

Sclérose tubéreuse de Bourneville : poser le diagnostic et traiter à bon escient

Yves Pirson¹, Thien-Anh Ho¹, Nathalie Demoulin¹, Nathalie Godefroid², Valérie Dekeuleneer³, Kenou van Rijckevorsel⁴, Marie-Cécile Nassogne⁵, Riëm El Tahry⁴, Yves Sznajder⁶

Tuberous sclerosis complex : establishing the correct diagnosis and treatment

Tuberous sclerosis complex (TSC) is a genetic disease characterized by the development of hamartomas in several organs, including the brain, kidney, and skin.

TSC diagnosis is based on consensual criteria, with genetic diagnosis (mutation in the *TSC1* or *TSC2* gene) becoming increasingly available.

Inhibitors of the mTOR pathway have revolutionized the treatment of the disease, and their indications have been subject to international recommendations published in 2013. Since recently, the mTOR pathway inhibitor everolimus is being reimbursed in our country when prescribed for patients suffering from TSC with rapidly progressive CNS or kidney involvement.

KEY WORDS

Tuberous sclerosis of Bourneville, renal angiomyolipoma, sirolimus, everolimus, renal embolization

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie génétique caractérisée par le développement d'hamartomes dans plusieurs organes, dont le cerveau, le rein et la peau.

Le diagnostic de STB est établi sur base de critères consensuels : le diagnostic génétique (mutation du gène *TSC1* ou *TSC2*) y tient une place de plus en plus grande.

Les inhibiteurs de la voie mTOR ont révolutionné le traitement de la maladie ; leurs indications ont fait l'objet de recommandations internationales publiées en 2013. Un de ces inhibiteurs, l'everolimus, est remboursé, depuis peu, dans notre pays chez des patients souffrant de STB et qui présentent une atteinte évolutive du SNC ou du rein.

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie systémique, de transmission autosomique dominante, caractérisée par le développement d'hamartomes (tumeurs bénignes constituées d'un mélange anormal d'éléments tissulaires normaux) dans de nombreux organes. C'est le neurologue Bourneville qui, en 1880, décrit, à l'autopsie d'une jeune fille admise à la Salpêtrière pour convulsions et retard mental, une « sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales » (1).

La maladie atteint environ 1 personne sur 6000. Les principaux organes atteints sont le cerveau, la peau, les poumons et les reins, avec une grande variabilité de la symptomatologie, la morbidité la plus sévère étant liée aux lésions cérébrales et rénales.

En 2013, nous avons rédigé pour Louvain Medical une vignette clinique consacrée à la STB (2). La révolution thérapeutique qu'a représentée la démonstration de l'efficacité des inhibiteurs de la voie mTOR (pour mammalian Target Of Rapamycine) -voir plus loin- sur les manifestations cliniques de la STB nous a amenés, deux ans plus tard, à rapporter, dans notre revue, les premiers résultats obtenus avec ce traitement chez nos malades atteints de STB au sein de l'Institut des Maladies Rares des Cliniques universitaires Saint- Luc (3).

L'accélération des connaissances sur la STB, sur le plan physiopathologique, diagnostique et thérapeutique, au cours des deux dernières années ainsi que la récente autorisation de remboursement d'un inhibiteur de la voie mTOR (mTORi) dans cette indication justifient la présente actualisation.

Rappelons que Bissler *et al.* montrent pour la première fois en 2008, dans un essai clinique portant sur 20 malades, que le sirolimus, un inhibiteur de la voie mTOR bien connu en transplantation d'organe, s'avère capable de réduire significativement le volume des angiomyolipomes (AML) rénaux associés à la STB (4). Ces résultats sont rapidement confirmés

dans 3 autres séries indépendantes totalisant 69 malades également atteints d'AML sur STB (5-7) ainsi que chez des patients STB traités par sirolimus ou everolimus pour une atteinte pulmonaire (8) ou neurologique (9), respectivement, l'ensemble de ces premières études ouvertes démontrant l'effet remarquable d'un traitement médical sur les manifestations les plus redoutables de cette maladie réputée incurable (10). Les essais cliniques randomisés et contrôlés qui prennent le relais établissent définitivement l'efficacité d'un mTORi –en l'occurrence l'évérolimus- dans la STB, en particulier sur les lésions neurologiques (11-12) et rénales (13-14). Ces médicaments n'étant pas dépourvus d'effets secondaires et devant, en principe, être administrés à vie, il convient d'en peser soigneusement les indications (15).

Avant de les discuter, nous rappellerons les manifestations principales de la STB et nous verrons comment l'élucidation de ses bases génétiques et des voies de signalisation activées par les mutations responsables ont permis de mieux comprendre la maladie et ensuite sur quels critères doit aujourd'hui se fonder son diagnostic (16).

SUSPECTER : MANIFESTATIONS CLINIQUES PRINCIPALES

La STB peut atteindre un grand nombre d'organes. Nous résumons ici les principales manifestations extra-rénales, détaillons les lésions rénales et renvoyons le lecteur, pour le reste, à une des excellentes revues récentes sur le sujet (15-17).

MANIFESTATIONS CÉRÉBRALES

Se manifestant souvent dès la petite enfance, les lésions cérébrales sont facilement identifiables à l'imagerie. Elles comprennent tubers corticaux et nodules sous-épendymaires, avec, parfois, un astrocytome à cellules géantes (17). Présents chez 90% des patients, les tubers étaient jusqu'il y a peu tenus pour responsables des crises convulsives, du retard intellectuel et du comportement autiste retrouvés chez de nombreux patients. Il a cependant été récemment montré que l'hyperactivation de la voie mTOR (voir plus bas) pouvait suffire à expliquer une bonne partie du déficit cognitif et des troubles comportementaux (18). Retrouvés chez 80% des patients, les nodules sous-épendymaires culminent, chez environ 10% d'entre eux, en un astrocytome à cellules géantes (ou SEGA, pour SubEpendymal Giant cell Astrocytoma). Certains patients atteignent néanmoins l'âge adulte sans souffrir d'aucun symptôme neurologique, ne l'oublions pas (19).

MANIFESTATIONS CUTANÉES

Avec une prévalence de 90%, l'atteinte cutanée, bien connue des dermatologues, est souvent le révélateur du diagnostic (20). Les plus précoces sont des macules hypopigmentées, souvent congénitales, typiquement en

« feuilles de sorbier » ; les plus caractéristiques sont les angiofibromes du visage et du lit de l'ongle, apparaissant respectivement dans la petite enfance et à la puberté. Les plaques « peau de chagrin » sont des hamartomes de type collagénique, de couleur chair ou brun clair, à surface bosselée en « peau d'orange », souvent de localisation lombaire, apparaissant à partir de la deuxième décennie.

MANIFESTATIONS PULMONAIRES

L'atteinte pulmonaire, appelée lymphangioliomyomatose (LAM), est caractérisée par le développement de kystes, dont le diagnostic radiologique est aisé. N'atteignant que rarement l'homme, elle est en revanche retrouvée chez 80% des femmes à l'âge de 40 ans. Elle ne devient heureusement symptomatique (dyspnée, pneumothorax) que chez une faible minorité d'entre elles (20).

MANIFESTATIONS RÉNALES

Se développant progressivement au cours des premières décennies, l'atteinte du rein est présente chez 90% des adultes. Elle regroupe angiomyolipomes (80% des patients), kystes (40%) et cancer (3%). Elle peut entraîner une insuffisance rénale, devenant terminale chez environ 5% des patients (10-20-21-22).

Les AML rénaux, souvent bilatéraux et parfois volumineux, sont la principale source de morbidité chez l'adulte. Leurs anomalies vasculaires, volontiers de type anévrysmal, peuvent conduire à une hémorragie, souvent brutale. Le risque de saignement, estimé à 20% des patients atteints (21), est corrélé à la taille de l'AML (>3-4 cm), sa vitesse de croissance (>0,5 cm/an) et l'existence d'anévrysmes de > 0,5 cm (23).

Les kystes rénaux sont le plus souvent épars. Chez 3% des patients, ils prennent l'aspect d'une polykystose autosomique dominante (PKD) et peuvent alors contribuer à la détérioration précoce de la fonction rénale : il s'agit, dans ces cas, d'une délétion contiguë touchant à la fois le gène de la STB (*TSC2*) et celui de la PKD (*PKD1*) (voir plus bas).

Les cancers compliquant la STB surviennent à un âge moyen de 40 ans et diffèrent histologiquement de l'hypernéphrome (ils sont le plus souvent de type papillaire ou oncocytaire) (24).

Le risque de développer à long terme une insuffisance rénale s'avère plus élevé qu'on ne pensait auparavant : dans une cohorte anglaise de plus de 300 patients, 40% des patients atteignent au cours de leur existence un DFG < 60 ml/min (25). La cause en est souvent –mais pas invariablement- une amputation néphronique en relation avec le développement et/ou le traitement des AML (25).

COMPRENDRE : DE LA MUTATION À L'HAMARTOME

C'est l'identification des deux gènes responsables de la maladie (*TSC1* et *TSC2*) qui, en permettant de comprendre comment se forment ces tumeurs, a ouvert la voie au traitement médical. Une découverte cruciale fut que les protéines codées par ces deux gènes (l'hamartine et la tubérine, respectivement) forment un complexe qui inhibe physiologiquement la voie de signalisation mTOR. Or, ce complexe a un rôle central dans le contrôle approprié de la prolifération cellulaire. Il a été montré que lorsqu'une de ces protéines est déficiente en raison d'une mutation de *TSC1* ou de *TSC2*, la voie mTOR est en mode d'hyperactivation, et que dans les tissus où se produit une deuxième mutation somatique (c'est-à-dire apparaissant durant la vie et venant s'ajouter à la mutation germinale), la perte de contrôle de la prolifération cellulaire conduit au développement des hamartomes, ce processus correspondant parfaitement au scénario des « deux coups » décrit pour les gènes suppresseurs de tumeur (24). La variété du tableau clinique présenté par un patient donné dépend donc, non seulement du type de la mutation germinale, mais du moment et de l'endroit où se produit la deuxième mutation somatique. La prédilection pour le rein s'explique peut-être par l'hyperosmolarité de son microenvironnement, qui accroît la survenue de mutations somatiques (21).

Au moment où fut mis en évidence le rôle central de la voie mTOR, nous disposions, déjà, heureusement, de médicaments capables d'inhiber cette voie, la rapamycine (ou sirolimus) et l'everolimus. Testés dans des modèles animaux, puis essayés avec succès chez quelques patients ayant un SEGA ou de volumineux AML, ces deux « rapalogues » sont aujourd'hui devenus le traitement médical de référence des formes sévères de STB (voir plus haut et plus bas). L'étape préalable est bien sûr d'avoir établi le diagnostic.

DIAGNOSTIQUER : CRITÈRES CONSENSUELS

Les critères cliniques établis par M. Gomez à la Mayo Clinic en 1988 et révisés en 1998 ont prévalu jusqu'il y a quelques années (26). Devenu récemment de plus en plus accessible, le diagnostic génétique a permis de les valider, de les affiner, et, *in fine*, de s'y substituer progressivement. Effectuée dans un centre expert, la recherche de mutation permet désormais d'identifier une mutation d'un des deux gènes dans 90% des cas (*TSC1* : 20%, *TSC2* : 70%). L'hypothèse longtemps évoquée de l'existence d'un 3^{ème} gène pour expliquer les 10% restants s'avère de moins en moins probable. En utilisant des échantillons (non seulement de sang, mais aussi de salive et d'hamartomes) de 53 patients STB sans mutation de *TSC1/TSC2* trouvée par séquençage classique, et en recourant cette fois au séquençage à haut débit, Tyburczy (27) a récemment mis en évidence chez 45 d'entre eux une mutation intronique (40% des cas) ou un mosaïcisme de *TSC1* ou *TSC2* (58%

des cas). Le mosaïcisme s'avère donc plus fréquent qu'on ne le pensait. Il faut particulièrement y penser lorsque la symptomatologie est atténuée. Le mosaïcisme peut aussi rendre compte de la présentation clinique parfois très contrastée chez plusieurs membres atteints de la même famille.

Dans les rares cas qui demeureront sans diagnostic génétique, les critères cliniques consensuels publiés par un groupe d'experts en 2012 ont aujourd'hui remplacé ceux de Gomez : le diagnostic est établi par l'existence de deux critères majeurs (par exemple ≥ 3 angiofibromes cutanés et ≥ 2 AML rénaux) ou d'un critère majeur avec ≥ 2 critères mineurs (16). Nous renvoyons le lecteur à notre article de 2015 (2).

Souvenons-nous enfin que la mutation apparaît *de novo* chez 2/3 des patients STB (24).

S'INFORMER : ESSAIS CLINIQUES CLÉS

Les mTORi s'avèrent capables de réduire la taille des hamartomes dans tous les tissus atteints étudiés (22). Les essais cliniques randomisés et contrôlés qui ont emporté la conviction des autorités de santé dans nos pays ont été effectués avec de l'everolimus chez des patients STB présentant un SEGA ou des AML.

Dans l'essai EXIST-1, portant sur 117 patients ayant ≥ 1 SEGA de ≥ 1 cm, le pourcentage de répondeurs (définis par une diminution de $\geq 50\%$ du volume de SEGA, en l'absence d'aggravation des autres lésions et d'apparition de nouvelle lésion) était de 35% à 6 mois (contre 0 dans le groupe placebo) et s'élevait à 49% à 28 mois (11-12).

Dans l'essai EXIST-2, portant sur 118 patients ayant ≥ 1 AML rénal de ≥ 3 cm, le pourcentage de répondeurs (même définition que pour EXIST-1) était de 42% à 9 mois (contre 0 dans le groupe placebo) et s'élevait à 64% à 46 mois (13-14). Aucun patient traité n'a eu d'hémorragie rénale durant le suivi. Observation intéressante rapportée récemment, la régression des AML porte sur les 3 composants tissulaires de la tumeur (29).

Plusieurs points relatifs à ces études méritent d'être soulignés :

- le dosage du médicament a été ajusté en fonction des taux circulants (cible : 5-15 mg/ml) dans EXIST-1, tandis qu'il était au départ fixe (10 mg/j) dans EXIST-2 avec, à la clé, des effets secondaires fréquents conduisant à une réduction de la dose ;
- ces effets secondaires (qui sont bien connus, avec la stomatite en tête de liste) n'ont amené à l'arrêt du traitement que chez 8% des patients de l'étude EXIST-2 ; ils ont clairement tendance à s'atténuer avec le temps ;
- l'arrêt du traitement est immanquablement suivi d'une réaugmentation du volume des hamartomes, ce qui n'étonne guère dans une anomalie constitutionnelle traitée par un cystostatique ;
- il n'y a aucun essai clinique comparant sirolimus et everolimus, mais il n'y a pas de raison de penser que

leur effet diverge, car ils ne se distinguent que par quelques particularités pharmacologiques comme la demi-vie (plus courte avec l'everolimus) (30).

Deux points pratiques sont à garder en mémoire dans la conduite du traitement :

- l'interaction entre mTORi et de nombreux anti-épileptiques impose une surveillance de leurs taux circulants (21) ;
- l'association d'un mTORi à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine accroît significativement le risque d'angio-oedème, ce qui conduit à préférer d'emblée un bloqueur de l'angiotensine chez un patient sous mTORi (21).

Ajoutons enfin que les mTORi sont également efficaces, par voie générale, sur l'épilepsie réfractaire associée à la STB (31) -diminution des crises et amélioration de l'état intercritique- et, en onguent, sur les angiofibromes du visage (32).

PRENDRE EN CHARGE : SURVEILLANCE ET TRAITEMENT

Parallèlement à la révision des critères diagnostiques, les experts réunis à Washington en 2012 ont publié leurs recommandations quant à la surveillance et au traitement des différentes manifestations cliniques de la maladie (15).

Chez les patients STB, il est conseillé de suivre l'atteinte rénale par IRM, et ce, à une périodicité de 1 à 3 ans. La fonction rénale et la TA méritent d'être mesurés annuellement.

Les indications rénales du traitement par mTORi ont été actualisées dans plusieurs revues (15-17-21-25). En bref, l'embolisation sélective est aujourd'hui réservée au traitement d'urgence d'un AML hémorragique, tandis qu'un mTORi est devenu le traitement de première ligne des AML de > 3 cm qui manifestent un potentiel de croissance. Les arguments plaçant pour le traitement médical plutôt que pour l'embolisation prophylactique sont les suivants :

1. l'embolisation a pour objectif d'éliminer le risque de nouvelle hémorragie en préservant au maximum le parenchyme sain : en pratique, on observe cependant un risque de récurrence de l'ordre de 25% et la sélectivité est loin d'être totale, contribuant à l'amputation de la masse néphronique (21,25) ;
2. l'embolisation n'empêche bien entendu pas la progression des AML non embolisés ;
3. le traitement par mTORi agit sur l'ensemble des organes atteints par la maladie.

Dans notre centre, nous avons à ce jour traité 12 patients par sirolimus ou everolimus pour un AML. Avec un recul maximum de 5 ans, nous avons dû arrêter le traitement chez 2 patients pour infection respiratoire. Chez les 10 autres, la dose permettant d'obtenir un arrêt de la croissance (après avoir observé une régression), puis la stabilisation des AML de > 1 cm correspond à un taux circulant de 5-10 ng/ml. Il est à noter que les patients apprécient en outre les effets du médicament sur les lésions cutanées. Notre objectif

est simple : c'est de maintenir, au long cours, la stabilité des lésions avec un minimum d'effets secondaires. Il est important, à ce titre, de suivre l'albuminurie (elle s'élève en effet, le plus souvent à une valeur demeurant < 300 mg, chez 15% des patients) et le lipidogramme, et, le cas échéant, de traiter ces anomalies.

Nos résultats sont détaillés dans notre article de 2015 (2); le lecteur y retrouvera également notre expérience dans le traitement des atteintes neurologique et cutanée (2).

Dans notre pays, l'INAMI vient d'autoriser le remboursement d'un mTORi, en l'occurrence l'everolimus (VOTUBIA®) –et ce, sur base des essais EXIST-1 et EXIST-2 soutenus par la firme Novartis- chez des patients STB réunissant des critères très précis et très étroits (les plus restrictifs parmi les pays qui nous entourent). Les voici, en bref :

1. le médecin demandeur doit être un pédiatre possédant une compétence particulière en neurologie, un neurologue ou un néphrologue expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la STB ;
2. le patient doit avoir une STB dont le diagnostic a été établi sur base des critères de référence de 2013 (16) ;
3. avec, comme manifestation :
 - soit ≥ 1 AML mesurant ≥ 3 cm et ne requérant pas une intervention chirurgicale immédiate après concertation multidisciplinaire (néphrologue, urologue et radiologue interventionnel) ;
 - soit un SEGA mesurant ≥ 1 cm, qui progresse (de $\geq 25\%$ entre 2 imageries consécutives), qui ne détermine pas d'hypertension intracrânienne et qui n'est pas traitable par chirurgie après concertation multidisciplinaire (neuropédiatre / neurologue et neurochirurgien).

Cette autorisation n'est prolongée au-delà du 9^{ème} mois de traitement que si le demandeur fait la preuve qu'après 6 mois, le volume des AML a diminué de $\geq 50\%$ ou le volume du (des) SEGA a diminué de $\geq 30\%$. On ne peut que regretter un tel niveau d'exigence, qui privera de la poursuite du traitement des patients chez lesquels la stabilisation d'AML ou de SEGA en croissance est déjà un succès et/ou qui forcera le clinicien à administrer, pour atteindre ce critère, une dose d'everolimus entraînant des effets secondaires qu'une dose moindre aurait permis d'éviter... Une modification prochaine de ces critères d'efficacité est vivement à espérer pour le bien de nos patients.

Enfin, comme nous l'avons expliqué en 2015 (2), il est vivement souhaitable de mettre sur pied (comme nous l'avons fait à Saint-Luc), dans les centres experts de la STB, une consultation multidisciplinaire regroupant, sur un même plateau, neurologue, néphrologue, dermatologue et généticien avec, le même jour, un accès à la radiologie et une mise en commun permettant de coordonner les avis et de générer un compte-rendu unique. Nous encourageons nos patients et leurs familles à rejoindre la dynamique association belge (www.betsc.be/fr/) et à compléter leurs informations en consultant les sites de la STB France (www.astb.asso.fr) ou de la TSC Alliance (<http://www.tsalliance.org/>) américaine.

A RETENIR

1. Il faut penser à la STB chez tout patient, enfant ou adulte, chez lequel on découvre, des lésions cérébrales identifiées comme des tubers ou des nodules sous-épendymaires (souvent à l'occasion de manifestations épileptiques), des lésions cutanées évocatrices, des AML ou des kystes rénaux ou encore une kystose pulmonaire (voir les illustrations de nos articles précédents (1-2)).
2. L'adressage à une consultation spécialisée permettra de recourir à un diagnostic moléculaire, de définir la stratégie de suivi et, le cas échéant, de traitement. (Coordinatrice de la consultation STB à Saint-Luc : Madame Sylvie Dewolf, tél : 02/764 10 44 ; mail : sylvie.dewolf@uclouvain.be)
3. Les indications actuelles d'un traitement par les inhibiteurs mTOR ont fait l'objet de recommandations consensuelles (15). Elles sont, en bref, les suivantes :
 - astrocytome cérébral de volume croissant et potentiellement menaçant ;
 - atteinte pulmonaire réduisant la fonction respiratoire ;
 - AML rénaux à risque d'hémorragie (de volume > 3 cm) et/ou ayant déjà conduit à une réduction du capital néphronique.

Les indications vont sans doute être prochainement élargies.

Les critères de remboursement et de prolongation de la forme d'everolimus reconnue par l'INAMI devraient être rapidement révisés avec sagesse.

RÉFÉRENCES

1. Bourneville DM. Sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales. *Arch Neurol* 1880; 1: 81-91.
2. Pirson Y, Ho T-A, Dekeuleneer V *et al.* La sclérose tubéreuse de Bourneville: une avancée thérapeutique décisive. *Louvain Med* 2013; 132(7): 458-462.
3. Dekeuleneer V, Ho T-A, Van Rijckevorsel K *et al.* Les inhibiteurs mTOR: nouvel outil thérapeutique dans la prise en charge de la sclérose tubéreuse de Bourneville. *Louvain Med* 2015; 134(10): 537-546.
4. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR *et al.* Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 140-151.
5. Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR *et al.* Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 4071-4081.
6. Dabora SL, Franz DN, Ashwal S *et al.* Multicenter phase 2 trial of sirolimus for tuberous sclerosis: kidney angiomyolipomas and other tumors regress and. *PLoS One* 2011; 6: e23379.
7. Cabrera LC, Marti T, Catala V *et al.* Effects of rapamycin on angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis. *Nefrologia* 2011; 31: 292-298.
8. Krueger DA, Care MM, Holland K *et al.* Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 1801-1811.
9. McCormack FX, Inoue Y, Moss J *et al.* Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1595-1606.
10. Pirson Y. Tuberous sclerosis complex-associated kidney angiomyolipoma: from contemplation to action. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1680-1685.
11. Franz DN, Belousova E, Sparagana S *et al.* Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 125-132.
12. Franz DN, Belousova E, Sparagana S *et al.* Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis complex: 2-year open-label extension of the randomised EXIST-1 study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1513-1520.
13. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E *et al.* Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 817-824.
14. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E *et al.* Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 111-119.
15. Krueger DA, Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 255-265.
16. Northrup H, Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 243-254.
17. De Waele, Lagae L, Mekahli D. Tuberous sclerosis complex: the past and the future. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 1771-1780.
18. Curatolo P, Aronica E, Jansen A, Jansen F, Kotulska K, Lagae L, *et al.* Early onset epileptic encephalopathy or genetically determined encephalopathy with early onset epilepsy? Lessons learned from TSC. *Eur J Paediatr Neurol* 2016; 20(2): 203-11.
19. Seibert D, Hong CH, Takeuchi F *et al.* Recognition of tuberous sclerosis in adult women: delayed presentation with life-threatening consequences. *Ann Intern Med* 2011; 154: 806-813.
20. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 657-668.

RÉFÉRENCES

21. Brakemeier S, Bachmann F, Budde K. Treatment of renal angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex (TSC) patients. *Pediatr Nephrol* 2016 sep 1 (Epub ahead of print).
22. Kingswood JC, Bissler JJ, Budde K *et al.* Review of the Tuberous Sclerosis Renal Guidelines from the 2012 Consensus Conference: Current Data and Future Study. *Nephron* 2016; 134: 51-58.
23. Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology* 2002; 225: 78-82.
24. Lam HC, Nijmeh J, Henske EP. New developments in the genetics and pathogenesis of tumours in tuberous sclerosis complex. *J Pathol* 2017; 241: 219-225.
25. Bissler JJ, Kingswood JC. Optimal treatment of tuberous sclerosis complex associated renal angiomyolipomata: a systematic review. *Ther Adv Urol* 2016; 8: 279-290.
26. Roach ES. Applying the Lessons of Tuberous Sclerosis: The 2015 Hower Award Lecture. *Pediatr Neurol* 2016; 63: 6-22.
27. Tyburczy ME, Dies KA, Glass J *et al.* Mosaic and Intronic Mutations in TSC1/TSC2 Explain the Majority of TSC Patients with No Mutation Identified by Conventional Testing. *PLoS Genet* 2015; 11: e1005637.
28. Habib SL, Al-Obaidi NY, Nowacki M *et al.* Is mTOR Inhibitor Good Enough for Treatment All Tumors in TSC Patients? *J Cancer* 2016; 7: 1621-1631.
29. Sheth RA, Feldman AS, Paul E, Thiele EA, Walker TG. Angiographic and volumetric effects of mammalian target of rapamycin inhibitors on angiomyolipomas in tuberous sclerosis. *World J Radiol* 2016; 8: 308-315.
30. MacKeigan JP, Krueger DA. Differentiating the mTOR inhibitors everolimus and sirolimus in the treatment of tuberous sclerosis complex. *Neuro Oncol* 2015; 17: 1550-1559.
31. French JA, Lawson JA, Yapici Z *et al.* Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016; 388: 2153-2163.
32. Koenig MK, Hebert AA, Roberson J *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: 121-126.

AFFILIATIONS

Service de Néphrologie¹, Néphro-pédiatrie², Dermatologie³, Neurologie⁴, Neuro-pédiatrie⁵ et Centre de Génétique Humaine⁶.
Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Avenue Hippocrate 10 – 1200 Bruxelles – Belgique

NOTES

Remerciement à Mme Cathy Nackom pour la mise en page du manuscrit.

CORRESPONDANCE

Pr YVES PIRSON

Cliniques universitaires Saint-Luc,
Service de Néphrologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles – Belgique



Xarelto[®]

rivaroxaban