes (génétiques et hormonaux) et exogènes (stimulation de la photoprotection induite par les ultraviolets). Les éphélides ou taches de rousseur sont liées à une accumulation de pigment dans les cellules basales de l'épiderme (activité excessive des mélanocytes en nombre normal). Avec l'âge, le nombre et l'activité des mélanocytes tend à diminuer, ce qui se remarque par le grisonnement des cheveux et des poils.

- **Cellules de Langerhans**

Identifiées dès 1868, les cellules de Langerhans constituent 2 à 7 % de la population cellulaire épidermique. Elles sont issues de précurseurs hématopoïétiques et vont coloniser, par voie sanguine, peau, annexes et muqueuses malpighiennes. Elles se localisent au niveau du corps muqueux de Malpighi, et plus rarement au niveau de la basale. Leur densité est de 400 à 800 cellules/mm². Leur nombre diminue avec l'âge et l'exposition solaire. Leur fonction immunitaire repose sur leur aptitude à capter les antigènes exogènes, leur mobilité et leur faculté à modifier et à présenter ces antigènes en association avec les molécules du complexe d'histocompatibilité aux lymphocytes T ganglionnaires. Les cellules de Langerhans possèdent un noyau réniforme et de longs prolongements dendritiques qui s'étendent entre les kératinocytes en l'absence de complexe de jonction. En microscopie électronique, on observe au niveau de leur cytoplasme des organites cytoplasmiques discoïdes spécifiques appelés granules de Birbeck dont la fonction reste mal connue

- **Cellules de Merkel**

Ce sont des cellules neuroépithéliales localisées dans la couche basale de l'épiderme. Elles seraient dérivées des cellules souches de l'épiderme fœtal. Elles sont ubiquitaires mais irrégulièrement réparties, particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, des plantes et de la pulpe des doigts. On les retrouve également autour des orifices pilosébacés, dans la matrice unguéale, et au niveau des muqueuses buccales. Ces cellules sont parfois regroupées en amas de 10 à 80 cellules formant un disque (corpuscule tactile ou de Merkel). Leurs fonctions sont encore largement méconnues. Elles jouent un rôle dans le tact en tant que mécanorécepteurs et auraient un rôle inducteur et trophique pendant la vie embryonnaire. Les cellules de Merkel ne sont pas reconnaissables en microscopie optique standard, mais sont caractéristiques en microscopie électronique. Elles sont ovales, à grand axe parallèle à la jonction dermo-épidermique, et contiennent des filaments de cytokératine.

Les cellules de Merkel projettent des expansions villositaires entre les kératinocytes adjacents auxquels elles sont attachées par des desmosomes. Certains de ces prolongements forment des épines (ou microvillosités) qui s'enfoncent dans le cytoplasme des kératinocytes de voisinage. Ces prolongements serviraient de récepteurs sensibles aux moindres déformations de l'épiderme.

2. Derme [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]

Il dérive d'un feuillet embryonnaire différent de celui de l'épiderme, le mésoderme.

C'est un tissu conjonctivoélastique aux fonctions différentes de celles de l'épiderme mais essentielles :

- fonction de soutien : il est le support de l'épiderme et donne à la peau sa « consistance » ;
- fonction métabolique (et nutritionnelle) : il renferme les vaisseaux sanguins et lymphatiques ;
- fonction de défense : il contient des cellules (mastocytes et macrophages) qui ont un rôle immunitaire ;
- fonction de réparation : rôle important dans la cicatrisation ;

L'épaisseur du derme varie en fonction de l'âge (augmentation au cours de l'enfance et de l'adolescence, puis stabilisation et diminution après 50 ans), et de la topographie : le derme du dos est plus épais que celui des membres.

✓ **Différentes parties :**

Le derme est séparé de l'épiderme par une membrane basale, bien visible sur la coloration du PAS (periodic acid Schiff) qui limite par ses ondulations des papilles dermiques. Cette structure permet d'augmenter considérablement la surface d'échanges épiderme-derme et de s'adapter aux étirements ; la présence de replis dermoépidermiques (à l'origine du réseau microdé-pressionnaire de surface) compense ainsi le peu d'élasticité de l'épiderme. Le derme est ainsi divisé en deux parties : en surface le derme papillaire (ou superficiel) et en profondeur le derme réticulaire (ou profond) qui représente les quatre cinquièmes du derme.

- **Structure histologique :**

Le derme se compose de cellules et d'une matrice extracellulaire.

Cellules :

- Les fibroblastes, cellules fusiformes dont le rôle est la synthèse du collagène, de l'élastine, de la substance fondamentale et des glycoprotéines entrant dans la constitution de la matrice extracellulaire.

- Les cellules migratrices, impliquées dans les mécanismes de défense : leucocytes, mastocytes, macrophages...

Matrice extracellulaire

Elle est composée de fibres baignant dans la substance fondamentale. Les fibres sont de type collagène ou élastique. Le rôle essentiel du collagène est d'absorber les forces de tension. Il en existe 19 types, mais dans le derme, les types I (fibres de collagène) et III (fibres de réticuline) sont prédominants. Les fibres élastiques s'organisent en réseau. Elles sont composées d'une protéine l'élastine , qui possède une résistance physique exceptionnelle : elle peut s'allonger ou se rétrécir.

La substance fondamentale est formée d'eau (20 à 40 % de l'eau totale du corps), de sels minéraux et de macromolécules : glycosaminoglycanes et glycoprotéines de structure.

Au total, le derme papillaire est formé de fibres de réticuline et de fibres élastiques lâches et fines disposées verticalement par rapport à la surface cutanée et baignant dans une substance fondamentale abondante. Une couche de derme papillaire se prolonge en profondeur autour des annexes. Le derme

réticulaire est un tissu conjonctif plus dense dont les fibres sont disposées horizontalement.

3. La jonction dermo-epidermique [28]

Elle est très sinueuse et pénètre profondément dans le derme, permettant l'amarrage de l'épiderme au derme. C'est une membrane basale complexe élaborée conjointement par les kératinocytes basaux et les fibroblastes. Elle joue un rôle fondamental comme support mécanique pour l'adhésion de l'épiderme au derme et contrôle les échanges de produits métaboliques entre ces deux compartiments.

Par ailleurs, elle sert de support de migration des kératinocytes lors de la cicatrisation et elle est traversée par différents types cellulaires (cellules de Langerhans, lymphocytes) lors de processus immunologiques et inflammatoires.

La jonction dermo-épidermique présente une structure composée de quatre étages :

- La membrane basale des kératinocytes basaux et leurs hémidesmosomes;
- La lamina lucida ;
- La lamina densa ;
- La zone fibrillaire sous-basale.

Sur la membrane basale sont fixées des cellules basales de l'épiderme. La fixation est assurée surtout par les hémidesmosomes et les fibres d'encrage. Les cellules sont réunies entre elles par les desmosomes.

4. Hypoderme [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]

Il est formé d'un tissu adipeux rattaché à la partie profonde du derme par des expansions de fibres collagène et élastiques qui forment des cloisons (septa) entre les lobules adipeux. Ces cloisons se fixent en profondeur aux aponévroses des muscles ou au périoste de l'os. Elles servent de passage aux vaisseaux et aux nerfs. Les lobules sont remplis de cellules adipeuses (adipocytes). Les fonctions de l'hypoderme sont nombreuses :

- Fonction métabolique : le tissu adipeux est la plus grande réserve d'énergie de l'organisme. Il est capable de stocker les lipides sous forme de triglycérides et de les libérer sous forme d'acides gras et de glycérol ;
- Fonction plastique : il modèle la silhouette ;
- Fonction mécanique : il amortit les chocs ;
- Fonction de thermorégulation : la graisse est isolante.

La distribution du tissu adipeux est différente chez l'homme (prédominance dans la partie haute du corps : répartition androïde) et chez la femme (prédominance dans la partie inférieure, sous-ombilicale : répartition gynoïde). La cellulite, qui touche préférentiellement les femmes, est liée à une anomalie de la circulation capillaire et des fibres conjonctives de l'hypoderme.

L'épaisseur de l'hypoderme est faible au niveau du front, du dos des mains et des pieds, des paupières et du pavillon de l'oreille. Il est absent sous les ongles.

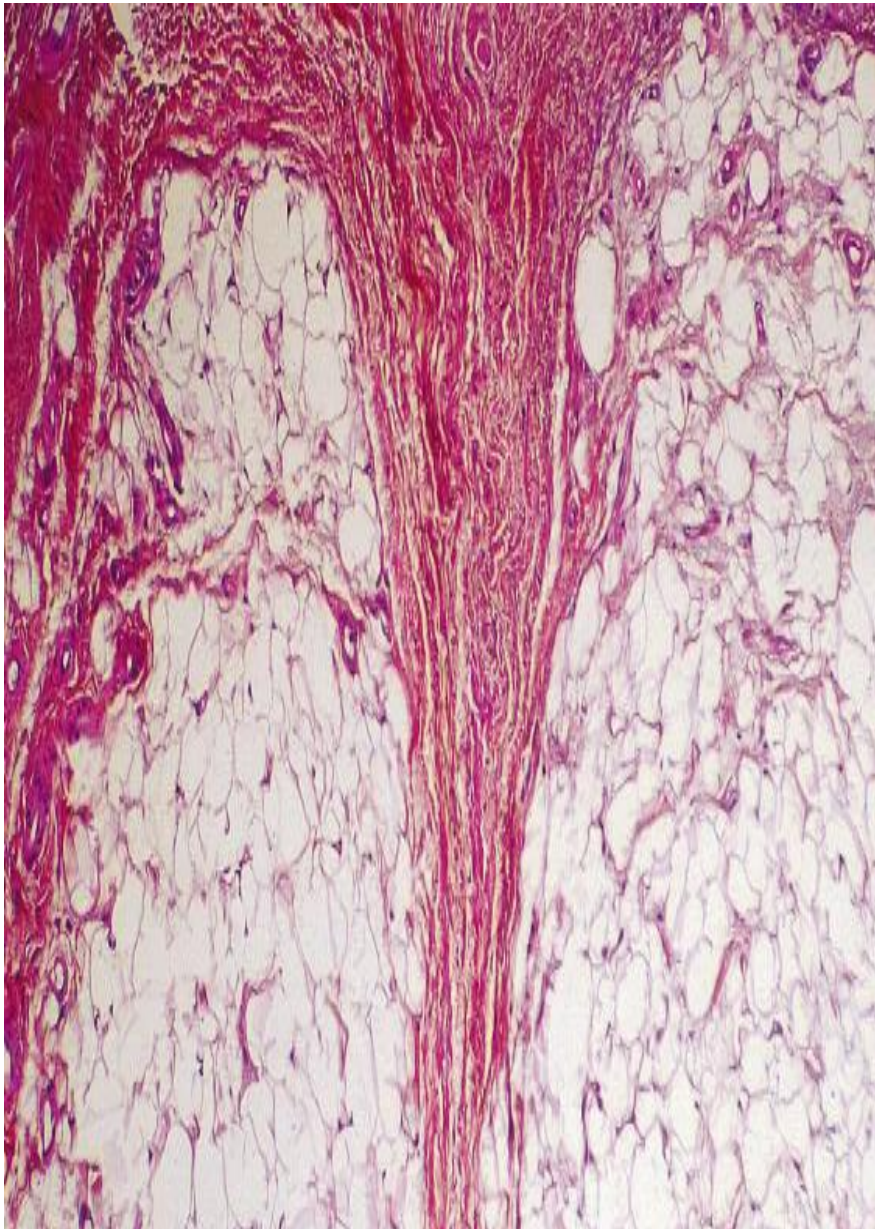


Figure 3 : L'hypoderme est formé d'un tissu adipeux rattaché à la partie profonde du derme par des expansions de fibres collagène et élastiques qui forment des cloisons (ou septa) entre les lobules adipeux (HES × 100).

5. VASCULARISATION DE LA PEAU [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]

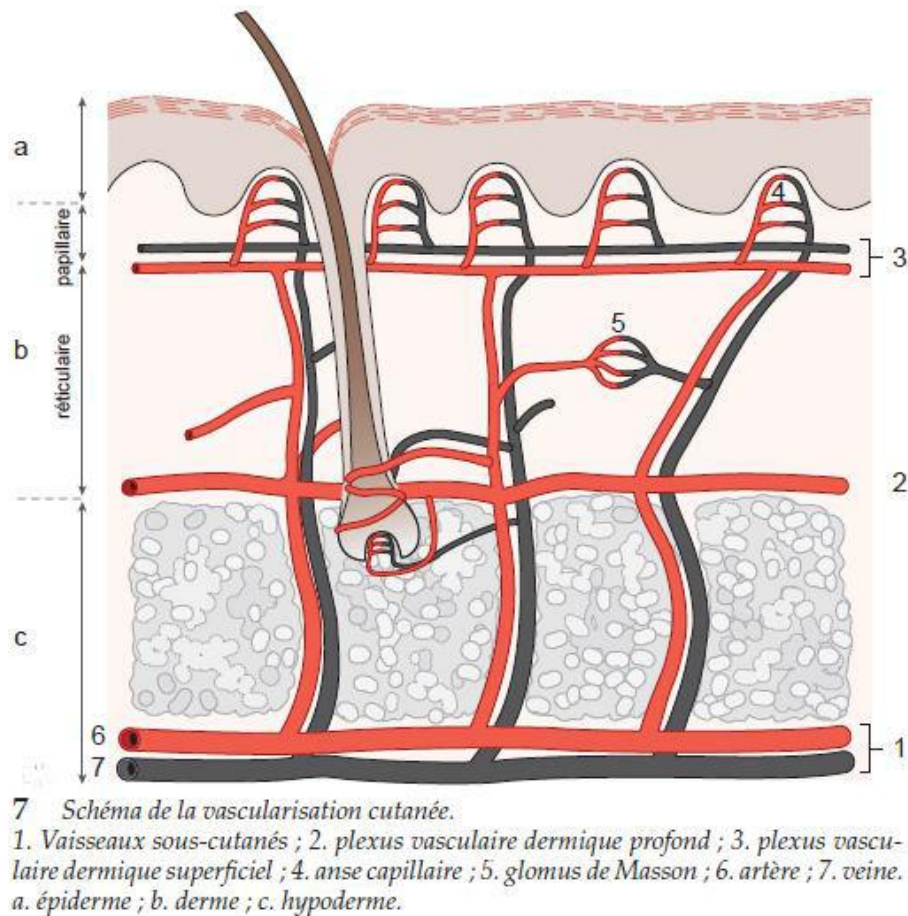


Figure 4 : Schéma de la vascularisation cutanée.

La vascularisation cutanée est très abondante et liée aux nombreuses fonctions de la peau. Elle assure non seulement l'oxygénation et la nutrition des différentes structures de la peau, mais aussi le maintien de la thermorégulation, de la pression artérielle et de l'équilibre hydrique de l'organisme.

→ Circulation artérielle :

L'apport de sang artériel provient des artères sous-cutanées qui cheminent en profondeur parallèlement à la surface cutanée et envoient des collatérales

dans les septa de l'hypoderme. Au niveau de la jonction dermohypodermique, ces artères s'entrelacent et forment le plexus profond. De ce plexus partent des artérioles plus fines (3 à 4 mm) qui montent dans le derme réticulaire et forment, à la jonction des dermes réticulaire et papillaire, le plexus superficiel. De ce dernier naissent les capillaires artériels qui se distribuent dans les papilles dermiques et se prolongent par les capillaires veineux en formant une anse capillaire. L'épiderme n'est pas vascularisé.

→ **Circulation veineuse et lymphatique :**

La circulation veineuse est parallèle à la circulation artérielle : capillaires papillaires, plexus superficiel, plexus profond, veines sous-cutanées. Le réseau lymphatique est superposable au réseau artérioveineux.

→ **Anastomoses :**

Elles permettent de court-circuiter une partie du réseau vasculaire. Au niveau de la peau existent des anastomoses précapillaires (entre artérioles précapillaires et veinules postcapillaires) et artérioveineuses au niveau du derme. Celles-ci, entourées de fibres nerveuses et musculaires lisses, forment le glomus de Masson. Quand les fibres musculaires sont relâchées, le glomus s'ouvre, permettant un retour rapide du sang.

6. INERVATION [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]

La peau est l'organe du toucher. Il faut distinguer l'innervation sensitive et végétative.

→ **Innervation sensitive :**

Elle est formée d'un réseau dermique de fibres nerveuses et de récepteurs. Les récepteurs sont sensibles aux stimulations mécaniques, thermiques ou douloureuses, qui sont traduites en signal nerveux informatif. Les fibres nerveuses transmettent cette information au centre nerveux situé dans l'aire sensitive du cortex cérébral qui la transforme en perception. Les fibres nerveuses forment deux plexus : le plexus dermique profond à la jonction dermohypodermique et le plexus superficiel à la jonction du derme papillaire et réticulaire. Les terminaisons nerveuses issues de ces plexus forment deux types de récepteurs sensoriels : libres en majorité, ou encapsulés (corpuscules spécialisés, mécano- ou thermorécepteurs). Les corpuscules les plus connus sont les corpuscules de Meissner, situés dans les papilles dermiques des zones sensibles à la friction (plantes, paumes, peau glabre, lèvres et organes génitaux), et les corpuscules de Pacini, stimulés par de fortes pressions, situés dans le derme profond, particulièrement au niveau des doigts, du pénis et du clitoris.

→ **Innervation végétative :**

Seul le système sympathique est présent dans la peau. Ces fibres sont intriquées aux fibres sensibles. Elles innervent les muscles pilomoteurs, les glandes sudoripares et les vaisseaux sanguins.

7. ANNEXES CUTANÉES [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]

✓ **Glandes sudoripares :**

Il existe deux types de glandes sudoripares : les glandes eccrines et apocrines.

Les glandes eccrines sont très nombreuses (100 à 200/cm²) et ubiquitaires (sauf au niveau du lit de l'ongle et des lèvres). Elles apparaissent au troisième mois de la vie fœtale et sont fonctionnelles dès la naissance. Elles produisent la plus grande partie de la sécrétion sudorale sous forme d'une sueur limpide. Les glandes apocrines sont localisées sous les aisselles et dans les régions génitales, mais aussi au niveau du visage (sous l'œil, autour de l'oreille), autour de l'aréole du sein et autour du nombril. Associées au follicule pileux, elles se forment entre les 15^{ème} et 20^{ème} semaines de vie embryonnaire et sont fonctionnelles à la puberté. Elles sécrètent de façon intermittente une sueur visqueuse utilisée chez les animaux comme moyen de reconnaissance.

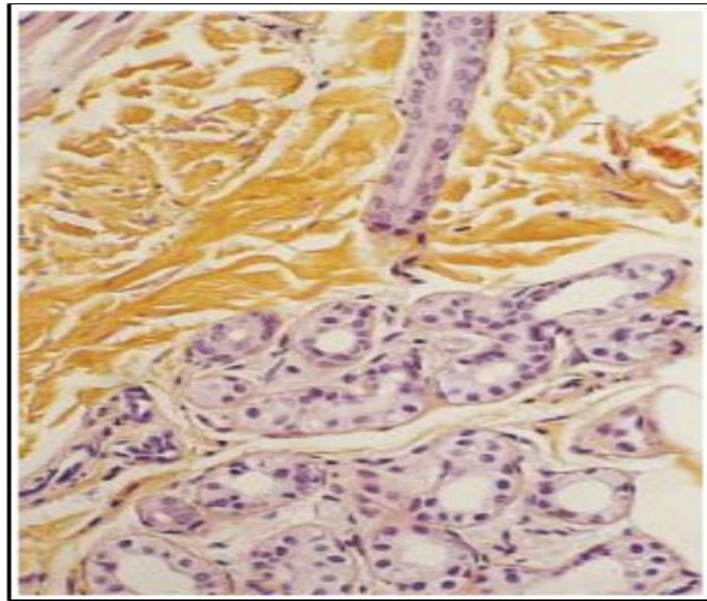


Fig. 5: Glande eccrine : coupe transversale dermique profonde montrant la partie sécrétrice profonde bordée de trois types de cellules (claires, sombres, myoépithéliales en périphérie) et le canal excréteur (HES×400).

Les glandes eccrines sont des glandes exocrines tubulaires de 5 mm de long. Leur partie profonde pelotonnée (glomérule) est située au niveau du derme profond ou à la limite dermohypodermique. Elle est composée d'une glande sécrétrice reliée au canal excréteur par une zone dilatée (l'ampoule de Loewenthal). La glande est revêtue de trois types de cellules : les cellules claires (riches en glycogène), les cellules sombres (riches en ribosomes), et en périphérie les cellules myoépithéliales contractiles qui assurent l'évacuation de la sueur. Le canal excréteur traverse en ligne droite l'ensemble du derme jusqu'à l'épiderme ; il est bordé de deux rangées de cellules cubiques reposant sur une membrane basale. Sa partie terminale intra-épidermique est hélicoïdale, bordée de cellules ressemblant aux kératinocytes. Elle s'ouvre à la surface par un pore.

Pour cette raison les tumeurs eccrines bénignes intra-épidermiques sont appelées poromes.

Plus volumineuses, les glandes apocrines sont localisées dans le derme profond. Leur structure est semblable à celle des glandes eccrines. Le glomérule est composé de cellules sécrétoires renfermant des grains PAS positif et de cellules myoépithéliales. Le canal excréteur est large et débouche dans le follicule pileux.

Au niveau palmoplantaire, les glandes eccrines sont très abondantes et ont un contrôle adrénergique (sympathique), alors que dans le reste du corps elles sont en majorité sous contrôle cholinergique. Les glandes apocrines sont plus petites mais plus nombreuses chez la femme que chez l'homme ; leur sécrétion est sous contrôle adrénergique. Le nombre et l'activité des glandes sudorales (eccrines et apocrines) diminuent avec l'âge.

✓ **Glandes sébacées :**

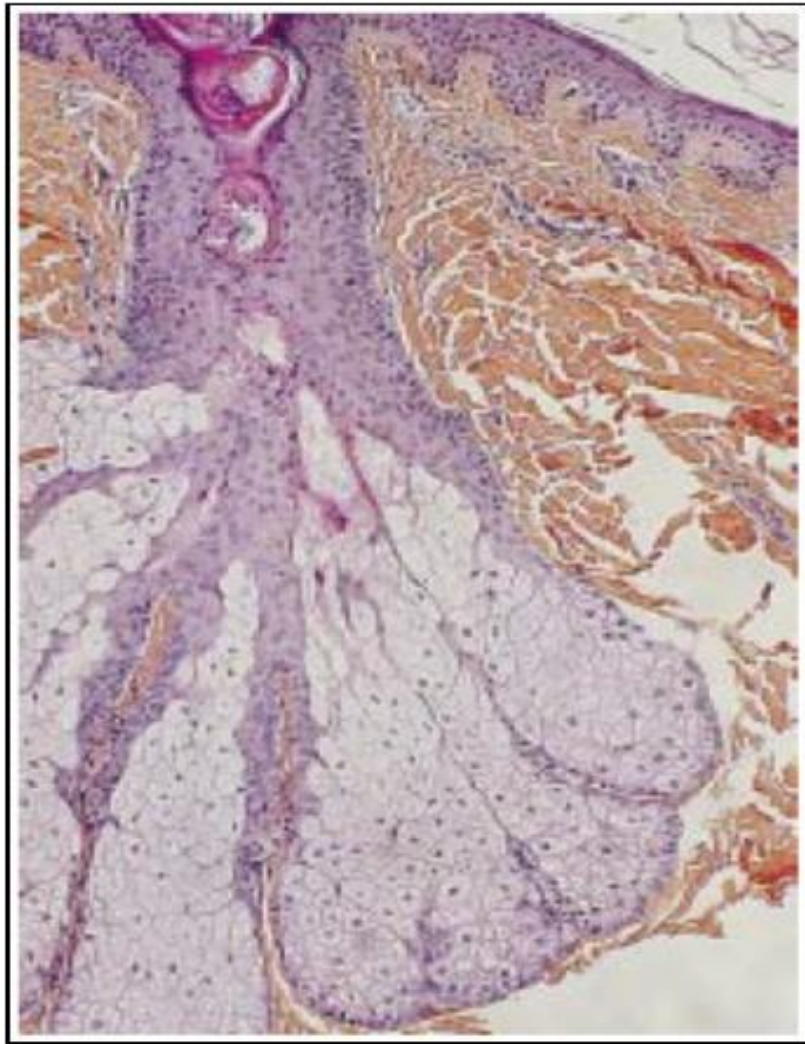


Fig. 6: Glande Sébacée et orifice pilosébacé (HES×100)

Elles ont une origine ectodermique et sont localisées dans le derme moyen. Leur distribution suit celle des follicules pileux auxquels elles sont associées, sauf au niveau de régions spécialisées (aréole du sein, gland pénien, gland clitoridien, lèvres), où elles s'abouchent directement à la surface cutanée. Elles sont responsables de la production du sébum.

Les glandes sébacées sont formées d'un ou plusieurs acini sécrétoires et d'un court canal s'abouchant dans l'infundibulum pileaire. L'acinus sébacé comporte en périphérie une assise de cellules germinatives se divisant activement. Ces cellules se différencient en progressant vers le centre et accumulent des lipides cytoplasmiques sous forme de grosses vacuoles. Le noyau devient progressivement picnotique. Ces cellules vont être éliminées (sécrétion holocrine) pour former le sébum par un court canal sébacé. Ces glandes sébacées ne sont pratiquement pas innervées mais sont abondamment irriguées, ce qui favorise leur contrôle hormonal. La couche fertile est très sensible aux stimulations par les androgènes.

La taille et la densité des glandes sébacées varient en fonction de leur localisation cutanée. Plus grandes et plus nombreuses sur le front et le visage, elles sont énormes, multilobées sur les ailes du nez, le menton, et portent alors le nom de follicules sébacés. Ceux-ci sont dotés d'un large canal et d'un poil très petit, invisible. Ce sont les glandes sébacées génératrices d'acné.

✓ **Follicules pileux :**

Les poils sont des structures kératinisées propres aux mammifères. Leur couleur, leur taille et leur répartition sont variables en fonction de la race, de l'âge, du sexe et de la région du corps. Seules les paumes, les plantes et les dermomuqueuses buccales et génitales en sont dépourvues. Les follicules pileux sont d'origine ectodermique et se développent à partir de la huitième semaine de la vie intra-utérine, pour former chez le nouveau-né un fin duvet appelé lanugo. Chez l'homme, les poils ont essentiellement une fonction tactile et esthétique, et accessoirement un rôle de protection thermique.

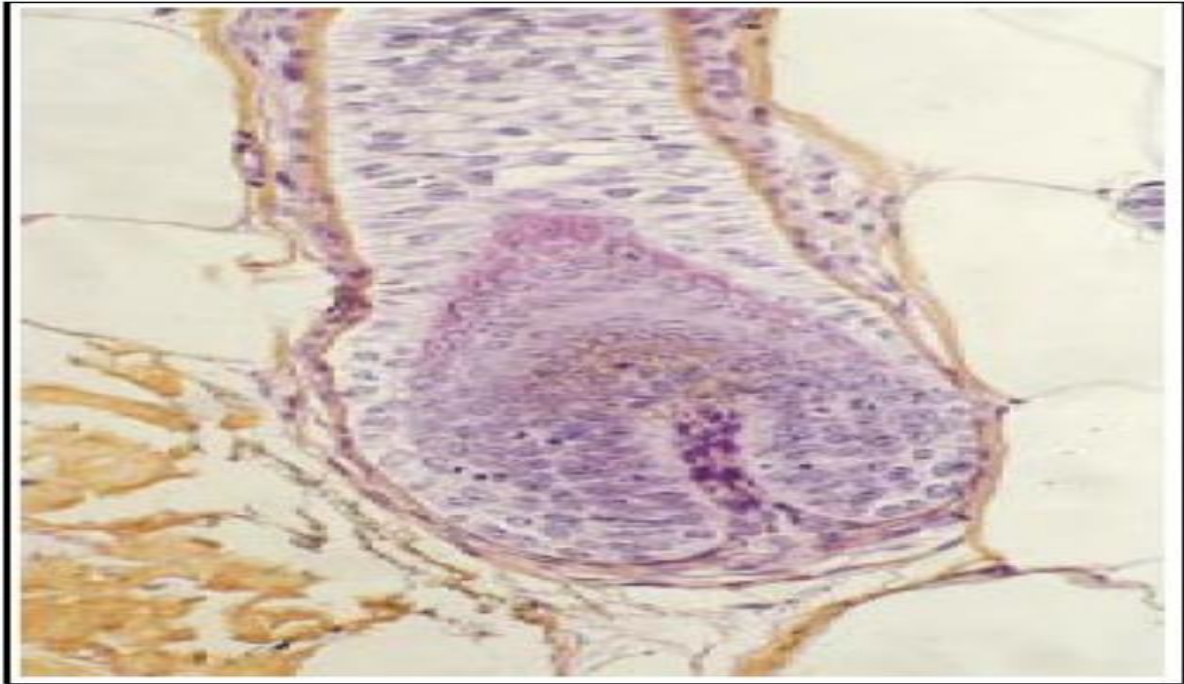


Fig. 7: Bulbe et papille de follicule pileux (HES×100)

Les poils présentent une partie visible, ou tige, en continuité avec la racine du poil enfoncée obliquement dans la peau. Cette racine est logée dans un sac cylindrique, le follicule pileux. La partie inférieure renflée du follicule pileux constitue le bulbe. La morphologie du follicule et du bulbe détermine le type de poils produit (raide ou frisé). La base du bulbe est déprimée par une structure mésenchymateuse très vascularisée et innervée, la papille. En regard de la papille, dans le bulbe, se trouve la zone de division cellulaire active appelée matrice. Elle contient des mélanocytes responsables du transfert de pigment aux cellules du poil. Les cellules issues de la matrice sont progressivement repoussées vers le haut et se kératinisent pour former la racine puis la tige du poil. À l'extérieur de la racine, se situent deux gaines épithéliales : interne et externe. La gaine épithéliale externe est en continuité avec l'épiderme et repose

sur une lame basale épaisse. La gaine épithéliale interne accompagne la racine du poil jusqu'à la zone d'abouchement de la glande sébacée, puis desquame dans le canal pileaire (ou infundibulum) laissant libre la tige pileaire. La tige du poil possède trois couches de cellules kératinisées : la cuticule, la corticale et la moelle. La cuticule (ou épidermicule), externe, est formée de cellules aplaties, superposées à la manière des tuiles d'un toit. La corticale est constituée de cellules fusiformes scellées les unes aux autres, kératinisées et pigmentées. La kératine pileaire, organisée selon l'axe longitudinal du poil, est une kératine dure, compacte et résistante. La moelle centrale est constituée d'une à deux rangées de cellules qui dégénèrent pour laisser place à de larges vacuoles remplies d'air et de pigments. Cette moelle fait défaut dans les poils duveteux et dans le lanugo.

Le muscle arrecteur du poil (muscle horripilateur) est rattaché au follicule pileux. Ce muscle lisse est innervé par le système nerveux sympathique. Sa contraction, induite par le froid ou la peur, entraîne le redressement du poil (phénomène de la « chair de poule »).

✓ Ongles:

L'ongle est une annexe cutanée kératinisée (phanère), située à la partie supérieure des extrémités des doigts et des orteils. L'ongle a une origine ectodermique et se met en place entre la fin du troisième mois et du cinquième mois de la vie embryonnaire. Il se présente comme une plaque dure, translucide, rectangulaire, épousant la forme du doigt. Sa surface est lisse, brillante, avec de légères stries longitudinales qui s'accroissent avec l'âge. Sa face inférieure comporte des stries profondes, ancrées dans les sillons du lit de l'ongle sous-jacent.

L'ongle joue un rôle esthétique et sensitif du fait des nombreuses terminaisons sensitives associées. Il a un rôle mécanique de protection, de préhension et d'agression. Sur le plan morphologique, on distingue la racine (ou matrice) qui constitue la zone fertile et représente un tiers de la longueur totale de l'ongle et le limbe (ou table de l'ongle), qui lui fait suite et repose sur le lit de l'ongle. L'ongle se termine par un bord libre, distal, non adhérent aux tissus sous-jacents. La racine est insérée sous la peau. Elle est recouverte par le repli sus-unguéal qui se prolonge par une zone kératinisée à la surface du limbe, l'éponychium. La croissance de l'ongle dépend du renouvellement des cellules de la zone profonde de la racine. L'épithélium matriciel se prolonge par une zone suprabasale constituée de six à dix couches de cellules épineuses qui se kératinisent pour former le limbe. Le limbe est fait de petites cellules kératinisées jointes les unes aux autres par des jonctions de type serré. La kératine du limbe est une α -kératine dure (ou onychine), riche en ponts disulfures latéraux. Le limbe repose sur le lit de l'ongle qui assure la production de kératines molles permettant l'adhésion et le glissement. À l'extrémité distale du lit de l'ongle, on trouve l'hyponychium, bourrelet kératinisé qui constitue une barrière physique empêchant la progression des agents pathogènes vers le lit de l'ongle. Le derme situé sous l'ongle est fixé au périoste de la phalange distale. Il contient de nombreuses anastomoses artérioveineuses et terminaisons nerveuses sensitives.

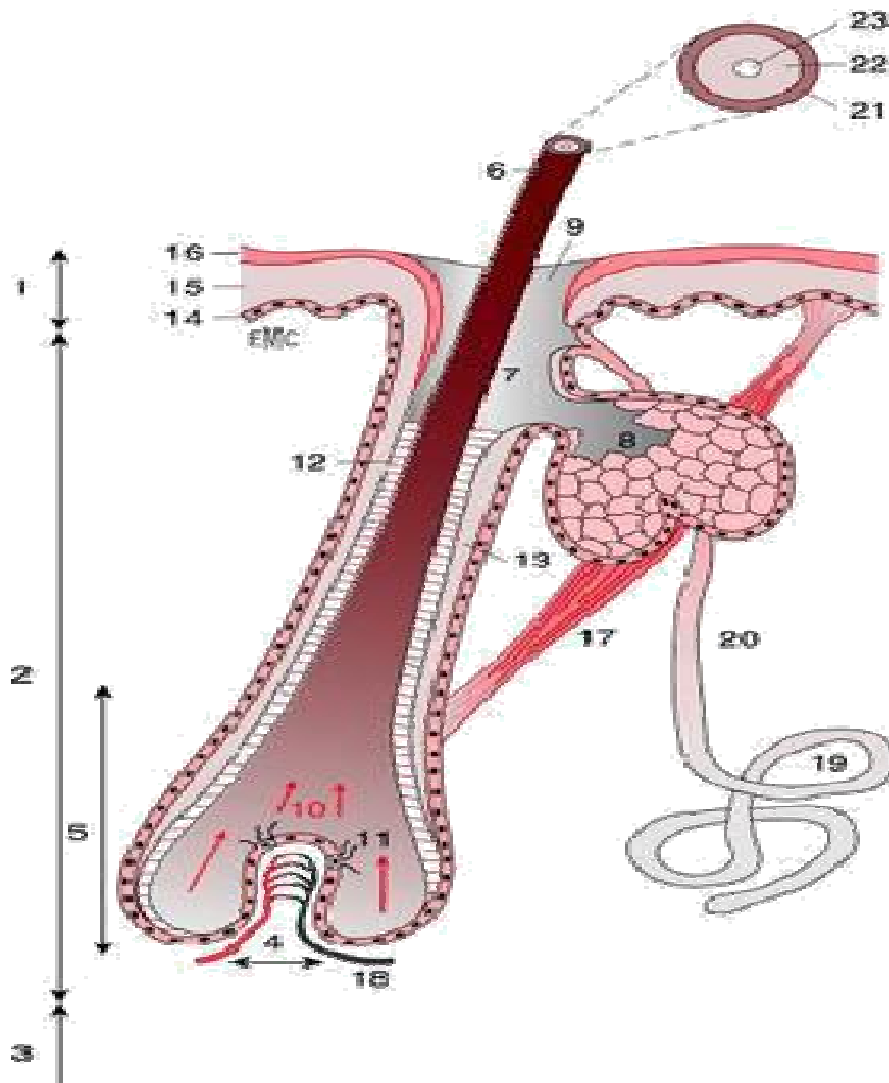


Figure 8 : l'appareil pilocebasé :

1.Épiderme ; 2. Derme ; 3. Hypoderme ; 4. Papille ; 5. Bulbe pileire ; 6. Tige du poil ; 7. Infundibulum pileire ; 8. Glande sébacée ; 9. Orifice pilosébacé ; 10. Matrice du poil ; 11. Mélanocytes de la racine ; 12. Gaine épithéliale interne ; 13. Gaine épithéliale externe ; 14. Couche germinative ; 15. Couche de Malpighi ; 16. Couche cornée ; 17. Muscle arrecteur du poil ; 18. Vaisseaux sanguins ; 19. Glande sudoripare apocrine, portion sécrétrice ; 20. Glande sudoripare apocrine, canal excréteur ; 21. Cuticule ; 22. Cortex ; 23. Médullaire

8. Les fonctions de la peau [29 ,30,31,32]

Elles sont multiples, souvent méconnues. Toute altération de la peau retentit sur une ou plusieurs fonctions. Leur connaissance est donc indispensable avant tout geste esthétique.

✓ Maintien de la température corporelle

La sécrétion de sueur aide à réguler la température corporelle, elle augmente avec la température et provoque un rafraichissement grâce à son évaporation en surface. Elle diminue lorsque la température s'affaiblit.

✓ Barrière de protection du milieu extérieur

La peau est une barrière physique qui protège les tissus et les organes des agressions extérieures. C'est une barrière efficace face aux micro-organismes.

Elle évite également les pertes de fluide corporel et représente une membrane semi-perméable face au liquide extérieur. La peau protège aussi notre organisme des traumatismes mécaniques, des toxines chimiques, des UV, et des agents infectieux tels que les bactéries et les champignons. La peau est continuellement exposée aux bactéries, mais la structure des cellules de la couche cornée prévient la pénétration des bactéries. Par contre, certains champignons peuvent infiltrer et abîmer l'intégrité de la kératine, ce qui explique que les infections fongiques sont plus fréquentes que les infections bactériennes.

Enfin, c'est une protection contre les rayons du soleil, notamment grâce à sa pigmentation.

✓ **Organe sensoriel**

Des terminaisons nerveuses contenues dans la peau et notamment le bout des doigts permettent à l'organisme d'explorer son environnement par le toucher. La peau permet ainsi à notre organisme d'avoir une sensibilité à la pression, à la chaleur et à la douleur. La peau possède différents types de terminaisons nerveuses et de récepteurs qui réagissent en fonction de stimuli différents et renvoient des informations interprétables par le cerveau :

- des terminaisons nerveuses du système nerveux autonome amyélinique destinées aux vaisseaux et aux annexes épidermiques ;
- des terminaisons nerveuses des voies de la sensibilité myélinisée ou amyélinique ;
- des terminaisons nerveuses libres ;
- des terminaisons nerveuses du complexe de Merkel ;
- des terminaisons nerveuses des corpuscules de Meissner, de Vater-Pacini, de Krause, et de Ruffini. Ces fibres se regroupent pour former des nerfs de calibres de plus en plus gros du derme papillaire vers l'hypoderme ;

Les terminaisons nerveuses libres pénètrent dans l'épiderme. Elles comprennent des mécanorécepteurs C : ce sont des récepteurs à la pression peu sensible à l'étirement, des thermorécepteurs (chaud et froid répartis dans toute la peau), des nocicepteurs ou récepteurs à la douleur qui sont sensibles au pincement, à la piqûre, aux températures supérieures à 40 ° ou inférieure à 20 °. Ils ne sont pas sensibles en général aux stimuli des mécanorécepteurs.

✓ **Organe immunitaire**

La peau est un organe immunitaire à part entière. Les cellules de Langerhans mentionnées plus haut sont des cellules présentatrices d'antigènes qui, de ce fait, sont susceptibles d'activer les lymphocytes T. Après avoir capturé des antigènes dans l'épiderme, les cellules de Langerhans migrent à travers l'épiderme et le derme vers le système lymphatique de voisinage, où elles prennent le nom de cellules interdigitées et présentent l'antigène au lymphocyte T CD4+ qui se retrouve ainsi activé. Elles sécrètent par ailleurs plusieurs types de cytokines qui interviennent dans la modulation de l'environnement. Les kératinocytes sont aussi des cellules capables d'exprimer les antigènes HLA de classe II, et ainsi de présenter des antigènes extérieurs aux lymphocytes T et d'induire leur activation. De plus, les kératinocytes produisent de nombreuses cytokines et notamment des cytokines pro-inflammatoires qui interviennent dans la réaction inflammatoire cutanée.

✓ **Organes de vascularisation**

Véritables réservoirs, les vaisseaux sanguins du derme représentent 10 % du sang chez l'adulte. Lors d'un exercice physique, ces vaisseaux se contractent et favorisent un apport sanguin au muscle. Au maximum, cette contraction peut aboutir à un phénomène équivalent à un phénomène de Raynaud.

L'épiderme, par contre, n'est pas vascularisé, il est nourri par les réseaux capillaires du derme. Le derme et l'hypoderme sont richement vascularisés par un réseau d'artérioles, de capillaires et de vénules. Il existe 3 niveaux de réseaux. Un niveau hypodermique, un niveau dermique et un troisième situé au niveau de la jonction derme papillaire derme réticulaire. Les lymphatiques naissent par une anse borie du sommet de papilles dermiques et suivent le trajet

des réseaux veineux. Il existe des anastomoses artérioveineux au niveau du lit des ongles et des régions palmo-plantaires. Elles jouent un rôle fondamental dans la thermorégulation. Curieusement, alors que les UV stimulent l'angiogenèse, le vieillissement, y compris photo-induit, s'accompagne d'une diminution des vaisseaux.

✓ **Organes de synthèse de substances essentielles à notre organisme**

Les kératinocytes soumis aux UV participent à la synthèse de la vitamine D.

✓ **Organes modulant « la thymique »**

Les kératinocytes produisent des endorphines sous l'action des UV qui interviennent dans la régulation de la thymique de l'individu (syndromes dépressifs plus fréquents l'hiver).

✓ **Organe de la relation sociale et de la communication**

La peau à travers sa couleur, sa texture et son odorat transmet des messages sociaux et sexuels. Par exemple, érythème brutal qui reflète un embarrasement. Toute modification de ces messages sociaux a des répercussions sur l'individu et la reconnaissance de lui-même.



IV.OBSERVATIONS

Nous rapportons 3 observations de malades atteints du STB, colligés au service de pédiatrie IV à l'Hôpital d'Enfants de Rabat.

Observation N°1:

C'est une fille âgée de 13 ans, issue d'un mariage non consanguin, originaire et résidente à salé. C'est l'aîné d'une fratrie de quatre. Sans antécédents pathologiques notables.

Le début de la symptomatologie remontait à l'âge de 3 mois par l'apparition de crises partielles simples type myoclonies oculaires gauche, évoluant dans un contexte d'apyrexie, sans autres signes associés.

L'examen dermatologique avait mis en évidence des taches achromiques au niveau du front, de la jambe droite, et du dos (figure 9)

L'examen cardiaque a trouvé un souffle systolique au niveau du foyer aortique.

L'examen neurologique et abdominal étaient sans particularités. Le reste de l'examen somatique était normal.

Le bilan paraclinique nécessaire avait consisté en :

L'IRM cérébrale a mis en évidence de tubers corticaux frontal droit et pariétaux bilatéraux (figure 10).

- **Une Échographie cardiaque** a trouvé une IAO grade II avec retentissement hémodynamique et VG dilaté de bonne fonction (figure 11).

- **une Échographie rénale** a objectivé de multiples formations rénales hyperéchogènes évoquant des angioliomes (figure 12).

- **L'examen ophtalmologique** n'a pas retrouvé d'anomalies.

-L'électroencéphalogramme était sans anomalies.

- La radiographie du thorax était normal.

Le diagnostic de STB était retenu sur l'association de signes cliniques et radiologiques.

L'enfant a bénéficié d'un traitement antiépileptique en bithérapie (valproate de sodium et Carbamazepine)

Actuellement, la patiente âgée de 16 ans, suit bien son traitement. Les lésions cutanées restent inchangées. L'examen neurologique actuel ne révèle ni retard mental ni troubles du comportement. Le fond d'œil est resté normal. Et un suivi **semestrielle** échocardiographique est proposé à la patiente.

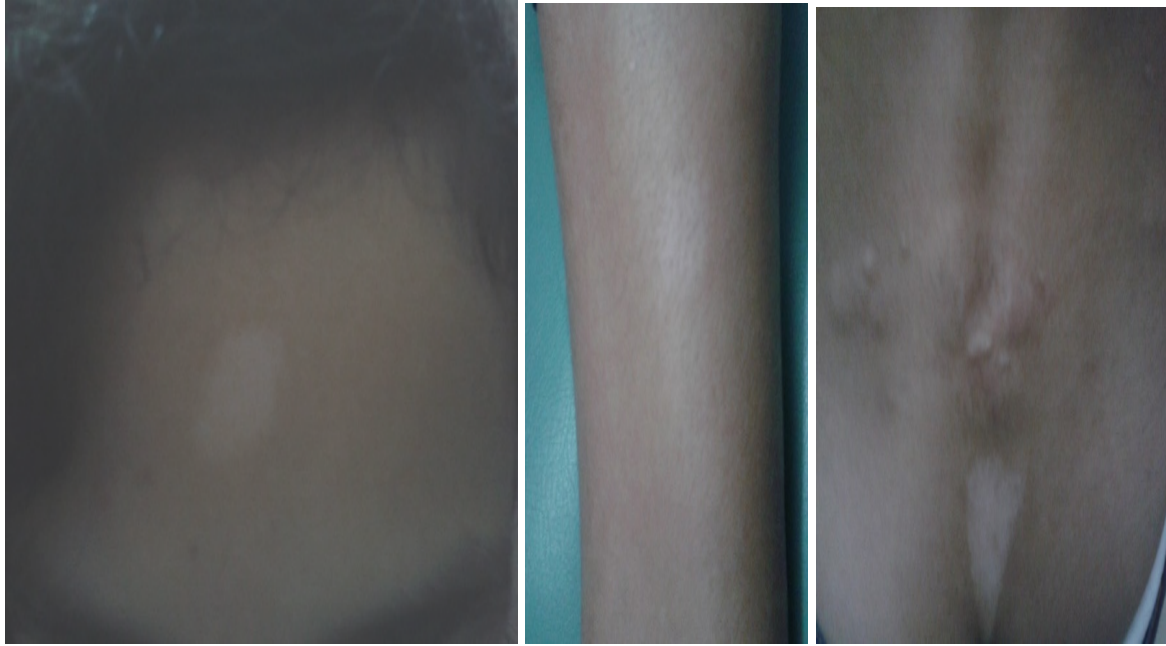


Figure 9: taches achromiques au niveau du front, de la jambe droite, et du dos

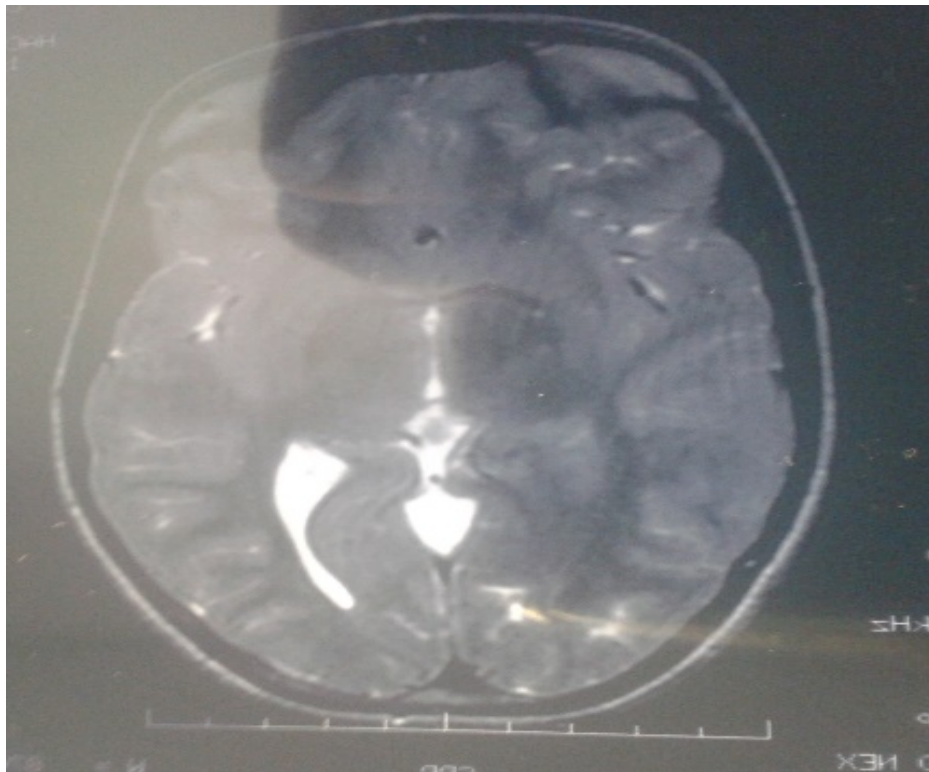


Figure 10 : IRM montrant des tubers corticaux frontal droit et pariétaux bilatéraux.

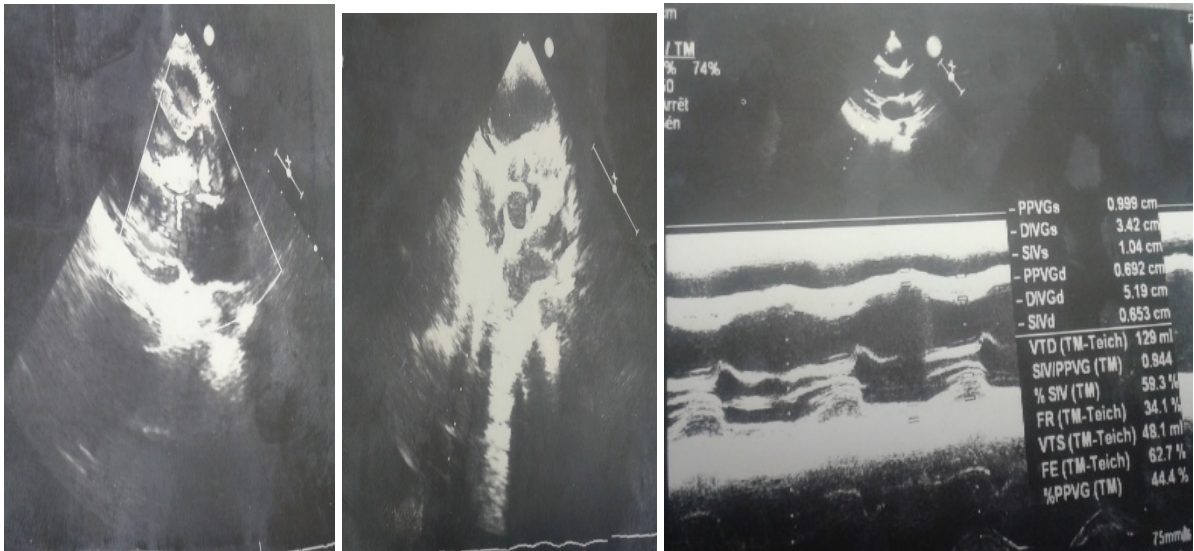


Figure 11 : Une Échographie cardiaque montrant une IAO grade II avec retentissement hémodynamique, VG dilate de bonne fonction.



Figure 12: Échographie rénale montrant des multiples angioliipomes.

Observation N°2 :

C'est une fille âgée de 6 ans, unique de sa famille, issue d'un mariage non consanguin, originaire et habitante à khmissat, bien vaccinée selon le PNI.

L'interrogatoire ne note aucun cas similaire dans la famille. La grossesse était suivie et menée à terme. L'accouchement s'était effectué par voie basse, sans notion de souffrance fœtale aigue.

L'histoire de la maladie remonte à l'âge de 3 mois par la survenue des crises convulsives généralisées, puis vers l'âge de 6 ans par l'apparition des crises atoniques hémicorporelles droites pour lesquelles La patiente a été mise sous antiépileptiques. Une IRM cérébrale a été demandée mais non faite que vers l'âge de 8 ans quand la patiente a commencé à présenter des crises partielles du membre supérieur droit sans perte de connaissance. Ces crises épileptiques sont accompagnées d'un retard mental léger. Avec des difficultés scolaires.

L'examen dermatologique avait mis en évidence des tâches cutanées achromiques au niveau des fesses et du visage (figure 13).

L'examen cardiovasculaire était sans anomalies. Le reste de l'examen somatique notamment abdominal était sans particularités

Le bilan paraclinique nécessaire avait consisté en :

L'IRM cérébral a objectivé des tubers corticaux, siégeant au niveau pariétaux et temporaux bilatéraux ainsi que frontal droit, associées à une lésion kystique périventriculaire gauche (figure 14).

L'Échographie rénale a mis en évidence des angiomyolipomes bilatéraux (figure 15).

L'EEG a trouvé un tracé de sommeil d'organisation moyenne pour l'âge avec l'apparition de quelques ébauches au fuseau de sommeil et l'inscription de nombreuses pointes biphasique en temporal droit avec une légère diffusion gauche

L'Examen ophtalmologique était sans particularité.

L'électrocardiogramme, la radiographie pulmonaire et l'Échographie cardiaque sont sans anomalies.

Le diagnostic de STB était retenu sur l'association de signes cliniques (cutanés, neurologiques) et radiologiques.

La patiente est traitée sur le plan neurologique par des antiépileptiques (valproate de sodium, Carbamazepine) qui était relativement efficace permettant d'espacer les crises.

Lors de sa dernière consultation, à l'âge de 13 ans, la patiente était bien équilibrée sous traitements antiépileptiques. Les lésions cutanées restaient inchangées, l'échocardiographie était normale et le fond d'œil est resté normal.

L'enfant âgée actuellement de 15 ans, est perdue de vue, et nous n'avons pas pu contacter ses parents.



Figure 13 : taches achromiques au niveau des fesses et du visage

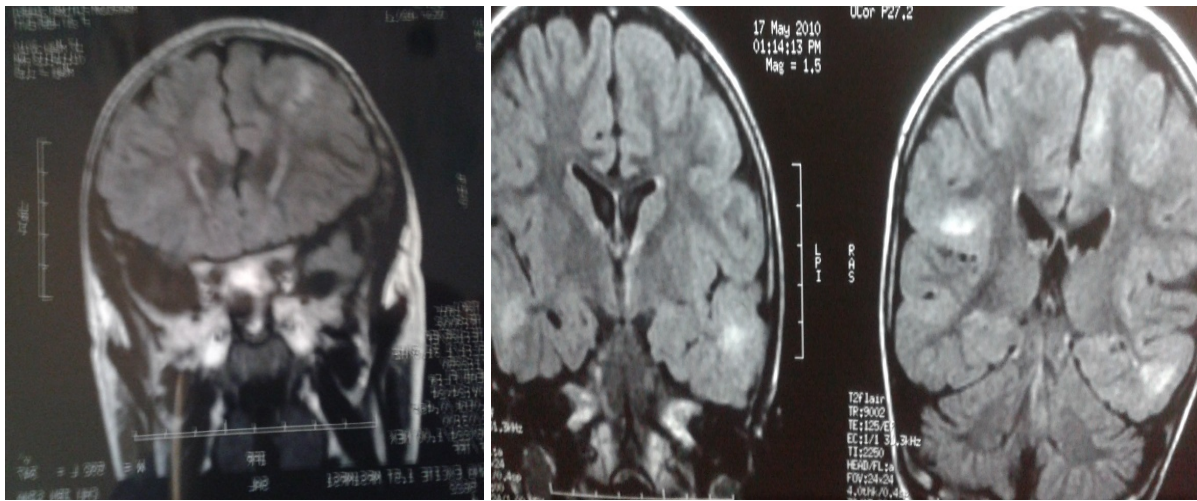


Figure 14 : Aspect IRM objectivant des des tubers corticaux, siegant au niveau pariétaux et temporaux bilatéraux ainsi que frontal droit associées à une lésion kystique périventriculaire gauche

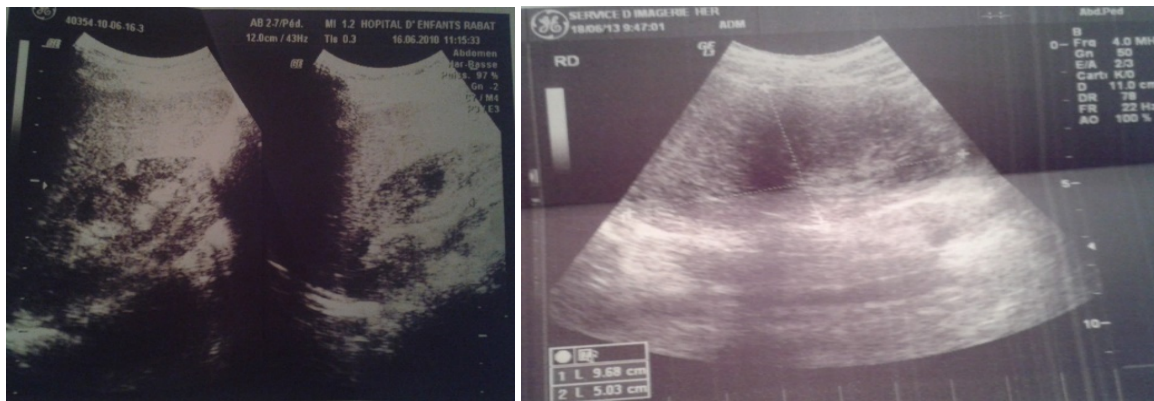


Figure 15 : Échographie rénale montrant des angiomyolipomes bilatéraux

Observation N°3 :

C'est un garçon âgé de 7 ans, Troisième d'une fratrie de 4 enfants, issu de parents non consanguins, admis en consultation à l'âge de 1 an pour des crises épileptiques, originaire et habitante à skhirat.

Dans ses antécédents, on trouve une sœur épileptique.

L'histoire de la maladie remonte à l'âge de 12 mois par la survenue de crises épileptique type tonico-cloniques généralisées suivi d'un coma post-critique. Vers l'âge de 10 ans, l'enfant présente des crises partielles et des crises type absences à l'âge de 13ans.

L'examen dermatologique a permis de mettre en évidence la présence des taches hypomélaniques au niveau de l'abdomen et vers l'âge de 9 ans le patient a présenté des plaques fibreuses au niveau du front avec une plaque peau de chagrin au niveau du dos (figure 16)

L'examen neurologique avait noté un retard mental associé à un retard de langage.

L'examen cardiovasculaire était sans anomalies. Le reste de l'examen somatique notamment abdominal était sans particularités.

Un bilan paraclinique entrepris était le suivant :

L'échographie cardiaque était normale, ne montrant ni malformation ni tumeur cardiaque.

La TDM cérébrale a montré la présence des nodules corticaux et ventriculaires de taille et de densité variable (figure 18)

L'électroencéphalogramme a montré une atteinte de l'activité de fond assez bien organisée pour l'âge et l'inscription de quelques bouffées d'ondes lentes et pointes d'ondes en temporo-occipital droit avec une légère diffusion

L'échographie rénale a mis en évidence des reins de taille normale siège de multiples petites formations échogènes, arrondies, éparses au niveau du cortex rénal en faveur d'angiomyolipomes avec la présence d'un kyste de 2 mm polaire supérieur du rein droit sans dilatation des cavités excrétrices (figure 17).

L'examen ophtalmologique était sans particularité

Le diagnostic d'une STB a été retenu sur l'association de signes cliniques (cutanés, neurologiques) et radiologiques.

L'enfant a été mis sous traitement antiépileptique en bithérapie (valproate de sodium et Carbamazépine).

A l'âge de 20 ans, le patient présente des céphalées avec des vomissements compliqués d'une baisse progressive de l'acuité visuelle avec cécité bilatérale. Sur le plan dermatologique, l'enfant a eu une augmentation du volume d'une plaque fibreuse et l'apparition des angiofibromes au niveau du visage

Le fond d'œil a révélé une atrophie optique bilatérale

La TDM cérébrale a mis en évidence une tumeur interventriculaire avec hydrocéphalie (figure 20)

L'IRM a révélé un astrocytome à cellule géante du foramen de Monro gauche avec hydrocéphalie passive d'amont pour lequel le malade est suivi en neurochirurgie et il a bénéficié d'une dérivation en Y. (figure 21)

La TDM de contrôle après la dérivation a montré :

-un processus tumoral cérébral occupant le carrefour ventriculaire quasi totalement calcifié mesurant 60 *55 mm et la présence d'une lésion hypo dense au niveau pariétal droit, sans calcification, sans œdème péri lésionnel

-absence d'hydrocéphalie avec la sonde de dérivation en place (figure 22)



Figure 16 : taches hypomélaniques

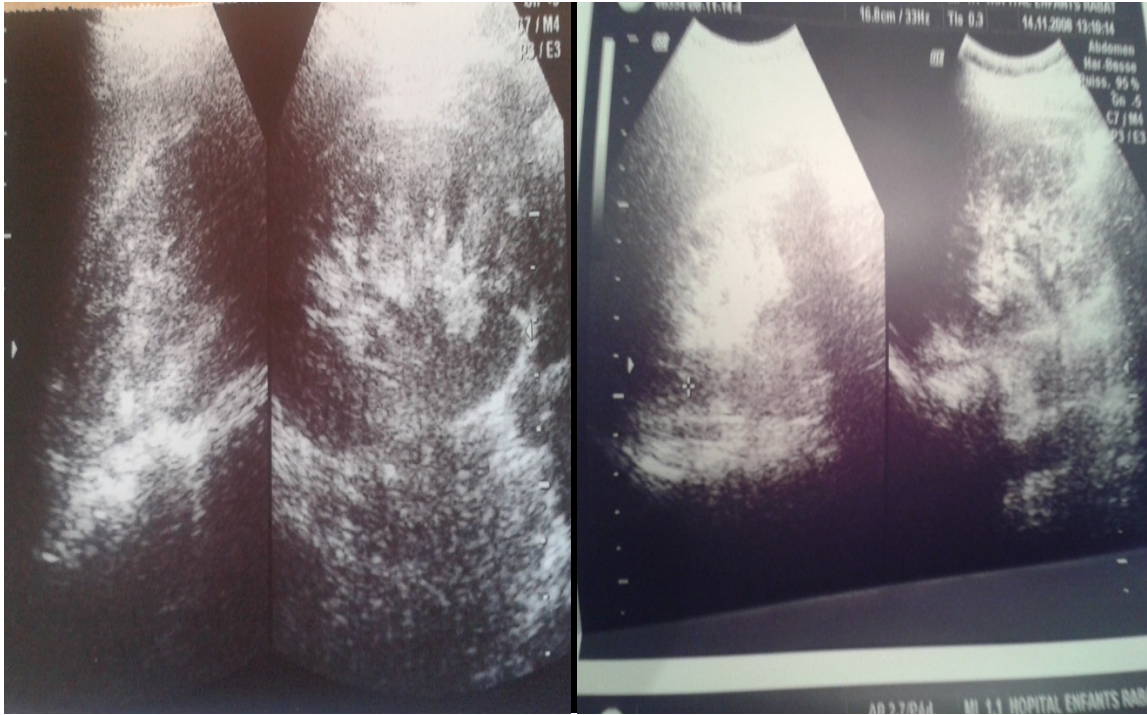


Figure 17 : Échographie rénale montrant des reins de taille normale siège de multiples petits formations échogène, arrondies, éparses au niveau du cortex rénal en faveur d'angiomyolipomes avec la présence d'un kyste de 2 mm polaire supérieur du rein droit sans dilatation des cavités excrétrices.

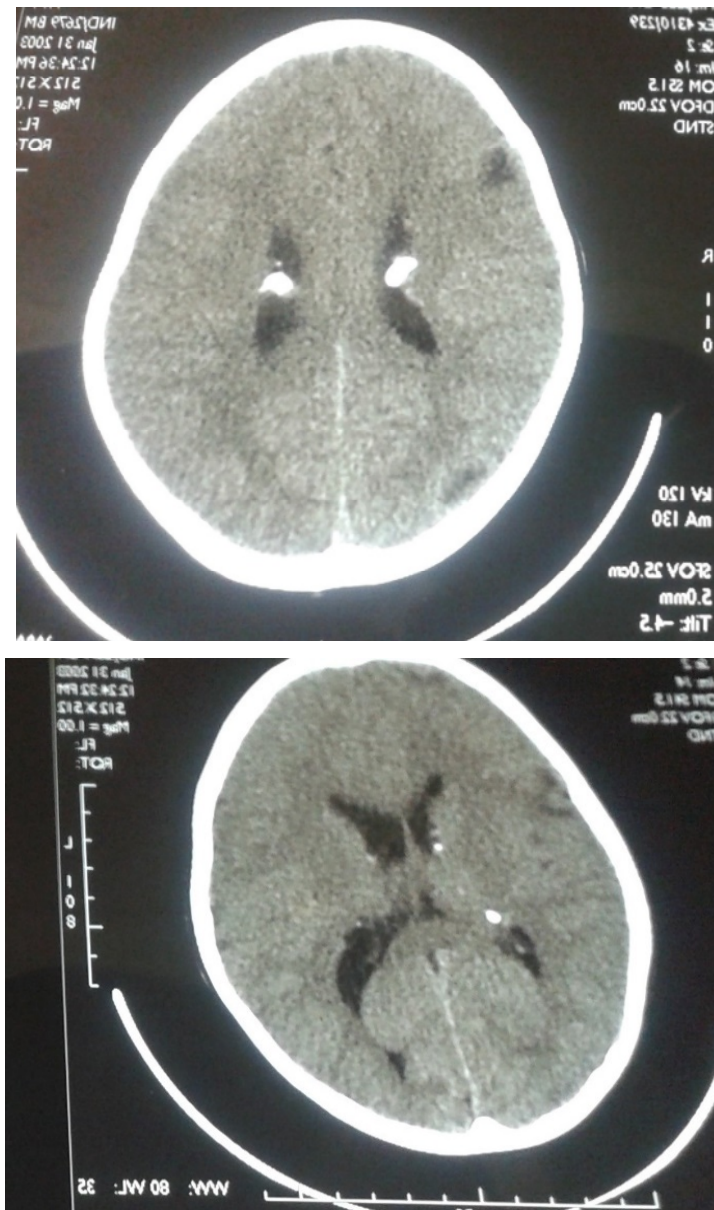


Figure 18 : La TDM cérébrale objectivant la présence des nodules corticaux et ventriculaire de taille et de densité variable.



Figure 19 : évolution des lésions cutanées à l'âge de 20 ans

A) plaques fibreuses sur le front B) angiofibromes au niveau du visage

C) plaques de peau chagrin D) taches hypomélaniques

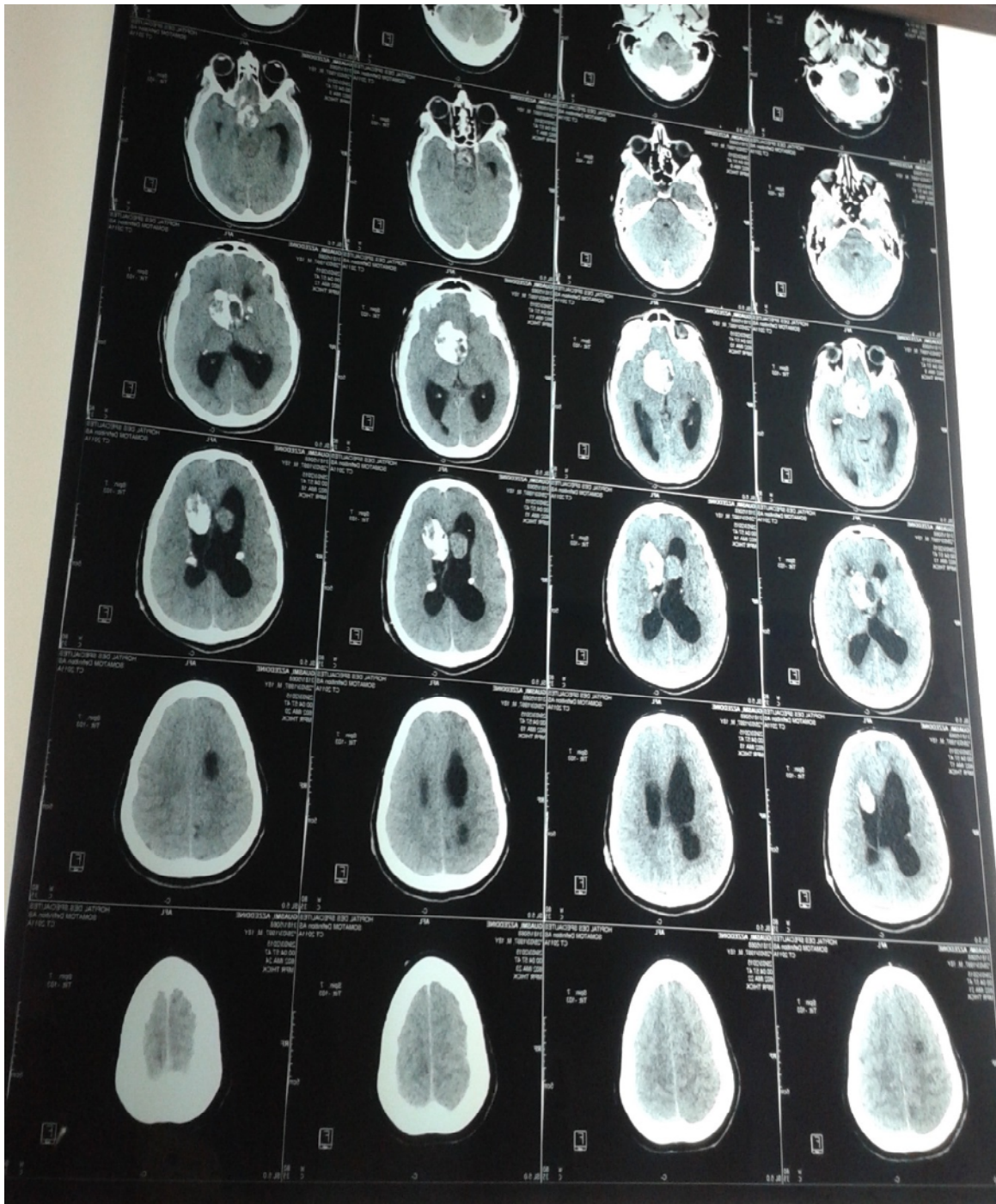


Figure 20 : TDM objectivant une Tumeur interventriculaire avec hydrocéphalie

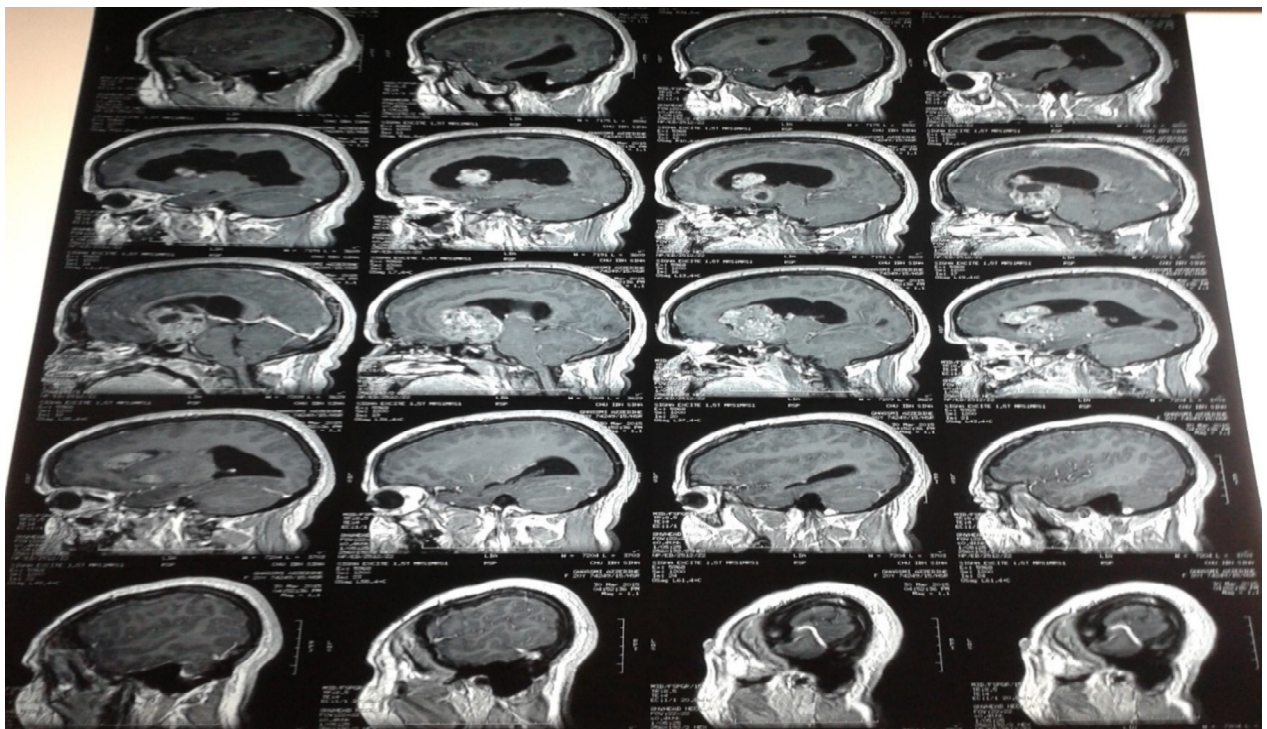
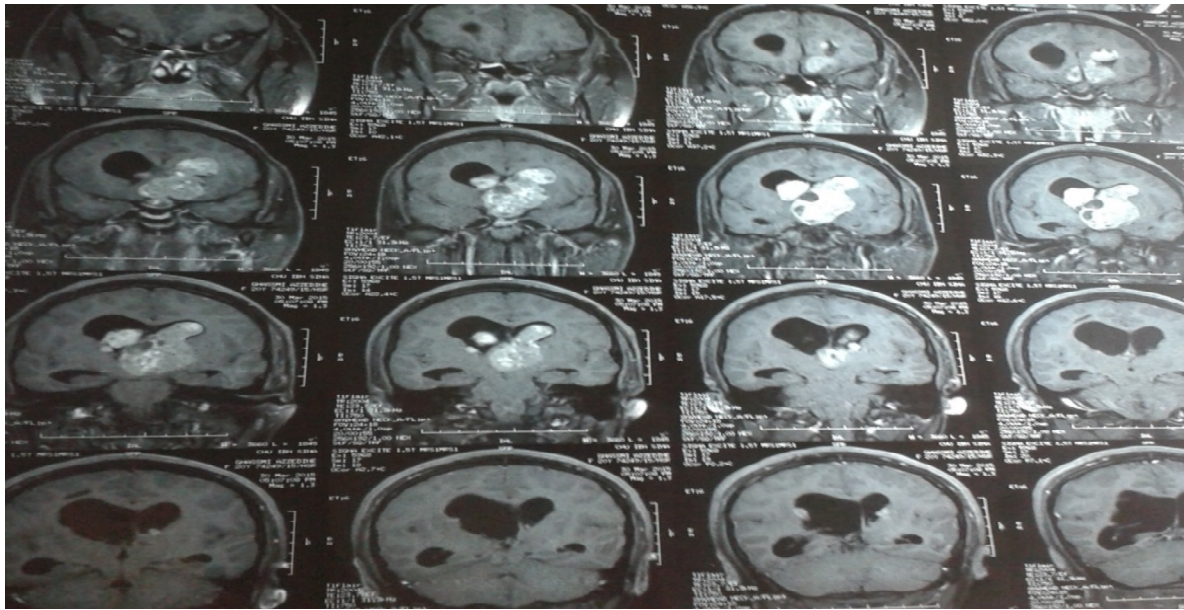


Figure 21 : IRM objectivant un astrocytome a cellule géante du foramen de monro gauche avec hydrocéphalie passive d'amont

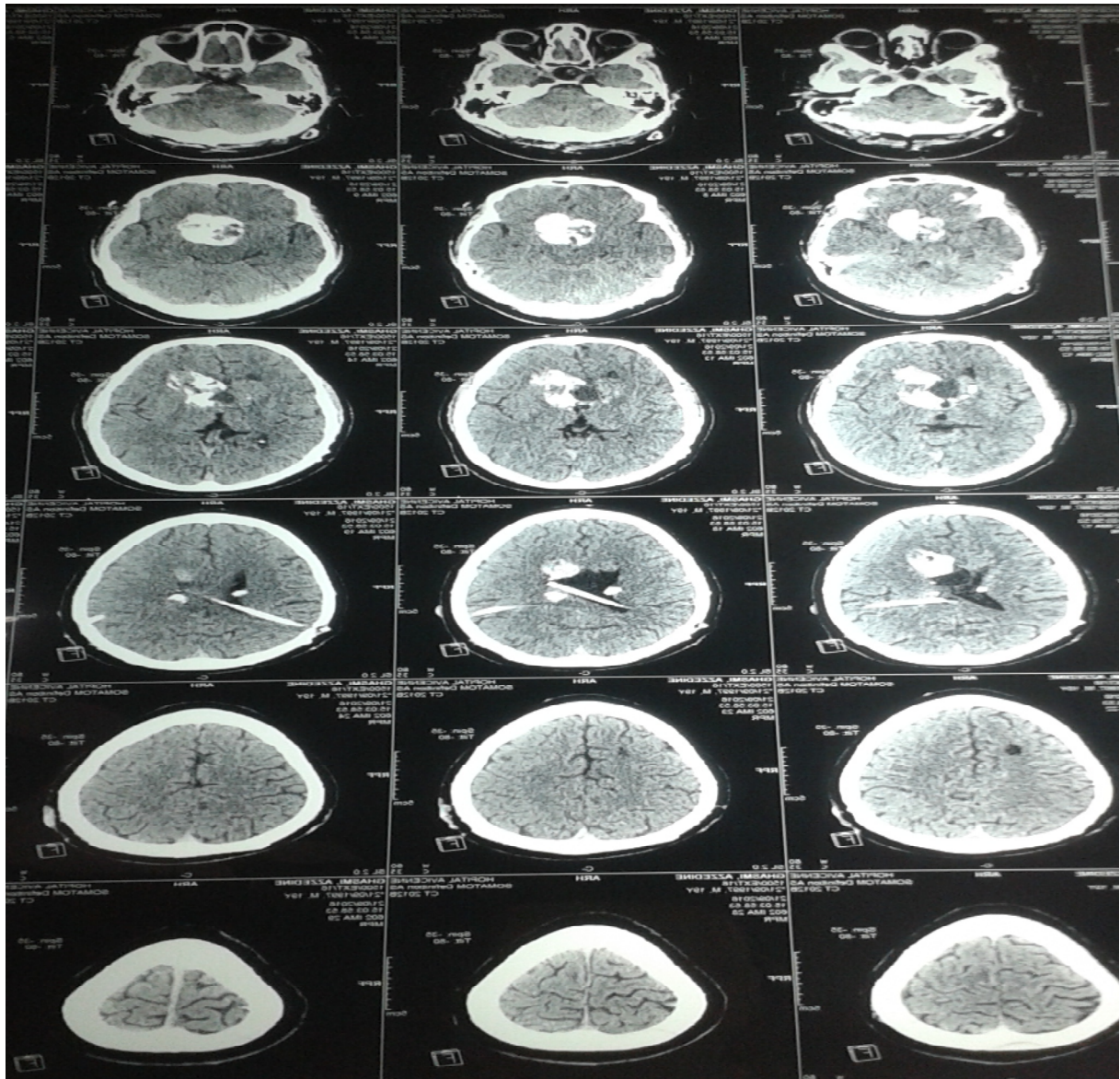


Figure 22 : TDM de contrôle après la dérivation montrant un processus tumoral cérébral occupant le carrefour ventriculaire quasi totalement calcifié mesurant 60 *55 mm, la présence d'une lésion hypo dense au niveau pariétal droit, sans calcification, sans œdème péri lésionnel et l'absence d'hydrocéphalie avec la sonde de dérivation en place.



V. EMBRYOGENESE

1. Généralités sur les phacomatoses :

Les phacomatoses regroupent des maladies congénitales très différentes sur le plan génétique, clinique et radiologique. Elles touchent de façon variable et parfois associée le neuroectoderme, le mésoderme et l'endoderme.

Les maladies les plus fréquentes sont : les neurofibromatoses 1 et 2, la STB, la maladie de Sturge-Weber, la maladie de Von-Hippel Lindau et la naevomatose baso-cellulaire .

Elles sont responsables de la formation de lésions hamartomateuses ou tumorales, dont l'atteinte préférentielle est le système nerveux central et la peau.

Les hamartomes sont des masses ressemblant à des tumeurs bénignes, constituées de cellules de l'organe où elles s'implantent mais avec une organisation anormale.

Les phacomatoses sont des anomalies de développement de l'embryon (dysembryoplasie) survenant à la fin du premier mois de la vie intra-utérine.

Le terme de phacomatose est maintenant quasiment abandonné, et on préfère le terme de neuroectodermose ou de syndrome neurocutané.
[14,33,34,35,36]

2. Particularités de la sclérose tubéreuse de Bourneville :

La STB est la neuroectodermose la plus fréquente après la neurofibromatose de type1 (Von Recklinghausen).

Elle semble liée à des troubles de la migration, la différenciation et de l'organisation des cellules issues du tube neural. Cette migration s'effectue entre la 6ème et la 8ème semaine de gestation. Les cellules se détachent du

neuroépithélium du tube neural dorsal, migrent vers diverses destinations selon leur situation sur l'axe neural, et se différencient en divers types cellulaires.

Cette affection est caractérisée par des dysplasies et/ou des néoplasies essentiellement au niveau des organes dérivés du feuillet ectodermique (peau, système nerveux central et périphérique, yeux). Les structures dérivant du mésoderme (vaisseaux sanguins, os et cartilage) et de l'endoderme (épithélium intestinal) peuvent également être intéressées. **[14,34,36]**



VI. GENETIQUE

La STB est une maladie génétique de transmission autosomique dominante. Elle s'exprime dans les deux sexes, en cas de mutation hétérozygote d'un des gènes en cause, *TSC1* localisé sur le chromosome 9 ou *TSC2* localisé sur le chromosome 16. Le gène *TSC1* est impliqué dans environ 30 % des cas et *TSC2* dans 70 % des cas [3,4].(figure 23)

1) Fonctions de TSC1 et TSC2 et voie mTOR

Le locus *TSC1* a été identifié pour la première fois par des études de liaison dans des cas familiaux en 1987, mais il a fallu encore 10 ans pour identifier le gène *TSC1*, il est localisé en 9q34.13 et code pour une protéine de 130 kDa nommée l'hamartine, contenant 1164 acides aminés. Le gène *TSC1* est composé de 23 exons et transcrit en un acide ribonucléique messager de 8600 paires de bases (8.6-kb) [37,4].

Le gène *TSC2* a été découvert en 1993, il contient 41 exons répartis sur 44 Kbp de l'ADN génomique. Il code pour une protéine de 200 kDa, la tubérine, contenant 1807 acides aminés avec un domaine GTP-ase activating protein(GAP).

Ce gène, localisé en 16p13.3 est contigu au gène *PKD1* responsable de la polykystose rénale autosomique dominante. [3 ,38,39,40].

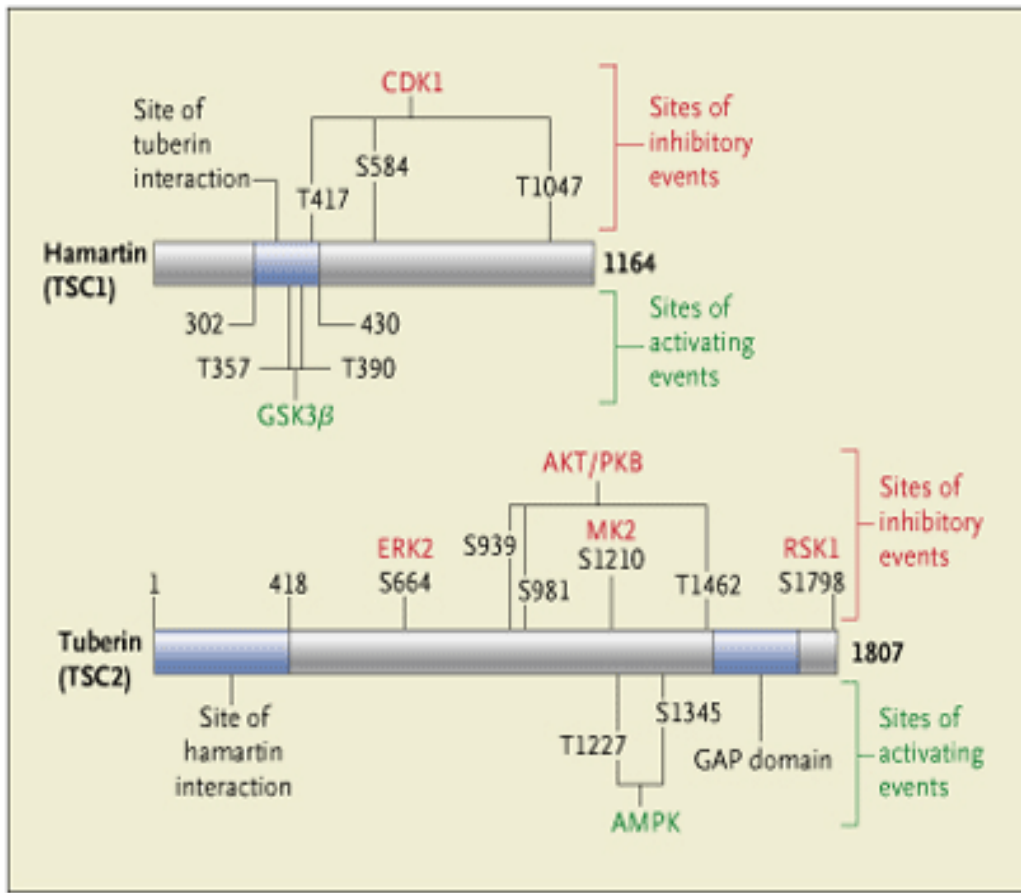


Figure 23: Structure de l'hamartine(TSC1) et tubérine(TSC2) [41]

L'hamartine et la tubérine interagissent ensemble pour former un complexe protéique. Il a été démontré que le complexe hamartine-tubérine est un inhibiteur sélectif de la kinase mTOR (mammalian target of rapamycin), protéine clé dans la cascade contrôlant la croissance cellulaire. L'anomalie ou l'absence d'une des deux protéines fait que le complexe ne se forme pas ou est inactif, entraînant ainsi une activation constitutionnelle et permanente de cette voie de signalisation, ce qui pourrait être à l'origine du développement des tumeurs hamartomateuses. [42].

En effet des facteurs de croissance (tels l'insuline), en se liant à leurs récepteurs membranaires cellulaires, activent le PI3K (phosphoinositide 3 kinase) qui transforme le PIP2 (phosphatidyl-inositol biphosphate) en PIP3(phosphatidyl- inositol triphosphate). Ce processus recrute l'Akt (aussi connu sous le nom de PKB), qui est activé à la membrane cellulaire. L'Akt activée phosphoryle d'autres protéines, y compris la tubérine, et cela aboutit à l'inhibition du complexe tubérine-hamartine. Ensuite la propriété GTPase de la tubérine entraîne une transformation de rheb GTP (ras homologue enriched in brain) en rheb GDP qui inactive la mTOR. L'activation de mTOR entraîne une hausse de la phosphorylation De deux de ses cibles en aval, ribosomique S6 kinase (S6K) et eucaryotes 4E binding protein 1 (4EBP1) qui sont deux éléments importants dans la synthèse des protéines et dans la croissance cellulaire [43, 44, 45,46].(figure 24)

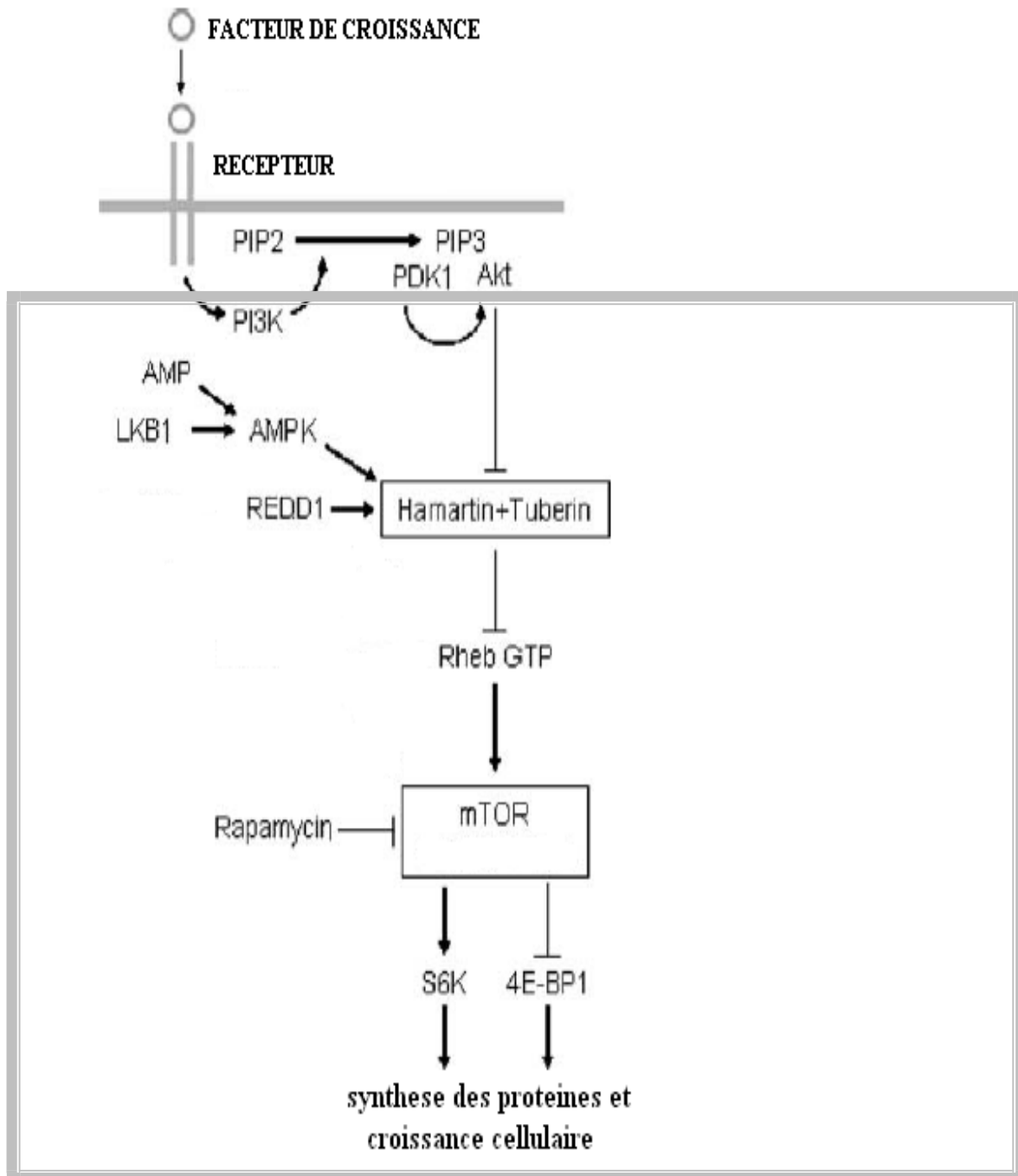


Figure 24: Rôle du complexe hamartine-tubérine dans la régulation de la mTOR

Lorsque l'un des deux gènes *TSC1* ou *TSC2* est muté, le complexes tubérine- hamartine ne fonctionne pas correctement, ce qui conduit à une dérégulation de la mTOR entraînant son activation permanente, Ceci à son tour entraîne un trouble dans le fonctionnement de la S6K et la 4EBP1 et va conduire à une croissance cellulaire anarchique donnant naissance à des populations cellulaires anormales à la base de formation des tumeurs hamartomateuses[47,48,49,50].

La découverte de l'importance de mTOR dans la physiopathologie de la STB ouvre de nouvelles perspectives en recherche thérapeutique par l'utilisation de molécules inhibitrices de kinase comme la rapamycine[51,52].

2) Type de mutations [53,2,5,54,55,6]

Les mutations observées au sein des gènes *TSC1* et *TSC2* sont des mutations inactivatrices. Elles sont très variées, réparties tout le long des gènes et de tout type : petites délétions ou insertions, faux sens, non-sens et mutations des sites d'épissage. Les grandes délétions sont très rares. Plus de 450 mutations différentes ont été décrites à ce jour. Il n'y a quasiment pas de mutations récurrentes et on peut dire que chaque famille a sa propre mutation (mutation privée) .

Le séquençage classique des gènes (par la méthode de Sanger) ne détecte que les mutations ponctuelles des régions codantes (exons) et des jonctions intron–exon au niveau des sites d'épissage. Les autres types de mutations introniques et les grands réarrangements (grandes délétions ou duplications mono- ou multiexoniques) ne sont pas détectés en routine dans la plupart des laboratoires qui font l'étude de ces gènes. En outre *TSC1* et *TSC2* sont des gènes de grande taille. Ainsi, même en combinant le séquençage et la recherche de

grands réarrangements, une mutation n'est identifiée actuellement que dans 85% des cas de STB avérée . L'avènement des techniques de séquençage à haut débit devrait améliorer prochainement le diagnostic moléculaire.

3) Corrélations génotype–phénotype

Bien qu'il ne soit pas possible de distinguer cliniquement les patients qui ont une mutation de *TSC1* de ceux qui ont une mutation de *TSC2*, plusieurs études

suggèrent que les mutations de *TSC2* entraînent un phénotype plus sévère que celles de *TSC1* . Les mutations de *TSC2* semblent conférer un risque accru de cancer rénal, de déficience intellectuelle, d'autisme, de spasmes infantiles et de lymphangioléiomyomatose (LAM). En revanche, le type de mutation et sa localisation dans le gène ne permettent aucune prédiction clinique.

Alors que l'existence de kystes rénaux dans la STB est fréquente, de très rares patients développent une authentique polykystose rénale, qui est en général sévère et précoce, et qui est liée à un syndrome de gènes contigus par délétion simultanée du gène *TSC2* et du gène de la polykystose rénale autosomique dominante, *PKD1*, qui est localisé à proximité sur le chromosome 16 .

4) Perte d'hétérozygotie dans les lésions de la sclérose tubéreuse de Bourneville

Les lésions hamartomateuses dans la STB sont liées à la survenue localisée dans un tissu donné, donc au niveau somatique, d'un deuxième événement mutationnel (*second hit* selon le modèle de Knudson) qui aboutit à une perte d'hétérozygotie ou *loss of heterozygosity* (LOH) pour le gène impliqué .

5) Pénétrance et expressivité

Il est maintenant reconnu que la pénétrance dans la STB est de 100 % mais l'expressivité est extrêmement variable aussi bien entre les familles qu'entre individus d'une même famille, du fait du caractère aléatoire de la survenue du deuxième événement mutationnel ou par l'action d'autres facteurs génétiques ou environnementaux qui restent pour le moment largement méconnus



VII. EPIDEMIOLOGIE

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie rare. Les données épidémiologiques ne sont pas très bien connues en raison de la grande variabilité et de son phénotype clinique.

1. Prévalence

La prévalence de la maladie de Bourneville (nombre de cas nouveaux et anciens pendant une période donnée et pour une population déterminée) était auparavant estimée entre 1 / 50 000 et 1/ 100 000 , mais grâce à la révision des critères de diagnostic et une meilleure reconnaissance de la maladie par les médecins, une augmentation remarquable du taux de prévalence est observée [53].

Tableau 1: Prévalence de la STB[53]

Année	Population	Prévalence
1956	Northern Ireland	1/150 000
1968	Oxford Region	1 /100 000
1984	Oxford Region	1/34 000
1989	West Scotland	1/27.000
1991	Bristol/Wessex	1/34.000
1991	Olmsted County, Minn	1/14.500

Actuellement selon D.N Franz et T. A Glauser [51] elle est estimée à 1/ 10 000.

2. Race :

La STB ne connaît pas de prédominance raciale ni ethnique [16].

3. Géographie :

Aucune répartition géographique n'a été décrite dans la littérature.[16]

4. Age :

L'âge de début de la maladie ne correspond pas à l'âge d'apparition des premiers signes, la maladie débute avant la naissance et se développe différemment au cours de l'enfance et de l'adolescence [54].

L'âge de découverte est très variable; ce sont le plus souvent les manifestations neurologiques (crises épileptiques) ou dermatologiques (taches achromiques) qui amènent à une consultation beaucoup plus précoce au cours des premiers mois ou premières années de la vie.

5. Sexe :

La plupart des auteurs notent l'égalité de fréquence dans les deux sexes [14, 16, 55].

Nir et al rapportaient dans une série de 109 enfants, que les deux sexes étaient atteints de STB de façon égale soit 55 garçons et 54 filles [55].

6. Cas similaires dans la famille :

La littérature montre qu'environ les deux tiers des cas sont sporadiques [15, 34, 35, 56].



*VIII. MANIFESTATIONS
CLINIQUES*

A. Manifestations cutanées et orales

Presque 100 % des patients ont des lésions cutanées et orales [8]. Elles sont faciles à détecter à l'examen clinique et évoluent avec l'âge [58].

Les macules hypopigmentées sont en général les manifestations les plus précoces, suivies des plaques fibreuses du front. Les angiofibromes faciaux et les fibromes périunguéaux ne surviennent que plus tardivement (Fig. 25).

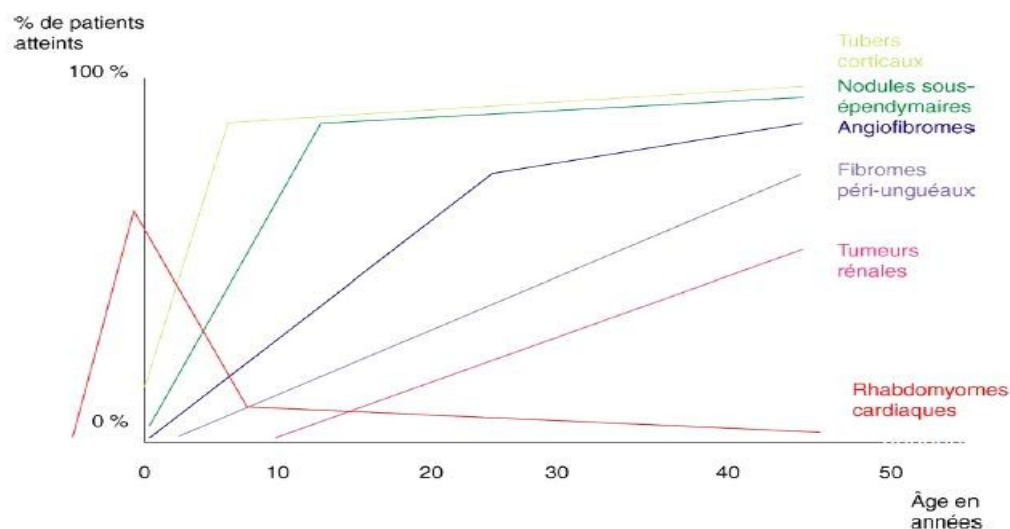


Figure 25 : Pourcentage de patients atteints par chacune des lésions de sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) en fonction du temps.[57]

1. Manifestations cutanées

a. Macules hypopigmentées

Ce sont les manifestations cutanées les plus fréquentes, présentes chez 90 à 98 % des patients [59, 60]. Elles sont présentes à la naissance ou apparaissent

dans les premières années de vie, souvent avant l'âge de 5 ans [57, 61]. Classiquement de forme ovale, en « feuille de sorbier » (figure 26), elles peuvent être polygonales ou rondes et mesurent de un à plusieurs centimètres . Elles sont mieux visibles à la lumière ultraviolette (lampe de Wood). Leur distribution est aléatoire, avec une prédominance sur le tronc et les fesses. La localisation sur le cuir chevelu s'accompagne d'une poliose. Leur nombre est variable, de trois jusqu'à 40 [9]. Il y a un pic de fréquence à l'adolescence (plus de 80 % des patients), puis leur nombre diminue avec l'âge [57, 62]. Elles constituent un critère majeur pour le diagnostic de STB lorsque leur nombre est supérieur à trois avec une taille supérieure à 5 mm [1, 8].



Figure 26 :Macule hypopigmentée en « feuille de sorbier ».

b.Angiofibromes et plaque fibreuse du front

Les angiofibromes faciaux sont présents dans environ 75 % des STB. Ils apparaissent entre 3 et 5 ans [9, 57, 61, 63]. Il s'agit de lésions nodulaires de couleur rose ou rouge de disposition médiofaciale, symétrique, touchant les

sillons nasogéniens, les joues et parfois le front ou les paupières. Ils mesurent d'un à plusieurs milli- mètres. Leur nombre est variable, de quelques lésions discrètes, peu visibles, à plusieurs dizaines, de grande taille, à l'origine d'une gêne esthétique majeure (Fig. 27,28). Rarement, ils peuvent avoir une disposition uni- latérale [64]. Des angiofibromes isolés, sporadiques, peuvent être observés dans la population générale.

Ils sont donc considérés comme un critère majeur pour la STB lorsque leur nombre est supérieur à trois [8]. Histologiquement, ils sont caractérisés par une prolifération vasculaire et fibromateuse.

La plaque fibreuse du front ou plaque fibreuse céphalique [8] est une forme particulière d'angiofibrome facial. On la note chez 25 % des patients et elle peut être présente à la naissance. Elle est brun jaunâtre, en relief, de taille et forme variables [9, 60]. Elle est habituellement unilatérale sur le front mais peut survenir sur d'autres parties du visage ou du cuir chevelu [8](figure 29).Histologiquement, elle est similaire aux angiofibromes.



Figure 27 : Angiofibromes faciaux, forme légère



Figure 28 :Angiofibromes faciaux, forme sévère.



Figure 29 : plaques fibreuses sur le front.

c.Fibromes unguéaux

Appelés aussi tumeurs de Koenen, les fibromes unguéaux sont de petites lésions nodulaires oblongues, fermes, de couleur rouge rosé situées autour ou sous les ongles des doigts et des orteils (figure 30). Ils se développent au repli proximal ou au sillon latéral et poussent parallèlement à l'ongle. Ils apparaissent rarement avant 10 ans, plus souvent à l'adolescence .Il sont souvent multiples et font partie des critères majeurs de diagnostic [8,9,57]. Les fibromes unguéaux, post-traumatiques, décrits dans la population générale sont habituellement solitaires.



Figure 30 : Fibromes unguéaux

d.Plaque en « peau de chagrin »

Il s'agit de plaques uniques ou multiples, en relief, du dos, en particulier de la région lombosacrée. Leur surface est granitée, en « peau d'orange », et leur couleur rouge jaunâtre ou rosé (figure 31). Cet aspect est spécifique de la STB. Elles sont observées chez environ 50 % des cas et apparaissent, en général, dans les dix premières années de vie. Histologiquement, elles correspondent à un hamartome conjonctif [8, 9, 57, 61].



Figure 31. Plaque en « peau de chagrin ».

e. Autres manifestations cutanées :

D'autres lésions cutanées, non spécifiques, ont été décrites, comme les taches café-au-lait ou les molluscums pendulum. En raison de leur forte prévalence dans la population générale et de leur fréquence incertaine dans la STB, ces deux manifestations cutanées ont été exclues des critères de diagnostic clinique.

Tableau 2 : Fréquence des manifestations dermatologiques

Auteurs	Taches achromiques	Angiofibromes	Peau de chagrin
Joswiak et al	97,2 %	74,5 %	48,1 %
Sweeney ,S.M.	90 %	75 %	30 %
F. Ben Hamida	77 %	77 %	0 %

2) Manifestations orales

a. Fibromes gingivaux (oraux)

Ce sont de petits nodules fibreux, rouges ou rosés, le plus souvent visibles sur la gencive, en particulier de la mâchoire supérieure (figure 32), mais aussi sur la muqueuse buccale et la face dorsale de la langue. Ils sont présents chez 20 à 50 % des porteurs d'une STB [8, 65, 66] .



Figure 32. Fibromes gingivaux.

b. « Pits » dentaires

Ces dépressions ponctiformes de l'émail dentaire touchent les dents de lait ou définitives. La prévalence est de 48 à 100 %. Cette prévalence élevée fait de l'examen de la cavité buccale un outil important dans le diagnostic de la maladie, surtout si l'examen est paucisymptomatique [1, 9, 67].

B. Manifestations cardiaques

1. Rhabdomyome :

Les rhabdomyomes intracardiaques sont souvent la première et la plus précoce des manifestations cliniques de la STB. Ils sont détectables in utero, à l'échographie, dès 22 semaines d'aménorrhée (SA). Il s'agit de tumeurs bénignes intramurales ou intracavitaires localisées le plus souvent aux ventricules [58, 68, 69]. Environ 50 % des patients ont des rhabdomyomes mais

la découverte prénatale d'une telle tumeur est associée à un risque de 75 à 80 % de STB, risque qui augmente si les lésions sont multiples [8,70,71]. La majorité des patients restent asymptomatiques et les lésions régressent le plus souvent spontanément avec l'âge. La régression peut être totale (18 %) ou partielle (50%). Une augmentation de la taille ou une apparition de novo ont été notées chez 4 % des patients [69, 72]. Dans des rares cas, ils peuvent se compliquer de troubles du rythme cardiaque : arythmies auriculaires, ventriculaires ou syndrome de Wolff-Parkinson-White [73,74]. Lorsqu'ils sont volumineux, les rhabdomyomes peuvent être responsables d'obstruction à l'éjection ou au remplissage ventriculaire à l'origine d'une anasarque de pronostic sévère [75].

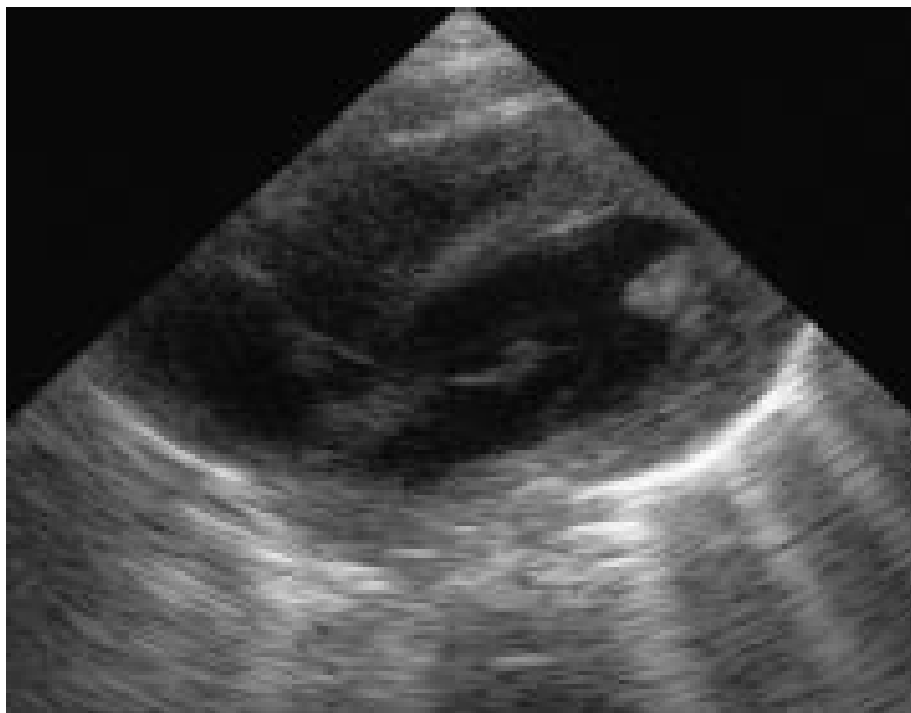


Figure 33 : Coupe échographique axiale passant par les quatre cavités cardiaques. Nodule hyperéchogène situé dans le ventricule gauche et correspondant à un rhabdomyome.

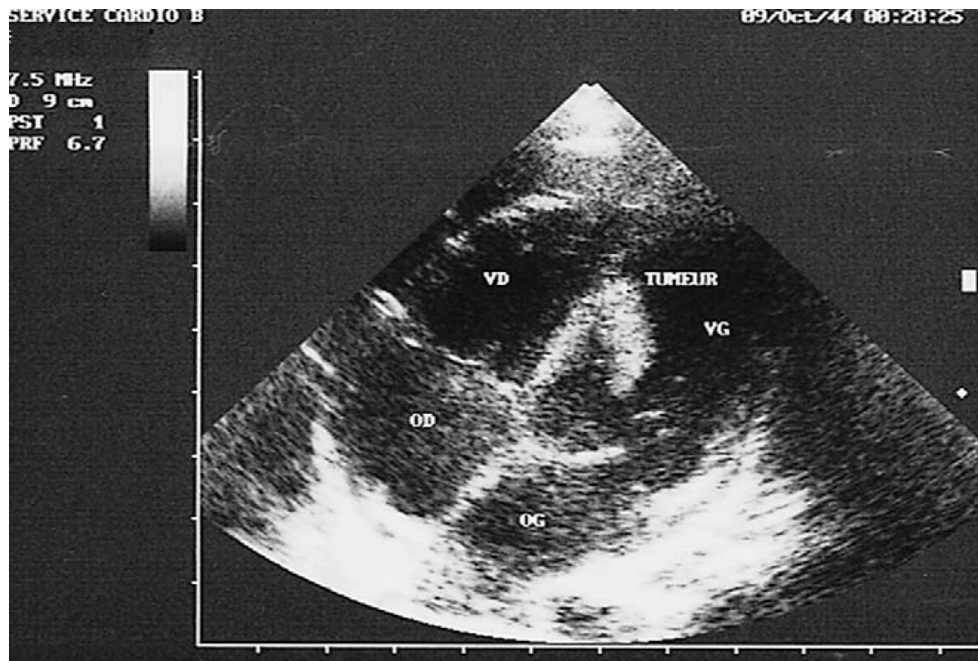


Figure 34 : Image échocardiographique en coupe apicale quatre cavités mettant en évidence une masse hyperéchogène, ovoïde, appendue au septum inter-ventriculaire.

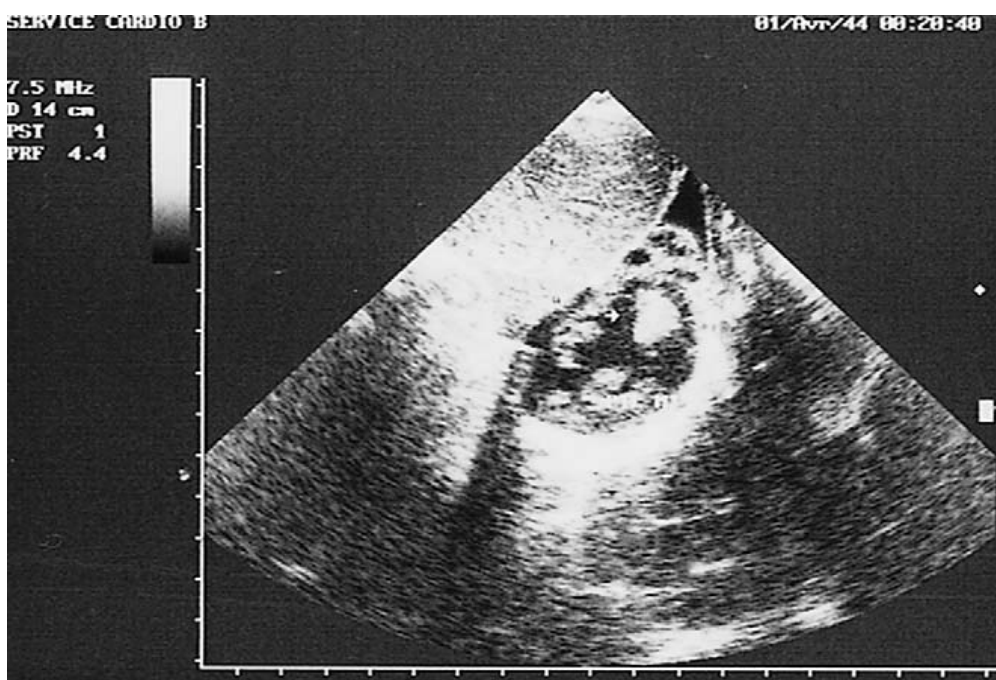


Figure 35 : Coupe petit axe transventriculaire par voie sous-costale objectivant la tumeur enchâssée au niveau du septum interventriculaire.

2. Malformations congénitales :

Des malformations cardiaques peuvent être observées : communication interauriculaire ou interventriculaire, transposition des gros vaisseaux, hypoplasie du cœur gauche [36].

3. Autres :

Les lésions vasculaires en rapport avec une dysplasie fibromusculaire sont possibles.

Les anévrismes artériels se localisent au niveau des gros troncs artériels : aorte, artères cérébrales ou artères des membres. L'atteinte des artères périphériques des extrémités est rare [36, 76, 77].

C. Manifestations neurologiques

Présentes chez plus de 90 % des patients, les anomalies neurologiques sont, avec les anomalies cutanées, une des manifestations les plus fréquentes [59]. Sont distinguées les anomalies tissulaires du système nerveux, hamartomes et anomalies de substance blanche et les troubles neurocognitifs tels que l'épilepsie, le déficit intellectuel et les troubles de type autistique.

1. Troubles neurocognitifs

a. Épilepsie

L'épilepsie survient dans 70 à 90 % des cas et le plus souvent de façon très précoce. Les crises peuvent même apparaître dès les premiers jours de vie.

La forme d'épilepsie la plus fréquente est le syndrome de West, défini par la triade « spasmes épileptiques, hypersyndrome et régression neurologique ». Il s'observe chez près de 50 % des patients atteints de STB. Inversement, la STB

représenterait environ 10 % des causes des syndromes de West. Les spasmes sont le plus souvent typiques et symétriques. Ils sont très souvent associés à des crises partielles.

L'électroencéphalogramme (EEG) ne montre pas d'hypsarythmie typique mais des signes irritatifs en foyers uniques ou multiples ou un aspect d'hypsarythmie atypique [78] .

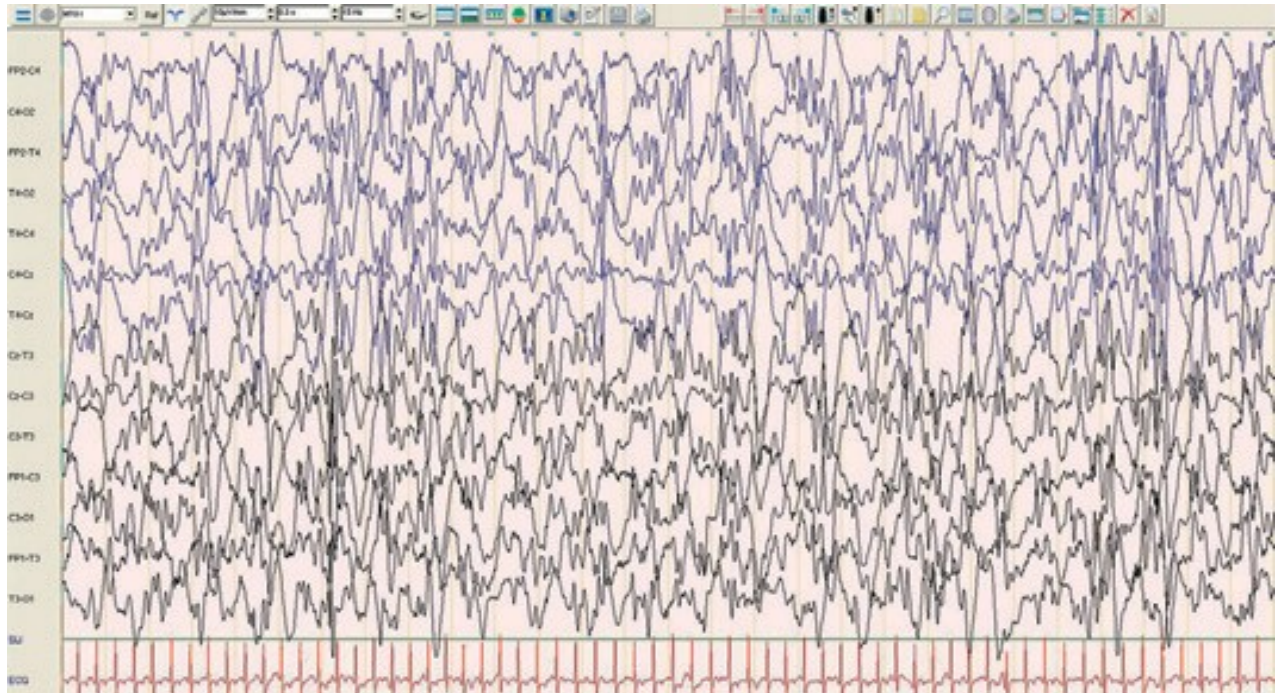


Figure 36. Électroencéphalogramme montrant une hypersarythmie typique du syndrome de West dans la sclérose tubéreuse de Bourneville.

Les crises partielles motrices ou complexes sont le deuxième type de crise le plus fréquemment observé. Chez le grand enfant, des crises très diverses peuvent coexister : crises toniques, atoniques, absences atypiques, etc.

Tableau 3: Fréquence de l'épilepsie dans la STB

Auteurs	Epilepsie
D A. Muzykewics 2007 [67]	87 %
I j. Chou et Kuang 2007[68]	92 %
C M. Zaroff 2006 [69]	92 %
M B. Pulfifer 2006 [70]	92 %
F.Ben Hamida 2006 [71]	70 %
J C. Lewis 2004 [72]	95 %

b. Troubles des fonctions cognitives

Le déficit intellectuel est présent chez 50 à 60 % des patients avec une distribution bimodale du quotient intellectuel (QI) : les patients atteints de STB ont soit un QI normal, supérieur à 80, soit un déficit intellectuel sévère avec un QI inférieur à 40 [79]. Les enfants ayant un syndrome de West sont plus à risque de déficience intellectuelle mais celle-ci n'est pas constante dans cette population. L'élément déterminant du pronostic intellectuel est l'âge de début précoce des crises. Plus de 90 % des sujets ayant eu leur première crise avant 2 ans ont un retentissement sur leurs fonctions cognitives. D'autre part, la précocité de la prise en charge thérapeutique semble être un critère pronostique important, avec une déficience intellectuelle moins fréquente chez les enfants traités précocement [80].

Des difficultés d'apprentissage sont également présentes, même chez les sujets ayant une intelligence normale. Il s'agit le plus souvent de troubles de la mémoire, de troubles visuospatiaux et de troubles praxiques.

c. Troubles du spectre autistique

Les troubles du spectre autistique concernent 17 à 61 % des patients [39]. Ils semblent plus fréquents après les spasmes infantiles liés à la STB, et plus particulièrement chez les garçons. La présence de tubers corticaux dans les régions temporales ou de SEGA sont des facteurs prédictifs de troubles du spectre autistique associés ou non à une déficience intellectuelle [81, 82].

2.Hamartomes cérébraux

a. Tubers corticaux [36]

Leur fréquence est supérieure à 95 %. Les localisations sus-tentorielles sont les plus fréquentes (88 %), les localisations cérébelleuses (8 à15 %) ne sont jamais isolées. Le tronc cérébral et la moelle sont rarement atteints. Leur nombre est variable, parfois jusqu'à 60, leur distribution asymétrique.

Macroscopiquement, ils correspondent à des nodules corticaux enchâssés dans un gyrus anormalement large. Deux types ont été séparés : le type 1 à surface lisse et le type 2 avec une dépression centrale. Leur calcification est d'origine dystrophique en rapport avec une dégénérescence de la partie centrale du tuber. Ils sont caractérisés par un trouble marqué de l'architecture laminaire normale avec une perte de la distinction entre substance blanche et substance grise. Il existe une démarcation nette entre la substance blanche normale et la substance blanche sous-jacente aux tubers corticaux où la myéline anormale est souvent remplacée par de la gliose. La distribution lobaire des tubers corticaux est controversée. Classiquement, ils auraient une localisation préférentiellement frontale avec une fréquence progressivement décroissante du lobe pariétal au lobe temporal puis occipital et au cervelet, mais certaines études rapportent une fréquence pariétale supérieure.

En TDM, les tubers corticaux et les anomalies de la substance blanche sous-jacente sont présents entre 66 et 71 %. L'IRM a une sensibilité supérieure pour leur détection. En pondération T1, les tubers ont une périphérie en isosignal à la substance grise et un centre en iso- ou hyposignal à la substance blanche. Ils peuvent s'expandre et distordre la circonvolution affectée (22 % des cas) avec parfois une ombilication de surface. En densité de proton et en pondération T2, la périphérie reste iso-intense à la substance grise et le centre est en hypersignal à la substance blanche. Ceci pourrait traduire une gliose relativement éparsée de la substance grise superficielle et beaucoup plus intense dans le cortex profond et la substance blanche sous-corticale. Plus rarement, le centre des tubers est presque iso-intense au liquide céphalorachidien, correspondant à une dégénérescence kystique des tubers. Exceptionnellement, les tubers corticaux peuvent s'associer à un épaississement et à des anomalies de signal du cortex. L'existence d'une calcification centrale se traduit par un hyposignal. Des microcalcifications peuvent apparaître en hypersignal en séquence pondérée T1. Des calcifications curvilignes au niveau des fibres en « U » ont également été décrites. Les tubers corticaux peuvent ou non se rehausser après injection de contraste, de façon variable : homogène et nodulaire, plus rarement gyriforme.

En période néonatale, les tubers corticaux sont visibles en séquence pondérée T1 et en densité de proton ; ils sont hyperintenses à la substance blanche prémyélinisée. En pondération T2, ils sont en hyposignal au sein de l'hypersignal de la substance blanche non myélinisée.

La plupart des auteurs assimilent comitialité et présence de tubers corticaux et un des objectifs est de mettre en évidence le foyer épileptogène. De nouvelles techniques, IRM et magnétoencéphalographie, pourraient présenter un intérêt.

D'autres anomalies corticales peuvent être observées, comme la présence de calcifications épaisses corticales et sous-corticales, gyriformes.

b. Nodules sous-épendymaires [36]

Ils sont constitués de cellules gliales ballonnées, géantes ou multinucléées et recouvertes en périphérie par l'épendyme. Chez les jeunes enfants, des neuroblastes peuvent également être présents. Leur fréquence est élevée : 89 à 96 % mesurent moins de 12 mm de grand axe et sont localisés au niveau des ventricules latéraux, à proximité du noyau caudé, du sillon thalamocaudé, des trous de Monro. L'atteinte du IV^e ventricule et de l'aqueduc de Sylvius est plus rare. Ils sont le plus souvent bilatéraux, de distribution asymétrique, en nombre variable (0 à 15) sans corrélation avec l'âge du patient.

La majorité des nodules sous-épendymaires est calcifiée. Au niveau des trous de Monro, ces nodules peuvent augmenter de taille et évoluer vers un astrocytome. Le diagnostic différentiel histologique est souvent difficile.

Les nodules sous-épendymaires, lorsqu'ils sont volumineux et très calcifiés, peuvent être visibles sur la radiographie du crâne. L'échographie transfontanellaire permet d'identifier les nodules sous-épendymaires mais méconnaît les autres lésions encéphaliques, et surtout les tubers corticaux.

En TDM, les nodules sous-épendymaires apparaissent sous la forme de nodules hyperdenses faisant saillie dans la lumière ventriculaire. Cet examen est le plus sensible et spécifique pour détecter ces nodules calcifiés. Les nodules non calcifiés sont isodenses au parenchyme cérébral et peuvent seulement être détectés s'ils font saillie dans le ventricule. Habituellement en TDM, aucun rehaussement n'est noté.

En IRM, les nodules sous-épendymaires sont en isosignal par rapport à la substance grise en pondération T1, homogènes ou hétérogènes. En pondération T2 et en densité de protons, leur signal est variable, le plus souvent hyperintense avec un hyposignal central plus ou moins marqué selon le degré de calcification. Chez le nouveau-né, les nodules sous-épendymaires présentent un hypersignal en pondération T1 et en densité de protons et un hyposignal en pondération T2. Après injection, le rehaussement peut être nodulaire ou en « anneau », plus marqué qu'au niveau des tubers corticaux mais moins intense qu'au niveau des astrocytomes à cellules géantes.

c. Astrocytomes à cellules géantes [36]

Ils sont également dénommés tumeurs à cellules géantes car leur différenciation cellulaire est mixte : astrocytaire et neuronale. Ils sont histologiquement bénins, leur croissance est lente mais ils peuvent être invasifs localement et responsables d'hydrocéphalie. La localisation préférentielle est sous-épendymaire, en regard des trous de Monro. La dégénérescence maligne est rare, de même que la récurrence après exérèse complète. Leur incidence varie de 2 à 26 %. Le pic de survenue est compris entre 8 et 18 ans mais des formes néonatales ont été rapportées. La distinction histologique entre nodules sous-épendymaires et astrocytomes à cellules géantes est difficile, voire impossible. Certains auteurs ont défini les nodules sous-épendymaires par une taille inférieure à 12 mm. L'augmentation de taille d'un nodule au cours des différents examens est le signe le plus fiable d'évolution. Les astrocytomes à cellules géantes peuvent avoir d'autres localisations : carrefours ventriculaires, cornes temporales

Ces tumeurs ont un signal hétérogène et sont en iso/hyposignal par rapport au parenchyme cérébral en T1 et hyperintenses en T2. Des formations serpentineuses vides de signal en rapport avec des vaisseaux sont souvent présentes. Il existe un rehaussement intense après injection de contraste. Une hypertension intracrânienne ou une augmentation progressive du périmètre crânien traduit l'hydrocéphalie due au blocage à l'écoulement du liquide céphalorachidien. La détection précoce des astrocytomes à cellules géantes est utile car le risque opératoire est lié au volume et à la vascularisation de la tumeur. Certains proposent une surveillance systématique par TDM ou IRM entre 8 et 18 ans. D'autres auteurs ne proposent un contrôle TDM ou IRM que s'il existe une suspicion clinique de tumeur.

Beaucoup plus rarement, d'autres tumeurs cérébrales peuvent survenir : astrocytome pilocytique, astrocytome fibrillaire (de grade variable), gliomatose cérébrale diffuse.

d. Anomalies de la substance blanche [36]

Leur fréquence varie de 40 à 95 %. Elles peuvent avoir différents aspects :

hypomyélinisation et gliose de la substance blanche sous-corticale adjacente au tuber cortical. Ce sont les plus fréquentes (95 %), leur localisation est sus-tentorielle (95 %) ou cérébelleuse (15 %) ;

-anomalies linéaires, appelées lignes de migration radiaire. Elles semblent correspondre à des zones d'hétérotopies de neurones et de cellules gliales le long des voies de migration neuronale habituelles. Ces anomalies peuvent être linéaires, curvilignes ou rarement triangulaires à sommet ventriculaire et base corticale, plus rarement nodulaires ;

-lésions kystiques de même signal que le liquide céphalorachidien : dégénérescence kystique de lésions dysplasiques, augmentation focale des espaces périvasculaires, kystes neuroépithéliaux intraparenchymateux

-séquelles d'accident vasculaire cérébral. Le risque d'accident vasculaire cérébral est augmenté chez ces patients en raison de la dysplasie artérielle et de possibilités d'embolie à partir d'anévrismes artériels de dissection vasculaire, d'occlusion des vaisseaux craniocervicaux par embolie ou dysplasie vasculaire qui peut conduire à un aspect de « moya-moya ».

Les accidents ischémiques peuvent également être secondaires aux anomalies cardiaques dans le cadre de la sclérose tubéreuse de Bourneville (de 50 à 64 % des jeunes patients).

Ces anomalies de la substance blanche sont presque toujours iso- ou hypo-intenses à la substance blanche normale en T1 et hyperintenses en T2. S'il existe des calcifications, elles sont en hyposignal. Chez le nouveau-né et le nourrisson, ces lésions sont hyperintenses à la substance blanche prémyélinisée en T1 et iso- ou hypo-intenses à la substance blanche prémyélinisée en T2. Elles peuvent se rehausser de façon homogène après injection mais ce rehaussement est moins intense que pour les astrocytomes à cellules géantes.

L'IRM est actuellement l'examen de choix pour évaluer l'atteinte encéphalique dans la sclérose tubéreuse de Bourneville. À côté des séquences conventionnelles, les séquences FLAIR, IR (*inversion recovery*) ou MT (transfert de magnétisation) en pondération T1 permettent d'augmenter la sensibilité de l'IRM pour la détection des nodules sous-épendymaires, des tubers corticaux et des lésions de la substance blanche.

La détermination du degré de l'atteinte encéphalique est utile, dans la mesure où il pourrait exister une corrélation avec les troubles des apprentissages. Les tubers corticaux n'entraînaient pas le retard mental mais la comitialité associée, le risque de comitialité augmentant avec le nombre de tubers corticaux. En revanche, il n'y a pas de corrélation entre la sévérité du retard mental et le nombre de nodules sous-épendymaires ou la dilatation ventriculaire.

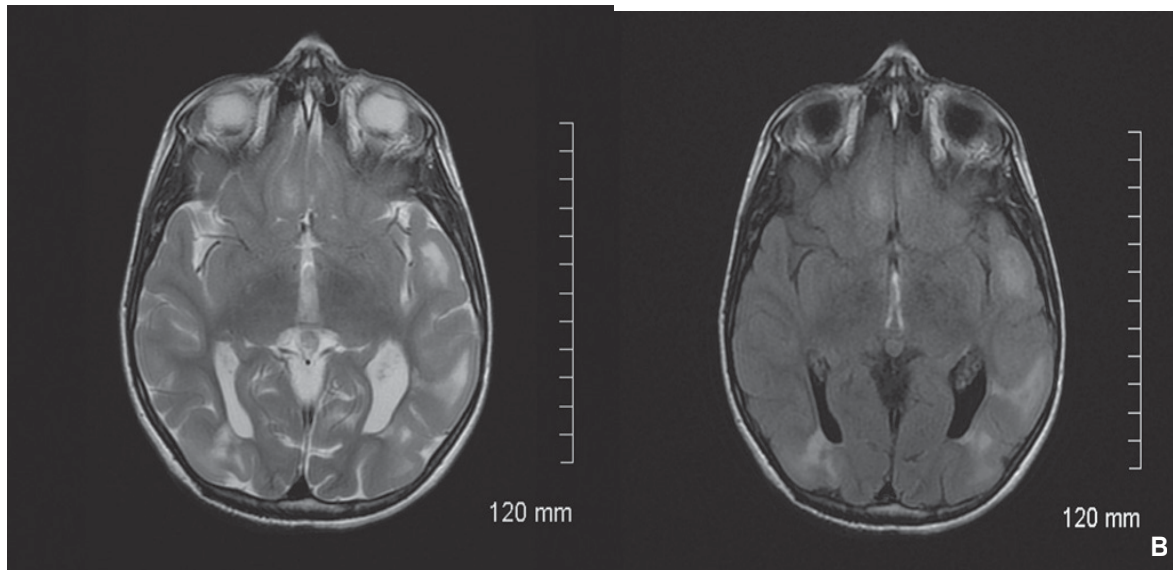


Figure 37 : Tubers corticaux : imagerie par résonance magnétique en coupe axiale, séquence T2 (A), et en coupe axiale, séquence FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) (B).

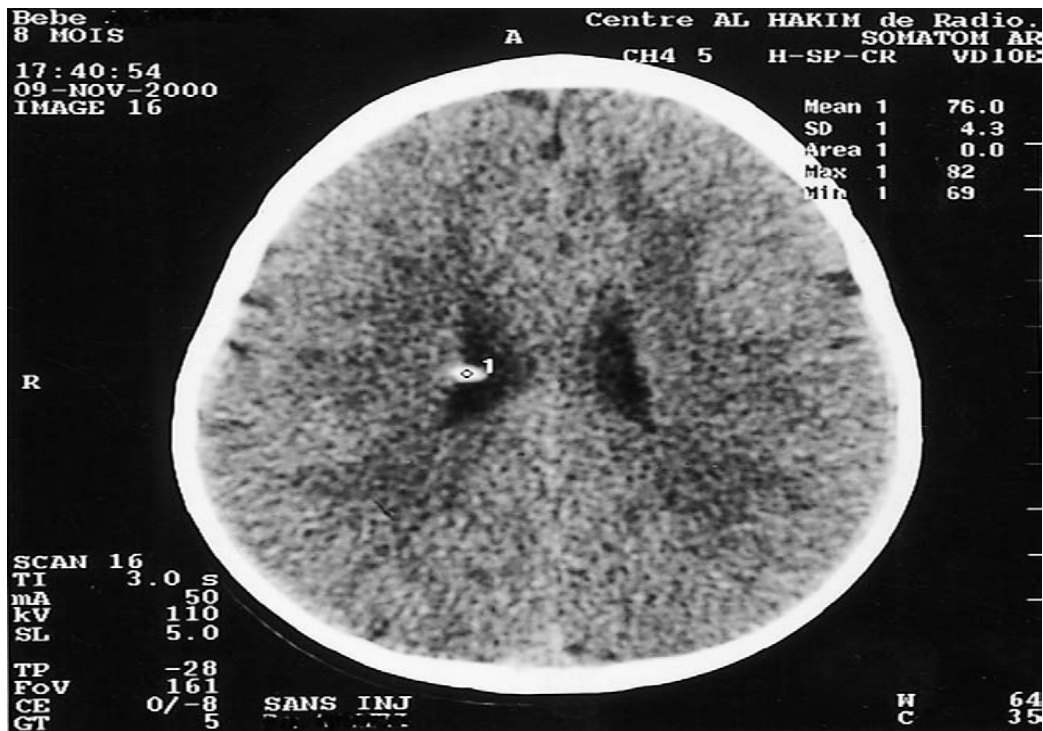


Figure 40 : TDM cérébrale sans injection en coupe axiale montrant une calcification sous-épendymaire (tuber cérébral).

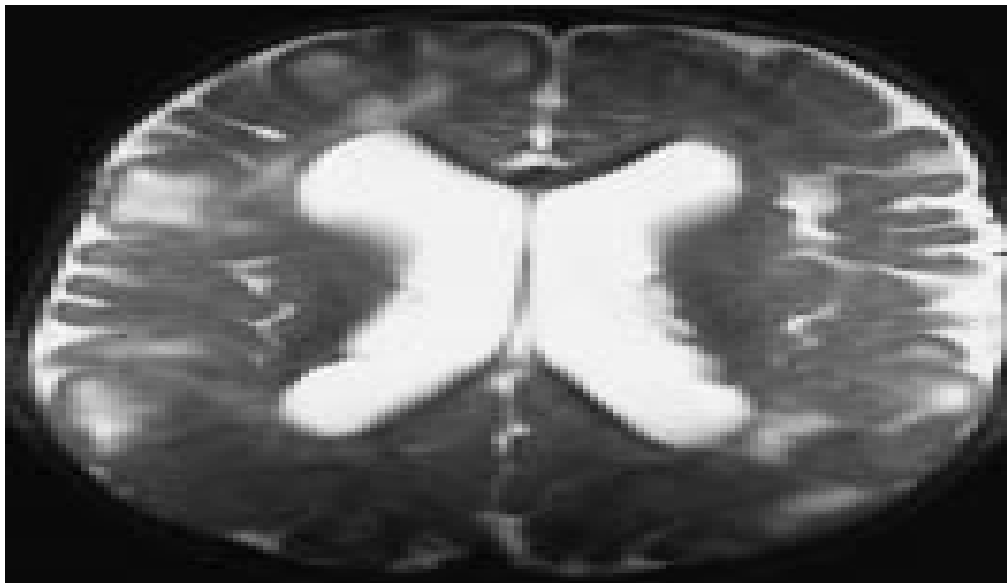


Figure 41 : IRM de l'encéphale, coupe axiale en pondération T2. Nodules sous-épendymaires en hyposignal et tubers corticaux frontopariétaux droits responsables d'une expansion des circonvolutions.

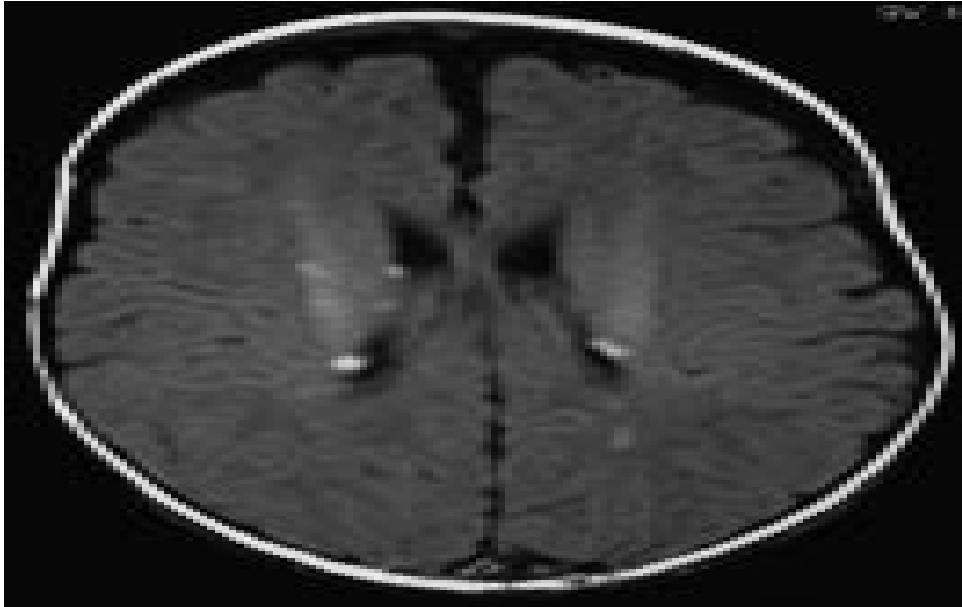


Figure 42 : Imagerie par résonance magnétique, coupe axiale de l'encéphale en pondération T1 sans injection. Nodules sous-épendymaires en hypersignal par rapport à la substance blanche et anomalies de signal de la substance blanche périventriculaire en hypersignal.

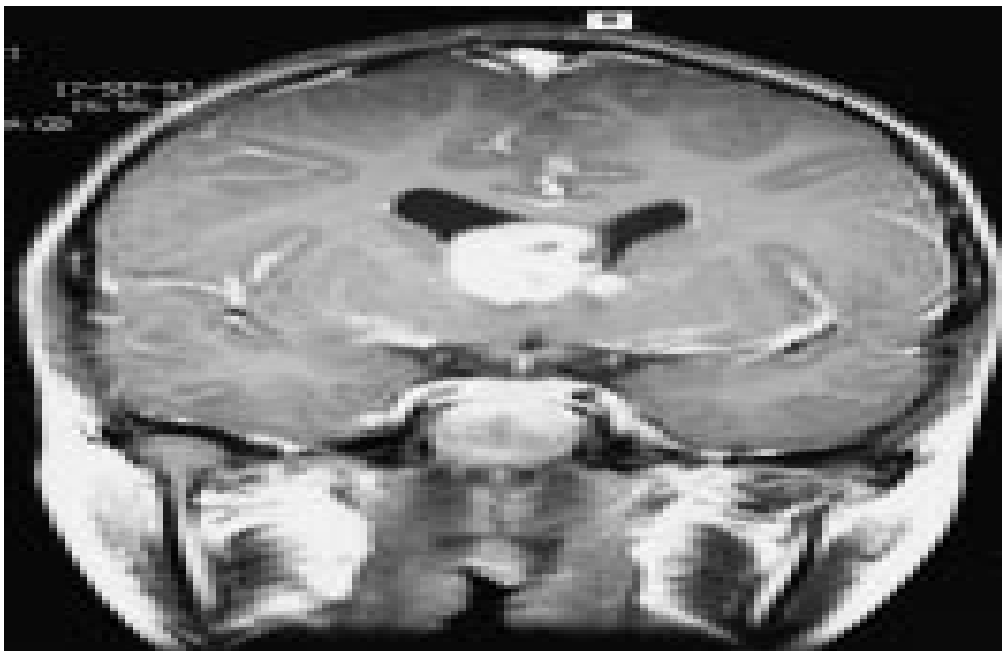


Figure 43 : Imagerie par résonance magnétique de l'encéphale, coupe coronale en pondération T1 après injection de produit de contraste. Formation nodulaire tissulaire au niveau du trou de Monro droit se rehaussant de façon hétérogène et intense, responsable d'une dilatation ventriculaire et correspondant à un astrocytome à cellules géantes.

Tableau 4: Fréquence des lésions cérébrales

Auteurs	Tubers corticaux	Nodules sous épendymaires	Astrocytomes à cellules géantes
D A. Muzykewics	93 %	93 %	27 %
C M. Zaroff	70 %	68 %	-
M B. Pulfifer	100 %	70 %	-

D. Manifestations rénales

L'atteinte rénale est présente chez 48 à 80 % des patients. C'est la première cause de mortalité après 30 ans et la deuxième cause de morbidité après l'atteinte neurologique, tous âges confondus [83–84]. Il y a trois principales manifestations : les AML, les kystes rénaux, le cancer rénal.

1. Angiomyolipomes

Lésions rénales les plus fréquentes, ils sont présents chez 70 à 90 % des patients adultes. Il faut différencier les AML sporadiques de petite taille, touchant surtout la femme de plus de 40 ans, des AML liés à la STB. Dans ce cas, ils apparaissent à l'adolescence (moyenne d'âge 11 ans), sont habituellement bilatéraux, multiples, de grande taille. Leur incidence augmente avec l'âge et leur croissance est parfois rapide (plus de 4 cm par an) [84–85]. Des cas chez le petit enfant ont été décrits, mais sont peu fréquents (8 à 16 % avant l'âge de 2 ans) [60, 83]. L'atteinte est plus fréquente et plus sévère chez la femme que chez l'homme [86]. Histologiquement, il s'agit d'hamartomes composés de cellules musculaires lisses, de tissus adipeux et de vaisseaux

sanguins anormaux. Ils sont souvent asymptomatiques et de découverte fortuite, lors d'une échographie abdominale. Ils se manifestent cliniquement lorsqu'ils sont volumineux (4 cm ou plus) par une hématurie, des douleurs abdominales, des lombalgies, une masse cliniquement palpable [85]. La complication la plus importante est la rupture spontanée à l'origine d'un hématome périrénal ou d'une hémorragie rétro-péritonéale massive, à l'issue parfois fatale. Dans la STB, le risque hémorragique est d'environ 6 % et augmente avec la taille des lésions. Des AML volumineux ou en nombre élevé peuvent être la cause d'une insuffisance rénale par destruction du parenchyme rénal [84, 86].

Le diagnostic se fait à l'échographie abdominale mais l'examen tomodensitométrique (TDM) ou l'IRM sont les examens de choix [84, 87].

2. Kystes rénaux

Ils touchent 14 à 45 % des adultes et 10 à 20 % des enfants avec une STB. Ils sont de petite taille, simples, uniques ou multiples mais peu nombreux (moins de 5) et asymptomatiques [84–86]. Dans une minorité des cas (2 %), la STB s'associe à une polykystose rénale vraie dès l'enfance, responsable d'une insuffisance rénale chronique terminale à l'âge adulte, par délétion conjointe du gène *PKDI* [54, 83, 84].

3. Cancer du rein [83, 84,86, 88, 89]

Le taux de cancer rénal dans la STB est de 0,5 à 4,2 %, mais cette association est discutée. Des cas pédiatriques ont été décrits, ainsi que des tumeurs multiples. Les critères de suspicion d'un cancer sont : une masse rénale à croissance rapide sans contingent graisseux avec des calcifications ou une nécrose centrale. Dans ce cas, une biopsie doit être faite.



Figure 44 : Tomodensitométrie de l'abdomen après injection de produit de contraste. Multiples hypodensités du cortex rénal et du parenchyme hépatique correspondant à des angiomyolipomes.

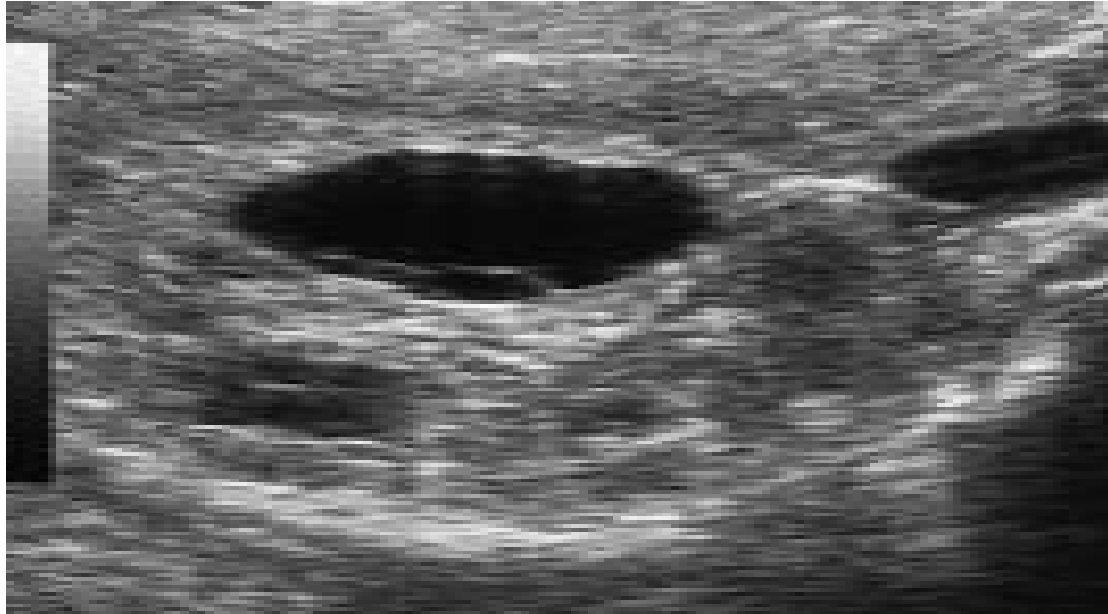


Figure 45 : Examen échographique de l'abdomen, coupe transversale. Multiples kystes du cortex rénal droit dont un plus volumineux situé au niveau de la lèvre antérieure.

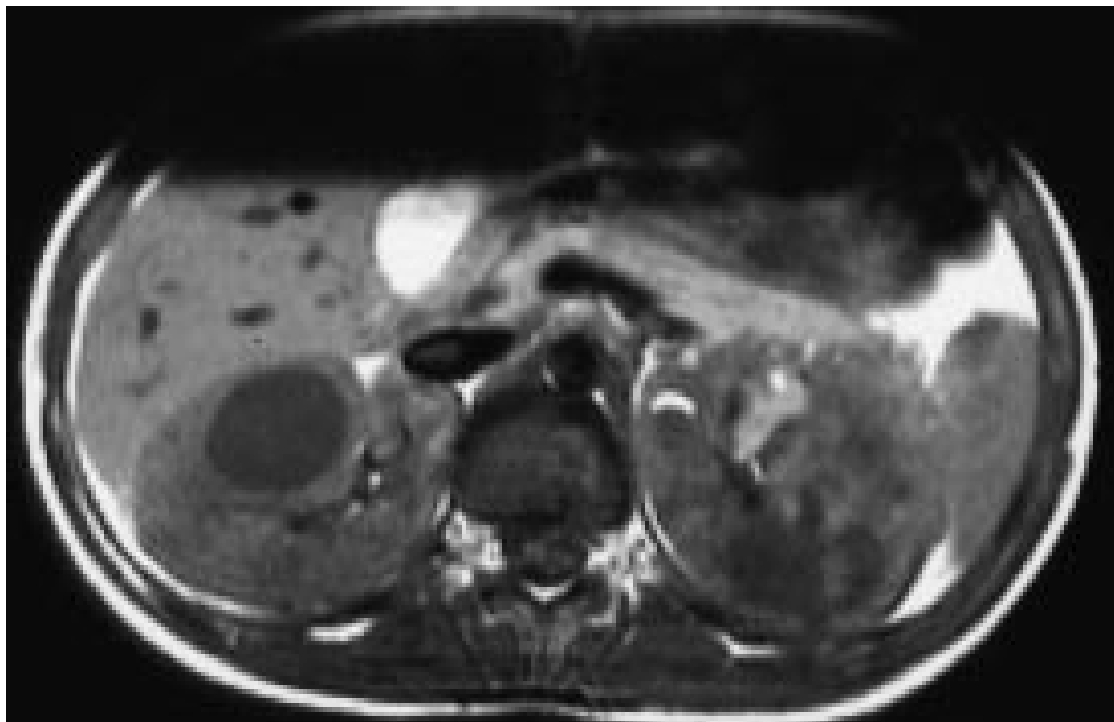


Figure 46 : Imagerie par résonance magnétique de l'abdomen, coupe axiale en pondération T1 sans injection de produit de contraste. Multiples formations corticales hypo-intenses correspondant à des kystes et formation hyperintense du cortex rénal gauche correspondant à un angiomyolipome.

E. Manifestations pulmonaires [36]

Elle ne se révèle en général pas avant 30 ans ; elle touche plus fréquemment la femme (84 %) et correspond à une fibromyomatose interstitielle. Sa fréquence est inférieure à 1 % des patients présentant une sclérose tubéreuse de Bourneville. Du point de vue radiologique, il existe une fibrose avec des images en « rayon de miel ». L'évolution est fatale, dans la grande majorité des cas .

F. Manifestations ophtalmologiques [59, 85, 90]

Les hamartomes rétiniens sont associés à la STB dans 40 à 50 % des cas. Ils sont présents à tous les âges, même chez les nouveau-nés. Il existe plusieurs types :

- *le plus fréquent : discret, plan, lisse, de couleur saumonée, translucide, circulaire ou ovale, situé près du pôle postérieur ;
- *le plus facile à reconnaître : saillant, opaque, blanc, multinodulaire, d'aspect « muriforme », calcifié ;
- *le type intermédiaire, plus rare, avec des caractéristiques des deux précédents.

Ces lésions sont habituellement asymptomatiques, de diagnostic fortuit lors de l'examen ophtalmologique systématique. Elles sont peu évolutives. Des macules achromiques rétiniennes sont présentes dans 39 % des cas, similaires aux taches hypochromiques cutanées.

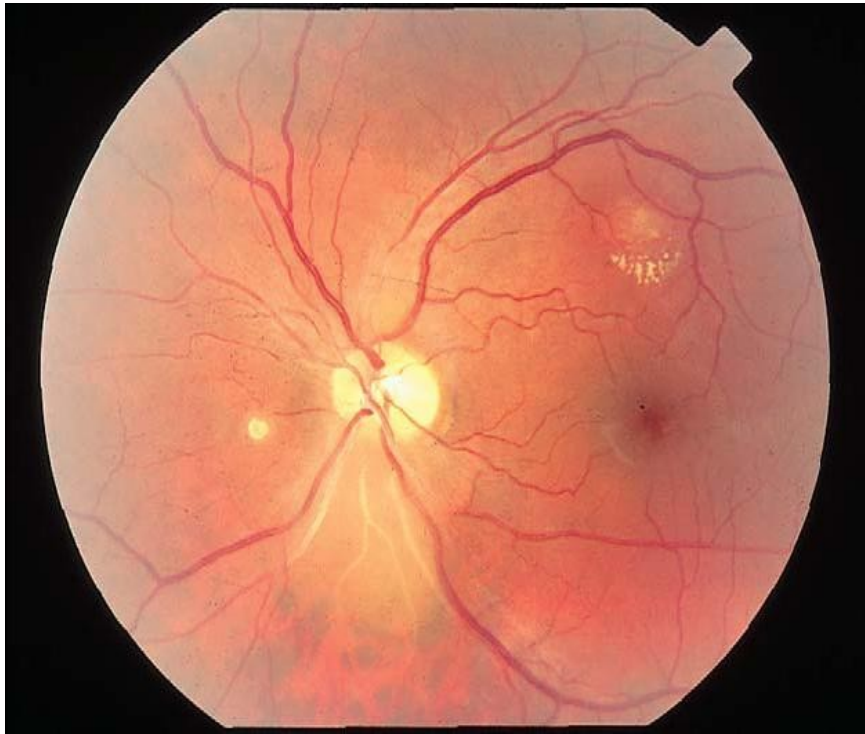


Figure 47: phacomés rétiniens

G. Autres manifestations

1. Digestives [91,92 ,85]

Les atteintes digestives sont rares. Les angiomyolipomes hépatiques sont présents chez 10 à 25 % des patients. Ils sont souvent asymptomatiques, plus fréquents chez l'adulte (23–45 %) et chez la femme. Des hamartomes rectaux surviennent chez deux tiers des porteurs d'une STB. Ils sont en général multiples et asymptomatiques.

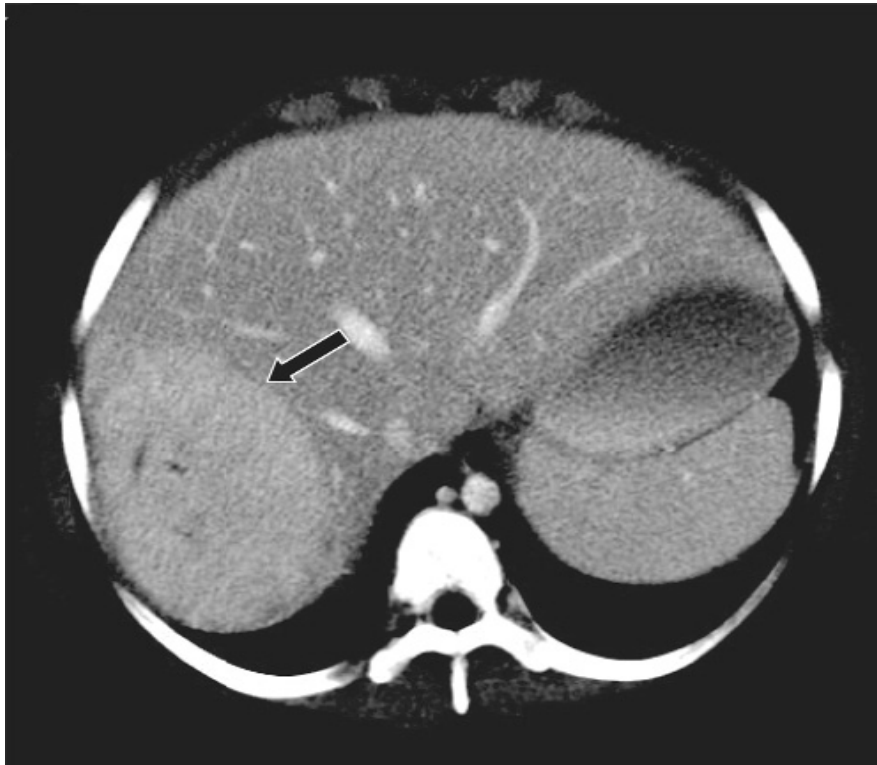


Figure 48: hamartomes hépatiques

2. Endocriniennes [93,94]

Peu de désordres endocriniens ont été rapportés dans la STB. Des angiomyolipomes surrenaliens peuvent être présents chez un quart des patients. D'autres tumeurs neuroendocrines ont été décrites : adénomes pituitaires et parathyroïdiens, tumeurs pancréatiques (insulinome, gastrinome, etc.), tumeurs carcinoïdes .

3.Osseuses [85]

Elles se manifestent par des zones d'ostéocondensation du bassin, de la voûte crânienne, des côtes, du rachis, visibles à l'examen radiologique. Elles sont asymptomatiques .



*IX. CRITERES
DIAGNOSTIQUES*

La conférence de consensus de 1998 [1] a établi des critères de diagnostic majeurs et mineurs révisés en 2012 par Northrup et al. [8]. Ce dernier inclut un test génétique positif et réduit les trois classes de diagnostic (possible, probable, définitif) à deux classes (possible, définitif) (Tableau 6).

Tableau 5. Critères diagnostiques de la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) [8].

Test génétique	Une mutation pathogène d'un des gènes <i>TSC1</i> ou <i>TSC2</i> suffit pour le diagnostic définitif. Un résultat négatif n'exclut pas le diagnostic de STB car 10 à 15 % des patients n'ont pas de mutation identifiée
Critères cliniques majeurs	Macules hypopigmentées (≥ 3 , diamètre > 5 mm) Angiofibromes (≥ 3) ou plaque frontale Fibromes unguéaux (≥ 3) Plaque en «peau de chagrin» Multiples hamartomes rétiniens Dysplasies corticales (tubers et anomalies de la substance blanche cérébrale inclus) Nodules sous-épendymaires Astrocytome à cellules géantes Rhabdomyome cardiaque unique ou multiple Lymphangioliomyomatose a Angiomyolipomes rénaux (≥ 2) a
Critères cliniques mineurs	Pits dentaires (> 3) Lésions cutanées « en confettis » Fibromes intraoraux (≥ 2) Macules rétinienne achromiques Kystes rénaux multiples Hamartomes extrarénaux
Diagnostic définitif	2 critères majeurs ou 1 critère majeur et ≥ 2 critères mineurs
Diagnostic possible	1 critère majeur ou ≥ 2 critères mineurs
Diagnostic probable	1 critère majeur et 1 critère mineur

a L'association lymphangioliomyomatose et angiomyolipomes rénaux sans autre critère ne remplit pas les critères requis pour un diagnostic définitif



*X.LE DIAGNOSTIC
DIFFERENTIEL*

Dans les formes dermatologiques isolées et paucisymptomatiques, le risque est de la confondre avec une dermatose banale. Le problème peut se poser de façon différente selon l'âge du patient :

A la naissance et chez le nourrisson, on peut distinguer deux situations :

Il existe un contexte personnel ou familial faisant craindre une sclérose tubéreuse de Bourneville, l'examen dermatologique doit être minutieux et on insiste sur la valeur à cet âge de l'examen en lumière de Wood. Il faut faire un interrogatoire poussé à la recherche d'éventuels antécédents neurologiques, et examiner les deux parents.

En l'absence de contexte familial, et malgré la fréquence de taches achromiques bénignes, il est impossible d'éliminer formellement le diagnostic de sclérose tubéreuse de Bourneville.

Chez l'adolescent ou l'adulte, le diagnostic différentiel classique est l'acné, le risque est de ne pas penser aux angiofibromes de la sclérose tubéreuse de Bourneville qui peuvent parfois constituer la seule manifestation clinique de la maladie.

Les taches achromiques posent en général peu de problèmes de diagnostic différentiel :

La teinte homogène et moins blanche ainsi que leur disposition topographique les fait distinguer des taches achromiques du vitiligo.

La sudation y est abolie, et elles rougissent au frottement, ce qui les différencie des naevi achromiques.

La lèpre achromique (taches avec anesthésie cutanée) est facilement éliminée. Le problème peut également se poser devant une lésion péri-unguéale unique post-traumatique et rougeâtre qui peut être confondue à un fibrome péri-unguéal. Elles surviennent sans traumatisme.

- le diagnostic différentiel classique est le fibrokératome digital acquis ; habituellement unique, en dôme plutôt qu'en doigt de gant de 3 à 5 mm, qui s'insère le plus souvent à la face profonde des tissus périunguéraux, loin de l'ongle, et dont l'extrémité est parfois kératosique. Il survient chez l'adulte, sans traumatisme et sans maladie associée [61, 57].

Certaines formes de la sclérose tubéreuse de Bourneville se manifestant par une atteinte neurologique isolée, en particulier par un syndrome épileptique peuvent poser des problèmes de diagnostic différentiel. L'erreur serait de ne pas penser à une sclérose tubéreuse de Bourneville chez un enfant présentant des spasmes, et de ne pas pousser les investigations à la recherche de lésions cérébrales et viscérales associées.

Le bilan étiologique cherchera à éliminer les autres causes du syndrome de West symptomatique.

Tableau 6 : Etiologies du syndrome de West

Causes prénatales	<ul style="list-style-type: none"> -foetopathies infectieuses (toxoplasmose, cytomegalovirus, rubéole...) -anoxo-ischémiques -malformations cérébrales -syndrome d'Aicardi (lié à l'x) associant agénésie du corps calleux, lacunes chorio-rétiniennes au fond d'œil -agénésie du corps calleux en dehors du syndrome d'Aicardi -les pachygyries et les lissencéphalies l'hémimégalencéphalie. -les dysgénésies corticales, hétérotopies et microdysplasies -la trisomie 21.
causes périnatales	<ul style="list-style-type: none"> -anoxo-ischémiques -hémorragie intra-ventriculaire -hypoglycémie
causes post-natales	<ul style="list-style-type: none"> -Anoxo-ischémiques -traumatismes crâniens -hématome sous-dural -méningite purulente -encéphalite -lésions focales (angiomes, tumeurs...)

L'anamnèse et le contexte clinique et épidémiologique et surtout l'imagerie cérébrale aident normalement au diagnostic.

En présence des calcifications cérébrales, le diagnostic peut être confondu avec d'autres pathologies infectieuses ou métaboliques. Les embryofœtopathies telles que la toxoplasmose ou l'infection au CMV sont connues pourvoyeuses de calcifications cérébrales plus souvent localisées en périventriculaires et disposées de façon linéaire pouvant témoigner d'une ventriculite fœtale. Certaines maladies métaboliques telles que les cytopathies mitochondriales,

certaines anomalies du métabolisme phospho-calcique par exemple, peuvent donner des calcifications intéressant plus les noyaux gris. Des calcifications à ce niveau peuvent se voir également suite aux souffrances anoxo-ischémiques néonatales.

Les atteintes viscérales isolées sont assez rares. Elles sont dominées par l'atteinte rénale, et en particulier par l'angiomyolipome.

Bien que cette lésion puisse se voir en dehors d'une sclérose tubéreuse de Bourneville, Il n'y a aucun moyen d'éliminer la possibilité d'une maladie de Bourneville en cas d'angiomyolipome isolé.

L'échographie et/ou le scanner rénal permettront d'éliminer une autre tumeur du rein (bénigne ou maligne), grâce à la composante graisseuse de l'angiomyolipome qui est également constitué de tissus vasculaires et de cellules myoïdes. La graisse apparaît hyperéchogène à l'échographie et hypodense au scanner [95,96].



*XI. DIAGNOSTIC
PRENATAL ET CONSEIL
GENETIQUE*

1.Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal (DPN) peut se discuter dans une famille où la maladie est déjà connue. Si la mutation est connue, on peut proposer un diagnostic moléculaire, soit par biopsie de trophoblaste à partir de 11 à 12 SA, soit par amniocentèse à partir de 15 à 16 SA, mais sans pouvoir établir de pronostic. Si la mutation n'est pas connue, on recherche des rhabdomyomes cardiaques qui peuvent se voir à l'échographie dès le deuxième trimestre de la grossesse, puis des localisations cérébrales à l'IRM fœtale à partir de 30 SA. Le diagnostic est alors plus tardif et il ne peut être exclu en l'absence de signes détectables.

La situation la plus fréquente est la découverte échographique de rhabdomyomes intracardiaques qui font évoquer une STB sans antécédent familial connu. La probabilité que le futur enfant soit atteint de STB dans cette situation est de 75 à 80 % et atteint 95 % en cas de lésions multiples [8]. Dans certains cas, une analyse des gènes *TSC1* et *TSC2* après amniocentèse permet de l'affirmer mais l'absence de mutation ne permet pas d'exclure le diagnostic. La mise en évidence de localisations cérébrales par une IRM fœtale permet de confirmer le diagnostic sans établir un pronostic. La possibilité d'une atteinte neurologique avec retard des acquisitions et/ou épilepsie doit être discutée avec les futurs parents.

2.Conseil génétique

Une consultation de conseil génétique doit être proposée aux patients en âge de procréer, aux parents d'un premier enfant atteint, ainsi qu'à tout autre apparenté qui s'interroge sur son propre statut.

Un individu atteint de STB, quel que soit son sexe, a une probabilité de 50% de transmettre la maladie à chacun de ses enfants, fille ou garçon.

Dans deux tiers des cas environ, la maladie chez un enfant survient alors qu'aucun de ses parents n'est atteint, par phénomène de néomutation [5]. Un risque de récurrence très faible ne peut cependant être donné aux parents que s'ils ont fait l'objet d'un bilan complet (dermatologique avec lampe de Wood, fond d'œil, échographie abdominale et IRM cérébrale) et/ou d'une recherche de la mutation si celle-ci est connue. Il existe en effet des formes mineures ou frustes qui peuvent passer inaperçues.

Certaines de ces formes frustes s'expliquent par l'existence de mosaïques somatiques qui concerneraient 1 % des personnes atteintes de STB [98,98]. Ces mosaïques peuvent ne pas être détectées par l'analyse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) extrait du sang selon l'importance et la répartition de la population cellulaire porteuse de la mutation [99]. À l'extrême, il existe des mosaïques confinées aux cellules germinales, non détectables, mais qui exposent à un risque de récurrence de STB dans la descendance de l'individu qui en est porteur [100].



XII. TRAITEMENT

Le traitement de la sclérose tubéreuse de Bourneville doit être symptomatique, spécifique et orienté selon les organes atteints, pour améliorer les résultats et la qualité de la vie du malade. Les patients doivent bénéficier d'une approche multidisciplinaire : dermatologue, neurologue, néphrologue, cardiologue, ophtalmologue. L'intervention précoce est importante afin de démarrer le traitement adéquat le plus tôt possible, d'organiser un suivi et d'éduquer la famille.

1. Traitement des manifestations dermatologiques:

Les angiofibromes constituent souvent la principale gêne chez les patients et peuvent se compliquer de surinfection ou de saignement après traumatisme.

La cryochirurgie et la dermabrasion, l'électrocautérisation et le curetage ont été essayés avec des résultats variables. Plus récemment, les lasers vasculaires (colorant pulsé, argon) se sont révélés plus efficaces. Le laser à l'argon est utilisé pour traiter les petites lésions avec un bon résultat cosmétique et des cicatrices minimales. Le laser CO₂ provoque un phénomène de vaporisation des tissus lié à un effet thermique et permet donc de détruire de façon non spécifique des tumeurs superficielles, mais il peut provoquer des dégâts non négligeables au niveau de la peau péri lésionnelle. La forme «flashscanner » permet de limiter ce phénomène grâce à une meilleure maîtrise du faisceau. Certains conseillent l'association de différents types de lasers. Le traitement précoce des angiofibromes permet de limiter les risques de complications [61, 57,101].

Récemment, une amélioration des angiofibromes faciaux a été notée chez les patients traités par des inhibiteurs de la voie mTOR (siro- limus, évérolimus) pour des astrocytomes à cellules géantes (SEGA) et des angiomyolipomes

(AML) rénaux [102, 103]. Des études ont montré l'efficacité de ces molécules en traitement topique, avec une amélioration après trois à six mois de traitement et une bonne tolérance [104, 105]. La concentration optimale, la fréquence d'administration et les effets à long terme ne sont pas bien déterminés. Les fibromes unguéaux ou gingivaux gênants peuvent bénéficier d'une exérèse chirurgicale ou par laser CO2 [9, 106].

2. Traitement des manifestations cardiaques:

Les rhabdomyomes sont souvent asymptomatiques et leur capacité de régression spontanée, voire d'involution totale, s'observe dans la majorité des cas. Une simple surveillance échocardiographique transthoracique régulière se justifie.

Un traitement anti-arythmique seul peut être bénéfique en cas d'arythmies symptomatiques.

En cas de syndrome obstructif ou de troubles du rythme rebelles, l'exérèse partielle de la tumeur, limitée à l'obstruction peut se discuter. [107,55]

3. Traitement des manifestations neurologiques:

Le choix des médicaments pour le traitement des crises chez les patients ayant une maladie de Bourneville est fondé sur le type des crises et le syndrome épileptique, les autres organes concernés, l'âge du patient, et des effets secondaires des antiépileptiques

Le traitement fait appel aux antiépileptiques. Le valproate de sodium reste l'antiépileptique de première intention préconisé aussi bien dans le traitement des crises focales que des crises généralisées. Dans les crises focales, la carbamazépine peut être essayée en monothérapie ou bithérapie.

La phénytoïne et les benzodiazépines peuvent être utilisés en cas de crises toniques notamment dans le syndrome de Lennox-Gastaut.

Les crises atoniques du syndrome de Lennox-Gastaut semblent être bien contrôlées par le felbamate.

Les spasmes infantiles sont souvent résistants aux antiépileptiques classiques et répondent à la corticothérapie ou encore au vigabatrin. Cet antiépileptique trouve en effet sa meilleure indication dans le syndrome de West secondaire à la STB avec plus de 90% de bons résultats [78]. Il est préconisé à des posologies quotidiennes allant de 100 à 150 mg/kg réparties en deux à trois prises et pour des durées allant de 6 mois à 2 ans. Les principaux effets indésirables rencontrés avec le vigabatrin, sont les tableaux de somnolence rencontrés à l'instauration du traitement pouvant dans certains cas réaliser des tableaux d'encéphalopathie aigüe réversible à l'arrêt du traitement et donc évitable par des posologies lentement progressives et les anomalies du champ visuel survenant avec un certain délai et imposant une surveillance ophtalmologique et neurophysiologique étroite (élétrorétinogramme).

Il est important de noter que certains antiépileptiques sont susceptibles d'aggraver les manifestations épileptiques dans le syndrome de West. C'est le cas du phénobarbital, de la carbamazépine par exemple.

Le syndrome de Lennox-Gastaut est souvent difficile à traiter et implique une bi ou polythérapie. Les antiépileptiques classiques s'avèrent parfois inefficaces et la corticothérapie peut avoir de bons résultats. Certains antiépileptiques sont susceptibles d'aggraver le tableau et doivent donc être évités. C'est le cas également du phénobarbital, de la carbamazépine et du vigabatrin [39,108,101,109].

Pour les enfants qui présentent des formes graves de crises épileptiques avec une pharmaco-résistante, la chirurgie paraît être un traitement palliatif, son principe consiste en la résection chirurgicale des tubers corticaux agissant comme foyer épiléptogène. Cette technique semble avoir un bon pronostic avec un faible risque de récurrence, en sachant que ces tumeurs sont rarement sensibles à la radiothérapie et il y a des rapports suggérant que l'irradiation peut induire des glioblastomes, donc la radiothérapie est contre-indiquée si la lésion a été complètement enlevée et son utilisation dans d'autres situations doit être soigneusement étudiée [108,110].

Autre option du traitement est la stimulation du nerf vague. Les études ont montré que la stimulation du nerf vague entraîne une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises, et il s'est avéré que les personnes avec des crises (focales) partielles simples ou complexes semblent répondre mieux que ceux avec des crises généralisées [39,108,111].

Les troubles de comportement sont généralement masqués au cours de la première année de vie par la présence d'un retard du développement, des difficultés d'apprentissage et les troubles de communication.

La thérapie comportementale est la composante la plus importante dans la prise en charge de la personne autistique. Diverses thérapies peuvent apporter une amélioration. C'est particulièrement le cas lorsque l'enfant n'est que légèrement atteint. Plus la thérapie est entreprise rapidement, dès l'âge de deux ans si possible, meilleurs sont les résultats.

Plusieurs modes d'intervention sont recommandés : la psychiatrie, la psychologie, la thérapie occupationnelle, le behaviorisme.

Aucun traitement curatif de l'autisme n'existe. Le recours aux médicaments psychotropes n'est indiqué que lorsque les autres stratégies appropriées au niveau du comportement ont été essayées sans succès. Il vise alors la recherche d'un contrôle des troubles du comportement qui contrecarrent l'adaptation. L'usage des traitements médicamenteux avant 5 ans devrait cependant rester très rare [112, 113,114].

Des aspects spécifiques du comportement peuvent être améliorés par certaines substances: tels les neuroleptiques et les antidépresseurs.

4. Traitement des manifestations rénales:

Il n'existe pas de codification thérapeutique pour les lésions rénales de la STB.

Du fait du risque d'hémorragie brutale, les angiomyolipomes nécessitent une attitude thérapeutique préventive. Généralement, il faut privilégier l'embolisation sélective de l'artère nourricière, la tumorectomie est à discuter en fonction des rapports de l'angiomyolipome avec la région hilare et de la multiplicité des lésions. Une néphrectomie partielle ou totale doit être réservée aux formes compliquées de syndrome tumoral ou hémorragique. La néphrectomie totale est aussi réalisée en cas de doute diagnostique avec un cancer du rein, d'impossibilité technique de réaliser une chirurgie conservatrice ou la survenue de complications peropératoires de cette chirurgie. De même, le risque de transformation maligne des angiomyolipomes nécessite une surveillance régulière et, en cas de doute, une exploration chirurgicale.

Les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal doivent bénéficier d'une hémodialyse ou d'une transplantation rénale.

Des études ont montré que la dialyse augmente le risque de saignement des angiomyolipomes [95,115,108].

Le traitement de l'hypertension artérielle et des troubles électrolytiques est nécessaire. Lors des études cliniques, les inhibiteurs de la voie mTOR ont montré leur efficacité dans la réduction d'environ 50 % du volume des AML. Toutefois, leur effet est suspensif (sirolimus) et il n'a pas encore été prouvé que la diminution de taille réduise le risque hémorragique [10, 11, 103, 84]. Les complications les plus fréquentes des inhibiteurs de la voie mTOR sont : stomatite, acné, diarrhée, pneumopathies, dyslipidémies, aménorrhée. Certains les recommandent en première ligne de traitement pour les AML asymptomatiques supérieurs à 3 cm [87] mais d'autres ne les conseillent qu'en deuxième intention [84].

5. Traitement des manifestations pulmonaires:

Le traitement de la LAM repose, actuellement, sur les anti-estrogènes, dont l'effet est très incertain [2, 116]. L'évolution de l'atteinte pulmonaire est de pronostic sévère, avec une installation progressive d'une insuffisance respiratoire terminale nécessitant une transplantation. Des résultats prometteurs avec ralentissement ou amélioration des signes cliniques ont été notés lors des essais cliniques avec les inhibiteurs de la voie mTOR [10, 103, 117].

6. Inhibiteurs de la voie mTOR

Les progrès en matière de génétique moléculaire et de pathogénie ont permis de mettre en évidence le rôle majeur que joue la kinase mTOR (mammalian target of rapamycin) dans la formation et le développement des

lésions hamartomateuses responsables des différentes manifestations cliniques de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

La rapamycine est un immunosuppresseur qui peut être utilisé grâce à ses propriétés pharmacologiques.

En effet la rapamycine forme un complexe avec un médiateur le FKBP, qui se lie à et inhibe la capacité de mTOR à phosphoryler des substrats en aval, tels que la S6Ks et le 4EBPs. Elle est donc capable d'entraîner une diminution ou un arrêt de la croissance et la prolifération cellulaire anormale et anarchique.

Donc la rapamycine et ses analogues, peuvent être utilisés au cours de la STB pour diminuer la taille des angiomyolipomes et de la lymphangiomyomatose et des autres lésions [39,118,119].



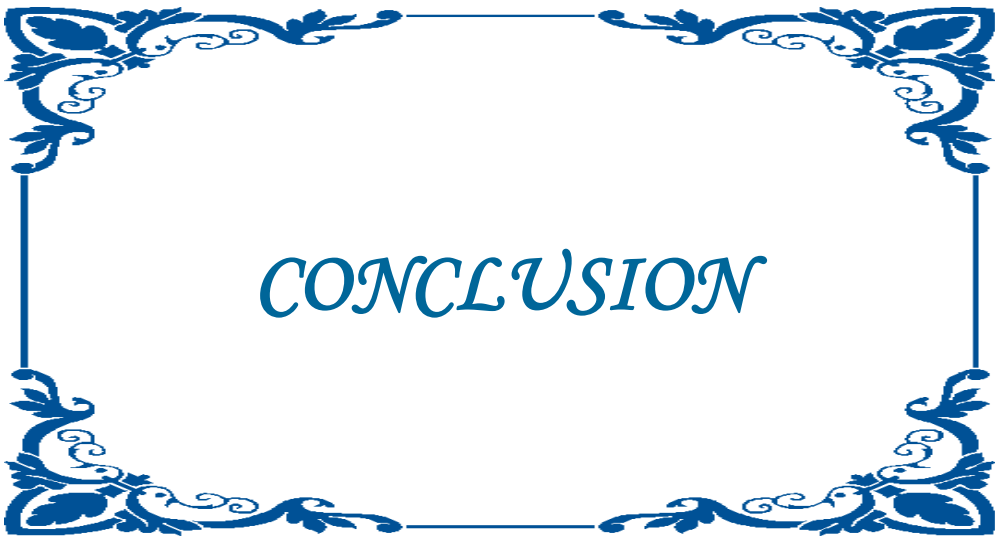
*XIII. MODALITÉS
DE SUIVI
ET SURVEILLANCE*

Le suivi des patients porteurs d'une STB doit être régulier et coordonné entre plusieurs spécialités : pédiatres, neurologues, dermatologues, cardiologues, néphrologues, pneumologues, ophtalmologistes, généticiens. Il consiste en un bilan initial pour confirmer le diagnostic définitif et déterminer l'atteinte de différents organes et un bilan de suivi pour dépister les manifestations cliniques qui peuvent bénéficier d'un traitement et améliorer ainsi le pronostic des patients [84, 87]. Les recommandations de la conférence internationale de consensus de 2012 sont résumées dans le Tableau 8 [87].

Au suivi médical doivent s'ajouter une prise en charge psychologique et un accompagnement social des patients et de leur famille.

Tableau 7 : Bilan et suivi de la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) [87].

Spécialité/atteinte	Bilan initial	Bilan de suivi
Génétique	Histoire familiale sur 3 générations pour dépister d'autres membres avec une STB Test génétique si le diagnostic clinique est incertain	Conseil génétique pour les patients en âge de procréer
Neurologique	IRM cérébrale (recherche SEGA, NSE, tubers corticaux) EEG de référence. EEG vidéo/24 h en cas d'anomalies Évaluation neurocognitive Apprendre aux parents à reconnaître les spasmes infantiles	IRM cérébrale tous les 1 à 3 ans pour tous les patients < 25 ans. La présence de SEGA chez l'enfant impose une surveillance à vie, selon l'évolution EEG en cas d'épilepsie et en fonction de l'évolution Évaluation neurocognitive 1 fois/an aux âges « clé » : 0-3, 3-6, 6-9, 12-16, 18-25 ans et selon l'évolution à l'âge adulte
Rénale	IRM/TDM abdominale (rénale) Évaluation de la fonction rénale : créatinine, débit de filtration glomérulaire Mesure de la PA	TDM ou IRM abdominale tous les 1 à 3 ans Évaluation de la fonction rénale 1 fois/an Mesure de la PA au moins 1 fois/an
Cardiaque	Échographie cardiaque : recherche de rhabdomyomes chez les enfants de moins de 3 ans ECG : recherche de troubles de la conduction	Échographie cardiaque tous les 1 à 3 ans chez l'enfant jusqu'à la régression des rhabdomyomes. La fréquence est adaptée chez les enfants symptomatiques ECG tous les 3 à 5 ans chez les patients asymptomatiques, plus fréquemment en cas de symptômes
Pulmonaire	TDM thoracique chez les patients avec risque de LAM : femmes après 18 ans et hommes avec des manifestations cliniques	TDM thoracique tous les 5 à 10 ans en l'absence de LAM chez les patients à risque ou tous les 2 à 3 ans, en présence de LAM Évaluation de la fonction pulmonaire 1 fois/an en cas de LAM
Cutanéomuqueuse	Examen cutané détaillé (lampe de Wood) Examen dentaire	Examen clinique dermatologique 1 fois/an Examen buccodentaire tous les 6 mois Un panoramique dentaire à l'âge de 7 ans
Ophtalmologique	Examen initial détaillé	Un examen clinique annuel en cas de lésions détectées à l'examen initial ou des troubles de la vision. Il n'est pas nécessaire de répéter les examens chez les patients sans lésions



La sclérose tubéreuse de Bourneville est une affection génétique multisystémique avec un spectre très large de manifestations cliniques, des plus légères aux plus sévères.

Une approche multidisciplinaire est essentielle pour un diagnostic précoce et une prise en charge rapide et adaptée.

Un examen clinique détaillé prenant en compte les critères majeurs et mineurs est souvent suffisant pour un diagnostic définitif, mais la mise en évidence d'une mutation d'un des gènes *TSC1* ou *TSC2* facilite ce diagnostic lorsque les signes cliniques sont discrets.

Il est important de rappeler, au terme de ce travail, l'importance de demander un bilan d'imagerie complet, y compris cérébrale, cardiaque, rénale et ophtalmologique chez tout enfant atteint de STB.

la compréhension du rôle de la voie mTOR dans la physiopathologie de la STB a conduit à l'utilisation d'une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs de la voie mTOR, dans le traitement de certaines manifestations cliniques comme les astrocytomes à cellules géantes, les angiomyolipomes ou les lésions pulmonaires. D'autres développements sont en cours dans les lésions cutanées, l'épilepsie ou les troubles neurocognitifs.

Les avancées dans le domaine de la génétique donnent la possibilité d'un diagnostic prénatal et du conseil génétique malgré la diversité des mutations.



RESUME

Titre : La sclérose tubéreuse de Bourneville chez l'enfant.

Auteur : EL faridi soumia

Rapporteur : Pr. FATIMA JABOUIRIK.

**Mots clés : Sclérose tubéreuse de Bourneville, Enfant ,*Tache achromique*, *Angiofibrome* ,
Conduite thérapeutique .**

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie génétique qui donne lieu à des manifestations cutanées, cardiaques, et neurologiques en rapport avec une localisation multiple d'hamartomes.

L'atteinte cutanée fréquente est à type de macules hypopigmentées, d'angiofibromes, de plaques fibreuses de fibromes iungueaux ou de plaque en peau de chagrin. Ces lésions peuvent représenter un préjudice esthétique et psychologique pour le patient et son entourage.

Nous rapportons 3 observations de malades atteints du STB, colligés au service de pédiatrie IV à l'Hôpital d'Enfants de Rabat. Le but de notre travail est de revoir cette pathologie relativement rare chez l'enfant, et de préciser la démarche diagnostique et thérapeutique.

Le diagnostic du STB est basé sur des critères cliniques, radiologiques, histologiques et génétiques.

L'évolution clinique de cette maladie est variable : certains patients sont peu symptomatiques, alors que d'autres souffrent d'un polyhandicap.

Sur le plan thérapeutique aucun traitement curatif n'existe pour cette pathologie. La prise en charge de ces patients est essentiellement préventive et symptomatique.

Enfin, il faut rappeler l'intérêt d'un dépistage précoce par des moyens actuellement disponibles, et du conseil génétique.

SUMMARY

Title: Tuberous sclerosis of Bourneville in children.

Author: EL faridi soumia

Reporter: Pr. FATIMA JABOURIK.

Keywords : Tuberous sclerosis of Bourneville, Child, Achromic spot, Angiofibroma, Therapeutic management .

Tuberous sclerosis of Bourneville (TSB) is a genetic disease that causes cutaneous cardiac and neurological manifestations related to the multiple localization of the hamartomas.

Frequent dermal involvement is in the form of hypopigmented macules, angiofibromas, fibrous plaques of tongue fibroids or plaque of grief. These lesions can represent an aesthetic and psychological damage for the patient and his entourage.

We report three observations of patients with TSB, collected at the pediatric IV department at the Rabat Children's Hospital. The aim of our work is to review this relatively rare pathology in children and to specify the diagnostic and therapeutic approach.

The diagnosis of TSB is based on clinical, radiological, histological and genetic criteria.

The clinical evolution is variable: some patients are not very symptomatic, whereas others suffer from a polyhandicap.

No therapeutic treatment exists for this pathology. The management of these patients is essentially preventive and symptomatic.

Finally, it is worth recalling the value of early detection by currently available means and the resulting genetic counseling.

ملخص

العنوان: التصلب الدرني لبورنفيل عند الأطفال

من طرف: الفريدي سمية

المشرف: الأستاذة فاطمة جابوريك

الكلمات الأساسية: التصلب الدرني لبورنفيل , الطفل , بقعة جلدية ناقصة الميلانين , الوحمات الحمراء ،

العلاج

التصلب الدرني لبورنفيل هو مرض وراثي يسبب الانتهاكات الجلدية وقلبية واضطرابات عصبية نتيجة وجود أورام متعددة.

الاعراض الجلدية المميزة لهذا المرض هي البقع الجلدية ناقصة الميلانين ،الوحمات الحمراء على الوجه ،أورام ليفية ، عقد جلدية حول الاظافر و جلد المحبب. قد تسبب هذه الآفات الضرر بالجانب الجمالي والنفسي للمريض ومرافقيه.

نقص 3 حالات من المرضى الذين يعانون من التصلب الدرني لبورنفيل، التي تم جمعها في جناح IV للأطفال في مستشفى الأطفال بالرباط. والهدف من عملنا هو مراجعة هذا المرض نادر نسبيا عند الأطفال، وتوضيح النهج في التشخيص والعلاج.

يستند التشخيص هذا المرض على السريرية والإشعاعية، والنسجية والوراثية.

التطور السريري لهذا المرض مختلف من شخص لأخر فبعض المرضى لديهم

أعراض

خفيفة، في حين أن آخرين يعانون من إعاقات متعددة.

على مستوى العلاج لا يوجد علاج يمكن من شفاء هذا المرض بصفة نهائية، فهو

يعتمد في الأساس على الوقاية و علاج الأعراض.

وأخيرا، تجدر الإشارة إلى قيمة الكشف المبكر عن طريق الوسائل المتاحة حاليا والاستشارات

الوراثية.



BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Roach ES, Gomez MR, Northrup H.** Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998;13:624–8.
- [2] **Northrup H, Koenig MK, Au KS.** Tuberous sclerosis complex. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, et al., editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014, 13 juillet 1999 [mise à jour 23 novembre 2011].
- [3] **European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium.** Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993;75:1305–15.
- [4] **van Sleightenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, et al.** Identification of the tuberous sclerosis gene *TSC1* on chromosome 9q34. *Science* 1997;277:805–8.
- [5] **Yates JR.** Tuberous sclerosis. *Eur J Hum Genet* 2006;14:1065–73.
- [6] **Dabora SL, Roberts P, Nieto A, Perez R, Jozwiak S, Franz D, et al.** Association between a high-expressing interferon-gamma allele and a lower frequency of kidney angiomyolipomas in TSC2 patients. *Am J Hum Genet* 2002;71:750–8.
- [7] **Serra A, Bonny O, Bürki S, Dorn T, Fuster D, Guzman R, et al.** La sclérose tubéreuse de Bourneville : pathogenèse, clinique et nouvelles options thérapeutiques. *Forum Med Suisse* 2013;13:696–702.

- [8] **Northrup H, Krueger DA**, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol* 2013;49:243–54.
- [9] **Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Józ'wiak S**. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:189–202.
- [10] **Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM**, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358:140–51.
- [11] **Franz DN**. Everolimus in the treatment of subependymal giant cell astrocytomas, angiomyolipomas, and pulmonary and skin lesions associated with tuberous sclerosis complex. *Biologics* 2013;7:211–21.
- [12] **Gomez MR**. History of tuberous sclerosis complex. *Brain and Dev* 1995;17:55–57.
- [13] **Jansen FE, van Nieuwenhuizen O, van Huffelen AC**. Tuberous sclerosis complex and its founders. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:770.
- [14] **Moumaris M** La sclérose tubéreuse de Bourneville à localisation cérébrale *These Med Casa* 1995, n°156

- [15] **Julien A, Bouley JC** Maladie de Bourneville, épilepsie et troubles envahissants du développement *Neuropsychiatr. Enfance. Adolesc* 2001, 49: 124-130
- [16] **Houari A** L'atteinte rénale au cours de la sclérose tubéreuse de Bourneville *Thèse Med Casa* 2001, n°56
- [17] **Edourd Ghanassia** et Virginie Procureur, Embryologie: biologie du développement et de la reproduction, pp 398-399 Publié par De Boeck Secundair, 1999.
- [18] **William Larsen,** Antonie Dhem Embryologie Humaine, pp467 -476 Publié par De Boeck Université, 2007.
- [19] **Marieb Elaine N.-** Anatomie et physiologie humaines.- Ch 5 Le système tégumentaire figure 5.1; 8ème édition © Editions du Renouveau pédagogique inc., 2010.-p 172
- [20] **Ann Dermatol Venereol** : Comprendre la peau ; histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. 2005 ; 132 :8S5-48
- [21] **Dadoune JP.** Histologie. Paris : Flammarion, 1990 : 385-402
- [22] **Hernandez M, Mercier-Fresnel MM.** Précis d'esthétique cosmétologique. Paris : Maloine,1992 : 78-136
- [23] **Junqueira LC, Carniro J, OKelley R.** Basic histology. East Norwalk : Appleton and Lange, 1995 : 346-358

- [24] **McKee PH. Pathology of the skin. London :** Gower MedicalPublishing, 1991 : 2-18
- [25] **Mélistopoulos A, Levacher C.** La peau : structure et physiologie. Paris : Tec et Doc Lavoisier, 1998 : 1-100
- [26] **Peyrefitte G.** Biologie de la peau. Paris : Masson, 1997 : 1-78
- [27] **Urmacher CD. Normal skin.**In : Sternberg SS ed. Histology for pathologists. Philadelphia :Lippincott-Raven, 1997 : 25-46
- [28] **Milane Hadi** THESE Présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences de l'Université Louis Pasteur : La quercétine et ses dérivés: molécules à caractère prooxydant ou capteurs de radicaux libres; études et applications thérapeutiques. Histologie de la peau pp 98-101
- [29] **Dainichi T, Ueda S, Furue M, Hashimoto T.** By the grace of peeling: the brace function of the stratum corneum in the protection from photo-induced keratinocyte carcinogenesis. Arch Dermatol Res 2008;300(Suppl 1):S31-8.
- [30] **Abbas O, Mahalingam M.** Epidermal stem cells: practical perspectives and potential uses. Br J Dermatol 2009: on line
- [31] **Inoue K, Aoi N, Sato T, Yamauchi Y, Suga H, Eto H,** et al. Differential expression of stem-cell-associated markers in human hair follicle epithelial cells. Lab Invest 2009: on line.

- [32] **Won-Serk K, Byung-Soon P, Jong-Hyuk S.** Protective role of adipose-derived stem cells and their soluble factors in photoaging. *Arch Dermatol* 2009;301(5):329-36.
- [33] **Timotin L, Sarrot-Reynauld F** Sclérose tubéreuse de Bourneville sans altération intellectuelle, diagnostiquée à l'âge adulte
Rev. Med. Interne 2005, 26:511-513
- [34] **Caron S, Soto-Ares G, Vinchon M** Neuro-imagerie des phacomatoses
Feuillets de Radiologie 2004, 44 (4): 241-263
- [35] **Jullien A** Autisme, crises convulsives, sclérose tubéreuse de Bourneville. Démarche diagnostique chez le jeune enfant et sa famille
Médecine et Hygiène/ Devenir 2002, 22: 121-143
- [36] **Chateil JF, Brun M, Le Manh C** Phacomatoses chez l'enfant
EMC Pédiatrie, 4-092-B-10, 2000, 22 p
- [37] **Fryer AE, Chalmers AH, Connor JM, et al.** Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9. *Lancet* 1987; i: 659-61.
- [38] **Narayanan, V. (2003).** Tuberous sclerosis complex: Genetics to pathogenesis. *Pediatric Neurology*, 29, 404-409.
- [39] **Rosser T, Panigrahy A, McClintock W.** The diverse clinical manifestations of tuberous sclerosis complex: a review. *Semin Pediatr Neurol.* 2006 Mar;13(1):27- 36.
- [40] **Cheadle JP, Reeve MP, Sampson JR, et al:** Molecular genetic advances in tuberous sclerosis. *Hum Genet* 107:97-114, 2000

- [41] **Peter B. Crino, M.D., Ph.D.,** Katherine L. Nathanson, M.D., and ElizabethPetri Henske, M.D. The Tuberous Sclerosis Complex , the new england journal of medecine, 2006
- [42] **Kwiatkowski DJ, Manning BD.** Tuberous sclerosis: a GAP at the cross- roads of multiple signaling pathways. *Hum Mol Genet* 2005;14(Suppl. 2):R251–8.
- [43] **Tee AR, Manning BD, Roux PP, Cantley LC, and Blenis J (2003).** Tuberous sclerosis complex gene products, Tuberin and Hamartin, control mTOR signaling by acting as a GTPase-activating protein complex toward Rheb. *Curr Biol* ,13, 1259–1268.
- [44] **Kwiatkowski DJ.** Tuberous sclerosis: From tubers to mTOR. *Ann Hum Genet* 2003;67:87-96.
- [45] **Birchenall-Roberts MC, Fu T, Bang OS,** et al. Tuberous sclerosis complex 2 gene product interacts with human SMAD proteins: a molecular link of two tumor suppressor pathways. *J Biol Chem* 2004;279:25605-25613
- [46] **Fingar DC, Blenis J.** Target of rapamycin (TOR): an integrator of nutrient and growth factor signals and coordinator of cell growth and cell cycle progression. *Oncogene* 2004;23:3151-3171
- [47] **Tapon N, Ito N, Dickson BJ, Treisman JE, Hariharan IK.** The Drosophila tuberous sclerosis complex gene homologs restrict cell growth and cell proliferation. *Cell* 2001;105:345-355

- [48] **El-Hashemite N, Zhang H, Henske EP, Kwiatkowski DJ.** Mutation in TSC2 and activation of mammalian target of rapamycin signalling pathway in renal angiomyolipoma. *Lancet* 2003;361:1348-1349
- [49] **Goncharova EA, Goncharov DA, Eszterhas A,** et al. Tuberin regulates p70 S6 kinase activation and ribosomal protein S6 phosphorylation: a role for the TSC2 tumor suppressor gene in pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM). *J Biol Chem* 2002;277:30958-30967
- [50] **Inoki K, Li Y, Xu T, Guan KL.** Rheb GTPase is a direct target of TSC2 GAP activity and regulates mTOR signaling. *Genes Dev* 2003;17:1829-1834
- [51] **Franz DN, Glauser TA:** Tuberous Sclerosis, *eMedicine Journal*, July 16, 2002 volume 3, number 7
- [52] **Lee L, Sudentas P, Donohue B,** et al. Efficacy of a rapamycin analog (CCI-779) and IFN-gamma in tuberous sclerosis mouse models. *Genes Chromosomes Cancer* 2005;42:213-227
- [53] **Osborne JP, Fryer AE, Webb D .** Epidemiology of tuberous sclerosis. *AnnNYAcadSci* 1991;615:125–7.
- [54] **Kandt, R. S. (2003).** Tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis , The two most common neurocutaneous diseases. *Neurologic Clinics of North America*, 20, 983-1004.

- [55] **Nir A, Tajik AJ, Freeman WK** Tuberos sclerosis and cardiac rhabdomyoma *Am. J. Card* 1995, 76: 419-421
- [56] **Choi JE, Chae JH, Hwang YS** Mutational analysis of TSC1 and TSC2 in Korean patients with tuberous sclerosis *Brain and Dev* 2006, 28: 440-446
- [57] **Webb DW, Clark A, Fryer A, Osborne JP.** The cutaneous features of tuberous sclerosis : a population study .*Br J Dermatol* 1996 ;135 :1-5.
- [58] **O’Callaghan F.** Tuberous sclerosis complex. *Paediatr Child Health* 2007;18:30–6.
- [59] **Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S.** Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008;372:657–68.
- [60] **Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Bielicka-Cymerman J.** Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *J Child Neurol* 2000;15:652–9.
- [61] **Józ’wiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Michałowicz R, Chmielik J.** Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int J Dermatol* 1998;37:911–7.
- [62] **Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, Katayama I.** Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients. *PLoS ONE* 2013;8:e63910.

- [63] **Hake S.** Cutaneous manifestations of tuberous sclerosis. *Ochsner J* 2011;10:200–4.
- [64] **Trauner MA, Ruben BS, Lynch PJ.** Segmental tuberous sclerosis presenting as unilateral angiofibromas. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S164–6.
- [65] **Lygidakis NA, Lindenbaum RH.** Oral fibromatosis in tuberous sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;68:725–8.
- [66] **Sparling J, Hong C, Brahim J, Moss J, Darling T.** Oral findings in 58 adults with tuberous sclerosis complex. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:786–90.
- [67] **Mlynarczyk G. Enamel pitting:** a common symptom of tuberous sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:63–7.
- [68] **Sciacca P, Giacchi V, Mattia C, Greco F, Similari P, Betta P,** et al. Rhabdomyomas and tuberous sclerosis complex: our experience in 33 cases. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:66.
- [69] **Józ'wiak S, Kotulska K, Kasprzyk-Obara J, Doman'ska-Pakiela D,** Tomyń-Drabik M, Roberts P, et al. Clinical and genotype studies of cardiac tumors in 154 patients with tuberous sclerosis complex. *Pediatrics* 2006;118:e1146–51.
- [70] **Harding CO, Pagon RA.** Incidence of tuberous sclerosis in patients with cardiac rhabdomyoma. *Am J Med Genet* 1990;37:443–6.

- [71] **Bader RS, Chitayat D, Kelly E, Ryan G, Smallhorn JF, Toi A, et al.** Fetal rhabdomyoma: prenatal diagnosis, clinical outcome, and incidence of associated tuberous sclerosis complex. *J Pediatr* 2003;143:620–4.
- [72] **Perez T, Christiaens L, Bonneau D, Nassimi A, Oriot D.** Cardiac hamartomas in Bourneville’s tuberous sclerosis. Perinatal echographic diagnosis and spontaneous evolution. *Arch Pediatr* 2003;10:126–9.
- [73] **O’Callaghan FJ, Clarke AC, Joffe H, Keeton B, Martin R, Salmon A, et al.** Tuberous sclerosis complex and Wolff-Parkinson-White syndrome. *Arch Dis Child* 1998;78:159–62.
- [74] **De Rosa G, De Carolis MP, Pardeo M, Bersani I, Tempera A, De Nisco A, et al.** Neonatal emergencies associated with cardiac rhabdomyomas: an 8-year experience. *Fetal Diagn Ther* 2011;29:169–77.
- [75] **Sharma J, Inglis S, Cavalieri R, Udom-Rice I.** Fetal demise secondary to massive rhabdomyoma in the early second trimester of pregnancy. *Pediatr Cardiol* 2011;32:243–4.
- [76] **Erhard C, Erhard L, Chevalier JM**
Anévrysme de la sclérose tubéreuse de Bourneville Rev. Méd. Interne 2002, 23 Suppl 1: 113s
- [77] **Jost CJ, Edwards WD**
Aortic aneurysms in children and young adults with tuberous sclerosis: report of two cases and review of the literature *J. Vasc. Surg* 2001, 33: 639 – 64

- [78] **Curatolo P, Seri S, Verdecchia M, Bombardieri R.** Infantile spasms in tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 2001;23:502–7.
- [79] **Joinson C, O’Callaghan FJ, Osborne JP, Martyn C, Harris T, Bolton PF.** Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychol Med* 2003;33:335–44.
- [80] **Bombardieri R, Pinci M, Moavero R, Cerminara C, Curatolo P.** Early control of seizures improves longterm outcome in children with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:146–9.
- [81] **Huang CH, Peng SS, Weng WC, Su YN, Lee WT,** National Taiwan University Hospital Tuberous Sclerosis Complex (NTUH TSC) Study Group. The relationship of neuroimaging findings and neuropsychiatric comorbidities in children with tuberous sclerosis complex. *J Formos Med Assoc* 2014 Mar 31 [Epub ahead of print].
- [82] **Kothare SV, Singh K, Hochman T, Chalifoux JR, Staley BA, Weiner HL,** et al. Genotype/phenotype in tuberous sclerosis complex: associations with clinical and radiologic manifestations. *Epilepsia* 2014;55:1020–4.
- [83] **Cook JA, Oliver K, Mueller RF, Sampson J.** A cross sectional study of renal involvement in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1996;33: 480–4.

- [84] **Rouvière O, Nivet H, Grenier N, Zini L, Lechevallier E.** Kidney damage due to tuberous sclerosis complex: management recommendations. *Prog Urol* 2012;22:367–79.
- [85] **Ballanger F, Quéreux G, Stalder JF, Schmitt S, Jacquemont S.** Sclérose tubéreuse de Bourneville. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-760-A-10, 2005 :8 p.
- [86] **Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA.** Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int* 2006;70:1777–82.
- [87] **Krueger DA, Northrup H,** International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013;49:255–65.
- [88] **Tello R, Blickman JG, Buonomo C, Herrin J.** Meta-analysis of the relationship between tuberous sclerosis complex and renal cell carcinoma. *Eur J Radiol* 1998;27:131–8.
- [89] **Yang P, Cornejo KM, Sadow PM, Cheng L, Wang M, Xiao Y, et al.** Renal cell carcinoma in tuberous sclerosis complex. *Am J Surg Pathol* 2014;38:895–909.

- [90] **Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP.** Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J Ophthalmol* 2001;85:420–3.
- [91] **Nakhleh RE.** Angiomyolipoma of the liver. *Pathol Case Rev* 2009;14:47–9.
- [92] **Jozwiak S, Michalowicz R, Pedich M, Rajszyz P.** Hepatic hamartoma in tuberous sclerosis. *Lancet* 1992;339:180.
- [93] **Compton WR, Lester PD, Kyaw MM, Madsen JA.** The abdominal angiographic spectrum of tuberous sclerosis. *AJR Am J Roentgenol* 1976;126:807–13.
- [94] **Dworakowska D, Grossman AB.** Are neuroendocrine tumours a feature of tuberous sclerosis? A systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:45–58.
- [95] **Fatimi el M, Khanfri N, Niang A, Ghafel C, Hachim K, Zahiri K, et al.** Renal manifestations of tuberous sclerosis complex. *Ann Méd Interne* 2003;154:255–8.
- [96] **Casper KA, Donnelly LF, Chen B, et al:** Tuberous sclerosis complex: renal imaging findings. *Radiology* 225:451-456, 2002
- [97] **Kozlowski P, Roberts P, Dabora S, Franz D, Bissler J, Northrup H, et al.** Identification of 54 large deletions/duplications in TSC1 and TSC2 using MLPA, and genotype-phenotype correlations. *Hum Genet* 2007;121:389–400.

- [98] **Qin W1, Kozlowski P, Taillon BE, Bouffard P, Holmes AJ, Janne P, et al.** Ultra deep sequencing detects a low rate of mosaic mutations in tuberous sclerosis complex. *Hum Genet* 2010;127:573–82.
- [99] **Kwiatkowska J, Wigowska-Sowinska J, Napierala D, Slomski R, Kwiatkowski DJ.** Mosaicism in tuberous sclerosis as a potential cause of the failure of molecular diagnosis. *N Engl J Med* 1999;340:703–7.
- [100] **Rose VM, Au KS, Pollom G, Roach ES, Prashner HR, Northrup H.** Germ-line mosaicism in tuberous sclerosis: how common? *Am J Hum Genet* 1999;64:986–92.
- [101] **Thiele EA.** Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex; *J Child Neurol* 2004;19:680-86.
- [102] **Hofbauer GF, Marcollo-Pini A, Corsenca A, et al.** The mTOR inhibitor rapamycin significantly improves facial angiofibroma lesions in a patient with tuberous sclerosis. *Br J Dermatol* 2008;159:473–5.
- [103] **Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al.** Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangio- leiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381:817–24.
- [104] **Koenig MK, Hebert AA, Roberson J, Samuels J, Slopis J, Woerner A, et al.** Topical rapamycin therapy to alleviate the cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex: a double-blind, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of topically applied rapamycin. *Drugs R D* 2012;12:121–6.

- [105] **Dill PE, Bernardis GD, Weber P, Lösch U.** Topical everolimus for facial angiofibromes in the tuberous sclerosis complex. A first case report. *Pediatr Neurol* 2014;51:109–13.
- [106] **Berlin AL, Billick RC.** Use of CO2 laser in the treatment of periungual fibromas associated with tuberous sclerosis. *Dermatol Surg* 2002;28:434–6.
- [107] **Burk AP, Virmani R.** Cardiac rhabdomyoma : A clinicopathologic study. *Mod Pathol* 1991; 4 :70-74.
- [108] **Franz DN:** Non-neurologic manifestations of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 19:690-698, 2004
- [109] **Hancock E, Osborne JP:** Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: literature review. *J Child Neurol* 1999; 129
- [110] **Jarrar RG, Buchhalter JR, Raffel C:** Long-term outcome of epilepsy surgery in patients with tuberous sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 479–481.
- [111] **Parain D, Penniello MJ, Berquen P, Delangre T, Billard C, Murphy JV:** Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients. *Pediatr Neurol* 2001; 25: 213–216.
- [112] **Prather, P., & de Vries, P. J.(2004).** Behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. *Journal of Child Neurology*, 19,666-674. 125

- [113] **Smalley SL.** Autism and tuberous sclerosis. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 407-14.
- [114] **Hunt A, Dennis J.** Psychiatric disorder among children with tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 1987;29:190–8.
- [115] **Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP,** et al: Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis. *J Urol* 160:141-145, 1998
- [116] **Urban T.** Lymphangioliomyomatose pulmonaire avec ou sans sclérose tubéreuse de Bourneville. *Rev Mal Respir* 2007;24:725–40.
- [117] **McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K,** et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med* 2011;364:1595–606.
- [118] **NEAL FRANZ David ; LEONARD Jennifer ; TUDOR Cynthia ; CHUCK Gail** Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex 2006
- [119] **Ralf Wienecke MD, Ingrid Fackler MD, Ulrich Linsenmaier MD, Karin Mayer PhD,** Thomas Licht MD and Matthias Kretzler MD Antitumoral Activity of Rapamycin in Renal Angiomyolipoma Associated With Tuberous Sclerosis Complex

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأنا أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
- وأنا أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأنا لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأنا أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأنا أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأنا أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأنا أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأنا لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان محملا لآثام من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 217

سنة: 2017

التصلب درني لبور نفيل عند الطفل بصدد 3 حالات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: سومية الفريدي

المزداة في: 21 أبريل 1986 بخنيفة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التصلب الدرني لبورنفيل – الطفل – بقعة جلدية ناقصة الميلانين –
الوحمات الحمراء – العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهيلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: سكينه الحمزاوي

أعضاء

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية