

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2018

N°60

THESE

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire
le 26 octobre 2018

par

DELAIRE Marine

née le 28 décembre 1992 à Montbard

MANIFESTATIONS BUCCO-DENTAIRES ASSOCIEES AU
SYNDROME DE GARDNER : PRESENTATION DE CAS
CLINIQUES

Président : Professeur MANIERE Marie-Cécile

Assesseurs : Professeur CLAUSS François
Professeur BLOCH-ZUPAN Agnès
Docteur BAHY-GROSS Sophie

Membre invité : Docteur MAUGARD

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE DE STRASBOURG

Doyen : Professeur C. TADDEI-GROSS

Doyens honoraires : Professeur R. FRANK
Professeur M. LEIZE
Professeur Y. HAIKEL

Professeurs émérites : Professeur W. BACON
Professeur H. TENENBAUM

Responsable des Services Administratifs : Mme F. DITZ-MOUGEL

Professeurs des Universités

V. BALL	Ingénierie Chimique, Energétique - Génie des Procédés
A. BLOCH-ZUPAN	Sciences Biologiques
F. CLAUSS	Odontologie Pédiatrique
J-L. DAVIDEAU	Parodontologie
Y. HAIKEL	Odontologie Conservatrice - Endodontie
O. HUCK	Parodontologie
M-C. MANIERE	Odontologie Pédiatrique
F. MEYER	Sciences Biologiques
M. MINOUX	Odontologie Conservatrice - Endodontie
A-M. MUSSET	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
C. TADDEI-GROSS	Prothèses
B. WALTER	Prothèses

Maîtres de Conférences

S. BAHİ-GROSS	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
L. BIGEARD	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
Y. BOLENDER	Orthopédie Dento-Faciale
F. BORNERT	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
A. BOUKARI	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
O. ETIENNE	Prothèses
F. FIORETTI	Odontologie Conservatrice - Endodontie
C-I. GROS	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique - Radiologie
S. JUNG	Sciences Biologiques
N. LADHARI	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique - Radiologie
D. OFFNER	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
R. SERFATY	Odontologie Conservatrice - Endodontie
M. SOELL	Parodontologie
D. WAGNER	Orthopédie Dento-Faciale
E. WALTMANN	Prothèses

Equipes de Recherche

N. JESSEL	INSERM / Directeur de Recherche
Ph. LAVALLE	INSERM / Directeur de Recherche
H. LESOT	CNRS / Directeur de Recherche
M-H. METZ-BOUTIGUE	INSERM / Directeur de Recherche
P. SCHAAF	UdS / Professeur des Universités / Directeur d'Unité
B. SENGER	INSERM / Directeur de Recherche

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur CLAUSS,

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ma thèse et vous m'avez confié ce sujet. Je vous remercie de m'avoir fait confiance et d'avoir été présent tout au long de cette thèse malgré la distance. Je tiens aussi à vous témoigner l'expression de ma profonde gratitude envers votre gentillesse et encore merci pour tout ce que vous m'avez enseigné lors de vos encadrements dans le service d'odontologie pédiatrique.

A Madame le Professeur MANIERE,

Vous m'avez fait l'honneur de présider mon jury de thèse et je vous en remercie. Merci pour toutes ces années passées auprès de vous au sein du service d'odontologie pédiatrique, vous m'avez beaucoup appris dans cette discipline et grâce à vous la pédodontie est une spécialité que j'apprécie énormément.

A Madame le Professeur BLOCH-ZUPAN,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury, et merci de m'avoir transmis tellement de chose concernant la génétique durant mes années d'études.

A Madame le Docteur BAHI-GROSS,

Merci à vous d'avoir accepté de siéger dans ce jury et surtout merci de tout ce que vous m'avez enseigné durant mes vacances au sein du service de chirurgie.

A Madame le Docteur MAUGARD,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver l'expression de mes plus respectueux remerciements.

A Madame le Docteur FAIVRE, et à toute l'équipe du centre génétique de DIJON,

Merci de nous avoir fait confiance pour l'étude et merci de nous avoir mis en relation avec les patients atteints de cette pathologie. Grace à vous l'étude a pu voir le jour !

A Monsieur le Docteur AHOSSI, et le service d'odontologie de DIJON,

Merci de m'avoir accepté dans le service d'odontologie pour effectuer mes consultations dentaires et faciliter les échanges avec les patients. Je tiens également à vous remercier pour le stage effectué durant 6 mois dans le service, j'ai beaucoup appris à vos côtés.

A Docteur SCHISSELE,

Merci de m'avoir fait confiance durant mon stage actif et de m'avoir tant appris. Je vous remercie pour votre bienveillance envers moi et je suis très fière que vous soyez ma marraine de thèse.

A mes parents, Papa et Maman,

Merci d'avoir toujours été présents pour moi durant toutes ces années. Merci de m'avoir toujours écouté, de m'avoir épaulé, dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci de m'avoir transmis les valeurs simples de la vie. C'est grâce à vous ce que je suis devenue aujourd'hui... Je vous aime tellement et je suis si fière d'être votre fille.

A Loïc, mon amour,

Bientôt 10 ans que tu me supportes et tu es toujours là... Merci d'avoir été présent pendant toutes ces années, tu es tellement précieux et tu as été d'une aide tellement importante durant ces études ! Tu as toujours su trouver les mots pour me rassurer, je ne te remercierai jamais assez... J'ai tellement de chance de t'avoir à mes côtés. « Je t'aime pour la vie ».

A ma sœur et mon beau-frère, Lucie et Thomas,

Celle qui a toujours su trouver les mots et me remettre les idées claires en à peine 5 min de conversation... Merci d'être ce que tu es, je suis si fière d'être ta sœur. Thomas, merci pour toutes ces heures de rigolages et d'engueulades passées ensemble et ce n'est pas près de se terminer ! Je vous aime.

A ma nièce, Gabrielle,

Merci d'être rentrée dans ma vie depuis 2 ans déjà, tu as ensoleillé cette dernière et tu fais de moi une tata plus que comblée.

A mon frère, Joffrey,

Merci pour ta bonne humeur, ne change rien, tu es si important à mes yeux...

A mamie Denise,

Merci pour tous les moments partagés ensemble depuis ma plus petite enfance. Merci pour tout ce que tu m'as transmis. Je suis si heureuse que tu sois présente aujourd'hui pour ma soutenance.

A ma belle-famille, Robert et Mireille, Fanny et Sam, Caro et Jean, mes neveux et nièces, Hugo, Lilie, Lola, Anais & Nathan,

Merci d'avoir toujours été présents pour Loïc et moi durant toutes ces années passées auprès de vous, je ne vous remercierai jamais assez pour toute votre aide ! Je suis si heureuse de faire partie de votre famille !

A ma meilleure amie, Alex,

Merci d'être ce que tu es. Tu m'as tellement apporté depuis nos années collèves... Merci pour tous les moments passés ensemble et c'est loin d'être terminé !

A mes ami(e)s d'enfance, Julie, Maryne, Popo, Clem, Antoine,

Merci pour tous les bons moments passés ensemble et j'espère encore tant d'autres !

A mes Chatounes d'amour, Marine D, Marie F, Hélène, Marine L, Chacha, Marie N, Marie F2, Clem, Auré,

Merci pour ces 5 belles années passées à vos côtés ! Sans vous je n'aurais pas vécu mes études de la même façon ! J'espère passer encore pleins de bons moments à vos côtés ! Je vous kiffe.

A la bande de Châtillon, Boule et lise, Benjamin et Ingrid, Florent, Titi et Cyrielle, Pierric et Justine,

Merci pour toutes ces soirées passées ensemble et toutes les autres à venir !

Merci de faire partie de ma vie...

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2018

N°60

THESE

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire
le 26 octobre 2018

par

DELAIRE Marine

née le 28 décembre 1992 à Montbard

MANIFESTATIONS BUCCO-DENTAIRES ASSOCIEES AU
SYNDROME DE GARDNER : PRESENTATION DE CAS
CLINIQUES

Président : Professeur MANIERE Marie-Cécile

Assesseurs : Professeur CLAUSS François
Professeur BLOCH-ZUPAN Agnès
Docteur BAHY-GROSS Sophie

Membre invité : Docteur MAUGARD

AVANT PROPOS

Je tiens à remercier pour ce travail, tous les patients ayant répondu présents à cette étude.

Sans eux ce travail n'aurait pu être abouti.

Table des matières

INTRODUCTION	9
PARTIE I : Présentation du syndrome de Gardner	11
1. Aspects nosologiques de la polypose adénomateuse familiale (PAF) et du syndrome de Gardner	12
1.1. Epidémiologie et étiopathogénie de la PAF et du syndrome de Gardner	12
1.1.1. Epidémiologie	12
1.1.1.1. La polypose adénomateuse familiale (PAF)	12
1.1.1.2. Le syndrome de Gardner	14
1.1.2. Etiopathogénie	14
1.1.2.1. Rappel génétique	14
1.1.2.2. Gène <i>APC</i>	15
1.2. Manifestations cliniques du Syndrome de Gardner	21
1.2.1. Manifestations gastro-intestinales du Syndrome de Gardner	21
1.2.1.1. Manifestations colorectales	21
1.2.1.2. Manifestations extra-coliques	23
1.2.2. Manifestations extra-intestinales	24
1.2.2.1. Manifestations dermatologiques	24
1.2.2.2. Manifestations oculaires	25
1.2.2.3. Manifestations bucco-dentaires	25
1.2.2.4. Manifestations endocriniennes	27
1.2.2.5. Manifestations neurologiques	27
2. Démarche diagnostique dans le syndrome de Gardner	27
2.1. Diagnostic clinique	27
2.2. Diagnostic radiologique	28
2.3. Diagnostic colorectal	29

2.4. Diagnostic moléculaire	30
2.5. Diagnostic prénatal.....	31
3. Prise en charge thérapeutique du Syndrome de Gardner et surveillance	31
3.1. Traitement et surveillance du Syndrome de Gardner.....	32
3.1.1. Surveillance avant traitement chirurgical	32
3.1.2. Traitement des polypes.....	32
3.1.2.1. Traitement chirurgical	32
3.1.2.2. Traitement médicamenteux	33
3.1.3. Surveillance après chirurgie	34
3.2. Pronostic	34
PARTIE II : MANIFESTATIONS DENTO-MAXILLAIRES : RÔLE DU CHIRURGIEN-DENTISTE DANS LE DIAGNOSTIC PRECOCE DU SYNDROME DE GARDNER . 36	
1. Manifestations dento-maxillaires	37
1.1. Dents surnuméraires et incluses	37
1.1.1. Généralités	37
1.1.2. Epidémiologie et étiologie.....	37
1.1.3. Localisation.....	39
1.1.4. Morphologie.....	40
1.1.5. Diagnostic des dents surnuméraires.....	41
1.1.5.1. Diagnostic clinique	41
1.1.5.2. Sémiologie radiologique et apport du CBCT	43
1.2. Ostéomes.....	44
1.2.1. Définition.....	44
1.2.2. Epidémiologie et étiologie.....	46
1.2.3. Localisation.....	46
1.2.4. Morphologie.....	47
1.2.5. Sémiologie radiologique	48

2. Diagnostic différentiel	49
2.1. Diagnostic différentiel des dents surnuméraires	49
2.1.1. Défaut d'éruption dentaire	49
2.1.2. Odontomes	50
2.1.2.1. Définition	50
2.1.2.2. Morphologie et localisation.....	50
2.1.2.3. Complications.....	52
2.1.3. Perles d'émail.....	52
2.2. Diagnostic différentiel des ostéomes associés au syndrome de Gardner..	53
2.2.1. Ostéoblastome	53
2.2.2. Cémentoblastome	53
2.2.3. Ostéomyélite sclérosante focale.....	54
2.2.4. Fibrome cémento-ossifiant	55
2.2.5. Odontomes.....	56
3. Prise en charge bucco-dentaire	57
3.1. Diagnostic positif	57
3.1.1. Anamnèse médicale.....	57
3.1.2. Examen clinique	57
3.1.2.1. Examen exo-buccal	57
3.1.2.2. Examen endo-buccal	58
3.1.3. Examen radiologique	59
3.1.3.1. Radiographie rétro-alvéolaire	59
3.1.3.2. Radiographie panoramique	60
3.1.3.3. Téléradiographie de profil.....	60
3.1.3.4. Examen Tomodensitométrie (CBCT ou TDM).....	61
3.1.3.4.1. TDM.....	61
3.1.3.4.2. Tomographie volumique à faisceau conique (CBCT)	61

3.2. Protocoles chirurgicaux de la dent surnuméraire	63
3.2.1. Indications d'avulsion des dents surnuméraires	63
3.2.2. Technique d'avulsion des dents surnuméraires incluses.....	65
3.3. Protocoles chirurgicaux des ostéomes.....	67
3.3.1 Indications d'avulsion des ostéomes	67
3.3.2. Technique d'avulsion des ostéomes.....	68
3.3.2.1. Techniques conventionnelles	68
3.3.2.2. Piezochirurgie.....	69
PARTIE III : ETUDE CLINIQUE AU SEIN DES SERVICES D'ONCOGENETIQUE DE DIJON ET DE STRASBOURG DE LA PREVALENCE DES DENTS SURNUMÉRAIRES ET OSTEOMES ASSOCIES AU SYNDROME DE GARDNER 71	
1. Objectifs expérimentaux primaires et secondaires.....	72
2. Population étudiée	72
2.1. Critères d'inclusions	72
2.2. Critères d'évaluation	73
3. Hypothèse expérimentale	74
4. Matériels et méthodes.....	74
5. Présentation des cas cliniques.....	75
5.1. Cas clinique n°1.....	75
5.1.1. Anamnèse médicale	75
5.1.1.1. Etat civil	75
5.1.1.2. Antécédents médicaux	75
5.1.1.3. Traitement médicamenteux	76
5.1.1.4. Anamnèse dentaire.....	76
5.1.2. Examen clinique	76
5.1.2.1. Examen exo-buccal	77
5.1.2.2. Examen endo-buccal.....	78
5.1.2.3. Examen complémentaire	79

5.2. Cas clinique n°2.....	79
5.2.1. Anamnèse médicale	79
5.2.1.1. Etat civil	79
5.2.1.2. Antécédents médicaux	80
5.2.1.3. Traitement médicamenteux	80
5.2.1.4. Historique dentaire.....	80
5.2.2. Examen clinique	81
5.2.2.1. Examen exo-buccal	81
5.2.2.2. Examen endo-buccal	82
5.2.4. Examen complémentaire	83
5.3. Cas clinique n°3.....	83
5.3.1. Anamnèse médicale	83
5.3.1.1. Etat civil	83
5.3.1.2. Antécédents médicaux	84
5.3.1.3. Antécédents dentaires	84
5.3.2. Examen clinique	85
5.3.2.1. Examen exo-buccal	85
5.3.2.2. Examen endo-buccal	86
5.3.3. Examen complémentaire	87
5.4. Cas cliniques n°4, n°5 et n°6	87
5.4.1. Anamnèse médicale	87
5.4.1.1. Etat civil	87
5.4.1.3. Antécédents dentaires	88
5.4.2 Examen clinique	89
5.4.2.1. Examen exo-buccal	89
5.4.2.2. Examen endo-buccal	90
5.4.3. Examens complémentaires	93

5.5. Cas clinique n° 7.....	94
5.5.1. Anamnèse médicale	94
5.5.1.1. Etat civil	94
5.5.1.2. Antécédents médicaux	94
5.5.1.3. Antécédents dentaires	95
5.5.2. Examen clinique	95
5.5.2.1. Examen exo-buccal	95
5.5.2.2. Examen endo-buccal	96
5.5.3. Examen complémentaire	96
5.6. Cas clinique n°8.....	97
5.6.1. Anamnèse médicale	97
5.6.1.1. Etat civil	97
5.6.1.2. Antécédents médicaux	97
5.6.1.3. Antécédents dentaires	97
5.6.2. Examen clinique	98
5.6.3. Examen exo-buccal	98
5.6.4. Examen endo-buccal	98
5.6.3. Examen complémentaire	99
6. Résultats (tableaux)	100
6.1. Tableau phénotypique	100
CONCLUSION	103

INTRODUCTION

Les maladies génétiques sont des pathologies qui prennent une ampleur croissante dans notre société en raison des avancées récentes de la recherche en matière d'analyses moléculaires. Ces dernières affectent une personne sur plusieurs milliers, voire millions [1] et on considère dans le monde que 7,6 millions d'enfants au moins naissent chaque année avec une maladie génétique [2]. Au regard des chiffres, les maladies génétiques sont plutôt rares, mais leur prise en charge et leur suivi reste un défi pour la médecine d'aujourd'hui, avec une forte variabilité de l'expression clinique de ces pathologies.

Les maladies génétiques sont dues à une mutation dans la séquence de l'ADN qui forme le génome humain [1]. De cette mutation génétique découle plusieurs anomalies que l'on pourra observer par la suite. Un dépistage et une prise en charge précoces de ces maladies génétiques permettront alors de mieux appréhender les conséquences médicales et familiales sur le long terme qui sont parfois lourdes chez certains patients.

Des manifestations bucco-dentaires sont fréquemment intégrées au spectre phénotypique des maladies génétiques. En effet grâce à l'évolution en matière de dépistage bucco-dentaire et d'analyse génétique, nous pouvons aujourd'hui faire le rapprochement entre la mutation d'un gène et le phénotype bucco-dentaire observé, ce qui correspond à la mise en place de corrélations génotype-phénotype. Il peut donc y avoir des manifestations bucco-dentaires isolées ou syndromiques. L'examen bucco-dentaire est donc un examen complémentaire très important à intégrer dans la prise en charge multidisciplinaire du patient atteint de pathologie génétique.

Le but de cette thèse est de mettre en exergue l'importance des examens cliniques et radiologiques bucco-dentaires dans la prise en charge du syndrome de Gardner, variante de la polypose adénomateuse familiale (ci-après « PAF »). En effet, il y a un enjeu important dans le diagnostic précoce du syndrome de Gardner car le risque de contracter un cancer colon-rectal, s'il n'y a aucune prise en charge, est de 100%. Le chirurgien-dentiste joue un rôle important dans la détection de la maladie. En effet, ce

dernier peut lors d'un contrôle, détecter certaines anomalies dentaires liées à la maladie et donc conseiller au patient d'effectuer une analyse moléculaire et un bilan médical plus approfondis.

Dans un premier temps, ce travail abordera la présentation générale du syndrome de Gardner et ses différentes manifestations cliniques. Dans une seconde partie, nous décrirons, tout d'abord, les manifestations bucco-dentaires permettant de poser un diagnostic précoce de la maladie et ensuite la prise en charge des patients. Enfin, la troisième partie portera sur la présentation de cas cliniques pris en charge au sein des différents services d'oncogénétique du NHC de Strasbourg et du CHU de Dijon.

Notre problématique sera de démontrer, d'une part le rôle du chirurgien-dentiste dans cette prise en charge multidisciplinaire et d'autre part, l'importance de l'examen dento-maxillaire dans le diagnostic du Syndrome de Gardner. Ces manifestations dento-maxillaires sont à prendre en considération dans le cadre du suivi multidisciplinaire.

PARTIE I : Présentation du syndrome de Gardner

1. Aspects nosologiques de la polypose adénomateuse familiale (PAF) et du syndrome de Gardner

1.1. Epidémiologie et étiopathogénie de la PAF et du syndrome de Gardner

1.1.1. Epidémiologie

1.1.1.1. La polypose adénomateuse familiale (PAF)

La polypose adénomateuse familiale est une maladie génétique autosomique dominante c'est-à-dire que la présence d'un seul allèle pathologique est suffisante pour que celle-ci s'exprime. Si un des parents est atteint de ce gène défectueux, l'enfant aura 50% de risque de contracter cette maladie [2].

En France, la prévalence est environ de 1 personne sur 8300 [3]. C'est donc une maladie génétique rare, mais bien connue par la société. Il n'y a pas de différences significatives chez la femme et chez l'homme en matière de prévalence, elle est la même pour les deux sexes, aussi bien chez l'adolescent que chez les personnes âgées de plus de 20 ans [4]. Il a été démontré que la prévalence de la PAF dans l'union européenne est de 1 naissance sur 11300-37600 [4]. Cette polypose adénomateuse familiale peut évoluer en cancer colorectal si la prise en charge n'est pas effectuée rapidement. Celle-ci représente seulement 1% des cas de cancers colorectaux en France. A noter que 80% des patients atteints de la PAF ont des antécédents familiaux de polypes et de cancers colorectaux, les 20% restant n'ont aucun antécédents familiaux, c'est-à-dire correspondant à des formes sporadiques [4 et 5].

Le cancer colorectal est un cancer dont la morbidité et la mortalité sont importantes. En 2015, en France, le nombre de nouveaux cas de cancers colorectaux était de 385 000 personnes, dont 211 000 hommes et 174 000 femmes [6]. En effet, c'est le troisième cancer le plus répandu après le cancer du poumon chez l'homme et du sein chez la femme [6]. En France, 85% des cancers colorectaux sont considérés comme sporadiques, c'est-à-dire sans causes connues et 15% sont considérés comme familiaux, héréditaires comprenant la PAF (1% des cancers colorectaux) et le syndrome de Lynch ou HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer) [4-6].

À l'échelle mondiale, environ 1,4 million de nouveaux cas de cancers colorectaux ont été diagnostiqués en 2012, soit près de 10% de tous les cancers [6].

La PAF est caractérisée par la présence de plus d'une centaine de polypes qui sont pour la majeure partie des adénomes au niveau du colon et du rectum pendant les premières années de la vie [8]. Les polypes sont des excroissances généralement bénignes, fibreuses d'une muqueuse comme ici la muqueuse du colon et du rectum. Ils affectent généralement le colon gauche dans 80 à 90% des cas [5]. A partir de l'âge de 35 ans, plus de 95% des personnes atteints de PAF ont une multitude de polypes au niveau du colon [8]. De ce fait, un diagnostic et une prise en charge précoces du patient sont essentiels car il existe un risque de 100% de transformation des polypes en cancer colorectaux entre 20 et 40 ans en moyenne en cas de prise en charge tardive [9].

Différentes formes de polypose adénomateuse familiale sont décrites :

- Une forme atténuée que l'on nomme **AFAP** (polypose adénomateuse familiale atténuée) est caractérisée par la présence d'un nombre réduit de polypes qui sont en moyenne inférieurs à 100. Dans cette forme atténuée, les polypes sont le plus souvent retrouvés au niveau du colon droit [4 et 5].

- **Le syndrome de Turcot** est également une variante de la PAF se caractérisant par la présence d'une tumeur au niveau du système nerveux central (ci-après « SNC »), le médulloblastome étant la tumeur la plus rencontrée dans ce syndrome [10].

- De plus certaines lésions extra-coliques lorsqu'elles sont nombreuses, sont révélatrices d'une autre variante de la PAF que l'on nomme le **syndrome de Gardner** [10].

1.1.1.2. Le syndrome de Gardner

Le syndrome de Gardner est présenté comme une variante phénotypique de la PAF. C'est l'association de la polypose adénomateuse de la PAF avec des manifestations extra-coliques comme des ostéomes, des tumeurs des tissus mous (kystes épidermoïdes/sébacés, fibromes, tumeurs desmoïdes), une hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire de la rétine et des anomalies dentaires [4, 11].

C'est en 1912 que le premier cas a été observé par deux auteurs Devis et Bussy. Ces derniers rapportaient le cas d'une patiente de 36 ans qui présentait des ostéomes de la face, une polypose de l'intestin grêle et du colon [10]. Ce n'est qu'en 1953 que Gardner et ses collaborateurs ont décrit l'association entre les adénomes colorectaux et les manifestations extra-coliques telles que les ostéomes au niveau de la mandibule et kystes cutanés dans une famille américaine [12]. En 1962, ils ont découvert les anomalies dentaires et squelettiques de ces patients [12].

L'apparition des polypes survient à un âge moins avancé dans le syndrome de Gardner que la PAF (en moyenne 19 ans voire dans 50% des cas à 15 ans). De même, le nombre de polypes est plus élevé par rapport à la PAF classique, ils sont environ supérieurs à 1000 polypes au niveau du colon-rectum [11]. Les patients ont 2 à 3 fois plus de risques de développer des cancers colorectaux lorsque nous sommes en présence de plus de 1000 polypes [5]. Le syndrome de Gardner était autrefois considéré comme une entité clinique distincte mais aujourd'hui on sait que les mutations impliquées dans *APC* donnent lieu à la fois à PAF et au syndrome de Gardner [5].

1.1.2. Etiopathogénie

1.1.2.1. Rappel génétique

La PAF, tout comme le syndrome de Gardner est une maladie génétique à transmission autosomique dominante rare due à une mutation du gène *adenomatous polyposis coli* également appelé *APC* [4].

Dans ce syndrome, étant donné la transmission autosomique dominante, le gène atteint est transmis soit par le père, soit par la mère. Parfois, il n'y a aucun antécédents familiaux mais l'enfant présente une maladie génétique ; ceci est dû à une mutation spontanée du gène *APC*. Cette mutation spontanée est identifiée chez 20% des patients atteints [5]. Cette dernière est acquise durant la gaméto-genèse chez les parents [10].

1.1.2.2. Gène *APC*

En 1987, après analyse par cytogénétique et étude des liaisons du génome de membres de plusieurs familles, ils ont pu démontrer que *APC* était le gène responsable de la PAF [14].

C'est en 1991 que le gène *APC* a été isolé, il s'agit d'un gène suppresseur de tumeurs [4].

- Localisation et structure :

Ce gène est localisé sur le bras long du chromosome 5 dans la région q21-q22. Il se compose de 8 532 paires de bases s'étendant sur la région codante de l'ARNm composée de 15 exons de tailles inégales codant pour la protéine *APC*.

Cette protéine *APC* est une grande protéine (309 kd) comprenant 2 843 acides aminés [13]. L'expression de ce gène a été mis en évidence dans les lymphocytes et dans de nombreux tissus normaux. Il est exprimé au cours du développement du SNC [14].

La protéine *APC* comprend trois domaines fonctionnels :

- **Partie N terminale** :

Elle est dépourvue de proline, elle comprend onze groupes de répétition en tandem de 7 acides aminés donnant lieu à une conformation en hélice alpha [14].

- **Partie Centrale :**

Elle est représentée par sept répétitions d'une vingtaine d'acides aminés. C'est au niveau de ce domaine qu'a lieu l'interaction avec la beta caténine [14].

- **Partie carboxy-terminale :**

Cette région permet l'interaction avec la tubuline et l'association avec le cytosquelette [14].

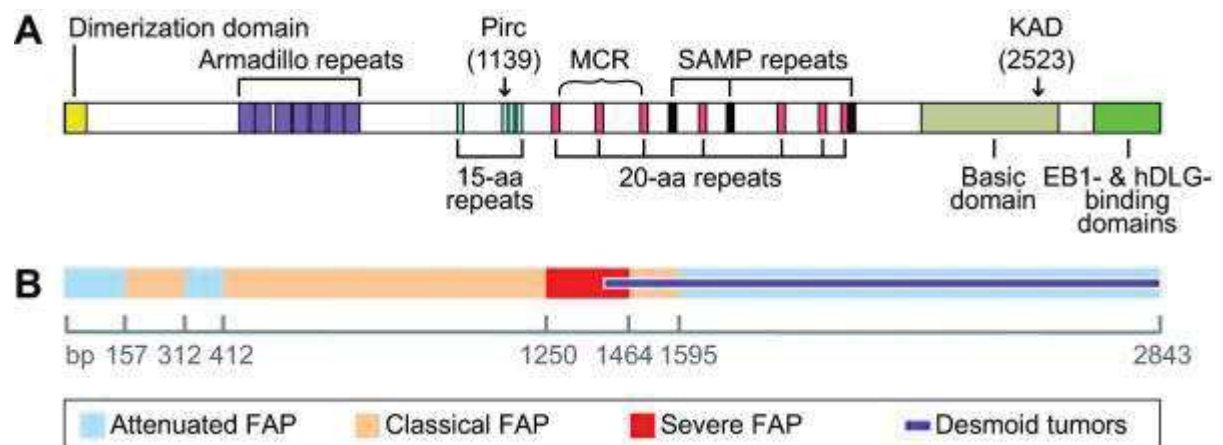


Figure 1 : Schéma représentant l'organisation de la protéine APC montrant les différentes mutations du gène APC [7].

- Rôle :

Le gène *APC* joue un rôle primordial dans le mécanisme de prédisposition héréditaire des polypes du colon, en effet des mutations inactivatrices du gène *APC* ont été détectées et seraient responsable de la PAF [16].

C'est un gène régulateur multifonctionnel du renouvellement des cellules épithéliales du colon [4].

C'est un gène suppresseur de tumeurs, il permet la production de la protéine APC qui contrôle la croissance des cellules en régulant négativement la prolifération cellulaire [4].

La protéine APC joue un rôle important dans la voie de signalisation *WNT* en régulant la fonction de la Beta-caténine (ci-après « β -caténine »). Les signaux *WNT* influent sur la stabilité d'un complexe protéique comprenant β -caténine-conductin et GSK3 (glycogène synthase kinase 3) qui active la transcription de l'oncogène C-myc ou cycline D1.

En présence d'APC, la voie de signalisation *WNT* n'est pas activée et donc la β -caténine est dégradée. Au contraire, en l'absence d'APC (dans de nombreux cas de cancers du côlon), la voie de signalisation *WNT* est activée, à son tour la β -caténine est activée, se lie aux cadhérines favorisant ainsi l'adhésion cellulaire et l'interaction cellule-cellule et cellule-matrice, entraînant des signaux intracellulaires au niveau du noyau et la prolifération cellulaire [4].

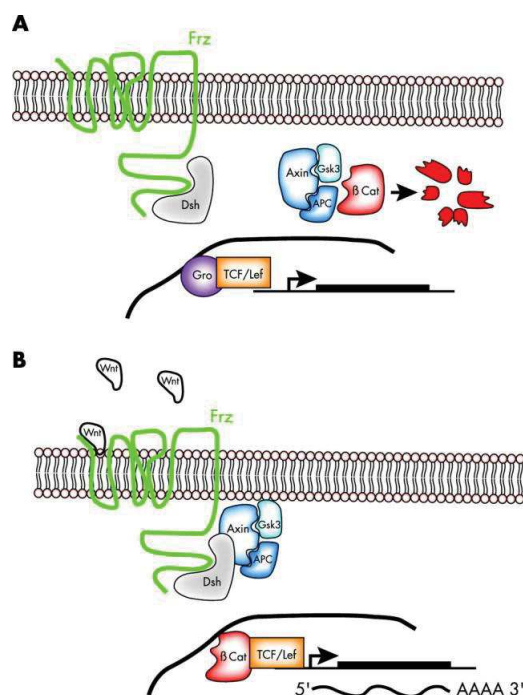


Figure 2 : Schéma du complexe Beta-caténine-GSK3 [17]

La β -caténine est un facteur de transcription. C'est l'effecteur principal de la voie de signalisation *WNT* qui stimule la prolifération des cellules souches situées au fond des cryptes de l'épithélium colique. L'accumulation de β -caténine dans les cellules souches est régulée par le complexe de destruction. Les conséquences des mutations du gène *APC* sont la suppression des domaines impliqués dans la dégradation de la β -

caténine, la stabilisation constitutive de la β -caténine et l'expansion pathologique du compartiment des cellules souches [17].

Les gènes cibles de la B-caténine, y compris *c-myc*, vont être exprimés et ils activent à leur tour l'expression de la polyamine ornithine décarboxylase qui est un proto-oncogène [4]. Le gène *APC* régule indirectement la transcription d'un nombre de gènes essentiels dans la prolifération cellulaire et donc dans le développement des cellules cancéreuses.

En plus d'avoir un rôle principal pour la régulation de la Beta-caténine, le gène *APC* participe également à plusieurs autres processus cellulaires fondamentaux, comme par exemple l'adhérence, la migration, l'organisation des réseaux d'actine et de microtubules, la formation de fuseaux, la ségrégation chromosomique et l'apoptose [13].

De plus, des chercheurs de l'institut pasteur, du CNRS et de l'INSERM ont démontré que les mutations du gène *APC* auraient des conséquences sur le système immunitaire en empêchant de lutter contre l'inflammation de la muqueuse du colon [13]. Le gène *APC* est présent dans les lymphocytes T. Les chercheurs ont pu observer que la protéine APC assure également l'activation de lymphocytes T à l'aide du facteur *NFAT* (*facteur nucléaire des lymphocytes T activés*). De ce fait, lorsqu'on est face à une mutation du gène *APC*, la protéine APC tronquée entraîne la réduction du facteur *NFAT* et donc l'inactivation des lymphocytes T [18].

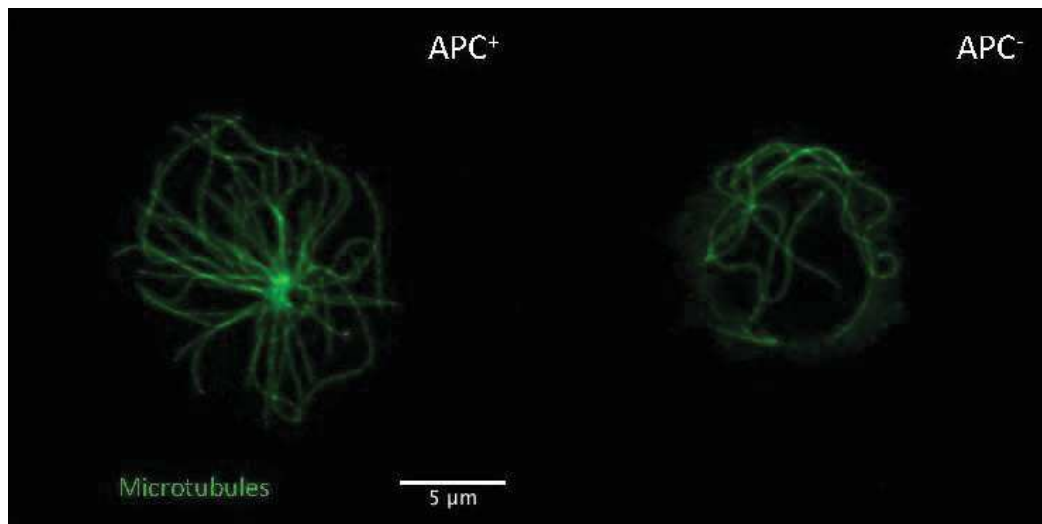


Figure 3 : Lymphocytes T humains exprimant ou pas APC. Le manque d'APC perturbe l'organisation du cytosquelette de microtubules (filaments verts) [18].

- Mutations du gène APC :

Plus de 300 types différents de mutations au niveau du gène *APC* ont été mis en évidence [13]. La grande majorité est représentée par des mutations ponctuelles, des délétions courtes ou des insertions entraînant une protéine tronquée. Ces mutations touchent l'extrémité 5' de la région codante. La mutation la plus courante, retrouvée chez environ 20 % des patients atteints de PAF est une délétion de 5 bases dans le codon 1 309 et dans 10% des cas la délétion d'une séquence de 5 bases au niveau du codon 1 061 [13].

La polypose adénomateuse familiale est causée, comme nous l'avons vu, par de nombreuses mutations ponctuelles hétérogènes. Plus de 75% des mutations sont situées dans la région codante et plus de 60% de ces mutations sont retrouvées dans la région centrale (entre les codons 1 284 et 1 580) de la protéine qui est appelée région de regroupement des mutations (ci-après « MCR ») [13]. La région MCR coïncide avec une région dans le gène *APC* importante dans la diminution de bêta-caténine ce qui suggère que cette fonction est primordiale pour la pathogenèse du cancer colorectal [13].

Toutes ces mutations entraînent l'apparition d'un codon stop ou un décalage du cadre de lecture formant ainsi une protéine tronquée peu ou pas fonctionnelle [14].

On peut également rencontrer ce que l'on **nomme la forme atténuée de la polypose adénomateuse familiale (ci-après « APAF »)**. Celle-ci est due à une modification génétique au niveau du gène *MUTYH* et non au niveau du gène *APC* comme décrit ci-dessus. En effet cette forme atténuée appelée APAF est une maladie autosomique à transmission récessive au niveau du gène *MUTYH*. Ceci veut dire que le patient atteint a hérité d'une anomalie génétique à la fois de son père et de sa mère. Les deux parents sont considérés comme sains et sont porteurs de la mutation pathogène. En conséquence l'affection n'apparaît habituellement que dans une seule génération [4 et 13]. Cette PAF liée à *MUTYH* est caractérisée par des adénomes situés au niveau supérieur et inférieur du tractus gastro-intestinal [4].

La fréquence des mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* est d'environ 14 % chez les patients atteints de polypose adénomateuse non liée à *APC*, mais variable en fonction de la sévérité de la polypose [15].

Le gène *MUTYH* est un gène situé au niveau du chromosome 1p34.3-p32.1. La protéine *MUTYH* est une ADN glycosylase du système de réparation par excision de bases qui joue un rôle majeur dans la réparation des lésions oxydatives de l'ADN [4].

- *Corrélation entre site des mutations et manifestations cliniques :*

Une certaine corrélation a pu être mise en évidence entre le site de mutation génétique et les manifestations cliniques, correspondant à des corrélations génotype-phénotype. En effet, la sévérité de la maladie et la présence des manifestations extra-intestinales semblent corrélées avec la localisation de la mutation du gène *APC*. Dans la littérature, les mutations entre les codons 1 250 et 1 465 sont associées à une polypose avec des manifestations extra-coliques importantes, à une augmentation du nombre de polypes à un âge relativement jeune et donc un risque majeur de développer un cancer colorectal si la prise en charge n'est pas précoce [4 et 18Bis]. En revanche, les individus avec des mutations proches du codon 157 ou distaux du codon 1595 présentent moins de polypes (*selon Nieuwenhuis et al, 2007*) [3].

1.2. Manifestations cliniques du Syndrome de Gardner

1.2.1. Manifestations gastro-intestinales du Syndrome de Gardner

1.2.1.1. Manifestations colorectales

La caractéristique principale du syndrome de Gardner est la présence de polypes au niveau du colon et du rectum. Dans ce syndrome, les polypes sont au nombre de centaines, voire quelques milliers, de tailles et de formes différentes et apparaissent pour la plupart avant la puberté vers l'âge de 15 ans [19 et 13]. Le colon mesure environ 1,50 mètre, il dérive embryologiquement de l'intestin moyen et de l'intestin grêle. Le rectum quant à lui mesure 15 cm de long [5].

Les polypes sont des excroissances bénignes qui se développent sur la paroi interne des cavités naturelles de l'organisme, dans ce cas au niveau de la muqueuse du colon et du rectum [13].

Il existe deux types de polypes :

- **Les polypes adénomateux** qui peuvent évoluer dans 70 à 75% des cas en cancer colorectaux [20]. Ces polypes souvent uniques, peuvent se présenter sous différentes formes (sessiles ou pédiculés) et sous différentes tailles. Ils sont pour la plupart représentés par une surface lisse et de couleur foncée [21].

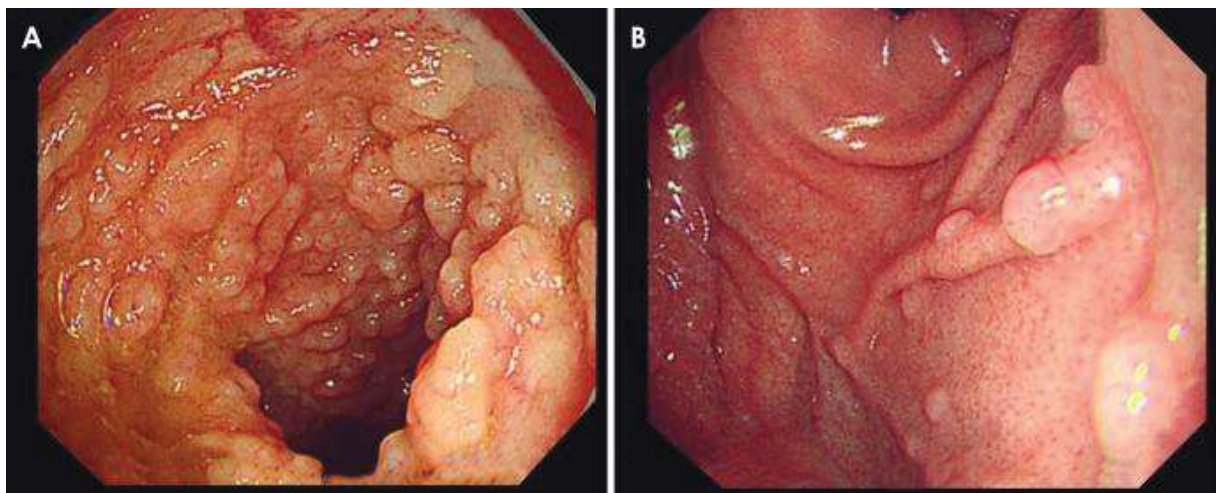


Figure 4 : A : Nombreux Polypes adénomateux au niveau du tractus gastro-intestinal ; B : Polypes au niveau de l'estomac [22].

- Les polypes de type glandulaire du fundus, inflammatoires ou hamartomateux, qui quant à eux, n'évoluent pas, voir peu vers un cancer colorectal [19]. Ces types de polypes sont retrouvés dans d'autres formes de polypose comme les polyposes non adénomateuses (*Syndrome de la polypose juvénile familiale ou les polypes de Peutz-Jeghers*).

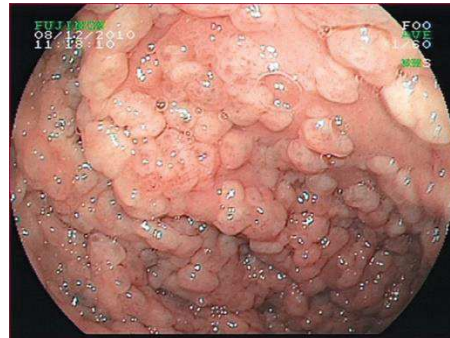


Figure 5 : Polypes glandulo-kystiques chez un patient atteint de la PAF selon Bretagne J-F [23].

Dans la PAF, ce sont des **polypes adénomateux** qui sont rencontrés. Si ces polypes adénomateux ne sont pas diagnostiqués assez rapidement, ils peuvent évoluer en adénocarcinomes du colon dans **100%** des cas avant l'âge de 40 ans, c'est pourquoi un diagnostic précoce de ce syndrome de Gardner est primordial [19]. Dans la majorité des cas, ces polypes commencent à se développer pendant l'enfance, plus précisément dans le colon distal [24]. Pendant l'adolescence, les polypes sont présents dans tout le colon. Avec l'âge, les polypes augmentent en nombre et en taille. A l'âge de 15 ans, la moitié des adolescents atteints du syndrome de Gardner présentent des polypes adénomateux et plus de 95% d'entre eux à l'âge de 35 ans [4].

Les symptômes causés par la présence de ces adénomes se manifestent peu pendant l'enfance et l'adolescence. Ils surviennent lorsque les polypes augmentent en nombre et en taille et peuvent exprimer comme une anémie ou des saignements rectaux [4]. Des symptômes intestinaux non spécifiques peuvent apparaître comme des douleurs abdominales, des masses abdominales palpables, une perte de poids importante

pendant l'enfance, une constipation ou diarrhée pouvant entraîner la mise en place d'examens coloproctaux spécifiques et ainsi participer à la découverte de polypes [4].

En plus des polypes adénomateux, on peut observer dans **15%** des cas des **tumeurs desmoïdes** dans les aponévroses musculaires, soit au niveau intra-abdominal ou alors au niveau de la paroi abdominale [25]. Les tumeurs desmoïdes sont considérées comme des tumeurs fibreuses bénignes mais avec un fort potentiel d'invasion locale caractérisées par une infiltration destructrice des tissus environnants mais également un fort potentiel de récurrence après exérèse chirurgicale ; c'est pourquoi l'exérèse chirurgicale n'est pas indiquée étant donné le taux de récurrences. La chirurgie est conseillée lorsque les tumeurs desmoïdes entraînent des complications graves telles que l'obstruction, l'hémorragie ou la fistule infectée [24]. Elles sont très agressives localement mais n'entraînent pas de métastases. Elles restent tout de même la deuxième cause de mortalité de ce syndrome après les polypes adénomateux [24].

1.2.1.2. Manifestations extra-coliques

Des manifestations extra-coliques peuvent être également observées quelques années plus tard et plus particulièrement au niveau du système gastro-intestinal supérieur chez certaines personnes présentant une polypose adénomateuse familiale entre 13 et 25 ans [19].

En effet, la polypose adénomateuse familiale touche au niveau extra-colique trois organes en particulier : l'estomac, le duodénum et l'intestin grêle [27].

Au niveau de l'estomac, on retrouve d'autres types de polypes moins agressifs que les polypes adénomateux : ce sont les polypes glandulaires fundiques développés dans 90% des cas. Ces polypes sont particuliers ; en effet, même si leur transformation maligne est très rare, 40% d'entre eux ont des caractéristiques adénomateuses contrairement aux polypes glandulaires fundiques sporadiques qui sont bénins [27].

Au niveau du duodénum et également au niveau de la région péri-ampullaire (ampoule Vater), les polypes adénomateux sont retrouvés dans 90% des patients atteints de polypose adénomateuse familiale, 10 à 20 ans après le diagnostic de polypes coloproctaux. Il a été rapporté que 5% des polypes duodénaux situés

précisément dans la région péri-ampullaire se transforment en cancers dans les 10 premières années de la PAF [4]. Au sein de la population générale, le risque de cancer duodénal est très rare alors que pour les personnes atteintes de la PAF, le risque est multiplié par 100 [4].

Au niveau de l'intestin grêle, même si leur nombre est moins important qu'au niveau du duodénum et du colon, des polypes ont été rapportés également au niveau du petit intestin pouvant également évoluer en cancer [27]. Des examens devront être entrepris également à ce niveau pour ne pas passer à côté de polypes avec un potentiel d'évolution maligne.

1.2.2. Manifestations extra-intestinales

Ces manifestations extra-intestinales sont vraiment la signature phénotypique du syndrome de Gardner. Ces manifestations sont caractérisées par une forte variabilité d'expression phénotypique [4].

1.2.2.1. Manifestations dermatologiques

Au niveau cutané, les patients atteints du syndrome de Gardner présentent des **kystes épidermoïdes** ou des **kystes sébacés** dans 50 à 65% des cas, ces derniers étant localisés au niveau du visage, du cou, du cuir chevelu, des extrémités et plus rarement au niveau des membres [25]. Dans la population générale, nous rencontrons souvent ce type de lésions dermatologiques durant la puberté mais leur apparition précoce et leur nombre important doivent alerter et faire l'objet d'un diagnostic précoce car l'apparition de ces kystes survient souvent avant l'âge de 13 ans dans ce syndrome [27]. Ces kystes épidermoïdes sont asymptomatiques mais peuvent devenir purulents et inflammatoires [25].

En plus de ces kystes épidermoïdes, on peut observer chez 10% des patients présentant ce syndrome des tumeurs fibreuses de la peau comme des **fibromes** ou des **tumeurs desmoïdes** [28]. Au niveau cutané, elles sont dans la plupart du temps

localisées au niveau de la cicatrice abdominale après résection du colon ou même en l'absence de chirurgie, elles sont trois fois plus fréquentes chez la femme que chez les hommes [19, 25]. **Des lipomes** ont été également mentionnés dans la littérature avec aucun potentiel dégénératif [19].

1.2.2.2. Manifestations oculaires

Au niveau oculaire, l'ophtalmologue doit analyser le fond de l'œil. En effet, les personnes atteintes du syndrome de Gardner présentent **une hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire de la rétine (CHRPE)**. Environ 90% de ces patients présentent cette hypertrophie ; ces lésions sont donc importantes pour le dépistage précoce de ce syndrome. Lors de l'examen du fond d'œil, nous pouvons observer des lésions bilatérales et multiples. Ces lésions sont significatives de ce syndrome lorsqu'elles sont bilatérales et supérieures à 4 [19 et 8].

1.2.2.3. Manifestations bucco-dentaires

Certaines manifestations bucco-dentaires sont également rencontrées dans ce syndrome de Gardner. Les examens effectués par le chirurgien-dentiste sont donc essentiels, ce dernier jouant un rôle considérable dans le diagnostic précoce du syndrome.

Premièrement, chez les patients atteints du syndrome de Gardner, des ostéomes multiples sont observés dans **68 à 82%** des cas [29]. Les ostéomes sont des tumeurs bénignes composées d'os compact mature histologiquement normal – ces derniers seront développés en détail dans la deuxième partie – [30]. On les retrouve essentiellement au niveau des os de la face notamment dans l'os frontal, le sinus ethmoïde, le sinus maxillaire, le maxillaire, le corps de la mandibule et plus précisément en postérieur des prémolaires, l'angle de la mandibule et le bord inférieur de la mandibule [19]. Ils sont pour la plupart du temps asymptomatiques et de taille variable allant d'un simple épaissement osseux à des masses osseuses de grandes

tailles. Lorsqu'ils augmentent en taille, cela peut devenir inesthétique et entraîner des déformations crânielles et faciales importantes [30].

En plus des ostéomes, on retrouve dans la littérature plusieurs anomalies bucco-dentaires :

- *Des dents surnuméraires simples ou multiples*, des dents incluses chez **30% à 75%** des patients atteints du syndrome de Gardner [31 et 19].
- *Des odontomes complexes* au niveau des racines des prémolaires la majeure partie du temps [19].
- *Des dents ankylosées* [19].
- *Des racines fusionnées* entre la première et la deuxième molaire, des racines longues et effilées des dents postérieures, des kystes dentigères, ainsi que des modifications du motif osseux trabéculaire [30, 31 et 32].
- Des cas d'*ostéosclérose des mâchoires* ont également été mentionnées [32 ;12].
- Des *kystes folliculaires* ont été mentionnés, ainsi que de *l'hypercémentose* [19].
- De plus a été décrit dans la littérature des cas de *kystes odontogènes calcifiant* de 6cm de diamètre entraînant un refoulement des dents permanentes et donc des inclusions dentaires [33].

Ces anomalies dentaires sont **10 à 20%** plus fréquentes que dans la population générale.

Le chirurgien-dentiste a donc pour rôle d'examiner précisément la cavité buccale et d'interpréter minutieusement les clichés radiologiques en 2D et 3D afin de dépister le plus précocement possible ce syndrome. En effet, ces manifestations dento-maxillaires ne sont pas spécifiques à ce syndrome mais l'association de plusieurs de ces anomalies dento-maxillaires peut suggérer un phénotype correspondant au syndrome de Gardner et donc mener à une orientation vers un gastro-entérologue et un oncogénéticien.

En effet, ces signes dento-maxillaires apparaissent bien en amont des manifestations gastro-intestinales, environ 10ans avant l'apparition des polypes. [33Bis]. De ce fait, si ces signes bucco-dentaires sont détectés précocement, les patients peuvent être orientés très tôt vers les spécialistes pour des examens complémentaires et une prise en charge multidisciplinaire.

1.2.2.4. Manifestations endocriniennes

Les manifestations endocriniennes touchent la glande thyroïde [19]. Elles se manifestent par des néoplasies endocriniennes dont l'incidence est inconnue chez ces patients porteurs du syndrome. Le carcinome papillaire de la thyroïde est le type de cancer le plus rencontré dans ce syndrome [27]. L'incidence de ces néoplasies est plus importante chez la femme que chez les hommes avec un ratio de 17/1 [27]. La femme de moins de 35 ans présentant un syndrome de Gardner présente 100 fois plus de risque de contracter un cancer de la thyroïde qu'une femme de la population générale [27].

1.2.2.5. Manifestations neurologiques

Chez certains patients atteints du Syndrome de Gardner, des études ont décrit des degrés de retard mental variable [27]. De plus, dans le syndrome de Turcot, nous pouvons rencontrer des tumeurs du SNC, la plus rencontrée étant le médulloblastome [10].

2. Démarche diagnostique dans le syndrome de Gardner

Malgré une prévalence faible, de l'ordre de 1/8 300 en France, le diagnostic précoce est un enjeu crucial en tant que professionnel de santé pour garantir un dépistage optimal et le maintien d'une qualité de vie aux patients. En effet, le diagnostic repose sur plusieurs points : examen clinique, examen radiologique, examen colorectal et moléculaire.

2.1. Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique du syndrome de Gardner reste difficile en raison de la variabilité de l'expression clinique [29]. En effet, certains signes cliniques peuvent nous alerter et nous orienter rapidement sur la piste du syndrome de Gardner. Des patients peuvent présenter seulement une ou deux anomalies cliniques, d'autres en revanche peuvent présenter un spectre phénotypique plus complet et plus vaste [29]

Des symptômes non spécifiques du syndrome de Gardner peuvent nous alerter. En effet, au niveau gastrique, la présence de sang dans les selles, des diarrhées, des épisodes de constipations et des crampes abdominales peuvent orienter à consulter un gastroentérologue [29].

De plus, toutes les manifestations extra-coliques peuvent participer à orienter le praticien vers le syndrome de Gardner. Au niveau oculaire, si l'ophtalmologue détecte une hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire de la rétine lors d'un examen de fond d'œil, celui-ci peut suspecter ce syndrome et donc adresser le patient chez le gastroentérologue afin d'y effectuer des examens plus approfondis [19].

Au niveau cutané, s'il y a la présence de kystes sébacés ou épidermoïdes en nombres importants, avec une apparition très précoce, le dermatologue doit orienter le patient vers un gastroentérologue. De plus, la présence d'une dysharmonie cranio-faciale avec la présence de tuméfactions de tailles plus ou moins importantes doit nous alerter sur la présence d'ostéomes [25].

En tant que chirurgien-dentiste, l'examen bucco-dentaire dûment effectué peut nous donner plusieurs informations importantes : dans la littérature, les patients atteints du syndrome de Gardner présentent des limitations de l'ouverture buccale avec parfois une déviation de la mandibule causée par la présence d'ostéomes au niveau du processus coronoïde de la mandibule [12]. Dans certains cas, le praticien peut observer une irrégularité osseuse palpable au niveau de la mandibule lorsque les ostéomes sont exophytiques [31]. De plus nous pouvons observer des dents surnuméraires simples ou multiples, incluses ou non.

2.2. Diagnostic radiologique

En plus de l'examen clinique, une simple radiographie panoramique permet de mettre en évidence certaines manifestations associées au syndrome de Gardner. Les ostéomes sont la plupart du temps asymptomatiques et souvent non exophytiques, ce qui explique la découverte fortuite au niveau radiologique au cours d'un examen annuel dentaire. Au niveau de la radiographie panoramique, les ostéomes correspondent à des masses radio-opaques multifocales bien délimitées pouvant être retrouvés au maxillaire, mais plus souvent situées au niveau de la mandibule en arrière des prémolaires [29].

Pour connaître la localisation précise de ces ostéomes, leur étendue et leurs rapports anatomiques avec les différentes structures, la tomодensitométrie ou le Cone-Beam sont indiqués. La tomодensitométrie permet ainsi de mettre en évidence un épaississement de la corticale [29]. De plus, afin de démontrer si la lésion osseuse est active ou non, une scintigraphie osseuse est indiquée.

2.3.Diagnostic colorectal

Le diagnostic colorectal repose sur une coloscopie ou une rectosigmoidoscopie qui peuvent être effectuées dès l'âge de 12 ans si le caractère héréditaire est déjà connu ou si des signes cliniques et radiologiques font suspecter le syndrome de Gardner [24].

La rectosigmoidoscopie est un examen spécifique qui permet d'analyser l'intérieur du rectum et du colon sigmoïde [24]. L'examen consiste à introduire par l'anus un tube avec un système optique et un éclairage. Au cours de cet examen, si l'on observe la présence de polypes, une biopsie de ces polypes sera effectuée afin de connaître la nature et la sévérité de ces polypes [24]. Si la biopsie révèle la présence d'adénomes, une coloscopie sera effectuée afin de faire un examen complet du colon.

Au cours de l'enfance, on peut observer quelques adénomes (moins d'une centaine) localisés la plupart du temps dans la zone rectosigmoïde du colon ; on utilisera alors pour visualiser ces polypes une rectosigmoidoscopie souple [4]. A noter qu'au fur et à mesure des années, les adénomes colorectaux sont plus nombreux, on peut en observer plus d'une centaine [4].

Pour les patients considérés à risque, une coloscopie sera plus appropriée dès le premier examen au lieu de la rectosigmoidoscopie. En effet, la coloscopie utilise un tube souple plus long permettant d'analyser la totalité du colon [4,26].

Au cours de ces examens colorectaux, une biopsie des polypes pourra être entreprise dans le but d'analyser la nature et le caractère bénin ou malin des polypes [4].

2.4.Diagnostic moléculaire

Le diagnostic clinique, radiologique et colorectal ne peut confirmer totalement la présence du syndrome de Gardner ; il doit être confirmé au niveau moléculaire par une analyse génétique du gène *APC*. En effet, dans certains cas, les patients atteints du syndrome de Gardner ne présentent pas de signes cliniques, la maladie pouvant être asymptomatique ; de ce fait l'histoire familiale est un élément important dans la démarche diagnostique [4].

Le test génétique est indiqué dans deux cas : d'une part, afin de confirmer les signes cliniques, radiologiques et colorectaux observés et d'autre part, dans le cas où les patients ont un risque important de contracter cette pathologie au regard des antécédents familiaux connus [4].

Plusieurs tests génétiques sont disponibles à ce jour : on peut notamment utiliser le séquençage haut débit de type NGS du gène *APC*, la combinaison de l'électrophorèse avec le test de troncation de protéine (PTT), le test de troncation de protéine seul [4].

Cependant, le test le plus couramment utilisé de nos jours pour le diagnostic moléculaire est le séquençage haut débit de type NGS. Par ce séquençage, 70% des mutations sont détectées avec une forte hétérogénéité génétique décrite, avec de nombreux variants pathogènes *APC* et différents gènes (*APC*, *MUTYH*,) [4]. Il est recommandé de faire le test génétique juste avant la puberté ou au milieu de l'adolescence car l'enjeu du diagnostic clinique est majeur à cet âge en raison de l'importance de la prévention du cancer colo rectal. A cet âge, l'enfant comprend les enjeux de cette prévention et les risques existants. Le spécialiste pourra préconiser la réalisation d'un test moléculaire si les antécédents familiaux sont importants ou

lorsqu'une association de signes cliniques et radiologiques est observée dès le plus jeune âge [8].

Le praticien doit savoir conseiller les patients, les encourager à consulter un centre génétique afin d'appréhender au mieux la maladie, le diagnostic et les traitements à leur disposition. L'information portant sur le risque de transmission intra-familiale de la maladie est également fondamentale [8].

2.5. Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal est une possibilité chez les familles ayant connu des antécédents de PAF. Des parents atteints de cette maladie peuvent demander un examen prénatal comme l'amniocentèse ou CVS (chorionic villus sampling) pour savoir si le gène *APC* est muté ou non [4].

L'amniocentèse est l'examen le plus courant, il se réalise entre la 16^{ème} et la 20^{ème} semaine de gestation, il consiste à prélever du liquide amniotique. L'ADN présent dans le liquide est analysé.

Le CVS consiste en un échantillon de tissus villositaire chorionique au niveau du placenta, il est effectué entre la 10^{ème} et la 12^{ème} semaine.

Ce diagnostic prénatal pose des problèmes éthiques en raison de la possibilité de mettre fin à la grossesse, dans le cadre d'une interruption thérapeutique de grossesse. Cette volonté de suspendre une grossesse est en lien avec des antécédents familiaux traumatogènes comme un décès lié à un cancer colorectal. Selon des études, 75% de personnes atteintes demanderaient un examen prénatal, seulement 20% d'entre elles souhaiteraient une interruption volontaire de grossesse (IVG) dans le cas d'une mutation *APC* [4].

3. Prise en charge thérapeutique du Syndrome de Gardner et surveillance

Lorsque le diagnostic du syndrome de Gardner est posé suite à l'examen génétique, un suivi longitudinal multidisciplinaire du patient et de la famille est mis en place. Les patients doivent apprendre à vivre avec la maladie, il est cependant possible de réduire au maximum le risque de cancer colorectal et donc améliorer la qualité de vie de ces patients. Des traitements sont disponibles pour limiter ce risque de transformation maligne des polypes [34].

3.1. Traitement et surveillance du Syndrome de Gardner

3.1.1. Surveillance avant traitement chirurgical

Le patient doit être informé et doit comprendre sa maladie et l'importance du suivi. Avant d'entreprendre un traitement, on doit s'assurer que le protocole est le mieux adapté au patient [20]. Une surveillance doit être mise en place lorsque le patient a un risque important de contracter des polypes (parents, frères ou sœurs atteints) dans le cadre d'une mutation *APC* confirmée sur le plan moléculaire.

Chez les personnes ayant un test génétique positif ou chez celles considérées à risque, une coloscopie totale doit être effectuée tous les ans à partir de 12 ans jusqu'à environ 35 ans, puis après 35 ans une coloscopie tous les 2-3 ans est suffisante [27]. En effet selon la littérature, les polypes se développent aux alentours de 12 ans. Dans tous les cas, les patients atteints du syndrome de Gardner doivent bénéficier d'un examen préventif vers 10-15 ans [27].

3.1.2. Traitement des polypes

3.1.2.1. Traitement chirurgical

Le traitement du Syndrome de Gardner se base sur un traitement prophylactique. En effet, si aucune intervention chirurgicale n'est menée chez les patients atteints de PAF, le risque de développer un cancer colorectal est de 100% en raison du nombre important de polypes colorectaux présents au niveau du colon et du rectum [4]. Une

fois le diagnostic posé, le traitement doit être entrepris dans les plus brefs délais. En effet, 65% des patients atteints du syndrome développeront dans 100% des cas un cancer du côlon [8]. La chirurgie prophylactique est pratiquée vers l'âge de 20 ans en moyenne, mais elle peut être effectuée avant si le nombre de polypes est très important et de taille importante ou après l'âge de 20 ans si le nombre est réduit et les polypes de petite taille [8].

Le traitement chirurgical est un traitement préventif, il est indiqué lorsque le nombre de polypes au niveau du colon ou du rectum sont importants (supérieur à 30 polypes) [35]. La chirurgie préventive est le seul traitement adéquat dans ce syndrome.

Il existe plusieurs chirurgies prophylactiques :

- La première solution est une **colectomie totale**, c'est-à-dire qu'on enlève la totalité du côlon en laissant le rectum.
- La deuxième solution est une **coloproctectomie totale**, c'est-à-dire qu'on enlève la totalité du côlon et du rectum.

Le choix de la chirurgie repose essentiellement sur le nombre de polypes et leur localisation [8]. Les contre-indications liées à la chirurgie sont très rares, elles sont liées à des conditions médicales générales associées à l'anesthésie générale et une opération longue. En présence de métastases, la chirurgie est contre-indiquée. La chirurgie peut être utilisée dans le contexte de soins palliatifs en présence d'obstruction, de perforation ou d'hémorragie [8].

3.1.2.2. Traitement médicamenteux

Après la chirurgie, le patient peut avoir recours à un traitement médicamenteux : le **sulindac** ; c'est un anti-inflammatoire non stéroïdien, dérivé de l'indométhacine [4-36]. Il agit en inhibant la synthèse des prostaglandines [36]. Selon les données de la littérature, une diminution du nombre et de taille des polypes rectaux ont été observés dans 80% des cas suite à la prise du médicament après colectomie totale [8]. Cependant, à l'arrêt du traitement, le nombre de polypes augmente à nouveau en quelques mois [4].

De plus, on préconise l'utilisation du **tamoxifène**, qui a également des propriétés inhibitrices de la prostaglandine, seul ou en association avec le sulindac. Le tamoxifène est un agent antinéoplasique et antioestrogène [36].

Actuellement, le sulindac et/ou le tamoxifène est/sont recommandé(s) pour les polypes desmoïdes de la paroi abdominale ou pour les manifestations extra-abdominales de de la PAF [8].

Les médicaments chimiothérapeutiques comme la **doxorubicine**, qui est un antibiotique cytotoxique, sont recommandés lorsque les molécules non cytotoxiques n'ont pas d'effets après colectomie [4].

3.1.3. Surveillance après chirurgie

Un suivi post-opératoire rigoureux est important afin de contrôler la possible apparition de polypes sur les tissus non retirés pendant l'intervention. Après la colectomie totale, une surveillance basée sur la réalisation régulière d'une rectoscopie doit être effectuée dans le but d'éviter une évolution (transformation en cellules cancéreuses) des polypes au niveau du rectum [8].

3.2. Pronostic

D'après les données de la littérature, le taux de survie dans les 5 années suivants la détection de la maladie pour les patients de plus de 45 ans n'ayant pas reçu de traitement adapté selon les polypes est de 0%. Le taux de survie à 5 ans des patients ayant effectué un traitement adapté, avec colectomie et mucosectomie, est proche de 100%.

Le taux de récurrence dans les 20 ans suivant une colectomie totale avec anastomose ilieorectale est d'environ 30% [5].

PARTIE II : MANIFESTATIONS DENTO-
MAXILLAIRES : RÔLE DU CHIRURGIEN-
DENTISTE DANS LE DIAGNOSTIC
PRECOCE DU SYNDROME DE
GARDNER

1. Manifestations dento-maxillaires

1.1. Dents surnuméraires et incluses

1.1.1. Généralités

L'anomalie de nombre par excès également appelée hyperdontie est un des signes cliniques évocateurs du syndrome de Gardner ; c'est pourquoi une prise en charge multidisciplinaire est importante lorsque le diagnostic positif est posé [37].

Ces dents surnuméraires peuvent orienter le diagnostic, à plus forte raison lorsqu'elles sont multiples et à localisation atypique, comme au niveau du secteur prémolaire-molaire. Outre le syndrome de Gardner, d'autres syndromes malformatifs intègrent une hyperdontie dans leur spectre clinique, comme la dysostose cléido-crânienne, par exemple [38].

En ce qui concerne le syndrome de Gardner, les dents surnuméraires peuvent être présentes sur l'arcade dentaire, mais elles peuvent être également incluses et donc souvent découvertes de manière fortuite à la radiographie [39].

Lorsqu'elles sont incluses, ces dents surnuméraires sont la plupart du temps asymptomatiques ; cependant, elles peuvent dans certains cas entraîner des manifestations cliniques qui contribuent à orienter le diagnostic (voir ci-dessous).

1.1.2. Epidémiologie et étiologie

La prévalence des dents surnuméraires est comprise entre 0,07% et 0,6% pour la dentition primaire et entre 0,3 et 3,2% pour la dentition permanente [37]. Les dents surnuméraires représentent 1 à 2% des anomalies dentaires observées. Elles sont plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes et affectent essentiellement la denture permanente dans 90% des cas par rapport à la denture temporaire [39].

Les dents surnuméraires peuvent être isolées (cas le plus fréquent) ou multiples :

- Pour les formes isolées, on les retrouve essentiellement au niveau du secteur antérieur entre les deux incisives centrales maxillaires, on les appelle les mésiodens.
- Pour les formes multiples, elles représentent moins de 1% des dents surnuméraires. On les retrouve dans le secteur latéro-postérieur et ce phénotype fait suspecter généralement une maladie génétique comme le syndrome de Gardner [33Bis].

Chez les patients atteints du syndrome de Gardner, des cas de dents surnuméraires simples ou multiples, ainsi que des cas de dents incluses ont été mentionnés dans **30% à 75%** des cas [37]. Parmi les dents surnuméraires, on distingue les dents dites eumorphiques avec une morphologie normale et les dents dites dysmorphiques avec une forme anormale comme les odontomes.

L'étiologie de la dent surnuméraire n'est pas claire encore de nos jours, mais des facteurs environnementaux et génétiques permettraient d'expliquer leur survenue [40]. Plusieurs théories évolutives ont été proposées mais elles restent à confirmer [40].

En effet, selon la théorie de l'atavisme, les dents surnuméraires représenteraient « une relique phylogénétique d'ancêtre qui possédait trois incisives centrales. Cette théorie a été utilisée pour les patients atteints de dysostose cleido-cranienne pour expliquer le retour au faciès de singe » [40].

La théorie génétique a été également développée. En effet, le caractère héréditaire est important pour la dent surnuméraire. Cependant pour les dents surnuméraires syndromiques, un facteur génétique est responsable de cette hyperdontie, mais son expression est variable [40].

1.1.3. Localisation

Les dents surnuméraires peuvent également être classées selon leur localisation anatomique. En effet, elles se situent au maxillaire ou à la mandibule, en denture temporaire et permanente. Statistiquement, elles se situent dans 60% des cas au niveau maxillaire [37].

La localisation des dents surnuméraires est un enjeu important pour le diagnostic, ainsi que pour le plan de traitement ortho-chirurgical. Dans la plupart des cas, les dents surnuméraires isolées ou doubles sont localisées dans le secteur antérieur entre les incisives centrales et correspondent à des mésiodens [41].

Selon leur localisation, les dents surnuméraires sont nommées de différentes façons :

- Lorsqu'elles sont en position médiane au niveau du maxillaire entre les incisives centrales ou en position palatine par rapport aux dents, on les appelle **mésiodens**. Le mésiodens est une dent dysmorphique, le plus souvent conoïde avec une racine courte [41].



Figure 6 : Radiographie représentant un mésiodens selon Mukhopadhyay et coll. (2011) [42].

- Lorsqu'elles ont une morphologie similaire à leur dent contro-latérale (hyperdontie eumorphique), on les appelle **incisive supplémentaire latérale** ou **centrale** ou encore **prémolaires supplémentaires** [43].

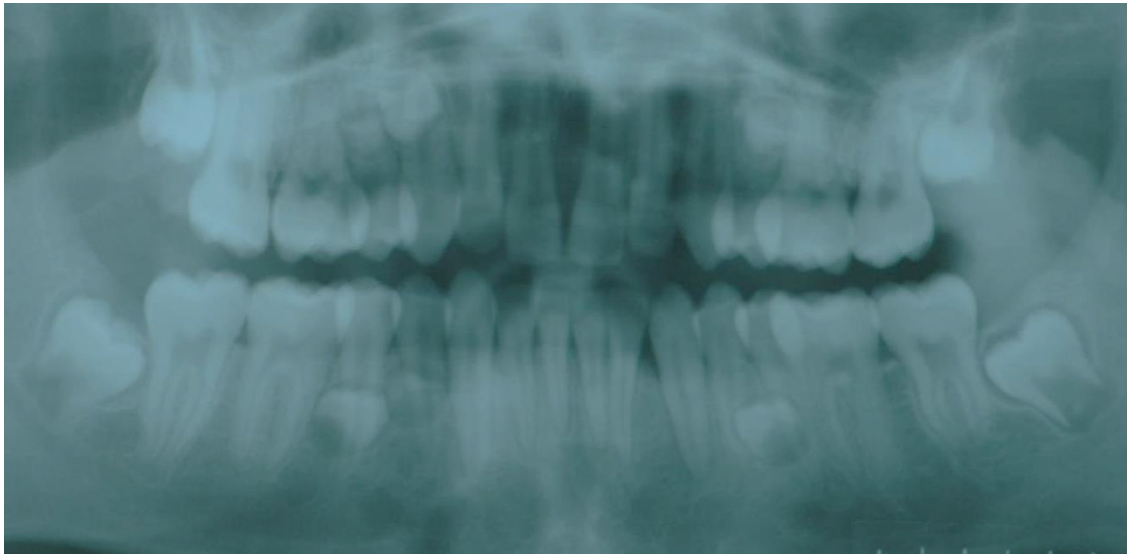


Figure 7 : Orthopantomogramme montrant une hyperdontie eumorphique avec des prémolaires surnuméraires (CRMR ORARES, Pr F Clauss).

- Lorsqu'elles sont situées en vestibulaire, lingual ou palatin des molaires maxillaires ou dans l'espace inter-proximal entre la deuxième et la troisième molaire, on les appelle **dents paramolaires**.
- Lorsqu'elles sont localisées en distal de la troisième molaire, on les appelle **dents distomolaires** aussi appelées 9^{ème} molaire [37].

Chez les patients atteints du syndrome de Gardner, les dents surnuméraires sont la plupart du temps multiples et sont localisées dans les secteurs postérieurs, plus précisément au niveau des prémolaires selon la littérature [44].

1.1.4. Morphologie

Les dents surnuméraires et les dents incluses peuvent avoir différentes morphologies. Elles peuvent être **eumorphes**, c'est-à-dire avoir une morphologie normale, similaire à la dent. Les dents surnuméraires de forme normale appelées tout simplement dents

surnuméraires ou supplémentaires sont localisées généralement dans la région des incisives latérales maxillaires. On peut également observer des dents surnuméraires au niveau des prémolaires et des molaires comme dans plusieurs cas décrits dans la littérature en rapport avec le syndrome de Gardner [44].

Mais les dents supplémentaires peuvent être également **dysmorphiques**, c'est-à-dire avoir une morphologie différente de la dent qu'elle représente, elles peuvent donc avoir une morphologie conique ou tuberculée.

- La dent surnuméraire de forme **conique** est la plus fréquente, elle se situe entre les incisives centrales maxillaires. Elle est constituée d'une couronne conique et d'une racine édifiée. Elle peut perturber l'éruption des dents permanentes [37].
- Avec une forme **tuberculée**, les dents ont une taille plus importante et la couronne dentaire présente une bosse et la racine est partiellement édifiée, voire absente. La plupart du temps, elles sont doubles et sont en position palatine au niveau des incisives supérieures. Selon la littérature, ces dents surnuméraires de formes tuberculées ne font pas leur éruption dentaire et perturbent donc l'éruption des dents adjacentes [37].

1.1.5. Diagnostic des dents surnuméraires

Le diagnostic clinique et par imagerie des dents surnuméraires doivent se faire le plus précocement possible, afin d'éviter toutes complications et mettre en place une prise en charge thérapeutique adaptée.

1.1.5.1. Diagnostic clinique

Avant chaque diagnostic clinique, une anamnèse médicale et familiale permet de déceler les formes familiales de dents surnuméraires, voire d'identifier le mode de transmission intra-familiale de l'affection. Cette anamnèse doit porter sur les pathologies générales, mais également dento-maxillaires.

Les dents surnuméraires peuvent présenter différentes localisations, dont certaines atypiques telles que les fosses nasales ou les sinus maxillaires [40]. Lorsqu'elles sont sur arcade, pour seulement 13 à 34% d'entre elles, elles peuvent entraîner différents types de dysmorphoses comme des encombrements, des malpositions dentaires et des rotations dentaires, pouvant mener à des difficultés du maintien de l'hygiène bucco-dentaire et à de potentielles complications infectieuses [40].

Lors de l'examen bucco-dentaire, le chirurgien-dentiste doit palper les rebords alvéolaires pour rechercher une éventuelle voussure qui se caractérise par une augmentation du volume de l'arcade dentaire au niveau vestibulaire, lingual ou palatin. Cette voussure peut constituer un premier signe de dents surnuméraires incluses [45].

Premièrement, un déplacement, une rotation des dents adjacentes ou la formation de diastème doivent faire suspecter la présence d'une dent surnuméraire. En effet, dans 1/3 des cas, des déplacements de dents adjacentes sont observés [37]. Ces déplacements sont le premier motif de consultation chez les parents, pour des raisons esthétiques et fonctionnelles. De plus, dans le secteur maxillaire antérieur, ces dents surnuméraires entraînent un diastème entre les incisives centrales supérieures ou une asymétrie dans l'éruption de ces dents permanentes [45].

A noter que des encombrements dentaires aussi appelés « crowding » peuvent également être observés lorsque les dents surnuméraires font leur éruption dentaire.

Deuxièmement, des malpositions des dents adjacentes peuvent être observées, avec une modification du chemin d'éruption [45]. Les résorptions radiculaires des dents adjacentes causées par les dents surnuméraires ont une prévalence importante [37]. On les observe dans 28% des cas de dents surnuméraires et elles sont présentes la plupart du temps au niveau des prémolaires surnuméraires.

De plus, si les incisives temporaires n'ont toujours pas réalisé leur exfoliation aux alentours de 8 ans ou si les incisives permanentes ont une éruption ectopique, on peut alors s'orienter vers une anomalie de nombre par excès. Le retard ou l'absence d'éruption des dents temporaires ou permanentes est un autre facteur diagnostique à prendre en considération. En effet, c'est la conséquence la plus importante des dents surnuméraires [45].

Toutefois, dans la majorité des cas, ces dents surnuméraires sont asymptomatiques, et donc découvertes fortuitement lors d'un examen radiologique de contrôle [45].

1.1.5.2. Sémiologie radiologique et apport du CBCT

Après l'examen clinique, le praticien a recours à l'examen radiologique avec des radiographies standards dans un premier temps, comme la radiographie rétro-alvéolaire, la panoramique, la téléradiographie puis dans un second temps à la radiographie tridimensionnelle afin de confirmer la présence de dents surnuméraires, d'analyser leurs rapports anatomiques et d'orienter le plan de traitement.

Le cone beam CT (ci-après « CBCT ») va trouver toutes ses indications dans ces cas d'hyperdontie, permettant une analyse fine et tridimensionnelle de la localisation anatomique. Ces examens d'imagerie sectionnelle seront également utiles pour une planification chirurgicale optimale [39].

Les radiographies 2D, de première intention, peuvent dans un premier temps donner des informations sur la situation de la dent surnuméraire, son axe et son rapport avec les dents adjacentes. L'apparition de la radiographie tridimensionnelle est une aide permettant de visualiser précisément la localisation des dents surnuméraires et les rapports étroits avec les structures telles que le sinus maxillaire ou les cavités nasales et orbitaires [45].

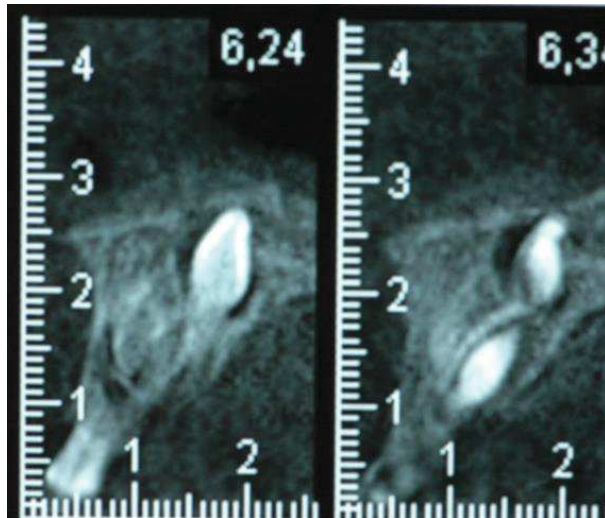


Figure 8 : coupes CBCT montrant deux mesiodens anastrophiques (CRMR ORARES, HUS, Pr F Clauss)

Le CBCT est caractérisé par une bonne résolution spatiale permettant de réaliser un diagnostic optimal, ainsi que par une faible irradiation, ce qui en fait l'examen d'imagerie complémentaire idéal dans le cadre du bilan dento-maxillaire du syndrome de Gardner, à plus forte raison chez l'enfant, pour des raisons de radioprotection pédiatrique. La radiographie tridimensionnelle est essentielle lorsque les dents surnuméraires incluses sont localisées à proximité de structures telles que le plancher nasal, le sinus maxillaire, le foramen mentonnier ou le nerf alvéolaire inférieur [46].

1.2. Ostéomes

1.2.1. Définition

Tout comme les dents surnuméraires, les ostéomes constituent un des signes phénotypiques bucco-dentaires permettant de diagnostiquer le Syndrome de Gardner [4].

En effet, les ostéomes apparaissent environ vers l'âge de 10 ans, avant la formation des polypes colorectaux, ce qui en font des marqueurs considérables dans le diagnostic précoce de la pathologie [47].

Selon l’OMS, Les ostéomes sont classifiés dans le tableau des tumeurs bénignes osseuses, pourtant ils ne sont pas considérés comme une néoplasie en tant que telle [47].

Ce sont des lésions ostéogéniques bénignes à croissance lente représentées par la prolifération d’os compact ou os spongieux bien différencié [47]. Ils peuvent être soit centraux, provenant de l’endoste ou périphériques, provenant du périoste. Ils peuvent également être extra-squelettiques [47].

Les ostéomes périphériques sont de deux types :

- Ostéomes compacts avec une base sessile, denses avec des espaces de moelle minimaux et des canaux haversiens non stables [30].
- Ostéomes spongieux avec une base la plupart du temps pédiculée et ressemblants à l’os d’origine [30].

Histologiquement, les ostéomes sont représentés par des trabécules d’os lamellaire denses et matures présentant des canaux de taille inégale sans liserés ostéoblastiques ou ostéoclastiques [30 ; 48].

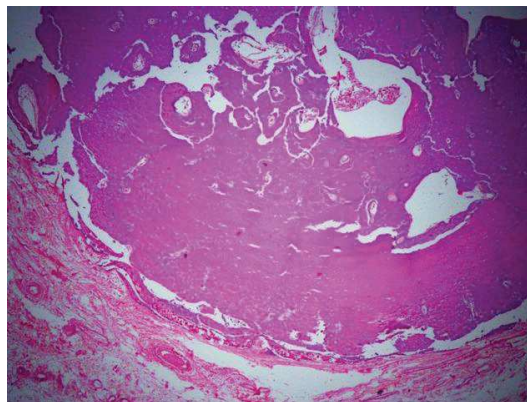


Figure 9 : Représentation histologique d'un ostéome composé d'os compact avec en périphérie un peu de tissu conjonctif fibreux (Selon Manjunatha et coll) [30].

Le centre est représenté par une moelle fibroblastique bien vascularisée [47]. On peut observer des tailles variables allant d'un simple épaissement osseux à des masses osseuses de grandes tailles [44], mais la plupart des patients présentent des ostéomes de tailles modérées, avec une évolution réduite dans le temps [47].

Un contrôle annuel est cependant indispensable pour comparer le nombre et le volume des ostéomes sur le long terme [47].

1.2.2. Epidémiologie et étiologie

50% à 80% des patients atteints du syndrome de Gardner présentent des ostéomes, alors que la prévalence des ostéomes est inférieure à 10% dans la population générale [4].

La pathogenèse de l'ostéome est partiellement comprise. Des auteurs considèrent l'ostéome comme un véritable néoplasme, d'autres en revanche le décrivent comme une anomalie du développement déclenchée par un traumatisme [30]. En effet, selon Kaplan et *al.*, une combinaison de traumatisme et de traction musculaire pourrait jouer un rôle dans le processus provoquant un saignement sous-périoste ou un œdème qui soulèverait localement le périoste qui formerait ainsi les ostéomes [49].

Ces ostéomes peuvent être observés à tout âge mais sont plus fréquents chez le jeune adulte. De plus, il n'y a pas de différence significative entre les hommes et les femmes [47].

1.2.3. Localisation

Chez les patients atteints du syndrome de Gardner, les ostéomes peuvent se situer au niveau de tous les os, mais généralement ils se situent au niveau des os de la face, plus précisément au niveau de l'os frontal (crâne et sinus paranasaux) [49], du maxillaire et de la mandibule [48 ;35]. La localisation peut être différente d'une génération à une autre [35Bis].

Les ostéomes les plus caractéristiques du syndrome de Gardner sont ceux présents au niveau de la mandibule [48 ; 35]. Dans ce syndrome, la majorité des ostéomes sont localisés au niveau du corps de la mandibule (42%) et du condyle mandibulaire (23%) [35Bis]. Selon leur localisation, les patients atteints peuvent présenter des troubles fonctionnels et morphologiques. En effet, les ostéomes présents au niveau du condyle mandibulaire peuvent entraîner des asymétries faciales, des malocclusions, des limitations de l'ouverture buccale et pour finir des dysfonctions de l'articulation temporo-mandibulaire [35Bis].

Selon leur localisation au niveau de la corticale osseuse, nous pouvons rencontrer deux types d'ostéomes :

- Les **ostéomes périostés** localisés en périphérie de la corticale, à l'origine des malformations et des asymétries faciales.
- Les **ostéomes enostoses** localisés au centre de la corticale, ceux-ci passant souvent inaperçus en raison de leur origine centrale [47 ; 35].

Les ostéomes périostés peuvent entraîner une voussure au niveau de l'os. Les ostéomes évoluent en général lentement pour devenir par la suite des masses osseuses dormantes. A noter que des cas de tumeurs d'ostéomes au niveau du maxillaire ont toutefois été rapportés [35].

1.2.4. Morphologie

De manière générale, les ostéomes sont de petites tailles, énostoses, asymptomatiques, représentés par un épaissement cortical sous-périosté, comme au niveau des ostéites [47]. Cependant, avec l'âge, il arrive d'observer un gonflement entraînant une asymétrie faciale inesthétique ou une limitation de la fonction lorsque ceux-ci augmentent en taille. [35] Ces symptômes constituent souvent le motif de consultation [49].

Les ostéomes sont constitués d'os compact mature avec un système haversien développé [47]. A la palpation, ces ostéomes sont pour la plupart bien délimités, denses et non adhérents à la peau [47].

Chez les patients atteints du syndrome de Gardner, les ostéomes mandibulaires sont plus souvent lobulés [30]. Le nombre important d'ostéomes est un élément révélateur de la présence du syndrome. La taille des ostéomes varie de plusieurs millimètres à plusieurs centimètres. A noter que la surface des ostéomes peut être irrégulière ou lisse [30].

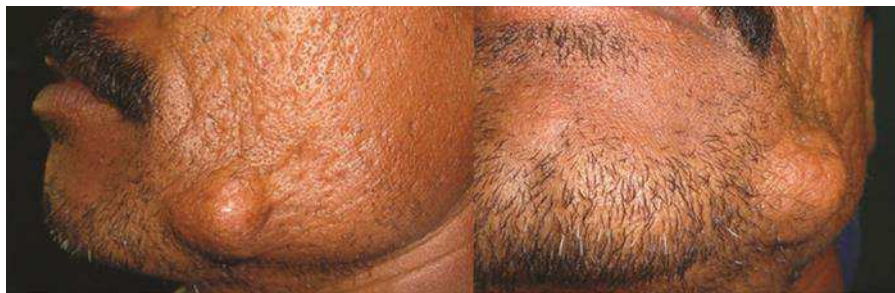


Figure 10 : Photographie montrant un ostéome au niveau du corps de la mandibule selon B S Manjunatha, 2013 [30].

1.2.5. Séméiologie radiologique

Au niveau radiologique, on observe une radio-densité, une masse radio-opaque bien limitée, homogène, ronde ou polylobée en relation avec l'os avec une base large mesurant en général moins de 2cm [47].

Le bilan d'imagerie sectionnelle par Cone beam est un élément important à mettre en place dans le diagnostic et la planification thérapeutique chirurgicale des ostéomes. En effet, ces examens radiologiques 3D nous donnent des informations sur la délimitation de l'ostéome et sur les relations anatomiques des ostéomes avec les structures adjacentes [47].

En revanche, nous devons faire face à une limitation dans la discussion du diagnostic différentiel des ostéomes sur le plan radiologique, d'autres lésions pouvant présenter

une séméiologie radiologique relativement proche, ce qui nécessite un diagnostic anatomo-pathologique de certitude.

2. Diagnostic différentiel

2.1. Diagnostic différentiel des dents surnuméraires

Le diagnostic différentiel de l'hyperdontie et de ses conséquences se discute avec différentes situations pathologiques. En effet, les dents surnuméraires peuvent entraîner comme décrit ci-dessus des troubles de l'éruption dentaire, des encombrements dentaires, des malpositions, des diastèmes, des résorptions radiculaires des dents avoisinantes et pour finir la formation de kystes folliculaires [50].

2.1.1. Défaut d'éruption dentaire

Faces à ces défauts d'éruption, plusieurs diagnostics différentiels peuvent être évoqués :

- En l'absence d'obstacles d'éruption, nous pouvons être face à un **défaut d'éruption primaire**. Ce défaut d'éruption primaire se différencie des dents surnuméraires au niveau radiologique car aucun obstacle d'éruption n'est observé [50]. Ce défaut est plus particulièrement observé au niveau des molaires permanentes non ankylosées, avec un ligament parodontal intact [50]. Cette rétention des molaires permanente représente seulement 1% des inclusions dentaires et est liée à une anomalie génétique altérant les processus biologiques de l'éruption dentaire. En effet, le gène impliqué est le gène *PTHR-1* ; ce dernier code pour le récepteur de l'hormone parathyroïdienne [51]. Plusieurs conséquences sont liées à ce défaut d'éruption primaire, telles qu'une béance latéro-postérieure, des résorptions radiculaires, des lésions carieuses et l'édification radiculaire à proximité du nerf alvéolaire inférieur [50]. De plus, une traction orthodontico-chirurgicale aggraverait ce défaut d'éruption en provoquant l'ankylose secondaire de la dent [50].

- En cas d'absence d'obstacles mécaniques à l'éruption, une **ankylose**, correspondant à la fusion entre le cément dentaire et l'os alvéolaire, peut également être évoquée [51].
- Dans certains cas, des **obstacles à l'éruption dentaire** peuvent être découverts à la radiographie, comme un odontome, un kyste ou un germe dystopique, dans le cadre d'une séquelle post-traumatique, correspondant à l'étiologie du défaut d'éruption [51].

2.1.2. Odontomes

2.1.2.1. Définition

Selon la classification de l'OMS, les odontomes sont classés parmi les tumeurs bénignes odontogènes des maxillaires, mais aujourd'hui, ils sont considérés comme une malformation hamartomateuse, une anomalie de développement et non comme une tumeur bénigne à part entière. Ils sont pour la plupart du temps asymptomatiques, de ce fait ils sont découverts, comme les dents surnuméraires, de manière fortuite à la radiographie [52].

2.1.2.2. Morphologie et localisation

On distingue les odontomes des dents surnuméraires en raison de leur structure anarchique des cellules épithéliales et mésenchymateuses formant l'émail, la dentine et la pulpe [53]. Cependant, des cas d'odontomes dans le syndrome de Gardner ont été rapportés dans la littérature [49].

Nous pouvons rencontrer deux types d'odontomes :

⇒ **Odontomes composés** (*dans 55 à 77% des cas*)

Ils siègent dans le secteur antérieur pour le maxillaire et dans le secteur parasymphysaire pour la mandibule. Ils sont représentés par une multitude de structures odontoïdes de petites tailles, composées chacune de tissu minéralisé dentaire et de pulpe dentaire, regroupés dans un sac avec une paroi conjonctive qui ressemble à la paroi du sac folliculaire normal [53]. Comme pour les ostéomes, ces odontomes composés sont asymptomatiques et sont découverts de manière fortuite à la radiographie. Ce sont leurs complications, tel le retard d'éruption des dents adjacentes, qui entraînent la plupart du temps la consultation [53].

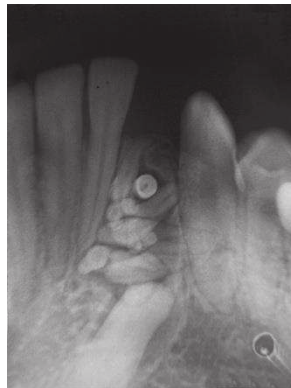


Figure 11 : Cliché rétro-alvéolaire d'un odontome composé dans le secteur antérieur mandibulaire. (Selon Satish et coll., 2011) [54].

⇒ **Odontomes complexes**

Ils sont moins fréquents que les odontomes composés. Ils siègent dans la majorité des cas dans la région cuspidée mandibulaire et sont histologiquement représentés par une masse anarchique de tissus minéralisés comme l'émail, la dentine ou le cément et de pulpe dentaire [52]. Au niveau radiologique, ils sont représentés par une masse radio-opaque avec une densité supérieure à celle de l'os mais la plupart du temps égale à celle des dents [48]. De plus, un halo radio clair périphérique vient entourer cette masse radio opaque, le tout lui-même entouré par un liséré de condensation périphérique [48].

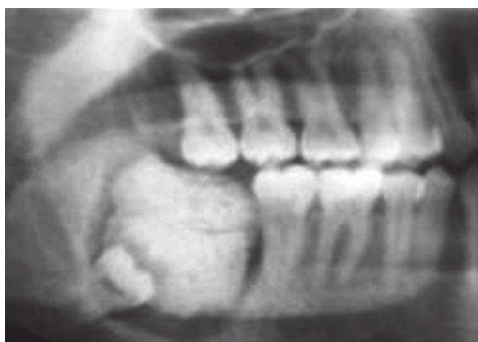


Figure 12 : Radiographie montrant l'aspect d'un odontome complexe volumineux dans le secteur latéral mandibulaire (Selon Satish et coll. 2011) [54].

2.1.2.3. Complications

Cependant au fil du temps, ces odontomes peuvent entraîner des manifestations cliniques chez les jeunes adultes, telles que la persistance anormale des dents temporaires, des retards d'éruption, des douleurs, ainsi que des complications infectieuses se traduisant par une voie de drainage type fistule et une extériorisation [55].

Dans ces cas, une intervention chirurgicale avec une éventuelle antibioprofylaxie est indiquée, la difficulté chirurgicale étant évaluée en phase pré-opératoire. La chirurgie consistera en une énucléation par clivage [52], un curetage soigneux du tissu péri-lésionnel pour éviter la transformation du tissu résiduel en kyste. Les récurrences d'odontomes après chirurgie restent rares, mais peuvent apparaître dans le cas d'une exérèse partielle. Après la chirurgie, seul un examen anatomo-pathologique nous confirmera la nature du fragment réséqué [52].

2.1.3. Perles d'émail

Les perles d'émail sont des structures dentaires constituées en grande majorité d'émail et rarement de tissu pulpaire [56]. Elles se présentent sous une forme circulaire de diamètre allant de 0,3mm à 2mm. Elles sont dues à une anomalie de développement au niveau des cellules de la gaine épithéliale de Hertwig restées

adhérentes à la surface de la racine pendant le développement radiculaire [56]. Elles peuvent être soit intra ou extra-dentaires et localisées la plupart du temps au niveau cervical, coronaire ou à la surface des racines, à proximité de la jonction amélocémentaire [56]. Elles sont retrouvées principalement au niveau des molaires/prémolaires maxillaire [56].

2.2. Diagnostic différentiel des ostéomes associés au syndrome de Gardner

2.2.1. Ostéoblastome

L'ostéoblastome également appelé « ostéome ostéoïde géant » en raison de sa taille importante, est également une tumeur osseuse bénigne rare à ne pas confondre avec l'ostéome [57]. Il représente seulement **1%** des tumeurs osseuses bénignes. Il est principalement situé au niveau de la colonne vertébrale et des os longs, mais peut également être observé au niveau des os du crâne et de la face [58]. Cette tumeur est la plupart du temps retrouvée de manière fortuite à la radiographie, mais peut dans certains cas entraîner des déplacements dentaires importants, pouvant nécessiter une intervention chirurgicale [58-59].

2.2.2. Cémentoblastome

Le cémentoblastome est une tumeur ectomésenchymateuse, faisant partie des tumeurs bénignes odontogéniques d'origine cémentaire [58-59]. Il est plutôt rare (environ 1% des tumeurs odontogènes). Il siège dans 80% des cas à la mandibule et plus particulièrement dans la région péri-apicale des premières molaires et prémolaires avec une prédominance masculine [60]. Généralement solitaire, il est représenté radiographiquement par une masse radio-opaque de ciment qui fusionne autour des racines dentaires. D'un point de vue clinique, on peut dans certains cas observer une voussure corticale, des déplacements dentaires et des douleurs à la percussion au niveau de la dent apparentée [58-59].



Figure 13 : Aspect radiologique d'un cémentoblastome en regard de 47. (Selon Wright et coll.) 2012 [61].

Au niveau radiologique, il est représenté par de multiples formations arrondies denses radio-opaques de type cémentaire bien limitées adhérant à l'apex de la dent qui est vivante. Les cémentoblastomes présentent une croissance importante sans destruction de la corticale mais entraînant une voussure osseuse tardive douloureuse [35].

Le traitement le plus commun est l'abstention thérapeutique, mais lorsque la tumeur a un volume important, il faut prévoir l'énucléation et l'avulsion de la dent causale [35]. Une récurrence peut être rencontrée lorsque le cémentoblastome n'est pas enlevé complètement [61].

2.2.3. Ostéomyélite sclérosante focale

Une autre tumeur osseuse à ne pas confondre avec les ostéomes, est l'**ostéomyélite sclérosante focale** [42]. En effet, c'est une forme d'ostéosclérose des maxillaires représentée par une hyperplasie réactionnelle des ostéoblastes due à une infection odontogène [42]. La structure osseuse s'épaissit et entraîne une plage d'ostéocondensation située au niveau périapical de la dent dévitalisée ou de la dent en pulpite. Ces lésions sont asymptomatiques et donc découvertes de manière fortuite à la radiographie [42]. A la radiographie, on peut observer une masse radio-opaque

moins bien délimitée que les cémentoblastomes à croissance lente. Le traitement consiste soit en l'exérèse de la dent causale avec la lésion, soit en la dévitalisation de la dent avec énucléation de la lésion et curetage osseux [42].



Figure 14 : Ostéomyélite sclérosante focale située au niveau de la racine mésiale de 46. (Selon Schulz and coll.) [57].

2.2.4. Fibrome cémento-ossifiant

Le fibrome cémento-ossifiant est également une structure à intégrer dans la discussion du diagnostic différentiel de l'ostéome. C'est une tumeur fibreuse faisant partie des tumeurs bénignes non odontogènes [59]. Majoritairement retrouvée au niveau de la mandibule dans la région prémolaire, cette tumeur est de croissance lente, centrifuge, asymptomatique et bien délimitée [60]. En effet, étant asymptomatique, il est découvert également de manière fortuite à la radiographie [58]. La séméiologie radiologique correspond à une masse radio-claire au stade précoce et progressivement elle devient une masse radio-opaque dense dans une lacune radio claire. Cette masse a un aspect variable en fonction du stade de développement. Histologiquement, son matériel minéral contient de l'os et du ciment [60].



Figure 15 : Aspect radiologique d'un fibrome ossifiant (selon Boukari et coll.)

2.2.5. Odontomes

Radiologiquement, les ostéomes peuvent être confondus également avec une autre structure : **les odontomes** [53]. Toutefois, les odontomes sont également énumérés dans les manifestations bucco-dentaires du syndrome de Gardner ; de ce fait nous pouvons observer dans certains cas à la fois des ostéomes mais également des odontomes, qui ressemblent plus d'un point de vue histologique aux dents surnuméraires [53].

L'odontome est une tumeur maxillaire odontogène bénigne, elle provient d'un trouble de développement d'après l'OMS. L'étiologie des odontomes est encore incertaine, toutefois une origine génétique est possible avec la mutation d'un gène responsable des processus d'initiation de l'odontogenèse [52]. Comme pour les ostéomes, les odontomes sont asymptomatiques, la plupart du temps la découverte se fait de manière fortuite à la radiographie lors d'une consultation de contrôle.

Pour conclure, seul l'examen anatomo-pathologique peut affirmer la nature des tumeurs bénignes odontogènes et non odontogènes.

3. Prise en charge bucco-dentaire

3.1. Diagnostic positif

3.1.1. Anamnèse médicale

Chaque examen clinique tel qu'il soit, doit être précédé par une anamnèse médicale. Cette dernière consiste en un questionnaire médical détaillé permettant de connaître la santé générale du patient, ses antécédents médicaux, chirurgicaux et ses antécédents dentaires.

Au sein de ce questionnaire, les antécédents familiaux doivent être analysés sur le plan médical et dentaire. Toutes les informations recueillies durant cet échange sont extrêmement importantes pour la prise en charge ultérieure du patient et pour la compréhension de l'éventuel mode de transmission intra-familiale de l'affection.

3.1.2. Examen clinique

Le diagnostic positif repose tout d'abord sur un examen clinique exobuccal et endobuccal précis.

3.1.2.1. Examen exo-buccal

L'examen exobuccal est à réaliser de façon systématique afin de ne pas omettre de signes cliniques révélateurs. Ce dernier permet aussi d'analyser la coopération du patient pour la suite de la prise en charge, notamment dans un contexte pédiatrique.

Sur le plan de l'examen exobuccal, nous pouvons obtenir des informations importantes au niveau des ostéomes puisqu'ils sont en effet la 1^{ère} cause de consultation en maxillo-faciale lorsque les ostéomes sont très volumineux, avec des répercussions sur le plan de l'esthétique faciale [43]. En ce qui concerne les ostéomes, on peut observer de multiples nodules. A la palpation, ce sont des tumeurs fermes, bien délimitées, non adhérentes au plan cutané mais adhérentes à la corticale mandibulaire [43]. En ce qui

concerne les dents surnuméraires, très peu de facteurs exobuccaux sont rencontrés, ils sont rares voire inexistant [45].

3.1.2.2. Examen endo-buccal

Les dents surnuméraires peuvent être sur l'arcade dentaire, incluse ou dans des positions ectopiques. Lorsqu'elles sont présentes sur l'arcade, elles entraînent une modification de l'alignement dentaire avec des modifications de l'occlusion qui constituent le plus souvent le motif de consultation initiale. Cette modification de l'occlusion entraîne par la suite des problèmes esthétiques et d'hygiène bucco-dentaire, en raison de l'encombrement, des malpositions et des rotations dentaires qui rendent difficile le brossage dentaire [40].

Lorsque les dents surnuméraires sont incluses, elles sont pour la plupart du temps asymptomatiques et donc découvertes de manière fortuite lors d'un examen radiologique, mais parfois des manifestations cliniques peuvent apparaître. Ces complications peuvent se manifester par un retard d'exfoliation des dents temporaires, un retard d'éruption des dents permanentes, des malpositions dentaires ou encore par la présence d'une tuméfaction en relation avec un kyste folliculaire [41]. Cependant chez les patients atteints du syndrome de Gardner, les dents surnuméraires sont la plupart du temps multiples et localisées au niveau des secteurs latéro-postérieurs avec des manifestations cliniques plutôt rares ; c'est pourquoi les hyperdonties syndromiques sont souvent découvertes de manière fortuite lors d'un examen radiologique de contrôle [39].

Comme les ostéomes, il faut effectuer une palpation pour détecter une voussure osseuse qui est la plupart du temps asymptomatique.

3.1.3. Examen radiologique

Les examens radiologiques standards et sectionnels sont essentiels pour confirmer le diagnostic des dents surnuméraires et des ostéomes [12]. L'examen radiologique permet de mettre en place un traitement adapté, notamment la planification ortho-chirurgicale si besoin.

3.1.3.1. Radiographie rétro-alvéolaire

La radiographie rétro-alvéolaire est la radiographie la plus utilisée en cabinet dentaire. Cette radiographie intra-orale permet de mettre en évidence la morphologie de la dent surnuméraire et ses relations anatomiques avec les structures avoisinantes, mais elle ne permet pas à elle seule d'évaluer la taille et la position sur le plan tridimensionnel de la dent surnuméraire. La radiographie rétro-alvéolaire doit être systématiquement complétée par une radiographie panoramique [52].



Figure 16 : Aspect radiographique d'une dent surnuméraire sur un cliché rétro-alvéolaire (Selon Kumar et coll., 2011) [62].

3.1.3.2. Radiographie panoramique

La radiographie panoramique est la radiographie de première intention, permettant d'avoir une vue d'ensemble du maxillaire et de la mandibule. On peut notamment observer le nombre, le volume, l'orientation et la localisation des dents surnuméraires et ostéomes, mais également étudier les rapports anatomiques de ces éléments avec les structures avoisinantes comme le nerf alvéolaire inférieur, le sinus maxillaire et les fosses nasales [58]. La radiographie panoramique peut être utilisée pour la détection précoce des ostéomes et des anomalies dentaires, cependant elle présente une limite quant à la précision dans le sens vestibulo-lingual et vestibulo-palatin et pour la planification chirurgicale ultérieure [58].

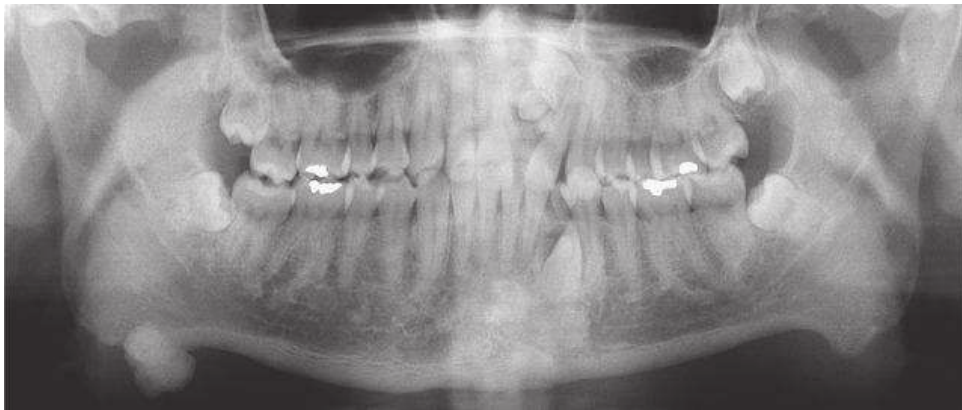


Figure 17 : Radiographie panoramique montrant plusieurs dents incluses dans le secteur antérieur maxillaire et mandibulaire. (Selon Sohn et coll., 2011) [63].

3.1.3.3. Téléradiographie de profil

La téléradiographie de profil peut être utile afin d'obtenir avec précision l'orientation de la dent surnuméraire dans le sens antéro-postérieur. Cependant, les superpositions rendent la lecture difficile, c'est pourquoi on l'utilise très rarement en deuxième intention dans les cas de dents surnuméraires [40].

3.1.3.4. Examen Tomodensitométrie (CBCT ou TDM)

3.1.3.4.1. TDM

La tomodensitométrie est un examen d'imagerie sectionnelle utilisé en seconde intention lorsque la position de l'ostéome ou de la dent surnuméraire est en relation étroite avec une structure anatomique, telle que le nerf alvéolaire inférieur, le sinus maxillaire ou les racines dentaires. Si un geste chirurgical est à prévoir dans la prise en charge, cet examen d'imagerie sectionnel permettra d'appréhender notre geste en toute sérénité, en ayant des informations sur la taille, la localisation et l'étendue de l'ostéome ou des anomalies dentaires [40].

Elle a été longtemps décrite comme la meilleure modalité d'imagerie avant une prise en charge globale chez les patients atteints du syndrome de Gardner [49]. En effet, elle a l'avantage de donner une délimitation précise des structures osseuses du crâne et du squelette facial [49] et est très utilisée pour les inclusions profondes et pour apprécier la morphologie précise de la dent. Néanmoins, le coût et la dose de rayonnement trop élevés, invitent le praticien à s'orienter vers un examen de type tomographie volumique à faisceau conique en phase préopératoire [49].

3.1.3.4.2. Tomographie volumique à faisceau conique (CBCT)

Le bilan d'imagerie sectionnelle de type Cone Beam a un rôle central dans la prise en charge diagnostique et la planification chirurgicale des patients atteints du syndrome de Gardner [53]. En effet, ce syndrome requiert une prise en charge multidisciplinaire, associant notamment la chirurgie buccale, l'orthopédie dento-faciale et la chirurgie maxillo-faciale. Pour cela, l'utilisation du Cone Beam dans la détection précoce et l'évaluation des ostéomes et des dents surnuméraires est primordiale. Cette étape est obligatoire pour mettre en place un protocole chirurgical adapté [53].

De plus, la dose de rayonnement est nettement inférieure à celle émise lors d'un examen par tomodensitométrie, quel que soit l'appareil utilisé [49].

Grâce au Cone Beam, les praticiens de l'équipe multidisciplinaire obtiennent des informations précises telles que la taille, la localisation et l'étendue des ostéomes dans les trois plans de l'espace.

C'est devenu l'outil diagnostique indispensable pour l'imagerie maxillo-faciale. Il est de plus en plus utilisé dans le domaine de la chirurgie orale pour le diagnostic, l'évaluation, la surveillance et le traitement des lésions osseuses et des anomalies dentaires [49]. Il permet, en outre, d'appréhender la difficulté de la chirurgie et de définir une stratégie chirurgicale optimale, en réduisant les risques iatrogènes et les complications per-opératoires. Chez les patients atteints du syndrome de Gardner, les ostéomes requièrent un traitement multidisciplinaire lorsque leur nombre et leur taille entraînent une asymétrie qui interfère avec la fonction et l'esthétique du patient [49].



Figure 18 : CBCT, coupe sagittale montrant la persistance d'odontomes complexes selon Daniel VLECK and coll. 2011.

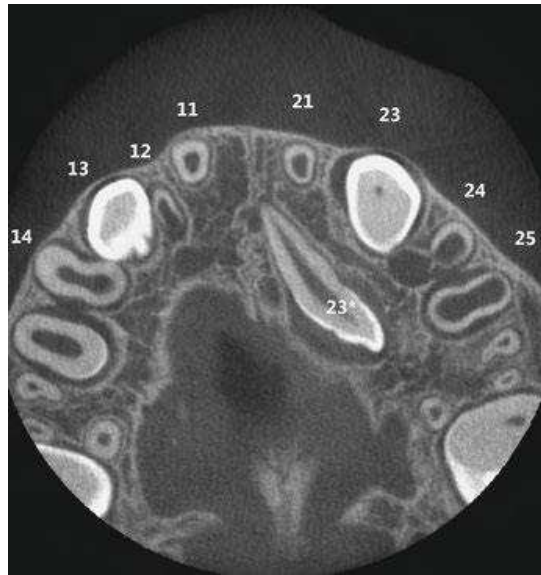


Figure 19 : Cone Beam, en coupe horizontale avec une 23 horizontale incluse selon Dr Michael M.Bornstein et coll. 2016 [45].

3.2. Protocoles chirurgicaux de la dent surnuméraire

3.2.1. Indications d'avulsion des dents surnuméraires

La décision d'avulser les dents surnuméraires repose sur plusieurs critères cliniques et radiologiques [39].

En effet, la question essentielle à se poser avant toute décision thérapeutique est la suivante : *doit-on avulser systématiquement une dent surnuméraire incluse et si oui, à quelle période ? Ou alors doit-on simplement proposer une abstention thérapeutique et une surveillance radiologique, notamment dans les situations avec un risque chirurgical important et mettre en place un suivi clinique et radiologique ?* [45]

Plusieurs facteurs permettent de répondre à ces questions :

- Le premier facteur à prendre en considération est celui de **l'âge du patient**. Effectivement, l'avulsion d'une dent surnuméraire en denture temporaire n'est pas indiquée en raison d'une part du risque de déplacement des dents, et d'autre part, du risque d'altération de l'évolution des germes des dents permanentes sous-jacentes. De plus, le jeune âge du patient et l'absence éventuelle de coopération pour le geste chirurgical peuvent compliquer la prise

en charge et mener à une éventuelle orientation vers une intervention sous anesthésie générale, notamment dans les cas avec difficultés chirurgicales majeures [39].

- Le deuxième facteur est le **stade d'édification des dents adjacentes**. Une intervention précoce, lorsque les dents adjacentes sont immatures, est à privilégier du fait d'un potentiel cellulaire et de revascularisation plus important [45].
- De plus, **des facteurs locaux** entrent en considération, comme les risques de lésions neurologiques et dentaires. Tous ces facteurs cliniques sont à prendre en considération en phase pré-opératoire [39].

Toutefois, si des complications en denture mixte ou adulte telles une perturbation de l'éruption des dents adjacentes, des déplacements ou des rotations des dents permanentes, si elles empêchent la réalisation d'un traitement orthodontique actif, si l'on observe des résorptions radiculaires ou kystes, l'apparition d'un diastème et pour finir si la dent surnuméraire fait son éruption, une prise en charge ortho-chirurgicale est conseillée et **l'avulsion de cette dent surnuméraire est préconisée** [39].

En effet, en cas de dent surnuméraire asymptomatique, certains auteurs préconisent une abstention thérapeutique et un suivi radiographique annuel, en revanche, d'autres auteurs préconisent de les avulser en prévention car ces dents surnuméraires peuvent entraîner des complications comme décrites ci-dessus telles que des résorptions radiculaires ou la formation de kystes des dents adjacentes [45]. Ils mentionnent le fait que ces dents n'ont aucune fonction et que les chirurgies sont en général sans complications post-opératoires majeures [39].

A noter que seulement **36,2% à 89,4%** des dents incluses ou déplacées feront leur éruption normale, même après avulsion de dents surnuméraires [40]. Cela signifie qu'il faudra prévoir un second temps chirurgical consistant en une traction ortho-chirurgicale [40].

En conclusion, le plan de traitement ortho-chirurgical des dents surnuméraires est en fonction de l'âge du patient, de la localisation des dents surnuméraires, des rapports anatomiques avec les dents adjacentes, ainsi que des complications qu'elles engendrent. De plus, une dent surnuméraire ayant déjà fait son éruption sera dans la plupart du temps directement avulsée, de même pour les dents surnuméraires

empêchant l'éruption et le bon positionnement des dents permanentes adjacentes ou entraînant des complications telles que les résorptions radiculaires. En revanche, une dent surnuméraire n'entraînant aucune complication pourra être conservée et fera l'objet d'une surveillance clinique et radiologique annuelle [39]. Avant toute décision thérapeutique, il convient d'évaluer le ratio bénéfice/risque en phase pré-opératoire, dans le cadre d'une concertation pluri-disciplinaire entre le chirurgien oral, l'orthodontiste et le chirurgien-dentiste [40].

3.2.2. Technique d'avulsion des dents surnuméraires incluses

Dans cette partie, nous n'aborderons pas la technique d'avulsion des dents surnuméraires sur arcades étant donné que cette technique est la même que pour les avulsions simples mais seulement l'avulsion des dents surnuméraires incluses.

Lorsque les indications d'avulsion de la dent surnuméraire ont été posées, il convient d'évaluer de manière précise la localisation sur le plan clinique et radiologique de la dent surnuméraire, ainsi que les rapports anatomiques grâce à la radiographie 3D.

Au maxillaire :

- Si au niveau clinique et radiologique, nous observons la dent surnuméraire en position vestibulaire, alors l'abord chirurgical se fera en labial [64].
- Si la position de la dent surnuméraire se situe en palatin alors l'accès sera en palatin [39].

A la mandibule :

- La voie d'abord est dans la plupart du temps vestibulaire en raison de l'accès lingual qui reste délicat avec le passage du nerf lingual [64].

Après l'anesthésie locale ou locorégionale, l'incision est la première étape du protocole d'avulsion, elle permet la voie d'abord de la dent surnuméraire. Elle doit être large pour une bonne visibilité du niveau osseux et doit comprendre une incision sulculaire et une incision de décharge. Ensuite, le praticien devra décoller le lambeau muco-périosté de façon la plus atraumatique possible avec un décolleur de Molt et un syndesmotome.

L'ostéotomie consistera en une éviction à minima de la table osseuse à l'aide d'une fraise boule à os [64].

L'avulsion de la dent surnuméraire doit se faire le plus calmement possible et pour préserver l'os et les dents adjacentes, un fraisage de celle-ci devra souvent être nécessaire [64].

Après l'avulsion, **trois approches thérapeutiques** s'offrent à nous :

- Premièrement, **une approche chirurgicale conservatrice** :

Cette approche consiste à effectuer simplement l'avulsion de la dent surnuméraire qu'elle soit incluse ou non sans dégagement chirurgical ou traction orthodontique [40]. Elle est indiquée lorsque les dents adjacentes sont encore immatures avec un potentiel d'éruption et lorsque l'espace est suffisant pour que la dent retenue puisse faire son éruption spontanément [40].

- Deuxièmement, **une approche chirurgicale avec exposition des dents retenues** :

Cette approche consiste en l'avulsion de la dent surnuméraire en enlevant l'os sus-jacent de la dent [40]. Avec cette technique, pour que la dent retenue puisse effectuer son chemin d'éruption, il faut que cette dent soit dans le chemin d'éruption, qu'elle soit immature et que le niveau d'inclusion soit faible [39]. Cette technique requière la mise en place d'un lambeau soit positionné en position initiale si la dent retenue est haute, soit un lambeau déplacé apicalement et /ou latéralement lorsque la dent retenue est superficielle [40].

- Troisièmement, **une approche ortho-chirurgicale** qui est la technique la plus utilisée :

Cette approche consiste en l'avulsion de la dent surnuméraire avec la mise en place fonctionnelle et esthétique de la dent retenue à l'aide d'un dispositif orthodontique actif

qui sera mis en place soit en pré, per ou post-opératoire [65]. Cette approche est mise en place lorsque la dent surnuméraire est immature en position non axiale aggravée, lorsque la dent incluse est mature en inclusion profonde et lorsque la dent est mature en position non axiale aggravée [64].

Cette approche ortho-chirurgicale demande plusieurs étapes :

- ⇒ **La première étape** consiste en la mise en place d'un dispositif multi-attaches durant 3 à 6 mois pour créer un espace nécessaire à la mise en place de la dent retenue [65].
- ⇒ **La deuxième étape** consiste en un temps chirurgical qui consiste en l'avulsion de la dent surnuméraire et mettre en place le dispositif ortho-chirurgical de traction. Après l'avulsion de la dent incluse, on doit procéder au dégagement partiel de la dent retenue puis après hémostase obtenue, on pose le dispositif ortho-chirurgical de traction avec aménagement des tissus mous en suturant le lambeau muco-périosté en position initiale [65].
- ⇒ **La troisième étape** consiste en la surveillance post-opératoire. Le retrait des fils s'effectue environ une semaine après. Une surveillance importante est mise en place pour contrôler l'évolution de la dent retenue puis des examens cliniques et radiologique à 3, 6 mois après l'intervention sont mis en place [65].

3.3. Protocoles chirurgicaux des ostéomes

3.3.1 Indications d'avulsion des ostéomes

Une intervention chirurgicale des ostéomes est programmée lorsque ces derniers présentent des conséquences esthétiques et fonctionnelles, avec des répercussions psycho-sociales ou scolaires [30]. Pour résumer, l'exérèse des ostéomes est préconisée pour les ostéomes les plus volumineux, en revanche, si les ostéomes sont asymptomatiques, de petites tailles et sans conséquences esthétiques et

fonctionnelles, une approche conservatrice et une surveillance adaptée sont mises en place [30].

3.3.2. Technique d'avulsion des ostéomes

3.3.2.1. Techniques conventionnelles

Si l'intervention chirurgicale est programmée, la procédure se fait soit par voie endo-buccale, soit par voie exo-buccale, en fonction de la localisation anatomique :

- **La voie endo-buccale** est la voie d'abord la plus utilisée. Elle est utilisée lorsque les ostéomes sont situés au niveau du corps de la mandibule. Pour les ostéomes de moyennes tailles, une anesthésie locale ou locorégionale est suffisante. En revanche, pour les ostéomes de grandes tailles, une anesthésie générale est dans la plupart des cas nécessaire [66]. Après l'anesthésie, l'incision est effectuée à l'aide d'un bistouri classique. Un lambeau muco-périosté est ensuite réalisé pour exposer le corps de la mandibule en respectant l'émergence du nerf mentonnier, ceci permettant de visualiser les ostéomes sur la face externe du corps mandibulaire. Par suite, l'ostéotomie corticale des tumeurs est réalisée à l'aide d'une fraise à os. Une régularisation osseuse est ensuite réalisée à l'aide d'une râpe à os puis un curetage soigneux des tissus adjacents est entrepris pour éviter tout risque de récurrence [20]. Pour terminer, les lambeaux muqueux sont repositionnés et suturés. Enfin, des antibiotiques, des anti-inflammatoires et des bains de bouche sont prescrits [66]. Aucune cicatrice inesthétique n'apparaît lors de la procédure endo-buccale, contrairement à l'intervention par voie exo-buccale [47].
- **La voie exo-buccale** cutanée sous mandibulaire est effectuée sous anesthésie générale lorsque les ostéomes sont situés au niveau du bord basilaire de la mandibule. Elle est toutefois à éviter en raison des cicatrices inesthétiques qu'elle laisse après intervention [47].

Une fois les ostéomes réséqués, ils sont envoyés dans un laboratoire d'anatomopathologie pour analyser la structure histologique et le caractère bénin ou malin des ostéomes même si dans la plupart des cas, ce type d'exostose osseuse reste bénin [67]. Cette analyse permet de démontrer l'anatomie précise des ostéomes qui sont représentés par des nodules avec des canaux de Havers ne présentant ni d'ostéoclastes ni d'ostéoblastes. De plus, le stroma est représenté par une multitude de vaisseaux sanguins [67].

Un premier suivi dit « à court terme » est à réaliser, ce dernier consistant en la dépose des fils de suture et l'évaluation de la cicatrisation. S'en suit un suivi dit « à long terme », qui est annuel, permettant d'une part de contrôler les récurrences d'ostéomes et d'autre de suivre l'évolution du volume des ostéomes non réséqués [67].

3.3.2.2. Piezochirurgie

Une nouvelle technique a vu le jour depuis quelques années, il s'agit de la piézochirurgie.

La chirurgie piézoélectrique remplace peu à peu les techniques conventionnelles de prélèvement osseux. En effet, ces prélèvements comportent des risques au niveau des tissus mous adjacents avec l'utilisation des instruments rotatifs [69]. La piézochirurgie est une technique chirurgicale utilisant un bistouri électrique, non actif sur les tissus mous.

Le matériel de piézochirurgie utilisé en chirurgie osseuse comporte différents inserts de différentes formes. Ces différents inserts peuvent être utilisés pour tous types de chirurgies osseuses comme l'ostéotomie ou le remodelage osseux [68].

En termes de performances, le bistouri piézoélectrique présente une finesse de coupe bien supérieure aux fraises à os de chirurgie conventionnelle. De plus, les vibrations sont moindres [68].

On peut donc conclure que l'exérèse des ostéomes par piézochirurgie permet une exérèse fine et précise avec moins de risques de détérioration des structures avoisinantes telles que le nerf alvéolaire inférieur et la branche montante du nerf facial [69].

PARTIE III : ETUDE CLINIQUE AU SEIN
DES SERVICES D'ONCOGENETIQUE
DE DIJON ET DE STRASBOURG DE LA
PREVALENCE DES DENTS
SURNUMÉRAIRES ET OSTEOMES
ASSOCIES AU SYNDROME DE
GARDNER

1. Objectifs expérimentaux primaires et secondaires

L'objectif de cette étude est de montrer l'importance de l'examen dento-maxillaire dans le dépistage des mutations *APC* et la prévention des cancers colorectaux associés au gène *APC*. En effet, la polypose adénomateuse familiale correspond à une prédisposition génétique au cancer colorectal, de ce fait les patients atteints nécessitent un suivi coloscopique rigoureux. Des manifestations extra-coliques touchant la sphère orale ont été décrites, comme des dents surnuméraires, des inclusions dentaires et des ostéomes, pouvant nous faire suspecter une prédisposition génétique au cancer colorectal et constituant donc de potentiels signes diagnostiques précoces.

Cette étude a pour objectif principal d'améliorer l'interface entre le chirurgien-dentiste, l'oncogénétique et la gastro-entérologie dans la prise en charge précoce diagnostique et thérapeutique de la PAF. Une collaboration transdisciplinaire entre l'odontologie, l'oncogénétique et la gastro-entérologie serait favorable, afin d'optimiser le parcours de soins, le dépistage, le diagnostic précoce et la prise en charge multidisciplinaire de la PAF. Suite à l'examen dento-maxillaire, une orientation vers une surveillance coloscopique et carcinologique sera mise en place.

Les objectifs sont également de préciser le phénotype dento-maxillaire associé à la PAF, ainsi que les caractéristiques des manifestations extra-coliques.

2. Population étudiée

2.1. Critères d'inclusions

Les principaux critères d'inclusions sont :

- Age \geq 10 ans et \leq 75 ans.
- Affiliation à un régime de sécurité sociale.
- Forme de polypose adénomateuse familiale avec ou sans mutations *APC/MUTYH* identifiées.

- Présence de polypes adénomateux colorectaux.
- Antécédents de cancer colorectal.
- Hyperdontie.
- Présence d'ostéomes ou d'ostéosclérose des mâchoires.
- Présence de manifestations extra-coliques : hypertrophie congénitale de l'épithélium rétinien, tumeurs desmoïdes des tissus mous, kyste épidermoïde, masse surrénalienne.
- Présence d'autres cancers extra-coliques : tumeurs hépatiques, cérébrales, gastriques ou thyroïdiennes.

Les principaux critères de non inclusion sont :

- Absence de consentement pour la participation à l'étude.
- Cancer colorectal non lié à une forme de polypose adénomateuse familiale.
- Cancer colorectal non lié à une prédisposition génétique.

2.2. Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation principaux sont :

- Le nombre et le type de manifestations dento-maxillaires diagnostiquées sur le plan clinique et radiographique.
- Le nombre et le type des autres manifestations cliniques extra-coliques associées à la PAF.
- Le type de variants pathogènes du gène *APC* et les corrélations génotype-phénotype colique.
- Les corrélations génotype-phénotype dentaire.
- Les corrélations génotype-phénotype osseux maxillaire et crânio-facial.

- Les corrélations génotype-phénotype extra-colique.

Nous nous intéresserons également dans le cadre de cette étude au nombre de patients diagnostiqués pour une forme de PAF présentant des signes diagnostiques dento-maxillaires et orientés vers une surveillance carcinologique.

3. Hypothèse expérimentale

La polypose adénomateuse familiale, avec une prédisposition génétique au cancer colorectal, n'est pas dépistée systématiquement chez les patients présentant des tableaux cliniques ou radiologiques de dents surnuméraires ou de lésions ostéomateuses des mâchoires. Les atteintes dento-maxillaires ne sont pas diagnostiquées de façon systématique chez les patients atteints de différentes formes de PAF. De ce fait, La structuration d'un circuit de prise en charge entre la gastro-entérologie, l'oncogénétique et l'odontologie permettrait de réduire le risque de sous-diagnostic de formes de PAF et un diagnostic plus performant (coloscopie, bilan dento-maxillaire, séquençage des gènes *APC/MUTYH*).

4. Matériels et méthodes

Cette étude consistera en une étude de **cohorte rétrospective des données cliniques et d'imagerie de patients présentant une forme de PAF**. Elle se déroulera au sein des services d'odontologie et d'oncogénétique du CHU de Dijon et de Strasbourg, en prenant comme base lors de l'examen clinique, la fiche de recueil phénotypique D4 phénodent répertoriant toutes les anomalies dentaires et osseuses rencontrées au cours de la consultation chez les patients atteints de PAF.

80 patients atteints de PAF, répertoriés au sein du centre de génétique de Dijon mais également de Besançon, Reims, Nancy et Strasbourg sont attendus pour cette étude.

L'ensemble des formes de PAF pourront être intégrées dans l'étude : PAF classique, mais également AFAP, syndrome de Gardner ou de Turcot, avec ou sans mutations *APC/MUTYH* identifiées. En effet, les PAF *APC* ou *MUTYH*-négatives pourront faire

l'objet d'analyses moléculaires complémentaires, de type analyse d'exomes-séquençages haut débit, à la recherche de potentiels nouveaux gènes étiologiques. Les cancers colorectaux d'étiologie non génétique seront exclus de l'étude, les formes de cancer colorectal familiales et liées à une prédisposition génétique correspondent à environ 20% de l'ensemble des cancers colorectaux.

5. Présentation des cas cliniques

Au cours de cette thèse, 9 patients sur 40 au sein du service génétique de Dijon (et des alentours) ont répondu présents pour cette étude dont 8 qui se sont présentés à la consultation.

5.1. Cas clinique n°1

5.1.1. Anamnèse médicale

5.1.1.1. Etat civil

Cette patiente, Mme D, âgée de 37 ans est atteinte de la PAF avec gène *APC* muté identifié à l'âge de 14 ans.

5.1.1.2. Antécédents médicaux

Mme D a été diagnostiquée pour une PAF en 1995 à l'âge de 14 ans, par un test moléculaire, par séquençage haut débit. Depuis, un contrôle annuel pour Mme D est préconisé.

Concernant ses antécédents familiaux, son père était également atteint de la PAF. De ce fait, des examens génétiques lui avaient été proposés.

En 1997, elle a subi une coloscopie, qui a révélé de nombreux polypes au niveau du colon et du rectum, une colectomie totale a donc été indiquée à l'âge de 16 ans, à la suite de la coloscopie.

En 2007, dans le cadre d'une exploration suite à des rectorragies, ils ont mis en évidence une thrombose de la veine porte, en l'absence de facteur en faveur d'une thrombophilie familiale.

En 2015, une échographie de la thyroïde a été réalisée, un nodule thyroïdien a été observé. Après l'analyse anatomo-pathologique, le diagnostic d'un adénocarcinome papillaire lobaire thyroïdien a été posé, une indication d'iode radioactif a été posée dans ce contexte.

5.1.1.3. Traitement médicamenteux

Levothyrox pour le traitement de l'hypothyroïdie.

5.1.1.4. Anamnèse dentaire

Mme D a une très bonne hygiène bucco-dentaire, aucun soin dentaire n'a été réalisé au cours de ces dernières années.

En revanche, à noter que durant son adolescence une dent surnuméraire a été extraite entre deux prémolaires maxillaires côté droit en position palatine.

5.1.2. Examen clinique

L'examen clinique a été réalisé au service d'odontologie du CHU de Dijon.

5.1.2.1. Examen exo-buccal

A l'examen exo-buccal, nous avons pu observer de face et de profil, une voussure osseuse au niveau du front, côté gauche, à l'extrémité de l'implantation capillaire. Ceci ressemble à un ostéome comme décrit dans la littérature. Cet ostéome est présent depuis environ 5 ans et n'évolue pas en taille selon la patiente. A la palpation il est dur et bien limité et mesure environ 15mm de diamètre (Fig. 19).

De plus, la patiente ressent un autre ostéome à la palpation, de petite taille, au niveau du crâne.



Figure 20 : Visage de face sourire / **Figure 21** : Ostéome frontal entouré en rouge.

5.1.2.2. Examen endo-buccal



Figures 22 a-f : Vues endo-buccales : **A** : Sourire de face ; **B-C** : Vues endo-buccales dans le sens antéro-postérieur, bonne hygiène bucco-dentaire, parodonte sain. **D** : Secteur 3, petite ostéome visible et palpable en regard de 34-35, de base sessile, environ 5mm de diamètre (entouré en rouge ci-dessus). **F** : Secteur 4, voussure osseuse visible et palpable au fond du vestibule en regard de 45-46, de base sessile, environ 8mm de diamètre (flèche rouge ci-dessus). Dans le secteur antérieur mandibulaire des petites irrégularités sont palpables en bouche mais non observables en bouche.

5.1.2.3. Examen complémentaire

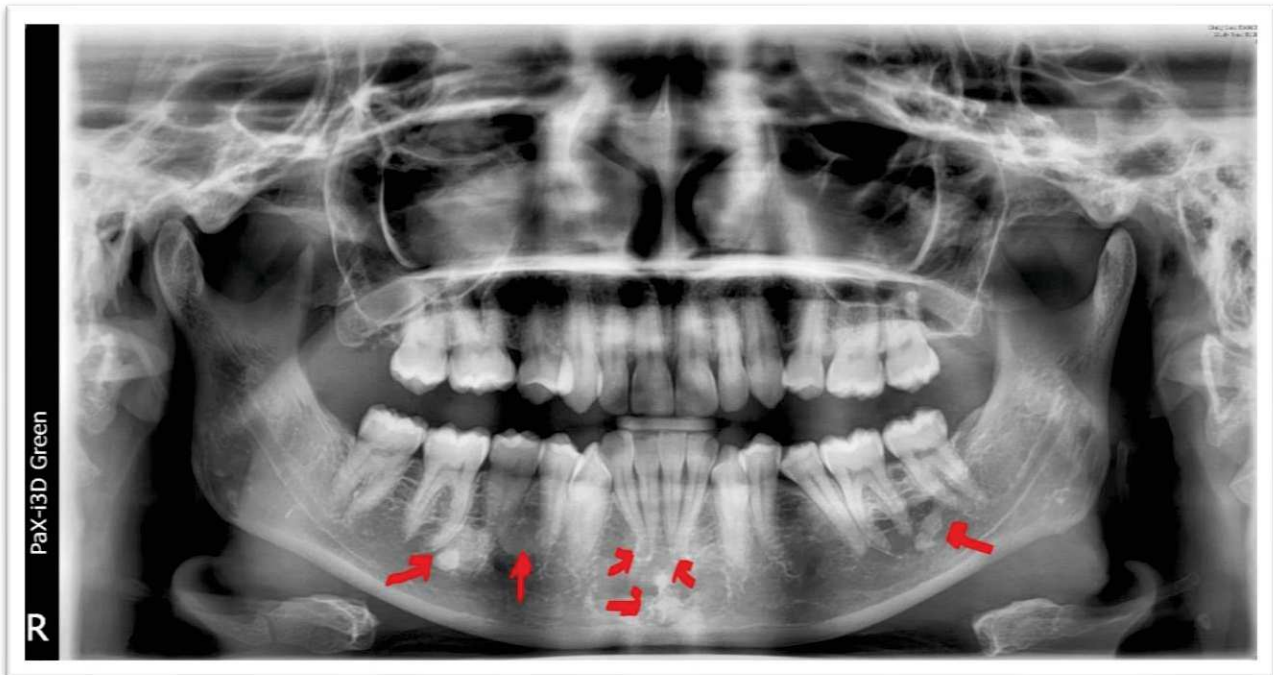


Figure 23 : OPT de Mme D réalisé au CHU de Dijon le 20/04/2018, où nous pouvons observer la présence de plusieurs ostéomes localisés surtout à la mandibule dans le secteur postérieur et dans le secteur antérieur au niveau des incisives mandibulaires (flèche rouge). De plus nous pouvons observer au niveau des incisives mandibulaires une hypercémentose.

5.2. Cas clinique n°2

5.2.1. Anamnèse médicale

5.2.1.1. Etat civil

Mr N est âgé de 64 ans, il est atteint de la PAF avec gène APC muté identifié (**mutation faux-sens c.694C>T**) en 1992, il avait 26 ans.

5.2.1.2. Antécédents médicaux

En 1992, La PAF a été détectée suite au test génétique, de ce fait Mr N a bénéficié d'une colectomie totale avec anastomose iléo-rectale à l'âge de 26 ans. Un contrôle endoscopique annuel a été préconisé au niveau du réservoir iléo-anal.

De plus au niveau des antécédents familiaux, sa maman est décédée à l'âge de 48 ans et était atteinte de la PAF. Sur 8 enfants de la même fratrie, 4 sont atteints de la mutation *APC*, dont un frère décédé de cette maladie.

En 2003, Mr N a subi une endoscopie oeso-gastro duodénale.

En 2007, un ostéome au niveau de l'arcade zygomatique a été détecté.

En 2009, une valvulopathie mitrale a été détectée puis opérée.

En 2013, occlusion sur bride ayant nécessité une double résection digestive avec anastomose.

5.2.1.3. Traitement médicamenteux

Isoptine pour le traitement préventif contre la tachycardie et *lysanzia* contre l'anxiété.

5.2.1.4. Historique dentaire

L'hygiène bucco-dentaire est moyenne. Plusieurs dents ont été extraites dont 16-17-25-26-35-36-46-47 et plusieurs soins dentaires ont été réalisés au cours de ces dernières années (traitements endodontiques au niveau de 15-14-27 et 45 ; couronne métallique sur 14 et 27 ; amalgame sur 15-37-44-45).

5.2.2. Examen clinique

5.2.2.1. Examen exo-buccal

A l'examen exo-buccal, nous avons pu observer un ostéome au niveau frontal (Fig 22).
A la palpation il est dur et bien délimité.



Figures 24 a-b : a : Vue exo-buccale de face montrant un ostéome au niveau frontal (flèche ci-dessus). ; b : Vue exo-buccale de profil.

5.2.2.2. Examen endo-buccal

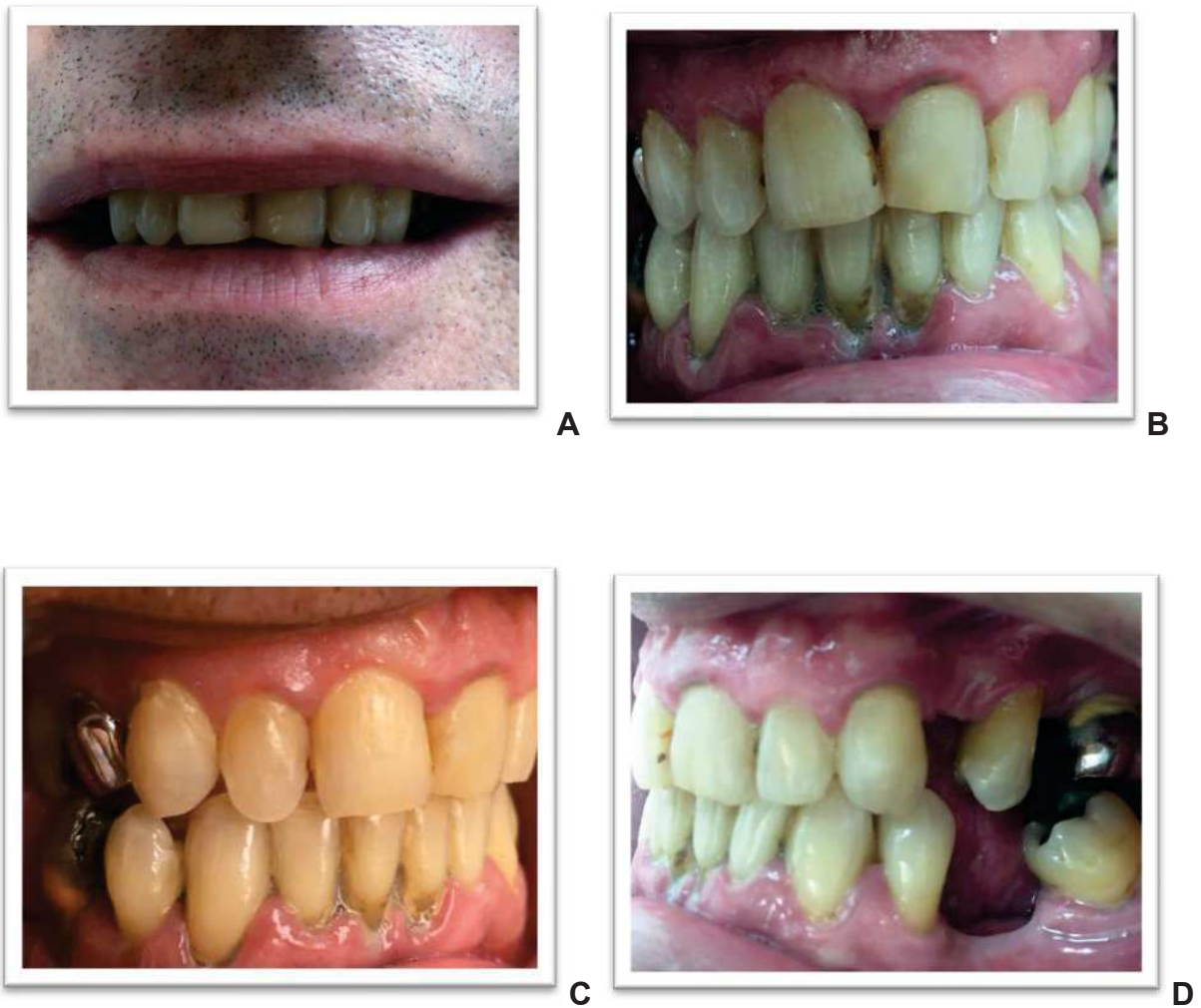


Figure 25 A-D : **A** : Sourire de face. **B** : Vues endo-buccales de face : Hygiène bucco-dentaire médiocre avec présence de tartre important au niveau des incisives mandibulaires, on note des récessions parodontales au niveau de 31-41-42-43 ; **C-D** : Vues endo-buccales dans le sens antéro-postérieur : Aucune voussure osseuse visible en bouche.

5.2.4. Examen complémentaire

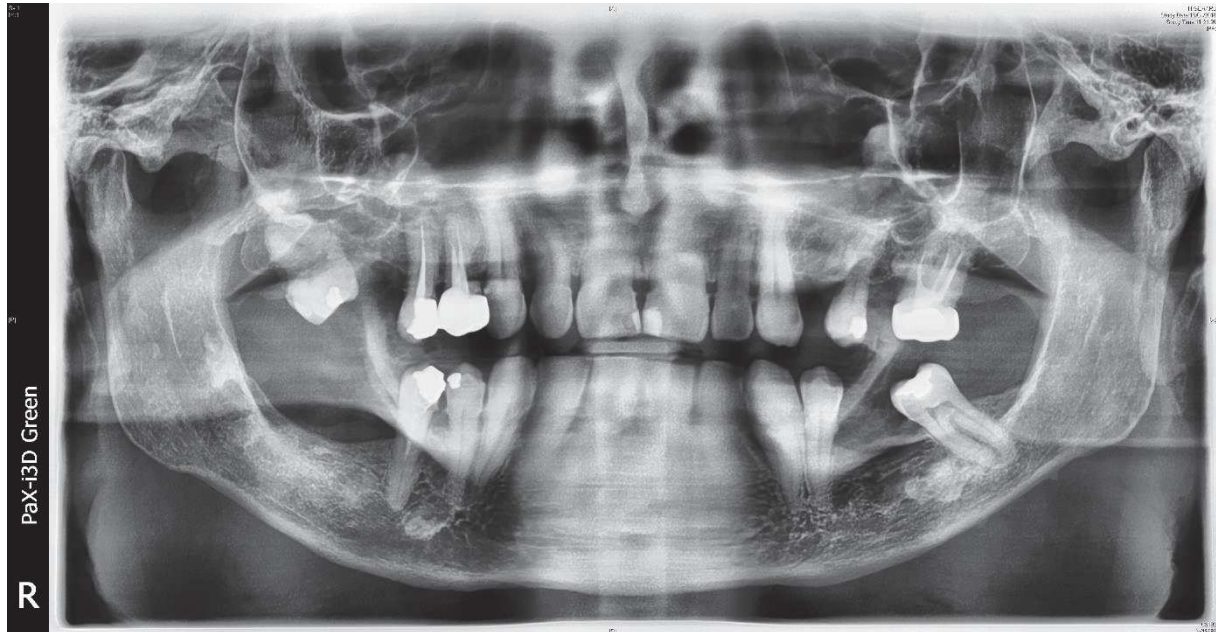


Figure 26 : OPT de Mr N réalisé au CHU de DIJON le 20/04/2018, des ostéomes sont localisés à la mandibule : Dans le secteur 3, un ostéome est localisé en avant de la deuxième molaire (37), sup à 5mm de diamètre, non régulier et dans le secteur 4 entre les prémolaires (44 et 45), diamètre inf à 5mm. Ces ostéomes sont non palpables cliniquement.

5.3. Cas clinique n°3

5.3.1. Anamnèse médicale

5.3.1.1. Etat civil

Mme S est âgée de 57 ans. Elle est atteinte de la PAF avec mutation du gène *APC*, identifiée depuis Juillet 2008.

5.3.1.2. Antécédents médicaux

Mme S a été diagnostiquée porteuse de la PAF avec mutation *APC* identifiée à l'âge de 47 ans en 2008.

En 2008, à la suite de la découverte de polypes au niveau du colon, une colectomie totale a été réalisée. Depuis la colectomie totale, une surveillance annuelle a été mise en place par le gastroentérologue.

En ce qui concerne les antécédents familiaux, sa mère était également porteuse du gène *APC* muté et est décédée à l'âge de 70 ans.

En novembre 2017, elle a été opérée de la cataracte à l'œil gauche.

A la déglutition la patiente ressent une gêne, « un effet boule ». L'examen ORL n'a rien détecté.

Présence d'un lipome palpable au milieu du dos et d'un kyste vulvaire.

5.3.1.3. Antécédents dentaires

- Bridge de 17 à 15 réalisé il y a quelques années.
- Amalgame sur 47-36-26 ; traitement endodontique de 26.
- Avulsion de 46 il y 4 ans.

5.3.2. Examen clinique

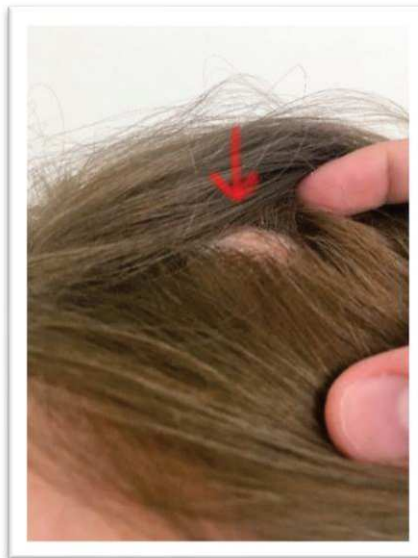
5.3.2.1. Examen exo-buccal



A



B



C

Figures 27 : **A** : Vue exo-buccale de face ; **B** : Vue exo-buccale de profil ; **C** : Présence d'un ostéome crânien au niveau du cuir chevelu côté gauche. (Voir flèche rouge ci-dessus)

5.3.2.2. Examen endo-buccal



Figures 28 : Vues endo-buccales : **A** : sourire de face ; **B** : vue endo-buccale de face : parodonte sain, de bon aspect ; **C-D** : vues endo-buccales dans le sens antéro-postérieur : 46 absente, pas de présence d'ostéomes à l'œil nu, ni à la palpation.

5.3.3. Examen complémentaire

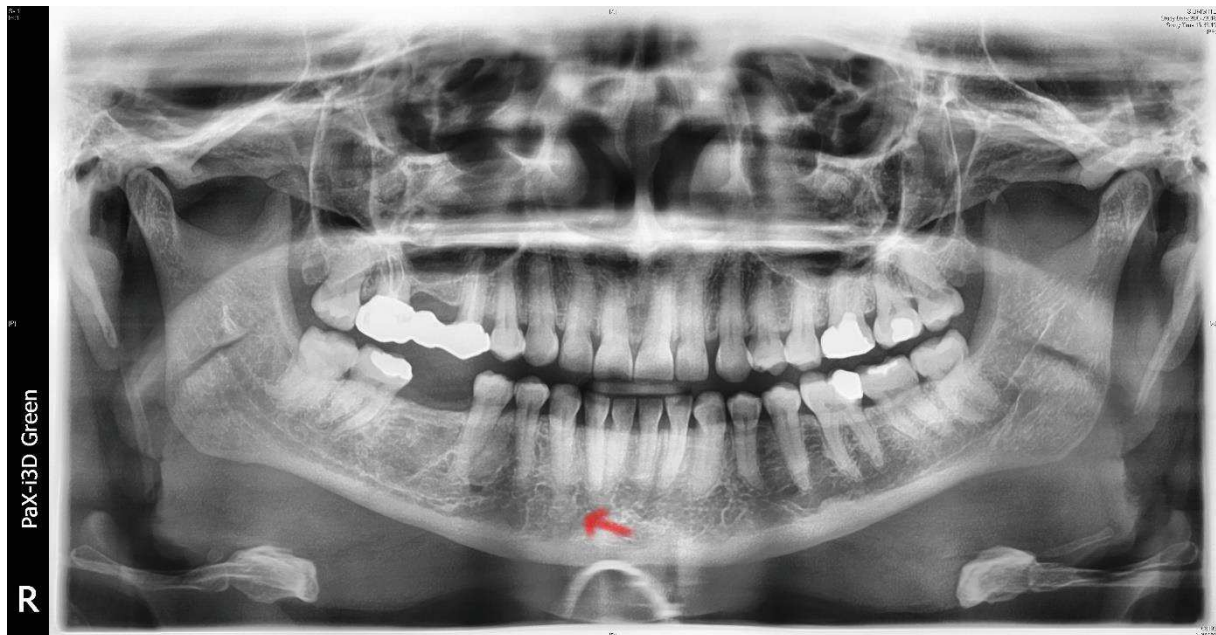


Figure 29 : OPT de Mme S réalisé au service d'odontologie du CHU de DIJON le 27/04/18 : ostéome localisé en regard de la racine de 43 ; image radio-opaque entre 44-45 (suspicion d'une autre lésion ostéomateuse). Les racines de 45-35 sont longues et effilées.

5.4. Cas cliniques n°4, n°5 et n°6

5.4.1. Anamnèse médicale

5.4.1.1. Etat civil

Cas n°4 : Mme B1 est âgée de 66 ans, atteinte de la PAF avec mutation APC identifiée. Elle est la sœur de Mme B2 est la mère de Mme B3.

Cas n°5 : Mme B2 est âgée de 72 ans atteinte également de la PAF avec mutation APC identifiée. Elle est la sœur de Mme B1.

Cas n°6 : Mme B3 est âgée de 44 ans, elle est porteuse du gène APC muté responsable de la PAF. Elle est la fille de Mme B1 et la nièce de Mme B2.

5.4.1.2. Antécédents médicaux

→ **Mme B1** a été diagnostiquée positive pour la PAF à l'âge de 56 ans. Elle a subi une coloscopie suite à la découverte de polypes chez son frère qui était atteint également de la PAF. Cette coloscopie a révélé plusieurs polypes. De ce fait une ablation de polypes a été effectuée sans colectomie. Une surveillance annuelle a été mise en place. Elle est également atteinte de diabète.

→ **Mme B2** a été diagnostiquée positive pour la PAF à l'âge de 52 ans. La coloscopie a révélé de nombreux polypes. Une surveillance annuelle a été mise en place. Son fils est décédé de la PAF. Elle présente également une HTA traitée par Coversyl et une hypothyroïdie traitée par Levothyrox.

→ **Mme B3** a été diagnostiqué pour la PAF à l'âge de 40 ans avec mutation *APC* identifié. Suite à une coloscopie, elle a subi trois ablations de micro-polypes en 2015, 2016 et 2017. Pas d'autres antécédents médicaux.

5.4.1.3. Antécédents dentaires

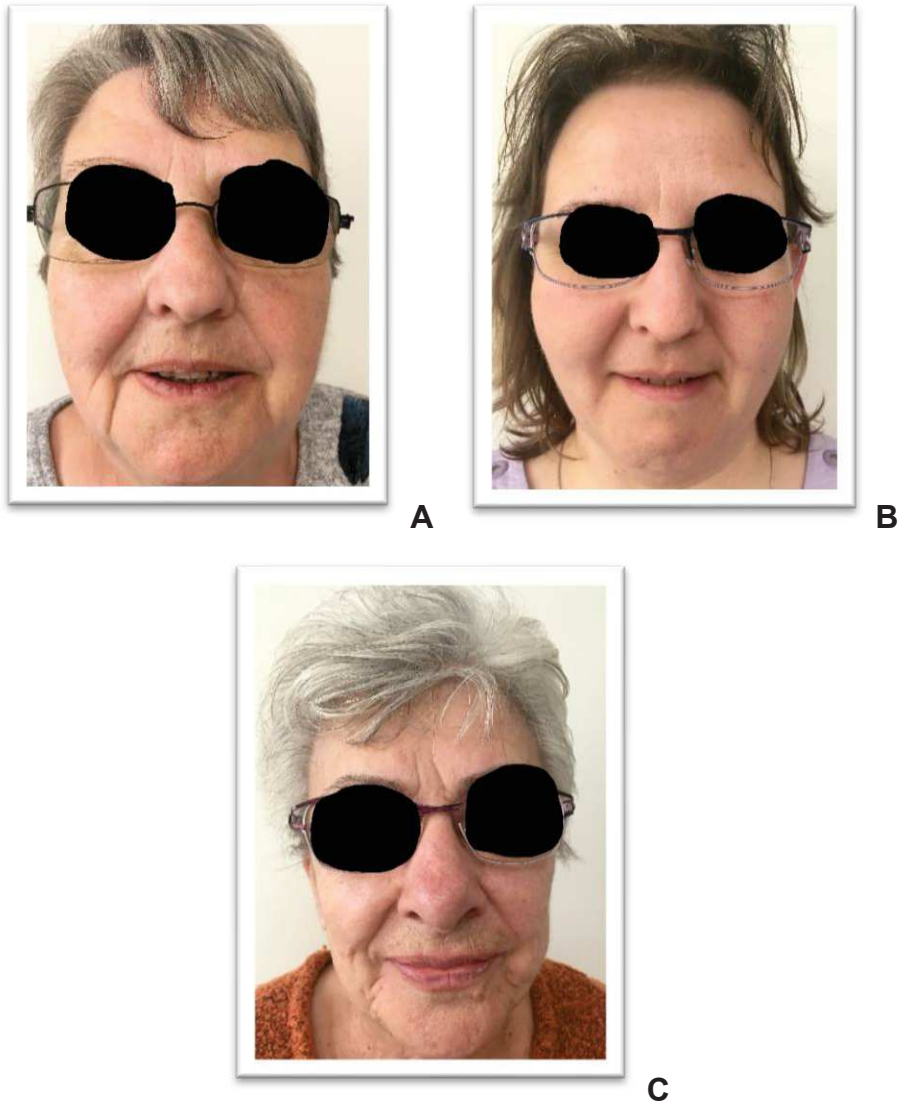
→ **Mme B1** a eu de nombreux soins dentaires : avulsions de 17-15-25-27 ; bridge dentaire de 34 à 36 et de 45 à 47 ; couronne dentaire au niveau de 24 et de 12-14 ; amalgame au niveau de 26 et de 17.

→ **Mme B2** présente des restaurations au niveau des molaires et prémolaires avec avulsions de 34-35-36 ; 45 et 46 non compensées.

→ **Mme B3** présente seulement un soin sur 16 (traitement endodontique+ restauration composite).

5.4.2 Examen clinique

5.4.2.1. Examen exo-buccal



Figures 30 : Examen exo-buccal de face des patientes N°4, 5 et 6 ; **A** : Mme B1 ; **B** : Mme B3 ; **C** : Mme B2 (de gauche à droite, de haut en bas) : Visages réguliers sans présence de voussure osseuse pouvant correspondre à un ostéome.

5.4.2.2. Examen endo-buccal

Cas clinique n°4 :



A



B



C

Figures 31 : Examen endo-buccal de Mme B1 : **A** : examen endo-buccal de face ;
B-C : examen endo-buccal dans le sens antéro-postérieur : Pas de présence de
dents surnuméraires, ni de voussures osseuses.

Cas clinique n°5 :



A



B



C

Figures 32 : Examen endo-buccal de Mme B2 : pas de dents surnuméraires, ni de voussures osseuses.

Cas clinique n°6 :



A



B



C

Figures 33 : Examen endo-buccal de Mme B3 : pas de dents surnuméraires, ni de voussures osseuses.

5.4.3. Examens complémentaires

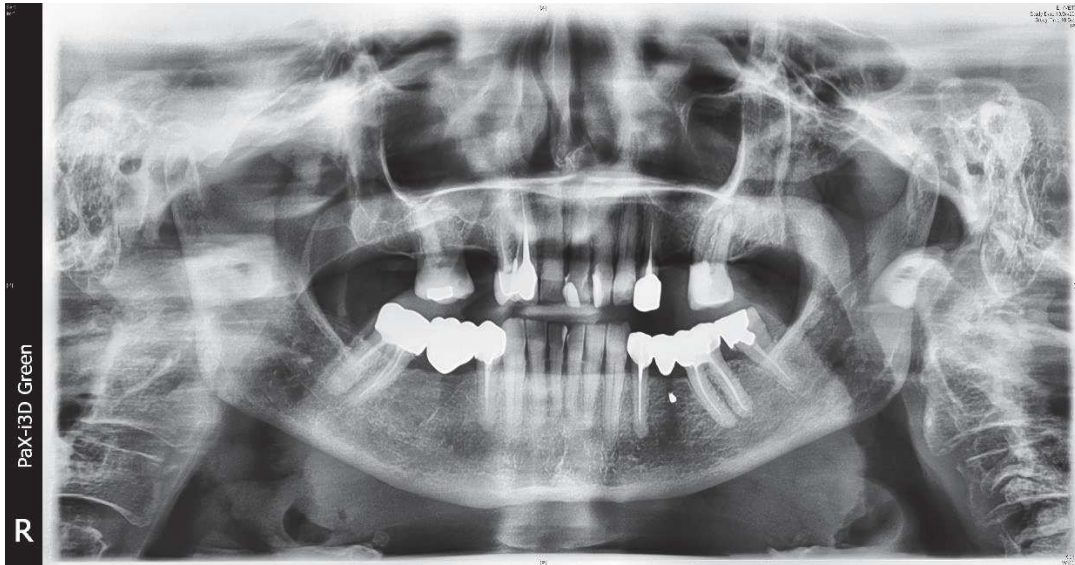


Figure 34 : Cas clinique n°4 : OPT de Mme B1 effectué au service dentaire du CHU de DIJON : Aucunes dents surnuméraires observées, ni d'ostéomes.

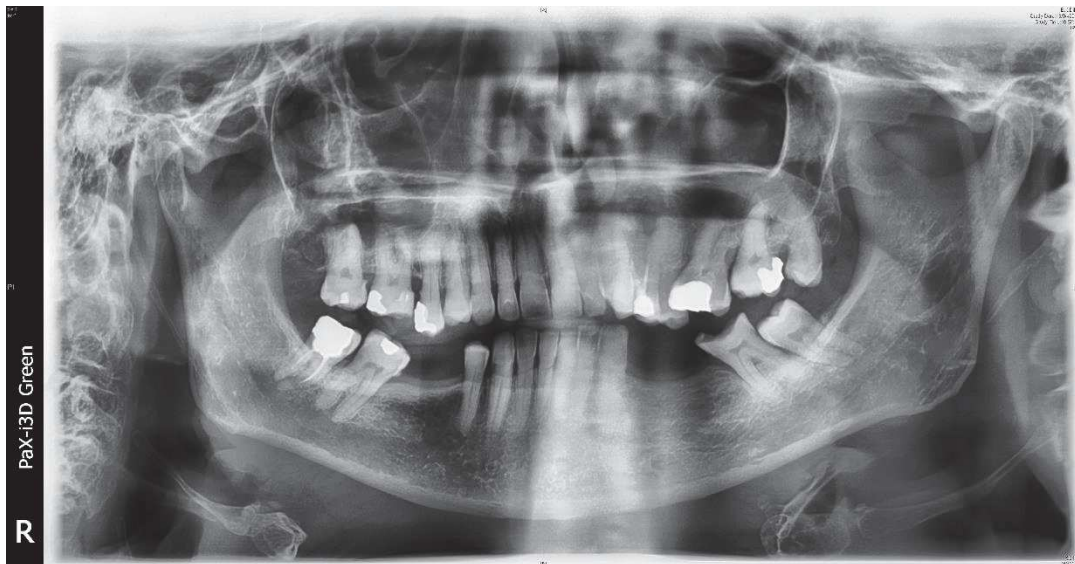


Figure 35 : Cas clinique n°5 : OPT de Mme B2 effectué au service dentaire du CHU de DIJON : Aucunes dents surnuméraires observées, ni d'ostéomes.

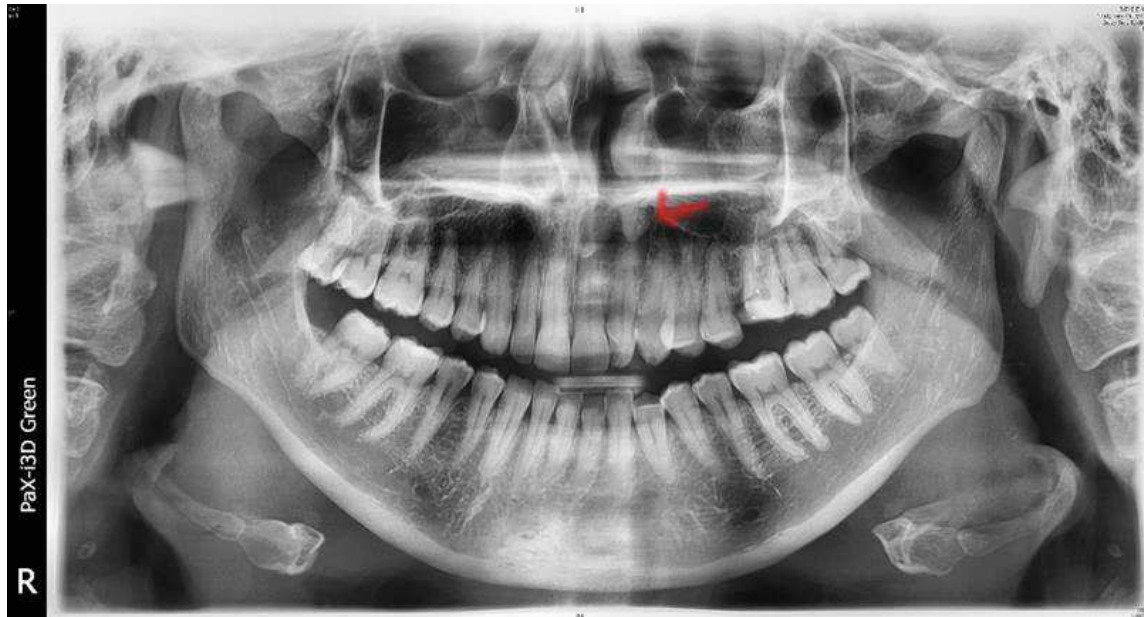


Figure 36 : Cas clinique n°6 : OPT de Mme B3 effectué au service dentaire du CHU de DIJON : Présence d'une dent surnuméraire ou odontome en regard de 22 (flèche rouge).

5.5. Cas clinique n° 7

5.5.1. Anamnèse médicale

5.5.1.1. Etat civil

Mme M est âgée de 36 ans. C'est en 2014 à l'âge de 32 ans qu'elle a effectué une coloscopie où on lui a détecté des centaines de polypes.

5.5.1.2. Antécédents médicaux

A la suite de la coloscopie, on a détecté des centaines de polypes qui ont conduit à un examen oncogénétique durant lequel le gène *APC* muté a été mis en évidence. Mme M est atteinte d'une polypose adénomateuse familiale, tout comme sa mère. De plus son oncle, sa tante et un cousin sont également atteints.

Elle a subi une colectomie avec anastomose iléo-rectale terminale. Un contrôle annuel a été mis en place.

De plus, selon les dires de la patiente, un kyste épidermoïde au niveau du crâne apparaît puis disparaît.

5.5.1.3. Antécédents dentaires

Mme M a une bonne hygiène bucco-dentaire. Elle présente deux couronnes métalliques au niveau de 36 et de 46.

5.5.2. Examen clinique

5.5.2.1. Examen exo-buccal



A



B

Figures 37 : Examen exo-buccal, **A** : de face ; **B** : de profil : pas de voussures osseuses mais présence d'un kyste épidermoïde au niveau de la base du crâne.

5.5.2.2. Examen endo-buccal



Figures 38 : Examen endo-buccal de Mme M : **A** : Sourire de face ; **B** : vue endo-buccale de face ; **C-D** : vues endo-buccales dans le sens antéro-postérieur : Pas de dents surnuméraires, ni de voissures osseuses.

5.5.3. Examen complémentaire

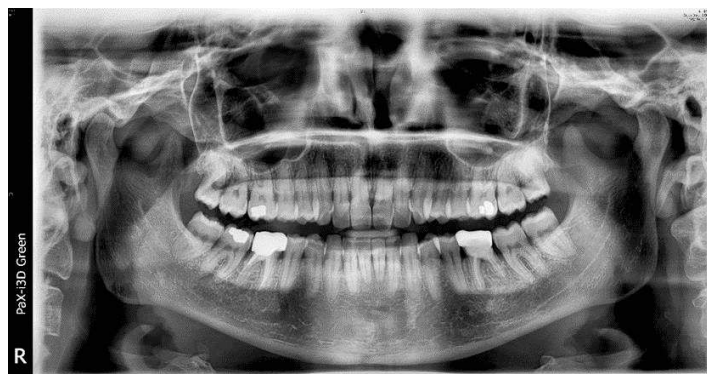


Figure 39 : OPT de Mme M réalisé au service dentaire du CHU de DIJON, présence de deux couronnes au niveau de 46 et 36. Pas de dents surnuméraires, ni d'ostéomes observés.

5.6. Cas clinique n°8

5.6.1. Anamnèse médicale

5.6.1.1. Etat civil

Mme A est âgée de 42 ans. Un cancer du sigmoïde a été diagnostiqué à l'âge de 35 ans, avec des centaines de polypes.

5.6.1.2. Antécédents médicaux

Ce cancer sigmoïde a conduit à faire des recherches en vue d'une prédisposition génétique aux polyposes. Une mutation du gène *APC* (**c.2020_2030delTTGACAATAGT**) a été mise en évidence, Mme A présente une polypose adénomateuse familiale. Un suivi annuel a été mis en place.

En 2011, elle a subi une coloprotectomie totale.

Elle a également présenté un cancer thyroïdien.

Au niveau des antécédents familiaux, des cancers colorectaux ont été détectés chez sa sœur et chez sa mère qui est décédée d'un cancer colorectal.

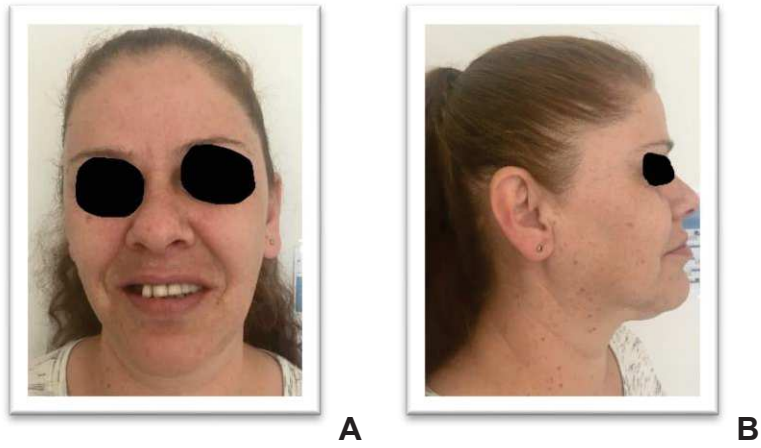
5.6.1.3. Antécédents dentaires

Au niveau dentaire, Mme A est porteuse d'une prothèse adjointe maxillaire. Elle présente un bridge céramique de 23 à 11, une couronne céramique sur 12 et une couronne métallique sur 15.

A la mandibule, elle présente une couronne céramique au niveau de 43 et 32.

5.6.2. Examen clinique

5.6.3. Examen exo-buccal



Figures 40 : Examen exo-buccal de Mme A : pas d'ostéomes crâniens, ni de kystes épidermoïdes observés.

5.6.4. Examen endo-buccal



Figures 41 : Examen endo-buccal de Mme A : nombreuses restaurations : bridge céramique de 11 à 23. Couronne au niveau de 12,15, 32 et 43. Racine de 45 encore présente. Pas de dents surnuméraires, ni de voussures osseuses observées.

5.6.3. Examen complémentaire



Figure 42 : OPT de Mme A réalisé au sein du CHU de DIJON : nombreuses dents absentes compensées par une prothèse adjointe maxillaire. Pas d'ostéomes découverts à la radiographie.

6. Résultats (tableaux)

6.1. Tableau phénotypique

<i>Phénotype</i> <i>Cas</i>	<i>Dents surnuméraires</i>	<i>Dents incluses</i>	<i>Ostéomes</i>	<i>Autres lésions ostéomateuses</i>	<i>Autres lésions extra-coliques</i>
<i>n°1</i>	1 dent surnuméraire entre 14 et 15	1 dent incluse entre 14-15	3 ostéomes secteur 3 et 4 et 1 ostéome frontal	Hypercémentose au niveau des incisives mandibulaires	Cancer de la thyroïde
<i>n°2</i>	NON	NON	2 ostéomes Md secteur 3 & 4 et 1 ostéomes au niveau de l'arcade zygomatique	NON	
<i>n°3</i>	NON	NON	1 ostéome entre 44 et 45.	OUI	Lipome dorsal
<i>n°4</i>	NON	NON	NON	NON	NON
<i>n°5</i>	NON	NON	NON	NON	NON
<i>n°6</i>	Mésiodens en regard de 22	OUI	NON	NON	NON
<i>n°7</i>	NON	NON	NON	NON	Kyste épidermoïde au niveau du crâne
<i>n°8</i>	NON	NON	NON	NON	Cancer de la thyroïde
<i>n°9 non venu</i>					

Tableau I : synthèse de l'analyse phénotypique dento-maxillaire et extra-colique chez les patients inclus et atteints de PAF.

En conclusion, selon l'étude et d'après notre analyse phénotypique, nous avons pu mettre en évidence la présence de manifestations dento-maxillaires non détectées ou non mentionnées avant ces consultations dentaires chez 4 patients sur 8, dont 2 patients présentant des dents surnuméraires et 3 présentant des ostéomes.

De plus, 4 patients sur 8 présentent des manifestations extra-coliques autres que des manifestations dentaires.

CONCLUSION

Le syndrome de Gardner est une affection génétique rare caractérisée par un tableau clinique et radiologique complexe et d'expression variable. Il se manifeste par la présence de plus d'une centaine de polypes colorectaux, voir extra-coliques mais également des manifestations extra-intestinales consistant en ostéomes, tumeurs des tissus mous (kystes épidermoïdes ou sébacés, fibromes, tumeurs desmoïdes), une hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire de la rétine et des anomalies dentaires. Sur le plan épidémiologique, ce syndrome touche 1 personne sur 8300, le ratio homme/femme est de 1/1.

L'étiologie génétique correspond à une mutation au niveau du gène *APC* avec transmission autosomique dominante, cependant certains cas de transmission autosomique récessive avec gène *MUTYH* muté ont été décrits dans la littérature. De plus, une corrélation entre le site de la mutation du gène *APC* et le phénotype clinique a été démontrée.

La prise en charge des patients atteints du syndrome de Gardner est pluridisciplinaire. En effet, une collaboration entre le gastro-entérologue, l'oncogénéticien, l'ophtalmologue, le dermatologue et le chirurgien-dentiste est nécessaire, en vue de la complexité et de la sévérité des atteintes dentaires, coliques et extra-coliques. Un suivi carcinologique rigoureux est essentiel, visant un dépistage précoce des éventuelles lésions cancéreuses colorectales.

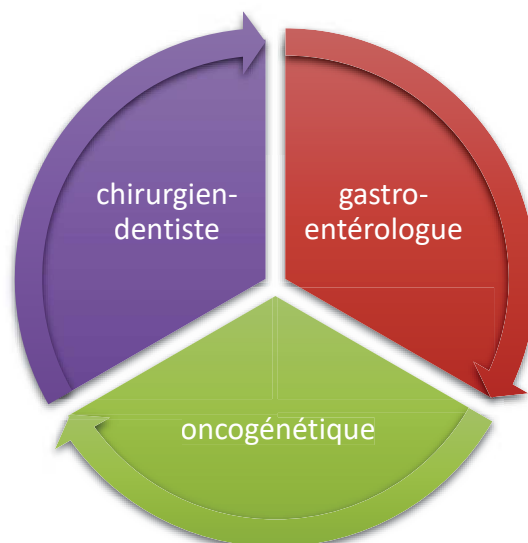
La deuxième partie est consacrée aux manifestations dento-maxillaires associées au syndrome de Gardner. Plusieurs signes cliniques dento-maxillaires sont caractéristiques du syndrome de Gardner comme les dents surnuméraires, les dents incluses, les ostéomes et autres lésions ostéomateuses des maxillaires.

Les dents surnuméraires sont présentes chez 30 à 75% des patients atteints du syndrome de Gardner. De plus, elles sont positionnées dans les secteurs latéro-postérieurs dans la majorité des cas. Souvent incluses, elles sont découvertes de manière fortuite lors d'un examen radiologique de routine.

Les ostéomes sont observés dans 50 à 80% des cas de syndrome de Gardner. Ils sont multiples, souvent asymptomatiques et sont donc la plupart du temps de découverte radiographique fortuite. Toutefois, il arrive d'observer une tuméfaction au niveau de la corticale osseuse, entraînant une asymétrie faciale inesthétique ou une limitation fonctionnelle, dans le cas d'ostéomes volumineux, correspondant à une indication chirurgicale.

Dans la troisième partie, nous présentons les caractéristiques phénotypiques et moléculaires (type de mutation *APC*) de 8 patients suivis au service d'oncogénétique du CHU de DIJON. Notre analyse phénotypique a mis en évidence la présence de manifestations dento-maxillaires non détectées ou non mentionnées avant ces consultations dentaires chez 4 de ces patients, dont 2 patients présentant des dents surnuméraires et 3 présentant des ostéomes. De plus, 4 patients présentaient des manifestations extra-coliques autres que des manifestations dentaires, telles qu'un cancer de la thyroïde, un kyste épidermoïde et un lipome dorsal.

Suite à l'examen dento-maxillaire, une orientation vers une surveillance coloscopique et carcinologique doit être mise en place rapidement, dans le cas d'une suspicion de mutation *APC*, ceci permettrait de donner toutes les chances de survie aux patients atteints de ce syndrome. Il serait donc primordial que les patients consultent le plus précocement possible un chirurgien-dentiste pour dépister toutes anomalies dentaires et osseuses pouvant faire suspecter une PAF, cela afin d'orienter le patient vers un parcours de soin adapté, une recherche de mutation *APC/MUTYH* et un suivi carcinologique colorectal et extra-colique.



SIGNATURE DES CONCLUSIONS

Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Nom - prénom de l'impétrant : DELAIRE Marine

Titre de la thèse : Manifestations bucco dentaires associées au syndrome de Gardner:
présentation de cas cliniques

Directeur de thèse : Professeur François CLAUSS

VU

Strasbourg, le :

21.09.2018

Le Président du Jury,

Professeur M.-C. MANIERE



VU

Strasbourg, le : 24 SEP. 2018

Le Doyen de la Faculté
de Chirurgie Dentaire de Strasbourg,

Professeur C. TABDEI-GROSS

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Mikhail FM. Copy number variations and human genetic disease: Current Opinion in Pediatrics. 2014 ; 26(6) :646-52.
- [2] Organisation mondiale de la santé. Conseil exécutif. Lutte contre les maladies génétiques. 2005; EB116/3.
- [3] Nieuwenhuis MH, Vasen HFA. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): A review of the literature. Critical Reviews in Oncology / Hematology. 2007; 61(2):153-61.
- [4] Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2009; 4:22.
- [5] Hemant Singhal. Gardner Syndrome: Background, Anatomy, Pathophysiology. 2016.
- [6] Institut National Du Cancer. Le cancer du côlon : points clés. 2010.
- [7] Irving AA, Yoshimi K, Hart ML, Parker T, Clipson L, Ford MR, et al. The utility of APC-mutant rats in modeling human colon cancer. 2014 ;7(11) :1215-25.
- [8] Collection Guides patients. Cancer info, INCa. La polypose adénomateuse familiale. 2011.
- [9] Butler J, Healy C, Toner M, Flint S. Gardner syndrome-review and report of a case. Oral Oncology Extra. 2005 ; 41(5) :89-92.
- [10] Kasem J. Thèse : Polypose adénomateuse familiale illustrée de cinq observations. Faculté de médecine. Louis pasteur Strasbourg. 2002.
- [11] Jasperson KW, Patel SG, Ahnen DJ, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al. APC-Associated Polyposis Conditions.1993.
- [12] Cristofaro MG, Giudice A, Amantea M, Riccelli U, Giudice M. Gardner's syndrome: a clinical and genetic study of a family. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2013; 115(3): 1-6.

- [13] Gómez García EB, Knoers NVAM. Gardner's syndrome (familial adenomatous polyposis) : a cilia-related disorder. 2009 ; 10(7) :727-35.
- [14] Denis M, Lustenberger P. Polypose adénomateuse familiale et gène APC.1995 ; 11 :443-6.
- [15] Institut National du cancer. La polypose associée aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*. 2011.
- [16] Puig P-L-, Blons H. Mutation du gène *APC* et instabilité chromosomique. 2001;17: 954.
- [17] Schneikert J, Vijaya Chandra SH, Ruppert JG, Ray S, Wenzel EM, Behrens J. Functional Comparison of Human Adenomatous Polyposis Coli (APC) and APC-Like in Targeting Beta-Catenin for Degradation. 2013 ; 8 :7.
- [18] Institut Pasteur. Cancer du côlon : la protéine APC agit sur l'immunité en prévenant l'inflammation pré tumorale. 2017.
- [18Bis] Friedl W, Caspari R, Sengteller M, Uhlhaas S, Lamberti C and coll. Can *APC* mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis ? Experience from 680 FAP families. 2001 ; 48 : 515-521.
- [19] Karazivan M, Manoukian M, DMD, MBA, Lalonde B, MSD, FRCD(C). La polypose adénomateuse familiale ou syndrome de Gardner - Revue de la littérature et présentation de deux cas cliniques. J Can Dent Assoc. 2000; 66:26-30.
- [20] Ben Lagha N, Galeazzi J-M, Chapireau D, Oxeda P, Bouhnik Y, Maman L. Surgical Management of Osteoma Associated with a Familial Gardner's Syndrome. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2007 ; 65(6) :1234-40.
- [21] HAS : Haute autorité de santé. Dépistage et prévention du cancer colorectal Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). 2013.
- [22] Koh K-J, Park H-N, Kim K-A. Gardner syndrome associated with multiple osteomas, intestinal polyposis, and epidermoid cysts. Imaging Sci Dent. 2016 ; 46(4) :267-72.
- [23] Bretagne J-F. Sécurité des inhibiteurs de pompes à protons (IPP). Séminaire SNFGE. 2011 ; 519-527.

- [24] FAPA. La polypose adénomateuse familiale : Brochure d'information pour les patients et leur famille.
- [25] Caux F. Syndrome de Gardner - Thérapeutique Dermatologique. 2005.
- [26] Hemant Singhal, MD, MBBS, MBA, FRCS (Edin), FRCS, FRCSC, John Geibel, MD, DSC, MSc, AGAF. Gardner Syndrome Treatment & Management: Approach Considerations, Medical Therapy, Surgical Therapy. 2016.
- [27] Association pour le dépistage du cancer colo rectal en alsace. Polypose Adénomateuse Familiale.
- [28] Kasper B. La tumeur desmoïde. Orphanet. 2013.
- [29] Lee BD, Lee W, Oh SH, Min SK, Kim EC. A case report of Gardner syndrome with hereditary widespread osteomatous jaw lesions. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 2009; 107(3):68-72.
- [30] Manjunatha BS, Nagarajappa Das, Rakesh Sutariya, Tanveer Ahmed. Peripheral osteoma of the body of mandible. 2013; 10:1136.
- [31] Madani M, Madani F. Gardner's syndrome presenting with dental complaints. Iran Med. 2007; 10(4) :535-9.
- [32] Wesley RK, Cullen CL, Bloom WS. Gardner's syndrome with bilateral osteomas of coronoid process resulting in limited opening. Pediatr Dent. 1987; 9(1):53-7.
- [33] Adel Ayat. Karim Layaida. Badia Saari. Zahia Boudaoud. Syndrome de Gardner diagnostiqué à partir de manifestations dento-maxillaires. Med Buccale chir Buccale 2013; 19:195-200.
- [33Bis] Pereira D, Carvalho P, Waddington M, Rocha A, TardinTorrezan G. Oral and maxillofacial considerations in Gardner's syndrome: a report of two cases. 2016; 10: 623.
- [34] Woldenberg Y, Nash M, Bodner L. Peripheral osteoma of the maxillofacial region. Diagnosis and management: a study of 14 cases. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2005 ; 10(2) :139-142.

- [35] Herford AS, Stoffella E, Tandon R. Osteomas involving the facial skeleton: a report of 2 cases and review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2013 ; 115(2) :1-6.
- [35Bis] Khandelwal P, Dhupar V, Akkara F. Usually large peripheral osteoma of the mandible - a rare case report. 2016 ; 10(11) :11-12.
- [36] VIDALSulindac. Disponible sur :<https://www.vidal.fr/substances/4058/sulindac/>
- [37] Mossaz J, G.A V, Katsaro C, Bornstein M. Dents surnuméraires dans le maxillaire et la mandibule – un challenge interdisciplinaire 1ère partie. 2016 ;126(2) :141-149.
- [38] Roberts T, Stephen L, Beighton P. Cleidocranial dysplasia: a review of the dental, historical, and practical implications with an overview of the South African experience. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2013; 115(1):46-55.
- [39] Abdelkader Bennani, Wafae El wady, Bouchra Taleb. Hyperdontie : diagnostic et approche thérapeutique. *Clinic*. 2009.
- [40] Ubrich M. Thèse. La gestion des dents surnuméraires et supplémentaires chez l'enfant et l'adolescent. 2012.
- [41] Sixou J-L. Robert J-C. Anomalies dentaires. Université de Rennes. 1998; 54-67.
- [42] Mukhopadhyay S. Mesiodens: A clinical and radiographic study in children. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2011; 29(1):34.
- [43] Kathleen A. Russell, BSc, Magdalena A. Folwarczna. Le mésiodens – Diagnostic et traitement d'une dent surnuméraire courante. *Journal de l'Association dentaire canadienne*. 2003 ; 69(6).
- [44] Verma P, Surya V, Kadam S and Umarji Hemant R. Classical presentation of Gardner's syndrome in an Indian patient : A case report. 2016 ; 7(2) : 277–280.
- [45] Mossaz J, Suter VGA, Katsaros C, Bornstein M. Supernumerary teeth in the maxilla and mandible-an interdisciplinary challenge. Part 2: diagnostic pathways and current therapeutic concepts. *Swiss Dent J*. 2016; 126(3):237-59.

- [46] De Marneffe M, Milicevic M, Milicevic ML. COMMENT J'EXPLORE... Cone Beam CT Nouvel outil dans l'imagerie diagnostique. 2017 ;72(10) : 457-461.
- [47] Ben Lagha N, Galéazzi J-M, Oxeda P, Bouhnik Y. Syndrome de Gardner avec traitement chirurgical des ostéomes multiples. A propos d'un cas. Med Buccale Chir Buccale 2003; 9: 177-184.
- [48] Carini F, Longoni S, Simone M, Monai D, Saggese V, Porcaro G. Central osteoma of the maxilla: implant rehabilitation with immediate loading in fresh extraction socket. Ann Stomatol. 2014; 5:10-4.
- [49] Kamel SG, Kau CH, Wong ME, Kennedy JW, English JD. The role of Cone beam CT in the evaluation and management of a family with Gardner's syndrome. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. 2009 ; 37(8) :461-8.
- [50] Devoize L, Lefèvre B, Campan P, Bahi S. Congrès ADF. Trouble de l'éruption dentaire : Quand et à quel moment proposer une approche chirurgicale en présence de molaire(s) définitives(s) incluse(s) ou de dent(s) surnuméraire(s) ? 2016.
- [51] Quinque E, Clauss F, Siebert T, Jung-Clauss S, Bahi-Gross S. Cas clinique et revue de la littérature Un contexte familial de défaut primaire d'éruption (DPE) : identification d'une nouvelle mutation du gène PTHR-1. Cas clinique et revue de littérature. Med Buccale Chir Buccale 2016 ; 22 :35-42.
- [52] Boukais H, Zerrouki W, Baba-Mehid C. Les odontomes complexes des maxillaires : à propos d'un cas clinique mandibulaire compliqué d'une ostéite. AOS. 2011 ; 254 :153-162.
- [53] Tamba Fall A, Débé Niang P, Babacar Tamba, Kounta A et Abdou A. Odontome composé à la mandibule : A propos d'un cas. Med Buccale Chir Buccale. 2011;17(4):283 – 285.
- [54] Satish V, Prabhadevi MC, Sharma R. Odontome: A Brief Overview. Int J Clin Pediatr Dent. 2011; 4(3):177-85.
- [55] Zaghbani A, Souha Ben Y, Kawthar Soud, Hasni W, Baccouche C. Éruption d'un odontome complexe. AOS 2010; 249:81-87.
- [56] Zenóbio EG, Vieira TR, Bustamante RPC, Gomes HE, Shibli JA, Soares RV. Enamel Pearls Implications on Periodontal Disease. Case Rep Dent. 2015.

- [57] Schulz M, Reichart P, Dula K, Bornstein M. Ostéoscléroses maxillaires focales. 2010 ; 120(4) : 333-339.
- [58] S. Hassen, A. Gharbi, A. Abdelouafi. Imagerie des tumeurs et pseudotumeurs odontogènes du maxillaire (A propos de 20 cas). Service de Radiologie.1953.
- [59] Davido N, Yasukawa K. Médecine orale et chirurgie orale. Maloine. 2015 ; 978-2-224-03394-1.
- [60] A Zrig, I Chaabani rouis, R Salem, M Jellali, W Mnari, M Maatouk, W Harzallah, C Hafsa, T Benalaya, M Golli. Les images condensantes des maxillaires. JFR 2011.
- [61] Naidu A, Slater LJ, Hamao-Sakamoto A, Waters P, Kessler HP, Wright JM. Adenomatoid odontogenic tumor with peripheral cemento-osseous reactive proliferation: report of 2 cases and review of the literature. 2016 ; 122(3) : 86-92.
- [62] Kumar A, Shetty RM, Dixit U, Mallikarjun K, Kohli A. Orthodontic Management of Midline Diastema in Mixed Dentition. Int J Clin Pediatr Dent. 2011; 4(1):59-63.
- [63] Sohn M-H, Jeong YJ, Lim ST, Kim DW, Jeong H-J, Yim C-Y. Findings of Spontaneous Mesenteric Fibromatosis in a Patient with Gardner's Syndrome. 2011 ; 45(2) :156-7.
- [64] Delsol L, Orti V, Chouvin M, Canal P. Canines et incisives maxillaires incluses : diagnostic et thérapeutique. Encyclopédie Médico-Chirurgicale.2006 ; 23-492-A-11.
- [65] Guehria M, Ramdani H, Saad Saou R, Mendjel R, Zaghez M. La rétention de l'incisive centrale supérieure : À propos d'un cas clinique. 2016; 36-40.
- [66] Bengondo MC, Mindja ED, Kenna E, Mengong H, Bengono G. Ostéomes Maxillo-Mandibulaires : Épidémiologie, Diagnostic, Classification et Thérapeutique au Centre Hospitalier et Universitaire de Yaounde. 2018; 19: 79-82.
- [67] Bartoli M, Maciel LFO, De Alencar MGM, Da Silva T and coll. Surgical Treatment of Osteoma in the Basilar Region of the Mandible. 2018; 29(3):303-304.
- [68] Hernando J, Aguilar-Salvatierra A, Leizaola-Cardesa IO, Seijas PM, Aguirre-Echebarria P, Martín, Gómez-Moreno G. Piezosurgery for Treatment of Large Recurrent Mandibular Osteoma. 2018; 29(3):219-221.

[69] D'Amato S, Sgaramella N, Vanore L, Piombino P, Dell'Aversana G, Santagata M. Piezoelectric bone surgery in the treatment of an osteoma associated with an impacted inferior third molar: a case report. 2014; 11(1):73-76.

DELAIRE (Marine)- Manifestations bucco-dentaires associées au syndrome de Gardner : présentation de cas cliniques. Thèse 3ème cycle. Sci. Odontol. : Strasbourg, 2018 : N°60)

Résumé : Le syndrome de Gardner est une affection génétique rare au vaste spectre phénotypique. Ce syndrome est caractérisé par le développement d'adénomes au niveau du colon ou du rectum qui peuvent évoluer en cancers colorectaux quelques années plus tard. En plus de ces manifestations intestinales, des manifestations extra-intestinales sont également observées (ostéome, hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire rétinien, tumeur desmoïde, cancer extra-colique et anomalies dentaires). Les manifestations bucco-dentaires sont 10% à 20% plus communes dans le syndrome Gardner que dans la population générale. Dans ce travail, nous étudierons essentiellement l'importance des manifestations extra-intestinales et plus particulièrement les manifestations bucco-dentaires et maxillaires dans l'orientation du diagnostic. En effet, les examens cliniques et radiographiques bucco-dentaires permettent d'orienter le diagnostic qui sera confirmé par la suite grâce à un examen moléculaire. Ce diagnostic permettra la mise en place d'un suivi coloscopique à long terme. Notre objectif sera de démontrer l'enjeu du suivi bucco-dentaire dès le plus jeune âge afin de poser un diagnostic précoce. Dans une première partie, le mémoire sera consacré à la présentation du syndrome de Gardner : étiologie, manifestations cliniques intestinales et extra-intestinales, traitements. Puis dans un second temps, nous nous intéresserons plus précisément aux manifestations dentaires et leur rôle dans le diagnostic précoce. Enfin, nous terminerons ce mémoire par la présentation de patients pris en charge au sein des HUS et bénéficiant d'une prise en charge multidisciplinaire.

Rubrique de classement : MALADIE RARE

Mots clés : Syndrome de Gardner- Diagnostic précoce- Ostéomes- Anomalies dentaires - Dents surnuméraires

Jury :

Président : Professeur MANIERE Marie-Cécile

Assesseurs : Professeur CLAUSS François

Professeur BLOCH-ZUPAN Agnès

Docteur BAHY Sophie

Docteur MAUGARD

Coordonnées de l'auteur :

Adresse postale :

M.DELAIRE

19 Boulevard Carnot - 21000 DIJON

Adresse de messagerie : marinedelaire21@gmail.com