

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2024

N° :

THÈSE POUR LE

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 15/11/2024

Par Rania LAATAR

Née le 19/10/1993 à Elhancha–Tunisie

L'AMÉLOBLASTOME ET PERSPECTIVE DE THÉRAPIES CIBLÉES

JURY

Président : Monsieur le Professeur Thomas COLARD

Assesseurs : Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Madame le Docteur Océane VASSEUR

Membre invité : Monsieur le Docteur Maxime BEDEZ

| | |
|--|-------------------|
| Président de l'Université : | Pr. R. BORDET |
| Directrice Générale des Services de l'Université : | A.V. CHIRIS FABRE |
| Doyen UFR3S : | Pr. D. LACROIX |
| Directrice des Services d'Appui UFR3S : | G. PIERSON |
| Doyen de la faculté d'Odontologie-UFR3S : | Pr. C. DELFOSSE |
| Responsables des Services : | L. KORAÏCHI |
| Responsables de la Scolarité : | V. MAURIAUCOURT |

PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | |
|--------------------|--|
| K. AGOSSA | Parodontologie |
| P. BOITELLE | Responsable du département de prothèse |
| T. COLARD | Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux |
| C. DELFOSSE | Doyen de la faculté d'Odontologie – UFR3S - Odontologie Pédiatrique |
| E. DEVEAUX | Responsable du Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

| | |
|-------------------|---|
| T. BECAVIN | Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux |
| A. BLAIZOT | Prévention, Épidémiologie, Économie de la Santé, Odontologie Légale. |
| F. BOSCHIN | Responsable du Département de Parodontologie |

| | |
|----------------------|--|
| C. CATTEAU | Responsable du Département de Prévention, Épidémiologie, Économie de la Santé, Odontologie Légale |
| X. COUDEL | Biologie Orale |
| A. de BROUCKER | Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux |
| M. DEHURTEVENT | Prothèses |
| C. DENIS | Prothèses |
| F. DESCAMP | Prothèses |
| M. DUBAR | Parodontologie |
| A. GAMBIEZ | Dentisterie Restauratrice Endodontie |
| F. GRAUX | Prothèses |
| M. LINEZ | Dentisterie Restauratrice Endodontie |
| T. MARQUILLIER | Odontologie Pédiatrique |
| G. MAYER | Prothèses |
| L. NAWROCKI | Responsable du Département de Chirurgie Orale Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin – CHRU Lille |
| C. OLEJNIK | Responsable du Département de Biologie Orale |
| P. ROCHER | Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux |
| L. ROBBERECHT | Dentisterie Restauratrice Endodontie |
| M. SAVIGNAT | Responsable du Département des Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux |
| T. TRENTESAUX | Responsable du Département d'Odontologie Pédiatrique |
| J. VANDOMME | Prothèses |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIÉS

| | |
|----------------|-----------|
| R. WAKAM KOUAM | Prothèses |
|----------------|-----------|

Règlementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

Remerciements

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Thomas COLARD

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Section Réhabilitation Orale

Département Fonction/Dysfonction, Imagerie et Biomatériaux

Docteur en Chirurgie Dentaire (Université de Lille)

Docteur du Muséum National d'Histoire Naturelle en Anthropologie Biologique
(MNHN, Paris)

Habilitation à Diriger des Recherches (Université de Lille)

Master 1 - Biologie-Santé (Université de Lille)

Master 2 - Evolution Humaine (MNHN, Paris)

DIU Orthopédie Dento-Cranio-Maxillo-Faciale (Sorbonne Université, Paris)

Chargé de mission Recherche

*Je vous remercie sincèrement de l'honneur que vous me faites en présidant ce jury.
J'espère que ce travail saura répondre à vos attentes et être à la hauteur de vos
exigences.*

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université de Lille (Biologie Orale)

Master « Sciences, Technologies, Santé mention « Biologie cellulaire, Physiologie et Pathologies » - Spécialité « Biologie, Biomorphologie, Bio ingénierie du squelette» (Paris Descartes).

*Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de siéger au jury de ma thèse.
Veuillez recevoir l'expression de mes remerciements les plus sincères ainsi que mon
profond respect.*

Monsieur le Docteur Laurent Nawrocki

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Chirurgie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille

Maîtrise en Biologie Humaine

Certificat d'Etudes Supérieures d'Odontologie Chirurgicale

Chef du Service d'Odontologie du CHU de LILLE

Coordonnateur du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Chirurgie Orale (Odontologie)

Responsable du Département de Chirurgie Orale

Je vous suis profondément reconnaissante pour l'honneur que vous me faites en participant à ce jury. Je vous remercie également pour votre soutien et la motivation que vous m'avez insufflée lors de ma première année à la faculté de chirurgie dentaire de Lille (T1), qui m'a permis de mener à bien mon année universitaire.

Madame le Docteur Océane VASSEUR

Chef de Clinique des Universités – Assistant Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Chirurgie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Je vous exprime toute ma reconnaissance pour avoir accepté de diriger cette thèse. Votre accompagnement bienveillant et vos conseils avisés ont été essentiels à la réussite de ce travail. Merci pour votre soutien constant et votre disponibilité tout au long de ce parcours.

Monsieur le Docteur Maxime BEDEZ

Maître de Conférences des Universités associé

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Spécialiste qualifié en Médecine Bucco-Dentaire

Praticien Hospitalier

Master II Biologie et Santé – parcours « Immunité, Inflammation, Infection »

Université de Lille

Certificat d'Etudes Supérieures Universitaires de Prothèse Fixée – Université d'Aix-Marseille

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté, avec tant de spontanéité, de siéger à mon jury. Je suis très honorée par l'intérêt que vous portez à mon sujet. Je tiens également à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre bienveillance et votre disponibilité tout au long de mon année universitaire (T1) à la Faculté de Chirurgie Dentaire de Lille.

À mes proches

À mes chers parents

Quelques mots ne suffiront jamais à exprimer toute ma gratitude pour votre soutien infailible. Merci de m'avoir accompagné à chaque étape de ma vie, de m'avoir encouragé dans mes choix, et de m'avoir toujours fait croire en moi-même. Ce travail est, en grande partie, le fruit de vos efforts, de votre amour et de vos sacrifices. Je vous dédie cette réussite, avec tout mon cœur.

À mon époux

Merci de croire en moi et de m'avoir soutenue sans relâche. Ta présence à mes côtés, à chaque instant, a été une source inestimable de force et de réconfort. Merci d'être là, toujours, et de partager ce chemin avec moi.

À mon fils Arken

Tu es l'espoir de ma vie. À chaque moment de stress et de faiblesse, ton sourire me redonne du courage et de l'énergie. Merci d'être dans ma vie et de rendre chaque jour plus beau.

À mon bébé Sajed :

Tu as été mon compagnon durant la période la plus difficile de ce travail. À chaque fois que tu bougeais dans mon ventre, tu me donnais courage et motivation. Que Dieu te protège et t'accorde une vie en pleine santé.

À mes beaux parents

Vous avez toujours été là à mes côtés quand j'en avais besoin. À chaque demande, vous m'avez accueilli avec un grand cœur et une disponibilité sans faille. Merci de m'avoir soutenu et d'être des beaux-parents si formidables.

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|----------------|--|
| AKT | AKT ou PKB ou protéine kinase B |
| APC | Adenomatous polyposis coli |
| ARAF | A-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase |
| ARMS | Amplification refractory mutation system |
| Bad | Bcl2-associated Agonist of cell Death |
| Bax | Bcl2 associated X protein |
| BCL2 | B-cell lymphoma 2 |
| BCL-XL | B-Cell Lymphoma Extra Large |
| BCR-ABL | Breakpoint Cluster Region-Abelson |
| BIRC5 | Baculoviral IAP repeat containing 5 |
| Bp | Biphosphonate |
| BRAF | B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase |
| Cap | Phosphate de calcium |
| Cap-Bp | Ciments à base de phosphate de calcium complexés avec des Biphosphonates |
| Cap-Dox | Ciments à base de phosphate de calcium complexés avec des Doxycyclines |
| CBCT | Cone beam computed tomography |
| CK19 | Cytokératine19 |
| CRAF | C-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase |
| CTNNB1 | Catenin beta 1 |
| DHH | Desert hedgehog |
| Dox | Doxycycline |
| EGF | Epidermal growth factor |
| EGFR | Epidermal growth factor receptor |
| ERBB | Erythroblastic leukemia viral oncogene |
| ERk | Extracellular signal-Regulated Kinase |
| FDA | Food and drug administration |
| FGFR2 | Fibroblast growth factor receptor 2 |
| FOS | v-fos FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog |
| FOXO-1 | Forkhead Box 1 |

| | |
|-------------------------|---|
| GDP | Guanosine diphosphate |
| Gli1 | Glioma-associated oncogene family zinc finger 1 |
| Gli2 | Glioma-associated oncogene family zinc finger 2 |
| Gli3 | Glioma-associated oncogene family zinc finger 3 |
| GRB2 | Growth factor receptor bound protein 2 |
| GTP | Guanosine Triphosphate |
| HER1 | HER1 ou EGFR: epidermal growth factor receptor |
| HIF-1alpha | Hypoxia-inducible factor 1 |
| HRAS | HRAS proto-oncogene, GTPase, Harvey rat sarcoma viral oncogene Homolog |
| HRM | High-resolution melting |
| IHC | Immunohistochimie |
| IHH | Indian hedgehog |
| KAAD-cyclopamine | Keto-aminomethyl-5,6-dihydrocyclopamine |
| Ki-67 | Marker of proliferation Ki-67 (gene : MKI67) |
| KRAS | KRAS proto-oncogene, GTPase, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog |
| MAPK | Mitogen activated protein kinase |
| M-CSF | Macrophage-colony stimulating factor |
| MEK | Mitogen Activated Protein Kinase Kinase ou MAPK-ERK-Kinase |
| MMP | Matrix metalloproteinase |
| MMP13 | Matrix metalloproteinase13 |
| MMP14 | Matrix metalloproteinase14 |
| MMP2 | Matrix metalloproteinase2 |
| MMP9 | Matrix metalloproteinase9 |
| mTOR | Mammalian target of rapamycin |
| mTORC1 | Mammalian target of rapamycin complex 1 |
| mTORC2 | Mammalian target of rapamycin complex 2 |
| MYC | Oncogène de la myélocytomatose |
| NF-KB | Nuclear factor-kappa B |
| NGS | Séquençage de nouvelle génération |
| NRAS | NRAS proto-oncogene, GTPase, neuroblastoma RAS viral oncogene homolog |

| | |
|-------------------|--|
| OMS | Organisation mondiale de la santé |
| OPG | Ostéoprotégérine |
| p53 | Tumor protein 53 (gène : TP53) |
| p-AKT | Phospho-AKT |
| PCR | Polymérase chain réaction |
| PDK | Phosphoinositide dépendante kinase |
| p-ERK5 | Phospho-Extracellular signal-Regulated Kinase 5 |
| PI3K | Phosphoinositide 3-kinase |
| PIK3CA | Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha |
| PIP3 | Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate |
| p-JNK | Phospho-c-Jun N-terminal kinase |
| p-mTOR | Phospho-mTOR |
| p-p38 MAPK | Phospho-p38 mitogen-activated protein kinase |
| PTCH | Patched |
| PTEN | Phosphatase and tensin homolog |
| RAF | Rapidly accelerated fibrosarcoma |
| RAF-1 | Rapidly accelerated fibrosarcoma |
| RANK | Receptor activator of nuclear factor- κ B |
| RANKL | Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand |
| RAS | Rapidly accelerated sarcoma |
| RECK | Reversion-inducing cysteine-rich protein with kazal motifs |
| Ser473 | Sérine en position 473 |
| SH2 | Src homology-2 |
| SHH | Sonic hedgehog |
| SMARCB1 | SWI/SNF related-matrix associated-actin dependent regulator of chromatin subfamily B member 1 |
| SOS | Son of sevenless homolog |
| SUFU | Suppressor of fused |
| Thr308 | Thréonine en position 308 |
| TIMP | Metallopeptidase inhibitor |
| TSC1 | Tuberous sclerosis complex 1 |
| TSC2 | Tuberous sclerosis complex 2 |

WNT Réunion de Wg (anglais : wingless, français « sans aile ») et Int
(anglais : integration site, français « site d'intégration »)

XIAP X-linked inhibitor of apoptosis

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCTION..... | 19 |
| I. GÉNÉRALITÉS SUR LES AMÉLOBLASTOMES | 20 |
| I.1. Définitions et facteurs étiologiques | 20 |
| I.2. Épidémiologie | 21 |
| I.2.1. L'incidence..... | 21 |
| I.2.2. L'âge..... | 21 |
| I.2.3. Le sexe | 21 |
| I.2.4. La localisation anatomique..... | 21 |
| I.3. Classification | 22 |
| I.4. Examen clinique | 23 |
| I.4.1. L'améloblastome conventionnel..... | 24 |
| I.4.2. L'améloblastome unicystique | 24 |
| I.4.3. L'améloblastome périphérique ou extra-osseux..... | 24 |
| I.4.4. L'améloblastome métastatique | 25 |
| I.4.5. L'améloblastome adénoïde..... | 25 |
| I.5. Examen radiologique..... | 26 |
| I.5.1. L'améloblastome conventionnel..... | 26 |
| I.5.2. L'améloblastome unicystique | 27 |
| I.5.3. L'améloblastome adénoïde..... | 28 |
| I.6. Examen anatomopathologique | 29 |
| I.7. Diagnostics différentiels | 29 |
| I.8. Les approches actuelles dans la gestion de l'améloblastome | 30 |
| I.8.1. Prise en charge chirurgicale | 30 |
| I.8.1.1. La chirurgie conservatrice | 30 |
| I.8.1.2. La chirurgie radicale | 31 |
| I.8.2. La radiothérapie | 32 |
| I.8.3. La chimiothérapie | 32 |
| I.9. Pronostic et récurrence..... | 33 |

| | |
|---|-----------|
| II. LES AVANÇÉES RÉCENTES DANS LA PATHOGENÈSE DE L'AMELOBLASTOME ET PERSPECTIVE DES THÉRAPIES CIBLÉES..... | 34 |
| II.1. Généralités..... | 34 |
| II.1.1. La voie de signalisation Mitogen-Activated Protein Kinases (RAS/MAPK) | 34 |
| I.1.1.1. L'EGFR | 34 |
| II.1.1.2. Les protéines Rapidly Accelerated Sarcoma (RAS) et les protéines Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (RAF) | 35 |
| II.1.1.3. Les kinases intracellulaires effectrices de la voie des MAPK : MEK et ERK | 35 |
| II.1.2. La voie de signalisation Sonic Hedgehog (SHH) | 37 |
| II.1.2.1. PTCH1 | 37 |
| II.1.2.2. SMO | 37 |
| II.1.2.3. Les protéines Gli..... | 37 |
| II.1.3. La voie de signalisation de la Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) /Protein Kinase B (AKT)/Mammalian Target Of Rapamycin (mTOR) | 39 |
| II.1.3.1. La PI3K | 39 |
| II.1.3.2. Le PTEN..... | 39 |
| II.1.3.3. L'AKT | 39 |
| II.1.3.4. La mTOR | 39 |
| II.1.4. Interconnexion des voies RAS/MAPK et PI3K/AKT/mTOR..... | 41 |
| II.2. Mutation génétique dans l'améloblastome | 42 |
| II.2.1. Mutation de la voie MAPK | 42 |
| II.2.1.1. Mutation du gène BRAF..... | 42 |
| II.2.1.2. Mutation du gène RAS..... | 42 |
| II.2.1.3. Mutation du gène FGFR | 43 |
| II.2.2. Mutation de la voie SHH..... | 44 |
| II.2.3. Mutations dans la voie AKT/PI3K/mTOR | 44 |
| II.2.3.1. AKT et mTOR | 44 |
| II.2.3.2. PTEN | 45 |
| II.2.3.3. Autres mutations | 46 |
| II.3. Association clinico-pathologique..... | 46 |
| II.3.1. L'âge..... | 46 |
| II.3.2. La localisation anatomique..... | 47 |
| II.3.3. Le type histologique..... | 48 |
| II.3.4. La récurrence | 48 |
| II.3.5. Le comportement agressif..... | 49 |
| II.3.6. Divergences d'opinions..... | 49 |

| | |
|---|----|
| II.4. Implication diagnostique | 49 |
| II.5. Implication thérapeutique..... | 50 |
| II.5.1. Agents ciblant la voie MAPK..... | 50 |
| II.5.1.1. Les inhibiteurs de BRAF muté..... | 51 |
| II.5.1.2. Autres inhibiteurs de FGFR2, RAS et MEK..... | 52 |
| II.5.1.3. Association des inhibiteurs de BRAF avec des inhibiteurs de MEK..... | 53 |
| II.5.1.4. Les effets secondaires..... | 55 |
| II.5.2. Les agents ciblant la voie SHH..... | 55 |
| II.5.3. Les agents ciblant la voie PI3K-AKT-mTOR..... | 57 |
| II.5.4. Association des inhibiteurs de la voie SHH et AKT..... | 57 |
| II.5.5. Les thérapies ciblées visant la résorption et la lyse osseuse dans l'améloblastome..... | 58 |
| II.5.5.1. L'ostéoclastogenèse..... | 58 |
| II.5.5.2. Mécanismes moléculaires impliqués dans la résorption osseuse et l'ostéolyse dans l'améloblastome..... | 60 |
| II.5.5.3. Propositions thérapeutiques..... | 60 |
| | |
| III. RÔLE DU CHIRURGIEN-DENTISTE | 62 |
| III.1. Diagnostic précoce | 62 |
| III.2. Réhabilitation prothétique postopératoire..... | 62 |
| III.3. Surveillance clinique et radiologique..... | 63 |
| | |
| CONCLUSION | 64 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 65 |
| TABLE DES ILLUSTRATIONS..... | 71 |

Introduction

L'améloblastome est une tumeur odontogène bénigne d'origine épithéliale plus ou moins rare. En Europe, il se manifeste comme étant la tumeur odontogène bénigne la plus fréquente après l'odontome. De plus, il se démarque non uniquement par son agressivité locale mais également par sa prédisposition à la récurrence.

Son étiopathogénie est encore mal interprétée et expliquée. Cependant, les progrès des recherches en matière de biologie moléculaire ont permis une meilleure compréhension de sa base génétique. Ces découvertes ont permis le développement des thérapies ciblées, exploitées comme des traitements moins invasifs que la chirurgie mais efficaces. Ces traitements pourraient réduire la morbidité élevée associée à la chirurgie radicale.

La première partie de cette thèse définit les améloblastomes et présente leurs classifications selon la dernière mise à jour de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Elle aborde également une description de leurs caractéristiques épidémiologiques, clinico-radiologiques, leurs diagnostics ainsi que leurs thérapies chirurgicales.

La deuxième partie se concentre sur les avancées moléculaires récentes liées à la pathogénèse de l'améloblastome et les perspectives des thérapies ciblées.

Enfin, cette thèse se conclut par une brève présentation du rôle du chirurgien-dentiste dans la prise en charge globale des patients atteints d'améloblastome.

I. Généralités sur les améloblastomes

I.1. Définitions et facteurs étiologiques

L'améloblastome a été défini par l'OMS, en 2017, comme étant une tumeur odontogène bénigne à croissance progressive et d'origine épithéliale (1).

Une tumeur est une prolifération de cellules qui se multiplie de façon anarchique, formant ainsi une masse. Une tumeur bénigne est définie par l'Institut National du Cancer comme une tumeur non cancéreuse. Elle se développe lentement, de façon locale, sans pour autant produire des métastases. Elle a moins de risque de récurrence si elle est complètement énucléée¹.

D'après ces définitions, l'améloblastome est ainsi une tumeur qui se forme à partir de l'épithélium odontogène au sein d'un stroma fibreux mature dépourvu d'ectomésenchyme odontogène (2,3).

Bien qu'il soit considéré comme une tumeur bénigne, l'améloblastome amène à des complications cliniques graves. En effet, il présente un schéma de croissance localement agressif où environ 70 % des cas subissent une transformation maligne et 2% métastasent de sa première localisation (2).

Plusieurs théories ont tenté d'expliquer l'étiologie de l'améloblastome. Les premières théories étiologiques étaient liées à un ensemble de facteurs tels que les traumatismes, l'inflammation, les carences nutritionnelles, les extractions dentaires et les caries (2). La suivante tire son origine de l'épithélium impliqué dans la formation des dents (à savoir l'organe de l'émail et les débris épithéliaux de Malassez), la paroi des kystes dentigères ou les cellules épithéliales basales de la muqueuse orale (4).

Plus récemment, des études en biologie moléculaire ont révélé que des mutations dans différentes voies moléculaires sont responsables du développement des améloblastomes. C'est ce qui sera développé dans la deuxième partie de cette thèse.

¹ Pour plus d'information, consulter : <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/T/tumeur-benigne#:~:text=Amas%20de%20cellules%20non%20canc%C3%A9reuses,si%20elle%20est%20enlev%C3%A9e%20compl%C3%A8tement>.(consulté le 03/12/2023).

I.2. Épidémiologie

I.2.1. L'incidence

Selon une étude élaborée en 2020, l'incidence mondiale de l'améloblastome est de 0,92 cas par million de personnes et par an (5). Il se définit en tant que la tumeur odontogène bénigne la plus fréquente dans certaines régions, notamment au Brésil (29 %) ainsi que dans quelques pays africains tels que le Zimbabwe (79 %) et le Nigeria (58,5 %). Néanmoins, c'est la deuxième tumeur odontogène bénigne la plus diagnostiquée, après l'odontome, dans d'autres pays, comme les États-Unis (12,2%), le Canada (14,8%) et le Japon (41,9%) (6). En Inde, plus spécifiquement dans la région de Marathwada, l'améloblastome représente 35% des cas des tumeurs odontogènes, se classant en deuxième position après les kératokystes (45%). Dans l'ensemble, la fréquence de l'améloblastome est significativement plus élevée dans les hôpitaux asiatiques et africains que dans les hôpitaux européens et américains (7).

I.2.2. L'âge

L'incidence mondiale de l'améloblastome montre une extension plus fréquente autour de l'âge de 30 ans, avec des écarts observés sur le plan géographique. En Europe et en Amérique du Nord, la tranche d'âge la plus touchée varie entre 50 et 60 ans, tandis qu'en Amérique du Sud et en Afrique, la tumeur est plus marquée chez des individus plus jeunes, dont l'âge est autour de la trentaine. Toutefois, la plus forte incidence est observée en Asie, principalement chez les personnes âgées de 30 à 60 ans (5). Chez les enfants, la fréquence des améloblastomes est relativement faible, oscillant entre 10 % et 15 % (7).

I.2.3. Le sexe

Selon la plupart des études, aucune différence significative entre les sexes n'a été observée. Suivant une étude dirigée par Boffano et coll., en 2021, une légère prédominance masculine (55 %) a été notée en Europe par rapport aux femmes (45 %) (8).

I.2.4. La localisation anatomique

Dans la littérature, la mandibule est la plus fréquemment affectée, à 81 % des cas. Dans une étude multicentrique européenne, Boffano et coll. ont déduit que les régions

préférentielles de l'améloblastome à la mandibule sont l'angle, puis le corps, la parasymphise et enfin le ramus mandibulaire. Au maxillaire, la région des molaires est généralement la plus atteinte, suivie du sinus maxillaire et du plancher des fosses nasales, de la région des prémolaires, de la région des incisives et enfin de la tubérosité maxillaire. Chez l'enfant, la zone la plus souvent affectée est la zone antérieure mandibulaire. En revanche, d'autres endroits s'avèrent être moins touchés comme la gencive, le vestibule, le processus alvéolaire ainsi que les tissus mous (9).

I.3. Classification

En 2005, l'OMS a fait la distinction entre les améloblastomes bénins et les améloblastomes malins. Elle a classé le premier groupe dans la sous-catégorie "tumeurs épithéliales sans induction mésenchymateuse". Quatre types histologiques y ont été identifiés : améloblastome unicystique, améloblastome solide ou multicystiques, améloblastome extra-osseux ou périphérique et améloblastome desmoplastique. Quant aux améloblastomes malins, ils regroupent les améloblastomes métastatiques et les carcinomes améloblastiques.

En 2017, l'OMS a simplifié sa classification. Elle a rassemblé tous les améloblastomes dans une même catégorie nommée "tumeurs odontogènes épithéliales bénignes". Autrement dit, elle a supprimé le groupe adjectival « solide ou multicystique » car il s'est avéré qu'il n'a pas de signification biologique. Il a été par la suite remplacé par l'adjectif qualificatif « conventionnel ». Aussi, il faut noter que l'améloblastome desmoplastique a été reclassé comme un sous-type histologique de l'améloblastome conventionnel (7).

L'améloblastome métastatique a été déplacé de sa catégorie originelle de tumeurs odontogènes malignes pour être considéré comme tumeur bénigne. En réalité, il présente une histopathologie bénigne malgré qu'il métastase vers d'autres localisations anatomiques (7).

En 2022, l'OMS a inclus l'améloblastome adénoïde, récemment découvert, dans la classification des tumeurs odontogènes. Ses caractéristiques histopathologiques comprennent des composants en commun avec l'améloblastome et la tumeur odontogène adénomatoïde, tels que des structures tubulaires, des structures criblées et des agrégats de cellules hélicoïdales, parfois avec des structures dentiniformes (5,10).

On distingue cinq types d'améloblastomes : conventionnel, unicystique, extraosseux ou périphérique, adénoïde et métastatique. Chaque type présente des variantes histologiques qui sont citées dans le tableau 1 suivant.

Tableau 1. La classification des améloblastomes selon l'OMS (2017) (11)

| Tumeurs odontogènes épithéliales bénignes | Fréquence (%) | Variantes histologiques |
|---|---------------|---|
| Améloblastome conventionnel | 91 | <ul style="list-style-type: none"> - Acanthomateuse - basaloïde - desmoplastique - folliculaire - granulaire - plexiforme |
| Améloblastome unicystique | 6 | <ul style="list-style-type: none"> - Luminale - Intraluminale - murale |
| Améloblastome extra-osseux/périphérique | 2 | Identique à l'améloblastome conventionnel |
| Améloblastome adénoïde* | | |
| Améloblastome métastatique | 1 | Identique à l'améloblastome conventionnel |
| <i>*Nouvellement ajouté dans la classification de l'OMS en 2022</i> | | |

I.4. Examen clinique

L'améloblastome est une tumeur à croissance lente et localement agressive. Sa découverte est généralement fortuite. Son symptôme le plus courant se manifeste à travers une tuméfaction indolore (figure 1).

À un stade avancé, des signes non spécifiques peuvent apparaître, tels qu'une douleur due à une hémorragie causée par la tumeur-même, une malocclusion, une déformation et une asymétrie faciale, une invasion des tissus mous, une paresthésie et une hypoesthésie dans le territoire du V2 et V3, un trismus ainsi que des lésions ulcéro-bourgeonnantes. Au maxillaire, il est parfois possible d'observer une obstruction des voies aériennes, une exophtalmie ou aussi des céphalées (12–17).



A



B

Figure 1 : A : Améloblastome maxillaire chez un patient africain (2), B: Tuméfaction mandibulaire gauche chez une patiente présentant un améloblastome (18)

I.4.1. L'améloblastome conventionnel

L'améloblastome conventionnel est la forme la plus fréquente de cette pathologie. Il représente 91 % de tous les cas d'améloblastome. Il se caractérise par une croissance lente, mais il est considéré comme étant le plus rapide au niveau de l'évolution en comparaison aux autres types d'améloblastome (2). De plus, il se distingue par un envahissement agressif des tissus adjacents, ce qui entraîne un taux élevé de récurrence. Il est diagnostiqué généralement entre 30 et 40 ans.

I.4.2. L'améloblastome unicystique

L'améloblastome unicystique est le deuxième type le plus courant d'améloblastome. Il est généralement observé chez des patients jeunes, avec un âge moyen de 26 ans. Il se localise le plus fréquemment dans la région postérieure de la mandibule. Sur le plan clinique, il se manifeste souvent sous la forme d'une tuméfaction dentigère indolore (2).

I.4.3. L'améloblastome périphérique ou extra-osseux

L'améloblastome périphérique est plus rare par rapport aux autres améloblastomes (1% des cas). Il est généralement diagnostiqué chez des individus de tranche d'âge de 52 ans (7). Il est extra-osseux, affecte les tissus mous des mâchoires, principalement la gencive mandibulaire et le sillon alvéolaire. Au niveau maxillaire, il touche le plus souvent le palais mou et la tubérosité.

Cliniquement, il apparaît sous la forme d'une tuméfaction indolore discrète, présentant une croissance exophytique avec une surface lisse (figure 2), rarement granuleuse ou papillaire (2).



Figure 2 : Aspect clinique de l'améloblastome périphérique (15)

I.4.4. L'améloblastome métastatique

L'améloblastome métastatique est une variante histologiquement bénigne de l'améloblastome. Néanmoins, il a la capacité de se propager à d'autres parties du corps, le plus souvent les poumons. Les métastases conservent les mêmes caractéristiques histologiques que la tumeur primitive.

Le diagnostic de cette tumeur repose sur un ensemble de caractéristiques cliniques et histologiques. En effet, il est essentiel que la tumeur primitive et les métastases aient des caractéristiques histologiques similaires à un améloblastome conventionnel (2).

I.4.5. L'améloblastome adénoïde

L'améloblastome adénoïde est une tumeur odontogène récemment identifiée. En 2021, Primali. et coll. ont présenté, dans leur revue de la littérature, des preuves de l'existence de cette forme particulière de l'améloblastome. Ils ont suggéré, à partir de leurs recherches, pour la première fois, son inclusion en tant que sous-catégorie de l'améloblastome dans la prochaine classification des tumeurs de la tête et du cou de l'OMS (19).

Sur le plan clinique, l'améloblastome adénoïde est similaire à l'améloblastome conventionnel, se manifestant généralement lors de la quarantaine, avec une légère prédominance chez les hommes.

Selon l'OMS, l'améloblastome adénoïde ne montre pas de prédominance anatomique. Cependant, Primali et coll. ont observé que 64,7 % des 34 cas rapportés se situent dans la mandibule.

L'améloblastome adénoïde présente un taux de récurrence plus élevé que l'améloblastome conventionnel, ce qui explique son agressivité biologique (10,19).

I.5. Examen radiologique

La radiographie panoramique est l'examen radiologique de première intention, tout comme la radiographie rétro-alvéolaire. Elle a pour but de déterminer la localisation anatomique de la lésion.

Il n'existe pas encore d'image radiologique pathogmonique de l'améloblastome. En effet, elle peut être sous plusieurs formes allant d'une simple image uniloculaire à une image polygédodique (figure 3) (20).

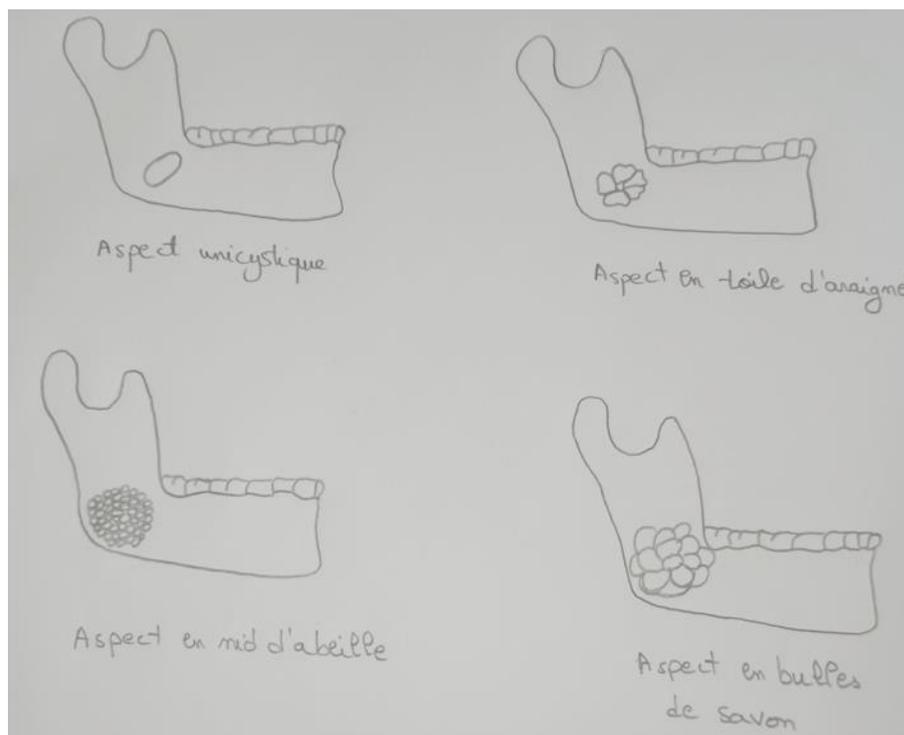


Figure 3 : Schéma représentant les aspects radiographiques de l'améloblastome

I.5.1. L'améloblastome conventionnel

Il se présente sous la forme d'une image multiloculaire avec des contours polycycliques, située généralement dans la branche mandibulaire horizontale ou l'angle

mandibulaire. Le plus souvent, elle prend l'apparence de « bulles de savon » ou d'un « nid d'abeille » ou d'une « toile d'araignée » (figures 3 et 4) (20).

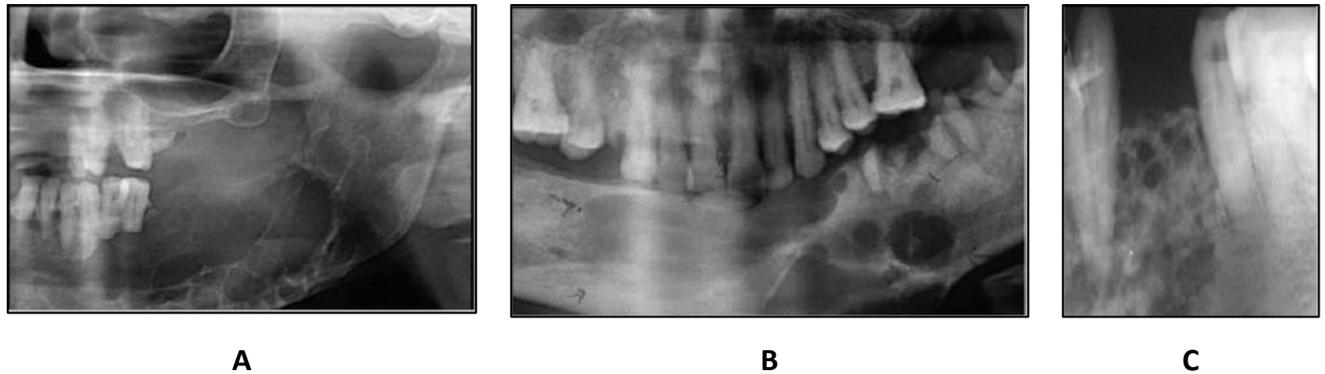


Figure 4 : Coupes radiologiques schématisant les différentes formes de l'améloblastome conventionnel (20)

A : Radiographie panoramique : la forme d'une « toile d'araignée », B : Radiographie panoramique : la forme de « bulles de savon », C : Radiographie périapicale : la forme d'un « nid d'abeille ».

I.5.2. L'améloblastome unicystique

Il se manifeste sous la forme d'une image uniloculaire d'allure kystique et radioclaire (figure 5). Souvent, il est associé à une destruction de l'os cortical et une résorption radiculaire.



Figure 5 : Radiographie panoramique : l'améloblastome unicystique (16)

I.5.3. L'améloblastome adénoïde

Il présente diverses caractéristiques qui apparaissent à travers des images radioclaïres bien délimitées ainsi que des images mixtes radio-opaques ayant quelquefois des marges floues (figure 6) (10,19).

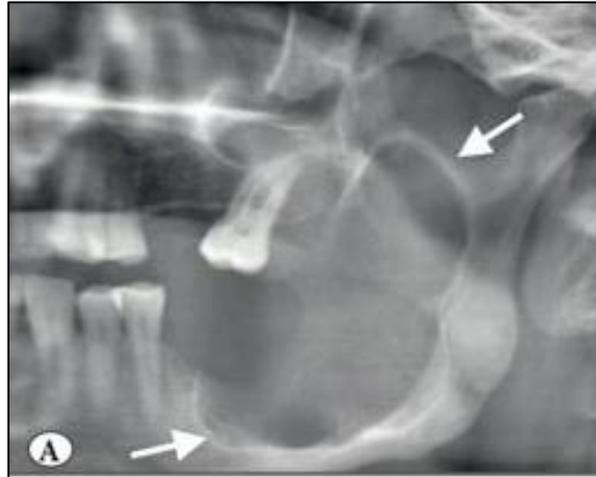


Figure 6 : Radiographie panoramique : l'améloblastome adénoïde (10)

La radiographie panoramique ne permet pas d'étudier l'étendue de la lésion en trois dimensions (3D). D'autres examens complémentaires sont nécessaires afin d'orienter la décision thérapeutique et surveiller les récives (21). Dans ce contexte, la tomographie volumique à faisceau conique, appelée Cone Beam Computed Tomography (CBCT), est utile non seulement pour déterminer l'extension de la tumeur dans les structures osseuses, mais également pour analyser sa relation avec les éléments anatomiques importants (figure 7).

L'imagerie par résonance magnétique est avantageuse pour étudier l'extension de la tumeur dans les tissus mous, notamment dans les cas d'améloblastome desmoplastique, d'améloblastome extraosseux et des améloblastomes maxillaires. De plus, la tomographie par émission de positon est intéressante dans le but de détecter les métastases et évaluer le pronostic de la tumeur.

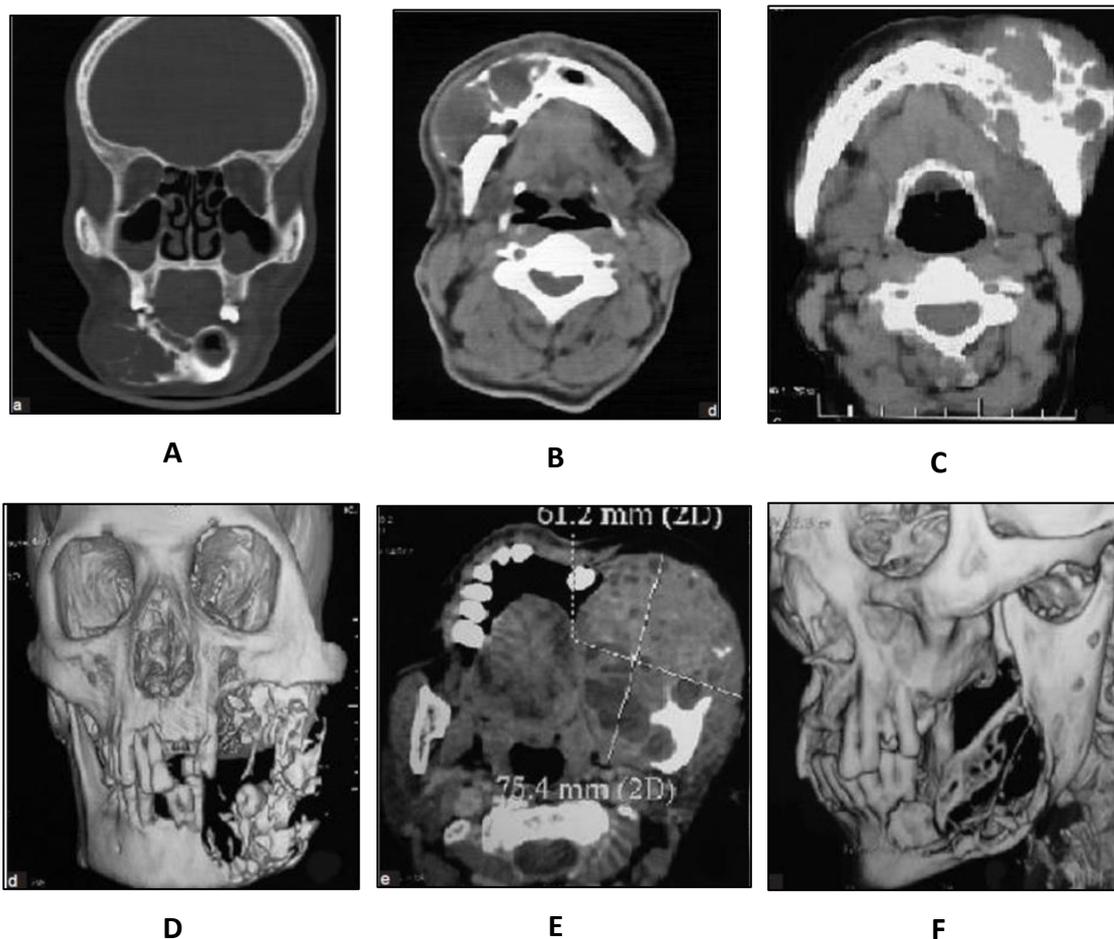


Figure 7 : CBCT : Différentes coupes montrant l'extension d'un améloblastome mandibulaire.

A : Coupe coronale, B, C et E: Coupes axiales, D et F : Reconstructions en 3D (20)

I.6. Examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique s'impose comme nécessaire afin de confirmer le diagnostic de l'améloblastome. Une biopsie peut être pratiquée en préopératoire, peropératoire et postopératoire d'une chirurgie. Une biopsie préopératoire est utile pour une bonne orientation du choix thérapeutique avant la chirurgie. Elle permet au praticien d'obtenir un diagnostic histologique précis de la tumeur (7).

I.7. Diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels de l'améloblastome, en dehors des tumeurs des glandes salivaires, incluent le kyste dentigère, le kératokyste, la tumeur odontogène adénomatoïde, le myxome odontogène, les tumeurs odontogènes épithéliales calcifiées et le granulome à cellules géantes (10).

I.8. Les approches actuelles dans la gestion de l'améloblastome

I.8.1. Prise en charge chirurgicale

Actuellement, la chirurgie est le traitement standard de l'améloblastome (11). En effet, l'objectif principal de l'intervention est de réduire au maximum les risques de récurrence tout en rétablissant la fonctionnalité et l'esthétique. Deux approches chirurgicales principales sont utilisées : la chirurgie conservatrice, sous forme d'énucléation et/ou de marsupialisation et la chirurgie radicale, de type marginale, segmentaire, et terminale (7).

I.8.1.1. La chirurgie conservatrice

La marsupialisation consiste à inciser la lésion en suturant la paroi fibreuse de la cavité kystique à la muqueuse buccale, ce qui entraîne une communication entre la lumière kystique et la cavité buccale (22). Son but est de drainer le contenu de la tumeur afin de réduire au maximum son volume, ce qui permet une approche thérapeutique plus conservatrice. Cette étape est suivie par l'exérèse de la tumeur.

L'énucléation consiste à retirer délicatement la lésion en repliant progressivement la paroi du kyste jusqu'à ce qu'elle se détache complètement. C'est ce qui facilite son retrait en un seul morceau. Dans certaines situations, elle est complétée soit par un curetage appuyé pour éliminer les résidus qui pourraient rester attachés aux parois soit par une cautérisation chimique à la solution de Carnoy (23).

Le curetage appuyé est réservé aux cas où les parois osseuses sont épaisses et se révèlent comme aptes à supporter des mouvements de friction. Il est réalisé à l'aide d'une curette à os et peut parfois être associé à une révision de la cavité avec une fraise boule diamantée (2).

Les avantages de la chirurgie conservatrice sont multiples : elle préserve les tissus sains du patient et réduit, de cette façon, toute déformation faciale. Par conséquent, elle favorise une meilleure qualité de vie après l'intervention, d'autant plus qu'elle présente un taux de récurrence inférieur à 10% dans le cas des améloblastomes périphériques ainsi qu'un sous type histologique de l'améloblastome unicystique (la variante luminale et la variante intraluminale). Cette constatation justifie pleinement l'utilisation de la chirurgie conservatrice dans ces situations spécifiques (24). Toutefois, cette approche est souvent

associée à un taux élevé de récurrence, notamment dans le cas de l'améloblastome conventionnel et de la variante murale de l'améloblastome unicystique (2).

I.8.1.2. La chirurgie radicale

La chirurgie radicale est recommandée dans les cas d'améloblastomes agressifs et récidivants, notamment l'améloblastome conventionnel et la variante murale de l'améloblastome unicystique. Deux approches sont envisageables : la chirurgie marginale et la chirurgie complète segmentaire ou terminale.

Elle s'appuie sur l'élimination en blocs de la lésion avec une large marge osseuse, suivie d'une reconstruction immédiate ou différée à l'aide de greffes tissulaires (11).

Dans le cas d'améloblastomes mandibulaires, la chirurgie marginale implique l'excision de la tumeur avec une marge osseuse de sécurité de 1 à 1.5 cm. Elle est ainsi moins délabrante et préserve dans ce sens la continuité osseuse. C'est une chirurgie non interromptrice.

À l'inverse, la chirurgie complète implique l'ablation de la tumeur avec l'os environnant, rompant la continuité osseuse. Dans un tel type d'intervention, on distingue la résection segmentaire et la résection terminale. Dans les deux cas, une reconstruction de la perte ostéo-myo-cutanée est nécessaire (7). L'améloblastome conventionnel de la mandibule est souvent traité par résection segmentaire avec reconstruction de la continuité osseuse à l'aide d'un lambeau ostéo-myo-cutané fibulaire, ce qui permet ainsi la mise en place d'implants dentaires pour la réhabilitation buccale (7).

Au maxillaire, la chirurgie radicale comprend la maxillectomie partielle ou totale. La résection de la tumeur dépend de sa taille et de son extension, notamment vers des structures vitales telles que la base du crâne, l'orbite et les sinus paranasaux (11).

La chirurgie radicale possède plusieurs inconvénients : elle peut entraîner une morbidité significative, des altérations esthétiques, des troubles fonctionnels de la déglutition, de la parole et de la mastication ainsi qu'une détresse psychologique.

I.8.2. La radiothérapie

Le rôle de la radiothérapie et de la chimiothérapie dans le traitement des améloblastomes est généralement limité. Cependant, elles peuvent être adoptées dans certaines circonstances particulières (11).

Selon quelques cas rapportés dans la littérature, la radiothérapie a été utilisée comme une alternative à la chirurgie chez les patients médicalement instables. Elle peut également être employée en tant que traitement néoadjuvant pour réduire la taille de la tumeur ou à des fins curatives dans des stades localement avancés, en complément de la chirurgie (11).

Il est essentiel de prendre en compte les risques potentiels et les séquelles de la radiothérapie, tels que le risque de développer des tumeurs malignes induites par la radiation et l'ostéoradionécrose (11).

Les nouvelles technologies de la radiothérapie, telles que la radiothérapie guidée par l'image, la radiothérapie stéréotaxique, la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité et la protonthérapie, offrent une meilleure tolérance pour les organes à risque, en particulier le système nerveux central et l'appareil visuel (7).

I.8.3. La chimiothérapie

Les recherches sur l'utilisation de la chimiothérapie dans la prise en charge des améloblastomes est encore en cours de développement. Selon la littérature, cette approche peut être envisagée en association avec la radiothérapie et/ou la résection chirurgicale. Des études récentes suggèrent l'emploi d'antirésorbeurs osseux afin de contrer la perte osseuse associée à l'améloblastome. Ces aspects seront abordés avec plus de détail dans la partie suivante consacrée aux thérapies ciblées (2).

Selon la plupart des études, voilà un schéma récapitulatif des options de traitement de l'améloblastome (figure 8).

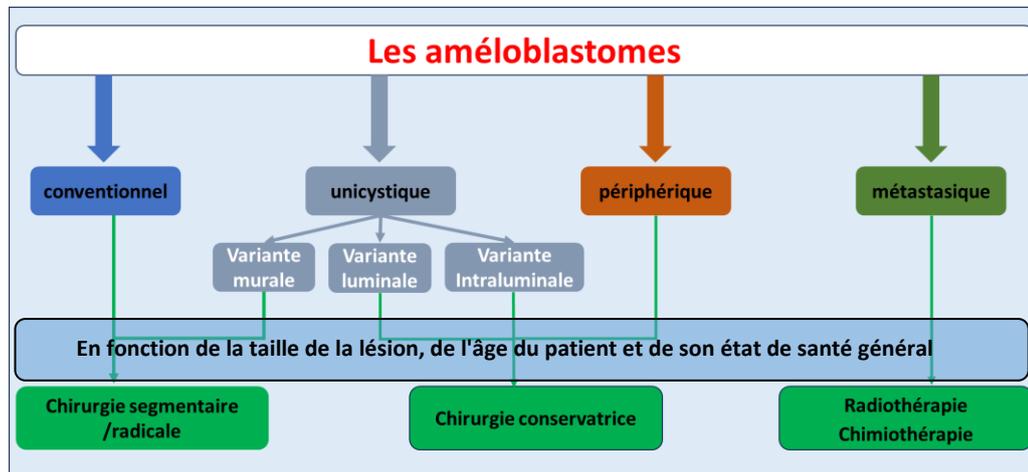


Figure 8 : Schéma récapitulatif des options de traitement de l'améloblastome selon la plupart des études (schéma personnel)

I.9. Pronostic et récurrence

Le pronostic de l'améloblastome est multifactoriel. Il dépend de plusieurs éléments tels que l'âge du patient, l'emplacement anatomique, la taille de la tumeur, son type histologique, son étendue et son stade (7,21).

Le taux de croissance moyen de l'améloblastome est de 87,8 % par an (25). Bien que son pronostic soit généralement favorable en raison de sa nature bénigne, un diagnostic précoce s'impose comme étant crucial pour une prise en charge efficace et ciblée.

Le taux de récurrence est aussi influencé par le type de chirurgie appliquée, la localisation anatomique et la taille de la tumeur. Selon une étude multicentrique européenne, le taux de récurrence global peut atteindre 19,3% après un traitement chirurgical (8). Il est plus élevé après une chirurgie conservatrice qu'une chirurgie radicale comme mentionné précédemment. Les tumeurs dépassant 6 centimètres ou impliquant des structures anatomiques adjacentes présentent un risque accru de récurrence, indépendamment du type de chirurgie adoptée (7,26). De même, le sous type histologique mural de l'améloblastome unicystique ainsi que l'améloblastome conventionnel sont également associés à un taux de récurrence plus élevé. Les améloblastomes maxillaires manifestent un grand risque de récurrence en raison de l'os cortical mince qui ne constitue pas une barrière efficace à la propagation tumorale (7). Dans les améloblastomes maxillaires non traités s'étendant jusqu'au système nerveux central, le pronostic vital est compromis(7).

II. Les avancées récentes dans la pathogenèse de l'améloblastome et perspective des thérapies ciblées

Les progrès récents en biologie moléculaire ont amélioré la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la formation de l'améloblastome. Dans cette partie, il est essentiel de présenter les principales découvertes relatives à la pathogenèse moléculaire de l'améloblastome, ainsi qu'illustrer les implications diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques.

II.1. Généralités

Diverses voies de signalisation sont en rapport direct avec le développement de l'améloblastome, notamment la voie RAS/MAPK, la voie SHH et la voie PI3K/AKT/mTOR.

II.1.1. La voie de signalisation Mitogen-Activated Protein Kinases (RAS/MAPK)

La voie RAS/MAPK est une voie de signalisation intracellulaire impliquée dans la régulation de la prolifération, la différenciation et le métabolisme cellulaire de l'apoptose de la cellule normale. Son activation dans les cellules tumorales contribue à leur prolifération et à leur différenciation, à l'angiogenèse, à la métastase ainsi qu'à l'invasion tissulaire(27).

Cette voie de signalisation est principalement déclenchée par l'activation des récepteurs transmembranaires, tel que le récepteur de facteur de croissance épidermique (EGFR).

I.1.1.1. L'EGFR

L'EGFR est une glycoprotéine transmembranaire appartenant à la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique humain (HER) ou (ERBB). Il s'agit d'un récepteur à activité tyrosine kinase (28). Il se compose de 3 domaines : un domaine N-terminal extracellulaire portant le site de fixation du ligand, un domaine transmembranaire et un domaine C-terminal intracellulaire ayant une activité tyrosine kinase et des sites d'interaction protéine-protéine.

L'EGFR activé est responsable de l'activation de voies de signalisation intracellulaires en aval, notamment la voie RAS/MAPK (29).

II.1.1.2. Les protéines Rapidly Accelerated Sarcoma (RAS) et les protéines Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (RAF)

Les protéines RAS font partie de la famille des GTPases (guanosine triphosphatases). Elles existent sous trois isoformes : Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog (NRAS), Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (KRAS) et Harvey Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (HRAS).

La protéine RAS peut se présenter en deux états : un état inactif lorsqu'elle est liée à un GDP et un état actif quand elle est liée à un GTP (figure 9) (29).

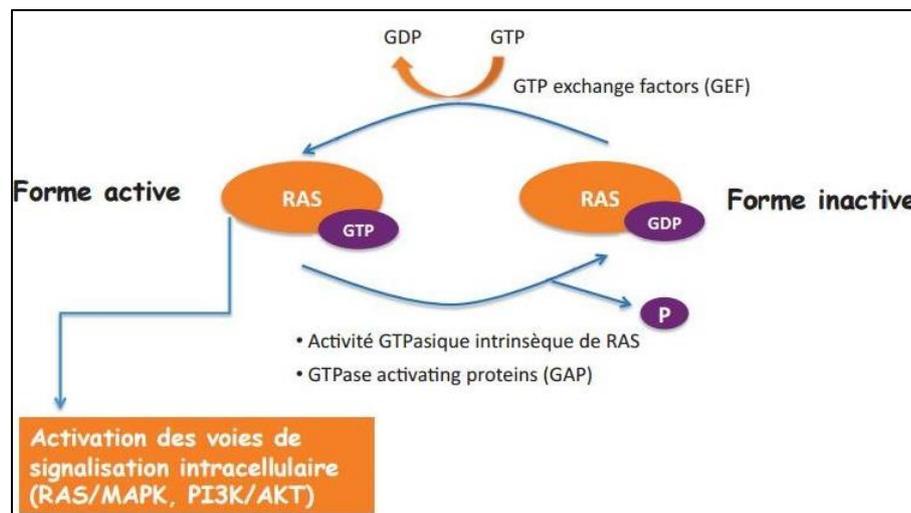


Figure 9 : Forme active et inactive de la protéine RAS (29)

Les protéines RAF sont des sérine/thréonine kinases. Elles se présentent sous trois isoformes : ARAF, BRAF et CRAF.

II.1.1.3. Les kinases intracellulaires effectrices de la voie des MAPK : MEK et ERK

Les protéines Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK ou MAPK-ERK-Kinase) et les protéines Extracellular Signal-Regulated Kinase (ERK) sont des kinases en aval de la protéine RAF, essentielles de la voie MAPK (30).

Dans la cellule normale, lorsqu'un ligand se lie au récepteur EGFR, cela induit la dimérisation et l'activation de ce récepteur. Cette activation entraîne le recrutement de protéines adaptatrices telles que Growth Factor Receptor Protein 2 (GRB2) et la protéine

Son Of Sevenless homolog (SOS), qui activent ensuite la protéine RAS en remplaçant une molécule de GDP par GTP. RAS, à son tour, déclenche une cascade de kinases : d'abord RAF, qui active ensuite MEK, puis ERK par phosphorylation. ERK phosphorylée se déplace vers le noyau de la cellule, où elle active des facteurs de transcription, initiant ainsi l'expression des gènes impliqués dans la croissance, la division, la survie et la prolifération cellulaires (figure 10).

Parmi les gènes transcrits par cette voie de signalisation, figurent des acteurs-clés tels que la cycline D1, le lymphome B à cellule 2 (BCL2) et le lymphome B à cellule extra large (BCL-XL). En effet, ces gènes-cibles jouent un rôle central dans la régulation de la croissance et de la survie cellulaire.

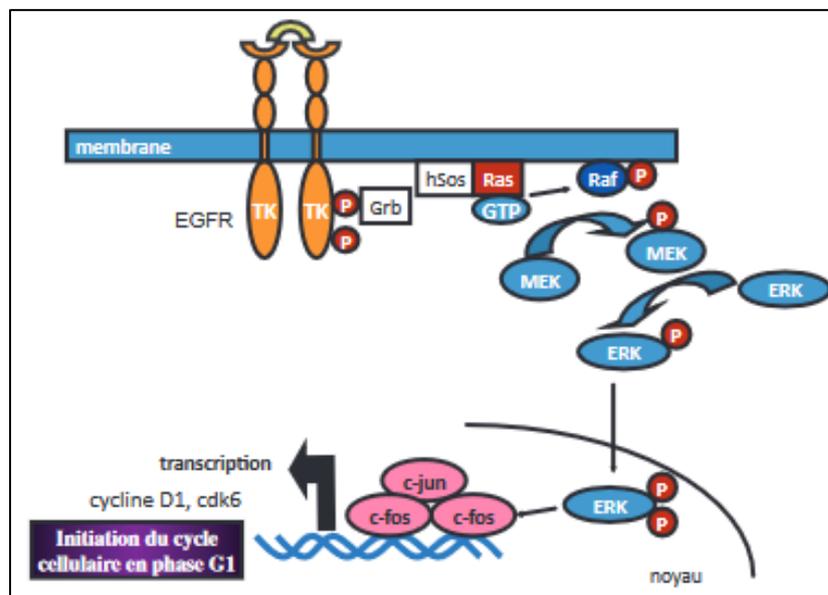


Figure 10 : La voie RAS/MAPK (29)

La voie RAS/MAPK est anormalement déclenchée dans de nombreux cancers. Les mécanismes d'activation de cette voie sont principalement liés à l'activation des récepteurs membranaires tels que l'EGFR, ainsi qu'aux mutations somatiques au niveau des proto-oncogènes codant pour la protéine RAS ou la protéine RAF. Ces éléments représentent des cibles thérapeutiques potentiellement intéressantes (29).

II.1.2. La voie de signalisation Sonic Hedgehog (SHH)

La voie SHH est une voie physiologiquement activée durant l'embryogenèse et le développement dentaire. Le gène Hedgehog a été identifié pour la première fois chez la drosophile en 1980 par Nüsslein-Volhard et Wieschaus. L'appellation "Hedgehog" («hérisson» en français) provient de l'aspect épineux de la cuticule embryonnaire lorsque ce gène subit une mutation (31).

La signalisation Hedgehog est initiée par la liaison de l'un des 3 ligands Hedgehog solubles et lipidiques, à savoir Sonic Hedgehog (SHH), Indian Hedgehog (IHH) ou Desert Hedgehog (DHH) (présents chez les vertébrés), au récepteur Patched1 (PTCH1) (32). Ces trois ligands (IHH,SHH,DHH) ont été identifiés chez les humains (33).

II.1.2.1. PTCH1

Le récepteur PTCH1 est une protéine membranaire dotée de 12 domaines transmembranaires (32,34). Il forme, avec le récepteur Smoothened (SMO), un récepteur complexe.

II.1.2.2. SMO

Le récepteur SMO est une protéine à 7 domaines transmembranaires (32,35). Une dysrégulation de la voie de signalisation SHH, liée à l'expression anormale de SMO, est observée dans le développement dentaire, les kystes odontogènes et les tumeurs épithéliales, notamment les améloblastomes (5).

II.1.2.3. Les protéines Gli

Chez les vertébrés, Il existe trois protéines Gli : Gli 1, Gli 2 et Gli 3 (37). Gli 1 mène à l'expression des gènes cibles de SHH, notamment Gli1, PTCH1, Cycline D1, viral myelocytomatosis oncogene homolog (v-myc), cellular myelocytomatosis oncogene homolog (c-Myc) et Bcl-2, qui régulent le cycle cellulaire. Gli 3 exerce une fonction de répression sur ces gènes. Gli 2 est capable d'agir de manière positive ou négative, en fonction des événements de post-transcription et de post-traduction (32).

Dans une cellule normale, en l'absence de ligand SHH, PTCH1 inhibe la protéine SMO et empêche sa localisation à la membrane cellulaire, la retenant ainsi à l'intérieur de la cellule. Cette inhibition bloque l'activation de GLI1, un facteur de transcription. GLI1 reste lié à la protéine Supressor of Fused (SUFU), un inhibiteur qui le retient dans le cytoplasme. En conséquence, les gènes cibles de la voie SHH ne sont pas transcrits, empêchant une prolifération cellulaire excessive. Lorsque le ligand SHH se lie à PTCH1, il empêche l'inhibition de SMO, permettant ainsi à SMO de s'activer et de se translater à la surface cellulaire (33,36). Elle conduit à la dissociation de GLI1 de SUFU, ce qui permet à GLI1 de se déplacer vers le noyau de la cellule, où elle active la transcription des gènes cibles souvent liés à la prolifération et la survie cellulaire (figure 11).

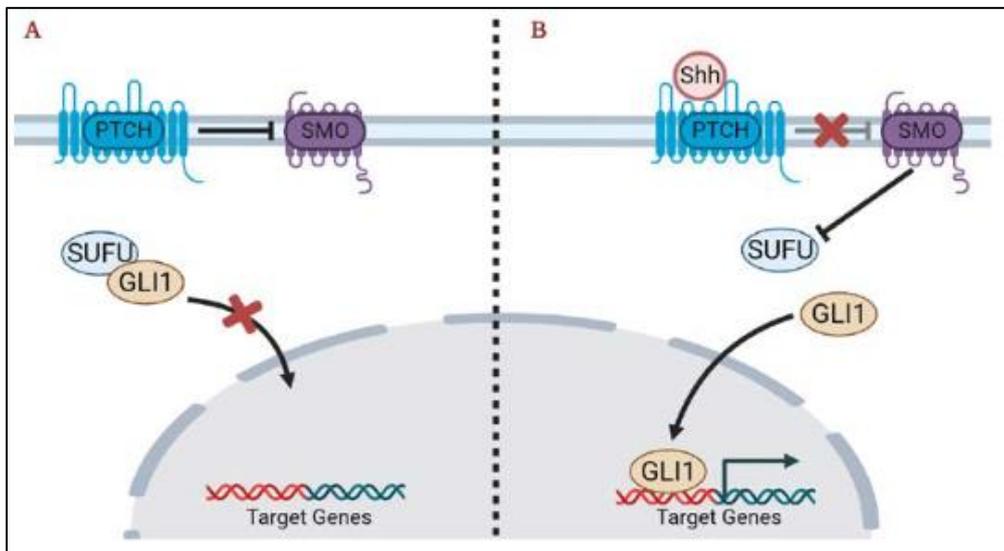


Figure 11 : La voie de signalisation SHH (27).

A : En l'absence de SHH, B : En présence de SHH

La voie de signalisation SHH est stimulée dans divers types de cancers de différentes manières : soit par une production anormale de la protéine SHH par les cellules tumorales, soit par des mutations activatrices des gènes codant pour les protéines en aval de SHH, soit à travers d'autres voies de signalisation telles que PI3K et RAS (37).

II.1.3. La voie de signalisation de la Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) /Protein Kinase B (AKT)/Mammalian Target Of Rapamycin (mTOR)

La voie PI3K-AKT-mTOR conduit à la transcription de gènes impliqués dans la survie et la prolifération cellulaire ainsi que l'angiogenèse dans les tissus normaux et cancéreux (figure14) (38).

II.1.3.1. La PI3K

La PI3K est une enzyme hétérodimérique composée de deux sous-unités : catalytique (p110) et régulatrice (p85). Elle fait partie de la famille des kinases et joue un rôle crucial dans la transduction des signaux cellulaires (38).

II.1.3.2. Le PTEN

Le PTEN est un gène suppresseur de tumeurs qui régule négativement la voie AKT. Il agit comme une phosphatase lipidique et empêche l'activation d'AKT en déphosphorylant le PIP3 (figure 14) (39).

II.1.3.3. L'AKT

Les protéines kinases AKT sont des sérine/thréonine kinases, impliquées dans la régulation de nombreux processus cellulaires, tels que la croissance, la survie, et le métabolisme cellulaire (40).

II.1.3.4. La mTOR

La protéine mTOR est une sérine/thréonine kinase intracellulaire. Elle possède un rôle majeur dans le contrôle de la vie cellulaire et dans l'organisation du cytosquelette (38). Cette protéine entre dans la composition de deux types de complexe (figure12) :

- Le complexe mTORC1 : Il est sensible à la rapamycine. Il intervient dans la régulation de la croissance et du cycle cellulaire ainsi que de l'apoptose.
- Le complexe mTORC2 : Contrairement au mTORC1, il est insensible à la rapamycine. Il intervient dans l'organisation du cytosquelette.

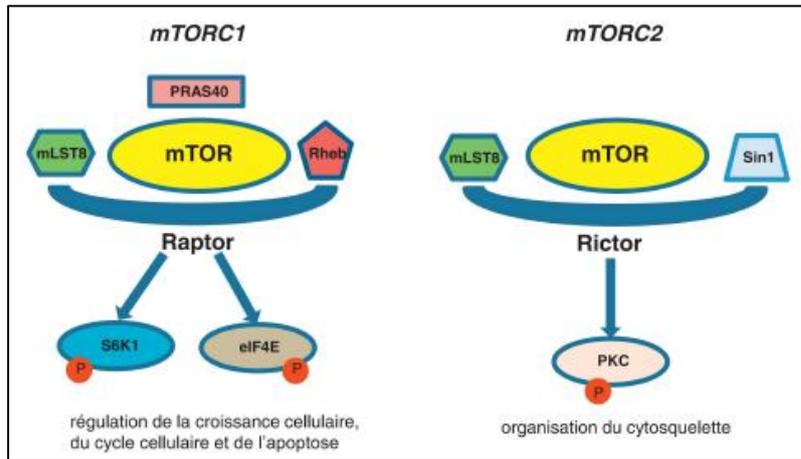


Figure 12 : Les complexes mTORC (38)

L'activation du complexe mTOR favorise la synthèse protéique et l'angiogenèse dans les tissus normaux et tumoraux ainsi que la transition épithélio-mésenchymateuse (38).

La voie PI3K/AKT/mTOR est initiée lorsqu'un ligand spécifique, tels que certains facteurs de croissance (comme le facteur de croissance épidermique (EGF), le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), ou des interleukines (IL-2)), se lie à son récepteur à activité tyrosine kinase. Cette liaison entraîne l'autoactivation du récepteur, qui à son tour recrute et active la protéine PI3K. Une fois activée, PI3K catalyse la conversion du phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP2) en phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate (PIP3) au niveau de la membrane cellulaire. Le PIP3 recrute alors la protéine kinase AKT à la membrane, où elle est activée par phosphorylation grâce à la Phosphoinositide-Dependent Kinase 1 (PDK1). AKT, une fois activée, phosphoryle et inhibe les complexes TSC1/2 (Tuberous Sclerosis Complex 1 et 2), deux inhibiteurs de mTOR. Cela conduit à l'activation de mTOR, qui régule des processus essentiels tels que la croissance cellulaire, la synthèse des protéines et l'autophagie (figure 13) (38,40).

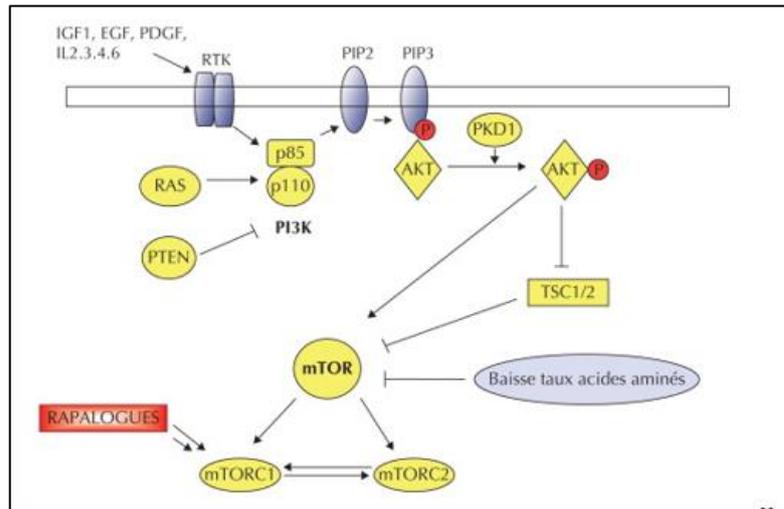


Figure 13 : La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR (81)

La voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR est stimulée dans plusieurs types de tumeurs, notamment celles de la tête et du cou (27). Son activation peut se faire soit au niveau extracellulaire via des récepteurs à activité tyrosine kinase, soit au niveau intracellulaire par mutation ou surexpression de protéines intégrées dans cette voie (38).

II.1.4. Interconnexion des voies RAS/MAPK et PI3K/AKT/mTOR

Il existe une interaction entre la voie RAS/MAPK et la voie PI3K/AKT/mTOR qui est activée par le récepteur EGFR, par la protéine RAS de la voie MAPK ainsi que par d'autres voies de signalisation intracellulaires (figure 14).

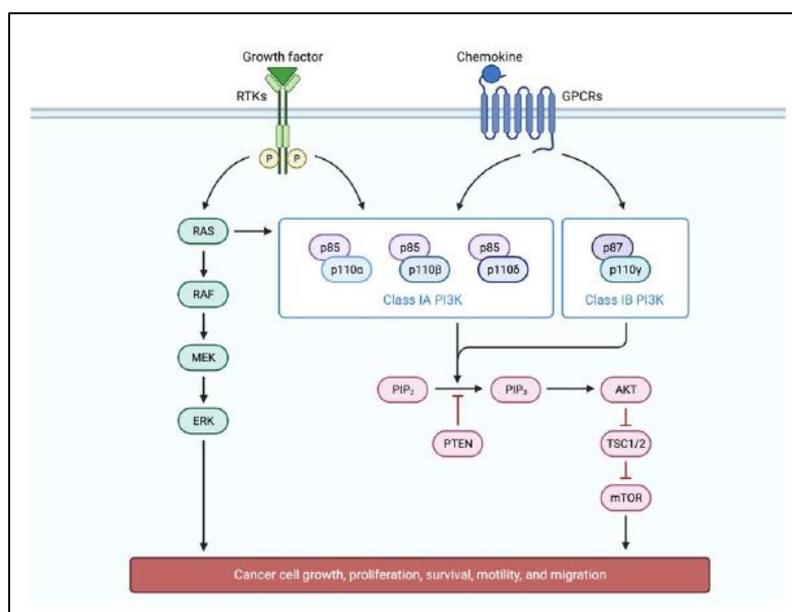


Figure14 : Interconnexion des voies RAS/MAPK et PI3K/AKT/mTOR (27)

II.2. Mutation génétique dans l'améloblastome

La compréhension des mécanismes moléculaires de l'améloblastome était limitée avant 2014, année durant laquelle trois études majeures ont révélé que les voies MAPK et SHH sont activées dans cette tumeur (42–44). Depuis cette découverte, des preuves supplémentaires tirées d'expériences effectuées sur des tissus tumoraux, des lignées cellulaires et des souris transgéniques, ont confirmé ces résultats et ont placé la probabilité d'existence d'autres mutations génétiques (11).

II.2.1. Mutation de la voie MAPK

II.2.1.1. Mutation du gène BRAF

Une mutation génique survient lorsqu'il y a une modification ou une altération de la séquence d'ADN d'un gène particulier. Ces mutations peuvent se manifester de différentes manières, telles que par substitution, délétion ou insertion de bases d'ADN. Certains de ces changements sont capables d'entraîner des altérations dans la protéine produite, impactant la fonction cellulaire normale.

La mutation du gène BRAF peut entraîner une activation constitutive de la protéine BRAF. Par la suite, une activation de la voie MAPK aura lieu en aval.

Cette activation permanente induit une augmentation de la prolifération et de la survie cellulaire, et ainsi une transformation néoplasique (figure 15) (45).

La mutation la plus fréquente dans l'améloblastome est BRAF V600E, qui représente la première mutation identifiée dans l'améloblastome. Cette mutation se situe précisément au niveau du nucléotide 1796 où la thymidine (T) est substituée par l'adénosine (A). Cette substitution entraîne le remplacement de la valine (V) par l'acide glutamique (E) dans la protéine (5,45).

Selon diverses études, la fréquence des mutations BRAF varie entre 43% et 82%. Elles se retrouvent dans les améloblastomes et dans les fibromes améloblastiques, mais pas dans les autres tumeurs odontogènes (11,42–44,46).

II.2.1.2. Mutation du gène RAS

Quand une mutation du gène RAS survient, elle entraîne une altération des propriétés de la protéine RAS, provoquant ainsi la persistance de son interaction avec la GTP. Cette liaison maintient alors RAS dans un état actif, ce qui entraîne une activation constitutive

de la voie de signalisation RAS/MAPK. Cette mutation conduit à une prolifération cellulaire excessive et à une migration cellulaire non contrôlée (42).

Des mutations RAS ont été identifiées dans jusqu'à 20% des améloblastomes, notamment les mutations KRAS (8 %) ,HRAS (6%) et NRAS (6%) (42).

II.2.1.3. Mutation du gène FGFR

Le récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2) est l'un des récepteurs qui activent la voie de signalisation MAPK. Entre 6% et 18% des améloblastomes ont manifesté des mutations de FGFR2. Ces altérations surviennent soit dans le domaine transmembranaire soit dans le domaine kinase, entraînant ainsi une activation constitutive du FGFR2 (24).

Les mutations FGFR2, RAS et BRAF sont présentes dans 78% à 88% des améloblastomes (24).

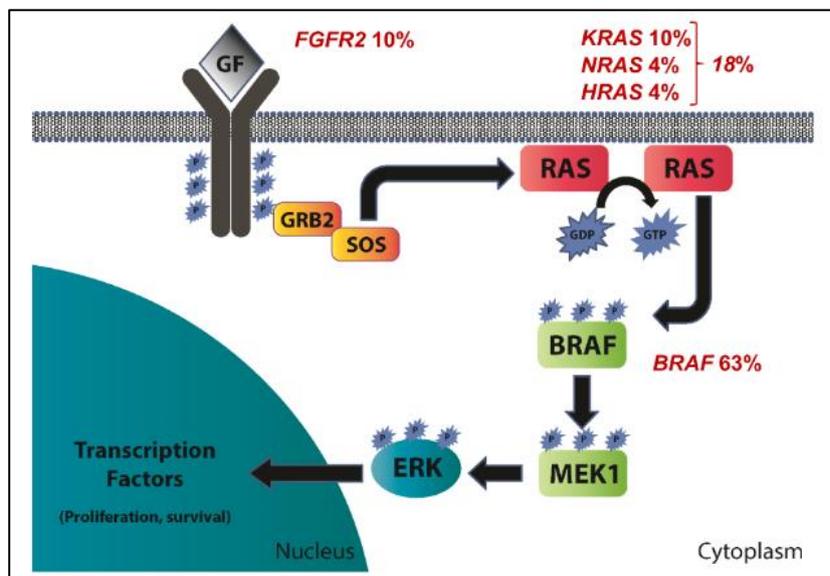


Figure 15 : Les mutations de la voie MAPK selon divers études (33,49,50,52,53)

Les mutations des gènes de la voie MAPK (BRAF, FGFR2, KRAS, NRAS et HRAS) étaient généralement observées de manière indépendante les unes des autres, à l'exception d'un cas rapporté par Sweeney et coll. qui présentait à la fois des mutations FGFR2 et BRAF (43).

II.2.2. Mutation de la voie SHH

Mutation du gène SMO

Les mutations SMO sont les plus fréquentes dans la voie SHH. Selon les études de Sweeney et coll. et Brown et coll., elles sont observées respectivement dans 16% et 39% des cas d'améloblastomes (42,43).

Dans une cellule normale, en l'absence de ligand SHH, SMO est inhibée. Lorsque cette protéine est mutée, elle reste dans son état actif et entraîne une production consécutive de facteurs de transcription Gli. Par la suite, une activation des gènes-cibles dans le noyau aura lieu (24,45).

Les études sur l'améloblastome indiquent que les mutations dans les voies SHH et MAPK jouent un rôle clé dans sa pathogenèse. Cependant, certaines recherches suggèrent que les mutations de SMO et de BRAF pourraient être exclusives l'une de l'autre (43). D'autres hypothèses avancent que les mutations du gène SMO et d'autres gènes appartenant à différentes voies moléculaires pourraient se développer secondairement à des altérations dans la voie MAPK (41). Cette interconnexion des voies ouvre des perspectives intéressantes pour le développement de thérapies ciblées visant spécifiquement la voie SHH dans le traitement de l'améloblastome.

II.2.3. Mutations dans la voie AKT/PI3K/mTOR

II.2.3.1. AKT et mTOR

La dysrégulation de la voie AKT a été impliquée dans la pathogenèse de nombreux cancers, à l'instar du cancer colorectal et de l'améloblastome (47).

Une étude dirigée par Li et coll. a montré que dans les cellules améloblastiques, existe une surexpression d'AKT et de phospho-AKT (p-AKT : AKT activée) par rapport à la muqueuse buccale normale (39). Aussi, ils ont observé une augmentation d'AKT dans les tissus présentant une transformation maligne de l'améloblastome, concluant que l'activation excessive de la voie AKT favorise le potentiel invasif de cette tumeur.

Une étude réalisée en 2013 par Chausparat et coll. a révélé que AKT phosphorylée sur la sérine en position 473 (Ser473) était positif dans plus de 90 % des cas d'améloblastome, et que l'AKT phosphorylée sur la thréonine en position 308 (Thr308) l'était dans 73 % des cas (48). Par conséquent, l'élévation de l'activité d'AKT peut

provoquer une perturbation des composants en aval, tels que mTOR, B cell lymphoma 2 (BCL2), Bcl2-associated Agonist of cell Death (Bad), Bcl2-associated X protein (Bax), Forkhead Box 1 (FOXO-1), Nuclear Factor-kappa B (NF-kB) et Tumor protein 53 (p53), favorisant ainsi la croissance, la migration, la prolifération et la survie cellulaire ainsi que l'angiogénèse tumorale (figure 16).

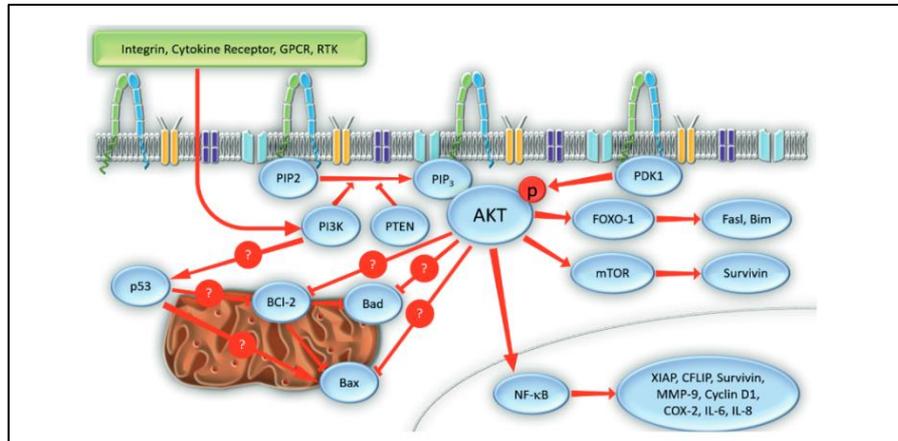


Figure 16 : La voie AKT dans l'améloblastome (40)

Une étude récente a montré que la protéine mTOR était présente dans 73,3% des cas d'améloblastome avec une fréquence plus élevée par rapport aux kératocystes odontogènes, aux kystes dentigères et aux tissus gingivaux normaux. Ces résultats justifient que la protéine mTOR joue un rôle spécifique dans l'améloblastome (47).

II.2.3.2. PTEN

La suractivation de la voie AKT-mTOR peut être expliquée par l'absence ou la mutation du gène PTEN, un inhibiteur naturel d'AKT, ce qui a été observé dans d'autres types de cancers, comme le gliome, le cancer du sein et de l'endomètre (49).

Une étude récente menée par Narayan et coll. a montré une réduction de l'expression de PTEN dans le composant épithélial de l'améloblastome. Elle pourrait contribuer à l'oncogenèse de l'épithélium odontogène par activation de la voie AKT. Cette même étude a mis en évidence une augmentation de mTOR et de phospho-mTOR (p-mTor) dans le cytoplasme et la membrane des cellules améloblastiques. Ces observations laissent ainsi entrevoir des liens potentiels avec le profil clinique et biologique de l'améloblastome (50).

La nécessité de poursuivre les investigations est importante pour mieux comprendre le rôle de la voie de signalisation de mTOR dans la pathogenèse de l'améloblastome. Cette démarche pourrait ouvrir la voie à l'utilisation d'inhibiteurs du mTOR comme stratégie thérapeutique ciblée pour le traitement futur de cette tumeur (40).

II.2.3.3. Autres mutations

D'autres gènes ont été étudiés dans le contexte d'améloblastome. Ils ont été identifiés comme des mutations secondaires présentes à une fréquence plus faible.

Parmi eux figurent le gène Catenin beta 1 (CTNNB1), la sous unité catalytique alpha de la Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase (PI3KCA) et le régulateur de la chromatine dépendant de l'actine, membre de la sous famille-B du complexe SWI/SNF (SMARCB1) (45).

Aussi, un bon nombre d'oncogènes, tels que Bcl-2, v-fos FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog (Fos), Baculoviral IAP Repeat Containing 5 (BIRC5) et X-linked Inhibitor of Apoptosis (XIAP), semblent favoriser la prolifération cellulaire et l'apoptose dans l'améloblastome. En revanche, certains gènes suppresseurs de tumeurs, tels que RECK, PTEN, Adenomatous Polyposis Coli (APC) et p53, jouent un rôle important dans l'inhibition de la croissance tumorale (5).

II.3. Association clinico-pathologique

L'association entre les caractéristiques clinico-pathologiques et les mutations moléculaires dans les améloblastomes a été étudié dans plusieurs recherches, notamment celles menées par Brown et coll. et par Sweeney et coll. (42,43). Ces caractéristiques concernent la localisation anatomique de la tumeur, de l'âge du patient lors du diagnostic, de l'histologie et du pronostic de la maladie. Les résultats de ces investigations ont prouvé l'existence d'associations significatives entre le phénotype et le génotype de l'améloblastome.

II.3.1. L'âge

Brown et coll. ont observé que les améloblastomes porteurs de la mutation BRAF V600E ont été diagnostiqués chez des patients plus jeunes par rapport aux améloblastomes de type BRAF non mutée (BRAF sauvage) (figure17) (24). En outre, Gultekin et coll. ont

constaté que les patients présentant des mutations SMO ont été pour la plupart plus âgés, ayant en moyenne 67 ans (51).

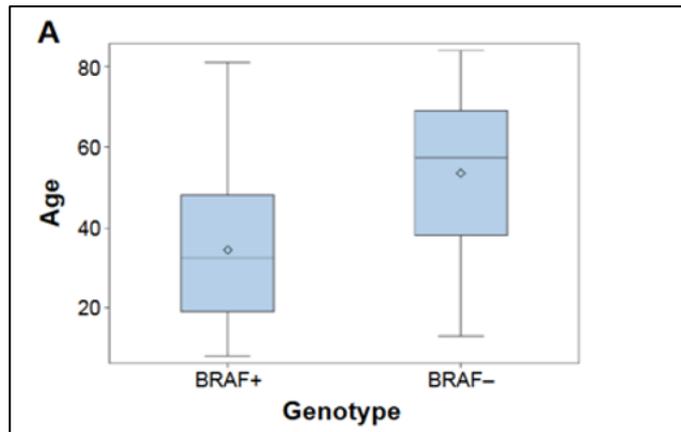


Figure 17 : Répartition de l'âge entre les améloblastomes mutés pour BRAF V600E et les améloblastomes de type BRAF sauvage (24)

II.3.2. La localisation anatomique

Les études portant sur la répartition anatomique des améloblastomes présentant des mutations SMO et BRAF ont abouti à des résultats divergents. L'étude de Sweeney et coll. a révélé que les mutations SMO sont fréquentes dans les améloblastomes maxillaires, tandis que celles de BRAF sont plus courantes dans la mandibule (figure 18) (43). À l'inverse, une étude de 2018 menée par Sibel Elif Gültekin et coll. sur 98 échantillons, a révélé que les mutations BRAF ont été principalement observées dans les tumeurs maxillaires, alors que celles de SMO prédominent dans les tumeurs mandibulaires (51).

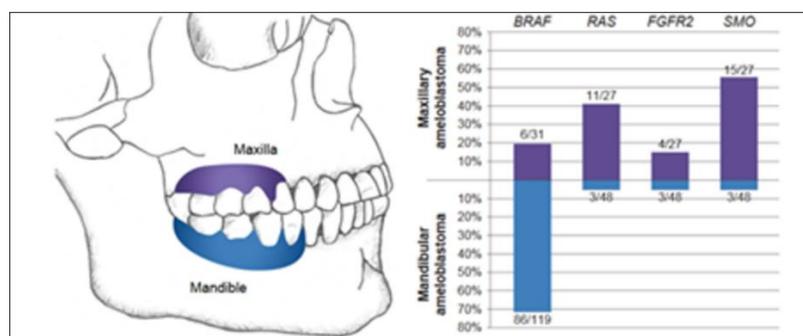


Figure 18 : Relation entre la localisation anatomique et la fréquence des mutations (BRAF, RAS, FGFR2, SMO) dans l'améloblastome selon diverses études (24)

II.3.3. Le type histologique

Sweeney et coll. ont conclu que 80% des améloblastomes plexiformes sont de type BRAF sauvage et présentent des mutations du gène SMO (43). Leurs résultats ont également révélé que la plupart des cas d'améloblastomes du type folliculaire sont associés soit à des mutations SMO soit à des mutations BRAF. Brown et coll. ont constaté que le motif histologique plexiforme est significativement plus fréquent dans les tumeurs de type BRAF sauvage que dans celles présentant une mutation du BRAF (57).

Les améloblastomes unicystiques se manifestent comme étant plus susceptibles de présenter des mutations BRAF par rapport aux améloblastomes conventionnels (11).

II.3.4. La récurrence

L'étude de Brown et coll. a révélé que les améloblastomes de type BRAF sauvage ont tendance à présenter des récurrences tumorales plus précoces que ceux de type BRAF muté (figure 19) (42). Gultekin et coll. ont constaté que le risque de récurrence est plus faible dans les améloblastomes présentant une mutation unique de BRAF, par rapport à ceux avec plusieurs autres mutations (51).

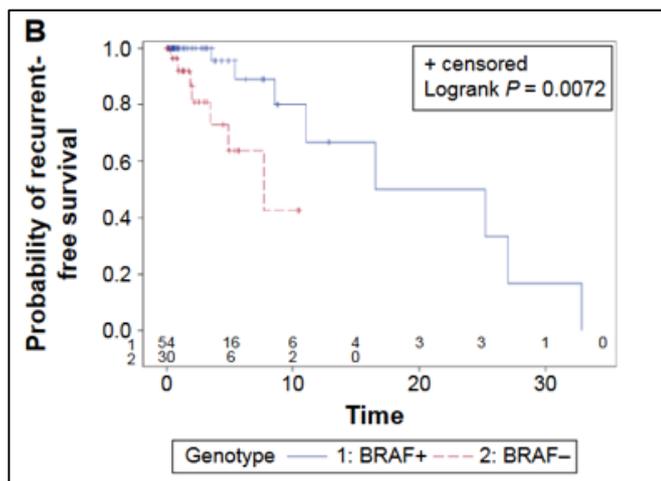


Figure 19 : Survie sans récurrence (en années) pour les améloblastomes mutés pour BRAF V600E (en bleu) et les améloblastomes du type BRAF sauvage (en rouge), utilisant la méthode de Kaplan-Meier (42)

II.3.5. Le comportement agressif

Dans leur analyse immunohistochimique, Fregnani et coll. ont constaté que l'expression de BRAF V600E est visiblement associée à un comportement plus agressif dans l'améloblastome (5,52).

II.3.6. Divergences d'opinions

Les études se différencient quant à l'association entre les caractéristiques clinico-pathologiques et les mutations génétiques des améloblastomes. Certaines remettent en question cette association, indiquant que l'expression positive de BRAF V600E n'est pas forcément liée à la récurrence tumorale ou à d'autres paramètres clinico-pathologiques (53,54). Selon Diniz et coll., les mutations activatrices de BRAF V600E sont indépendantes de la localisation anatomique ou de type d'améloblastome; quant à celles de SMO, elles pourraient même être des mutations secondaires du BRAF (46).

Zhang et coll. confirment également qu'il n'y a pas de différence significative au niveau de l'incidence entre les améloblastomes maxillaires et mandibulaires (55). De plus, contrairement à des études antérieures, ils ont observé que les mutations SMO surviennent principalement chez les jeunes adultes et sont associées à une prolifération active et à une invasion tumorale (5).

II.4. Implication diagnostique

La mutation BRAF V600E pourrait être considérée comme un marqueur diagnostique et thérapeutique potentiel, car elle représente la mutation la plus courante dans l'améloblastome (45). C'est une caractéristique qui la distingue des autres lésions odontogènes.

Plusieurs techniques moléculaires sont disponibles pour détecter cette mutation, notamment le séquençage de Sanger direct, le High-Resolution Melting (HRM), l'Amplification Refractory Mutation System (ARMS), la Polymerase Chain Reaction (PCR) spécifique aux allèles et le Séquençage de Nouvelles Générations (NGS)(56).

Récemment, une étude a démontré que l'immunohistochimie (IHC) constitue une alternative viable et économique pour la détection de la mutation BRAF V600E. Une fois la mutation BRAF V600E détectée, un test d'analyse moléculaire peut être effectué pour confirmer les résultats de l'IHC. Cette approche permet d'identifier les améloblastomes

susceptibles de bénéficier d'une thérapie par inhibiteurs de BRAF V600E, ainsi que d'un traitement néoadjuvant pour les améloblastomes de grande taille (56).

Certaines études ont identifié des biomarqueurs qui pourraient être utiles dans l'identification de l'améloblastome, la prédiction de son comportement clinique et ainsi que la distinction entre les différents types d'améloblastomes et d'autres lésions odontogènes. Parmi ces biomarqueurs, on peut citer le Ki-67 (un marqueur de prolifération cellulaire tumorale), la calceïne, le HIF-1alpha, l'amélogénine et le CK19 (un marqueur de l'origine épithéliale de la tumeur). Toutefois, leur utilisation doit être interprétée non seulement avec prudence, mais aussi conjointement avec les données cliniques et radiologiques obtenues (5,57,58).

Des études supplémentaires s'imposent comme nécessaires afin de valider ces biomarqueurs et déterminer si le diagnostic de la mutation BRAF V600E est capable de devenir une pratique clinique standard pour l'améloblastome.

II.5. Implication thérapeutique

Le principal avantage des thérapies moléculaires ciblées est la réduction de la morbidité chirurgicale observée suite à une chirurgie radicale. Ces thérapies sont, en effet, particulièrement intéressantes dans le cas des améloblastomes récurrents et métastatiques.

II.5.1. Agents ciblant la voie MAPK

La voie de signalisation MAPK, étant la plus fréquemment mutée dans l'améloblastome, a conduit au développement de plusieurs médicaments ciblant spécifiquement cette voie. En effet, parmi les molécules les plus étudiées, on trouve le **Dabrafenib** et le **Vemurafenib**. Ils agissent en tant qu'inhibiteurs sélectifs et réversibles des gènes BRAF mutés. Le **Trametenib** cible spécifiquement le gène MEK muté (figure 20). D'autres agents comme le **Ponatenib** (un inhibiteur de l'activité kinase de la protéine de fusion BCR-ABL) et du **Régorafénib** (un inhibiteur multikinase) sont conçus pour inhiber le gène FGFR2 muté. Ces médicaments contribuent ainsi à stopper la prolifération ainsi que la différenciation anormale des cellules améloblastiques (59).

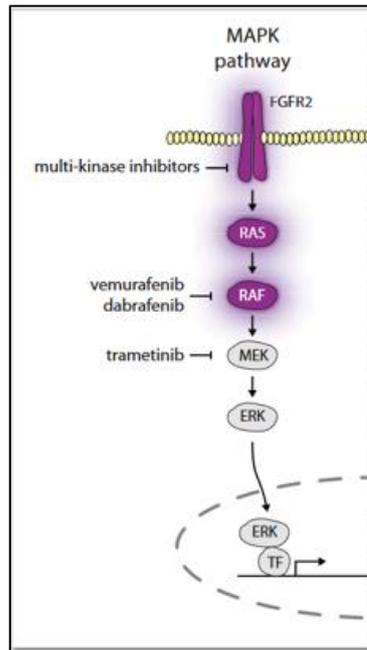


Figure 20 : Représentation schématique de l'inhibition de la voie MAPK (59)

II.5.1.1. Les inhibiteurs de BRAF muté

La réponse positive de l'améloblastome in vitro à un inhibiteur du BRAF muté démontré par les recherches de Kurppa et coll. suggère un potentiel pour une thérapie ciblée (44). Marchasson et coll. ont confirmé dans leur analyse immunohistochimique et moléculaire qu'un traitement anti-BRAF pourrait constituer une alternative thérapeutique en cas d'impossibilité de traitement chirurgical (60).

Depuis 2011, plusieurs inhibiteurs de BRAF en monothérapie ou en association avec ceux de MEK ont été approuvés par la Food And Drug Administration (FDA) pour le traitement de certains types de cancer tels que le mélanome, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer colorectal et le cancer thyroïdien anaplasique avec des mutations BRAF V600E/k.

Au cours de la dernière décennie, certains de ces inhibiteurs ont été utilisés chez des patients atteints d'améloblastome primaire, récurrent et/ou métastatique avec mutation BRAF V600E. Tous ont ainsi montré une efficacité clinique (61).

Néanmoins, il n'existe pas, à l'heure actuelle, de médicaments approuvés spécifiquement pour l'améloblastome à l'exception de quelques cas cliniques dans la littérature (62). Tant et coll. ont rapporté le cas d'un patient atteint d'un améloblastome mandibulaire récurrent, qui a reçu un traitement néoadjuvant au **Dabrafenib** pendant une période de 73 jours seulement. Cette thérapie a entraîné une réduction du volume de la tumeur de

plus de 90 % (63). Hirschhorn et coll. ont rapporté trois cas d'enfants âgés de 10, 13 et 15 ans chez qui un améloblastome mandibulaire avait été diagnostiqué. L'administration de **Dabrafenib** à une dose de 4,5mg par jour pendant 20 mois a significativement réduit la taille de la tumeur, rendant ainsi possible une chirurgie conservatrice. L'un de ces trois patients, présentant un améloblastome unicystique de type histologique mural, a complètement guéri après cette thérapie, ce qui a permis d'éviter un traitement chirurgical (64).

Le **Dabrafenib** et le **Vemurafenib** sont les deux premiers inhibiteurs sélectifs du gène BRAF muté à avoir été approuvés en France en 2012 et 2013 (65).

II.5.1.2. Autres inhibiteurs de FGFR2, RAS et MEK

Depuis 2019, plusieurs inhibiteurs de FGFR2 ont été approuvés pour le traitement du carcinome urothélial présentant des altérations de FGFR2. Parmi ces inhibiteurs, **Futibatinib** (un inhibiteur de FGFR1-4) et **Pemigatinib** (un inhibiteur de FGFR1-3) ont montré des bénéfices cliniques chez des patients atteints de cholangiocarcinome portant les mutations FGFR2 Y375C et FGFR2 C382R. Leurs variants ont également été détectés dans l'améloblastome. L'un des patients présentant un améloblastome récurrent non résécable portant une mutation FGFR2 V395D a montré une réponse partielle à l'**Erdafitinib**, premier inhibiteur de FGFR2 approuvé par la FDA (61).

Le **Lenvatinib**, un inhibiteur multikinase non spécifique de FGFR2, a été utilisé chez un patient atteint d'un améloblastome mutant FGFR2 Y375C, entraînant une réponse partielle. Ainsi, l'analyse des mutations de FGFR2 permet de suggérer une nouvelle option de traitement efficace des améloblastomes (61).

Concernant les mutations de RAS, deux médicaments ont été approuvés pour les mutations KRASG12C. Ces médicaments sont **Sotorasib** inventé en 2021, et **Adagrasib** inventé en 2022 (deux inhibiteurs de KRASG12C). La plupart des mutations KRAS signalées à ce jour dans l'améloblastome se représentent comme des variantes G12R. La présence de la mutation KRAS G12C dans l'améloblastome permet d'élargir le champ des altérations potentiellement ciblables. Cependant, aucun inhibiteur direct de NRAS n'est actuellement disponible (61).

Un essai clinique a rapporté un cas d'améloblastome métastatique mutant NRAS Q61R présentant une réponse partielle au **Binimetinib**, un inhibiteur de MEK. Cet avantage clinique pourrait être attribué à l'inhibition des voies de signalisation en aval de RAS/BRAF/MEK/ERK.

En conclusion, il est important de réaliser des études supplémentaires sur l'effet anti-tumoral de l'inhibition de MEK chez les patients atteints d'améloblastome porteurs de mutations de la voie MAPK, comme les mutations KRAS G12R et NRAS Q61R/K(57), qui ne sont pas actuellement ciblables (61).

II.5.1.3. Association des inhibiteurs de BRAF avec des inhibiteurs de MEK

Récemment, les études cliniques se sont focalisées sur l'association des inhibiteurs de BRAF (**Dabrafenib**) avec les inhibiteurs de MEK (**Trametinib**) dans le but d'améliorer l'efficacité de la monothérapie. Cette approche vise également à prévenir les mécanismes de résistance et à réduire les effets indésirables associés à la monothérapie.

Quelques cas cliniques rapportés dans la littérature suggèrent un potentiel bénéfique de cette bithérapie (**Dabrafenib** et **Trametinib**) dans le traitement de l'améloblastome. Kaye et coll. ont décrit le cas d'un patient âgé de 40 ans chez qui un améloblastome mandibulaire a été diagnostiqué il y a 30 ans. En dépit de plusieurs résections accomplies et d'une radiothérapie pour un améloblastome non résécable et localement récurrent, le patient a manifesté une nouvelle récurrence des masses cervicales bilatérales, des nodules pulmonaires et une masse tissulaire obstruant la bronche droite ainsi qu'une métastase hilare controlatérale. L'analyse immunohistochimique a révélé la présence effective de mutations BRAF V600E. Le patient a ensuite reçu une bithérapie avec **Dabrafenib** et **Trametinib**. Après 20 semaines de traitement, la tumeur a montré une régression dans toutes les zones (66).

Ces observations prouvent que l'association de **Dabrafenib** et **Trametinib** pourrait se présenter comme une option thérapeutique prometteuse pour le traitement de l'améloblastome, en particulier chez les patients présentant des mutations BRAF.

Le tableau présenté ci-dessous esquisse une synthèse des altérations génétiques ciblées par les inhibiteurs approuvés par la FDA dans l'améloblastome, ainsi que les résultats de ces essais cliniques sur ces thérapies, tout en s'appuyant sur une récente revue (61).

Tableau 2. Inhibiteurs de gènes approuvés par la FDA et leurs indications (61)

| Cible | Inhibiteurs approuvés par la FDA et indications | Mutations ciblées dans l'AM | Les essais cliniques chez les patients atteints d'AM | | | | |
|-------|--|-----------------------------|--|---|-------------------|--------------------------------------|-----------|
| | | | Années | Paramètres cliniques | Mutations ciblées | Inhibiteurs | Résultats |
| FGFR2 | Erdafitinib (2019) : mutations FGFR2. Pemigatinib (2020), Infigratinib (2021), Futibatinib (2022) : Fusions ou autres réarrangements de FGFR2 | Y375C, C382R, V395D | 2020 2022 | Refuse de la chirurgie Récurrences multiples | Y375C V395D | Lenvatinib Erdafitinib | RP |
| RAS | Storasib(2021), Adagrasib(2022) : KRAS G12C | G12C | 2021 | Métastases pulmonaires | Q61R | Binimetinib | RP |
| NRAS | | Q61R/K | | | | | |
| BRAF | Vemurafenib (2011), Dabrafenib (2013) : BRAF 600E Trametinib (2013), Dabrafenib avec trametinib (2014), Vemurafenib avec cobimetinib (2015), Encorafenib avec binimetinib (2018) : BRAF600E/K | V600E | 2015 | Récurrences multiples, métastases pulmonaires | V600E | Association Dabrafenib et Trametinib | RP |
| | | | 2016 | Refus de la chirurgie après récurrence | V600E | Dabrafenib | RP |
| | | | 2017 | Récidives multiples | V600E | Dabrafenib | RP |
| | | | 2018 | Récidives multiples | V600E | Vemurafenib | MS |
| | | | 2019 | Métastases pulmonaires | V600E | Dabrafenib avec Trametinib | RC |
| | | | 2019 | Métastases pulmonaires | V600E | Vemurafenib | RP |
| | | | 2020 | Progression après traitement standard | V600E | Dabrafenib | MS |
| 2021 | Trois cas de patients pédiatriques | V600E | Dabrafenib avec Trametinib | RP | | | |

*RP : réponse partielle, *RC : réponse complète, *MS : maladie stable.

II.5.1.4. Les effets secondaires

Les deux principaux inconvénients des inhibiteurs de BRAF sont les effets indésirables et la résistance médicamenteuse.

❖ Les effets indésirables

Les effets indésirables des inhibiteurs de BRAF observés chez les patients sont principalement des éruptions maculopapuleuses, des hyperkératoses palmoplantaires et la formation de papillomes cutanés. Les études ont constaté aussi le développement de carcinomes épidermoïdes, de kératoacanthomes, ainsi qu'une augmentation des taux d'enzymes hépatiques. D'autres effets indésirables moins graves incluent des symptômes tels que des douleurs articulaires, de la fatigue, des maux de tête, des nausées, des vomissements, une perte de cheveux, des épisodes de diarrhée, ainsi que des démangeaisons (62,67).

Les inhibiteurs de MEK peuvent entraîner certains effets indésirables, comme des éruptions cutanées, une hypertension, des diarrhées, des œdèmes, une insuffisance cardiaque, des kératopathies, ainsi qu'une augmentation des taux d'enzymes musculaires, comme la créatine kinase (68).

❖ Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de BRAF

Divers mécanismes de résistance aux inhibiteurs de BRAF ont été identifiés. Par exemple, la voie MAPK peut continuer à fonctionner grâce à l'activation compensatoire de l'EGFR, qui se situe en amont de BRAF, ou à travers l'activation de MEK, qui est en aval de BRAF. Ces observations ont conduit à l'idée que cibler MEK, plutôt que BRAF, pourrait être une meilleure option pour traiter l'améloblastome (62,69).

II.5.2. Les agents ciblant la voie SHH

Des thérapies ciblées ont été développées dans le but de contrôler les effets de la mutation de SMO associée à la pathogenèse de l'améloblastome (36). Suivant cette perspective, Develliers et coll. ont souligné, dans leur étude, que la voie SHH pourrait se présenter en tant que cible thérapeutique potentielle dans l'améloblastome (70). Sauk et coll. ont proposé de nombreux inhibiteurs antagonistes et agonistes de la voie SHH (71). Ces inhibiteurs pourraient être efficaces dans le traitement de l'améloblastome.

Parmi eux, trois médicaments ont été approuvés par la FDA : le **Vismodégib**, le **Sonédégib** et le **Trioxyde d'Arсениc** (des inhibiteurs de la voie SHH). Le **Vismodégib** et le **Sonédégib** sont considérés comme deux inhibiteurs de SMO. Tandis que le **Trioxyde d'Arсениc** est un inhibiteur de Gli (figure 21).

Dans le traitement de l'améloblastome, le **Vismodégib** s'est révélé inefficace contre les mutants SMO, alors que le **Trioxyde d'Arсениc** et le **KAAD-Cyclopamine** sont efficaces contre le même type de mutations (43). Cependant, il existe un inconvénient empêchant l'utilisation de **KAAD-Cyclopamine**, à savoir l'inhibition de la prolifération et la différenciation des ostéoblastes essentiels à la cicatrisation osseuse (72,73).

Aussi, les antagonistes de SMO peuvent entraîner des effets indésirables, tels que des anomalies musculosquelettiques, des troubles du goût, des anomalies lipidiques et hépatiques ainsi que des malformations congénitales, en particulier lorsqu'ils sont utilisés pendant la grossesse (5).

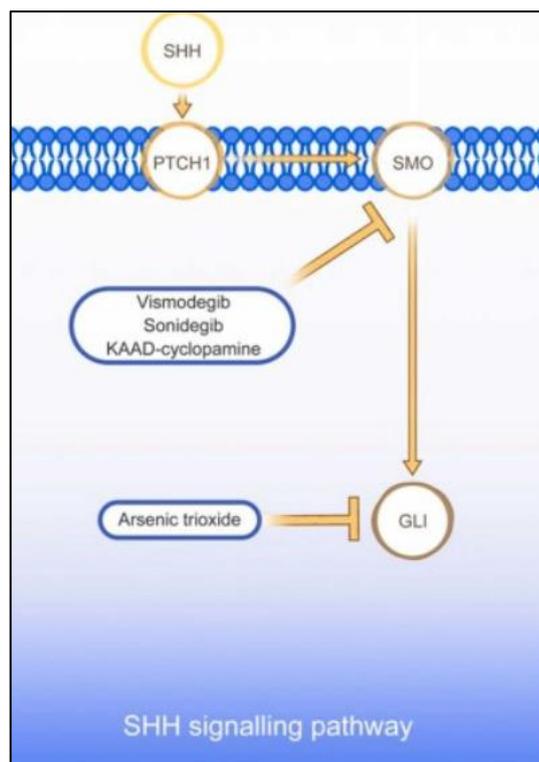


Figure 21 : Les inhibiteurs de la voie SHH (5)

L'utilisation d'inhibiteurs de la voie SHH chez des patients atteints d'améloblastome n'a pas encore été approuvée. Cependant, le gène SMO représente une cible thérapeutique potentielle dans plusieurs types de cancers.

Dans le cas des améloblastomes, ces inhibiteurs pourraient être utiles dans le traitement en tant que thérapie adjuvante, particulièrement dans les améloblastomes récurrents et métastatiques (5).

II.5.3. Les agents ciblant la voie PI3K-AKT-mTOR

Certains des inhibiteurs de PI3K et mTOR, tels que l'**Alpélisib**, le **Copanlésib**, le **Duvélisib**, l'**Idélalisib** (des inhibiteurs spécifiques de PI3K) et la **Rapamycine** (un inhibiteur de mTOR), ont montré leur efficacité dans d'autres types de cancer comme celui du sein, du lymphome folliculaire et du rein (52–54,62). Néanmoins, aucune recherche clinique n'a encore été développée pour déterminer l'efficacité de ces médicaments dans le traitement de l'améloblastome.

Quelques études immunohistochimiques ont montré que la **Rapamycine** est capable de paralyser la capacité migratoire des cellules améloblastiques primaires en culture. De plus, l'inhibition de la voie mTOR peut entraîner une réactivation de la signalisation PI3K dans le cas de certains cancers. Par conséquent, l'utilisation d'inhibiteurs de PI3K/mTOR serait capable d'atténuer, potentiellement, cette réactivation de PI3K (47).

II.5.4. Association des inhibiteurs de la voie SHH et AKT

Il existe des interactions significatives entre les voies de signalisation SHH et AKT (figure 22) (71). En effet, la voie AKT régule positivement l'inactivation de Gli, médiée par PKA. Par ailleurs, la voie SHH stimule la voie PI3K/AKT. Ainsi, les tumeurs dépendantes entièrement de l'activation de la voie SHH pour leur survie, leur croissance et leur maintien pourraient représenter des cibles potentielles pour une thérapie combinée.

Cette approche s'appuie sur l'utilisation des inhibiteurs spécifiques de la voie SHH en association avec des agents bloquant la PI3K, l'Akt ou la mTOR (71). Cette hypothèse est soutenue par l'étude de Muller et al. sur le cancer du pancréas (74). Par conséquent, une stratégie similaire à celle de Muller et ses collaborateurs pourraient être envisagée pour le traitement des améloblastomes (71).

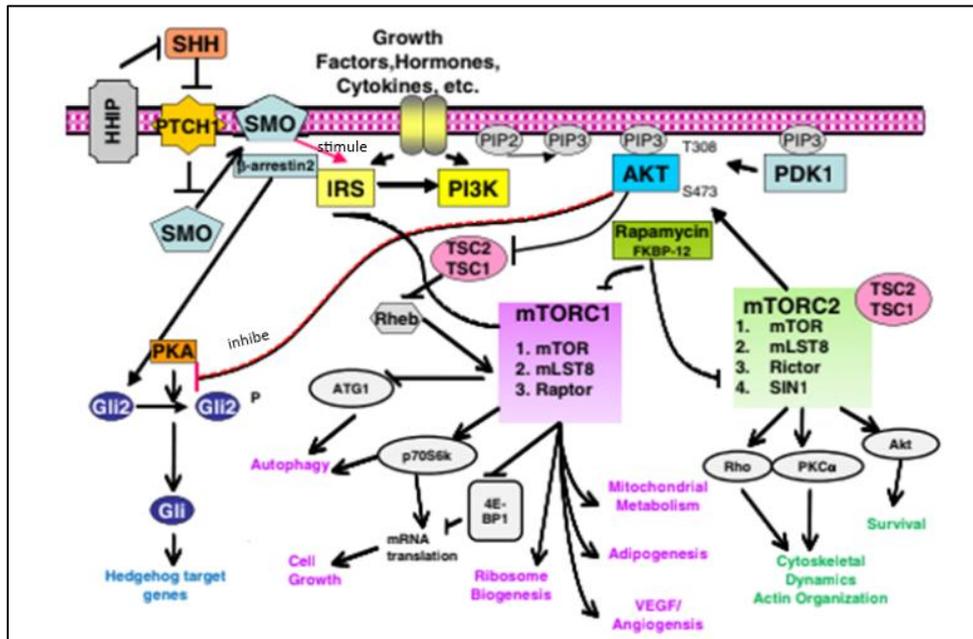


Figure 22 : Représentation schématique mettant en évidence l'interconnexion entre la voie SHH et la voie PI3K/AKT (71)

II.5.5. Les thérapies ciblées visant la résorption et la lyse osseuse dans l'améloblastome

Bien que l'améloblastome soit classé comme une tumeur bénigne, il expose un potentiel invasif local significatif. Il favorise l'ostéoclastogenèse, l'ostéolyse ainsi que la résorption osseuse. Ces trois processus utilisent des voies de signalisation similaires et des facteurs communs tels que le Macrophage-Colony Stimulating Factor (M-CSF), le récepteur de facteur de transcription Kappa-B (RANK) et les métalloprotéases matricielles (MMP). Ainsi, l'inhibition de ces facteurs impliqués dans la prolifération et la différenciation des ostéoclastes représente une cible potentielle pour le traitement de l'améloblastome (75).

II.5.5.1. L'ostéoclastogenèse

L'ostéoclastogenèse se définit comme un processus complexe impliquant l'engagement et la prolifération des précurseurs d'ostéoclastes et leur différenciation, régulés par des facteurs spécifiques. Les ostéoclastes, cellules multinucléées d'origine hématopoïétique, dérivent de promonocytes et interagissent avec les cellules stromales à partir desquelles proviennent les ostéoblastes. En effet, trois principaux facteurs extracellulaires

contrôlent ce processus : le M-CSF, le ligand de RANK (RANKL) et l'ostéoprotégérine (OPG) (75).

La prolifération des précurseurs d'ostéoclastes est sous le contrôle de la voie de signalisation MAPK activée par le M-CSF. La différenciation des ostéoclastes dépend de RANKL qui interagit avec RANK sur les précurseurs d'ostéoclastes (figure 23). Les ostéoblastes sécrètent également de l'ostéoprotégérine (OPG), un récepteur soluble qui interagit avec le RANKL pour contrôler les interactions RANK-RANKL (2). Ce complexe active diverses cascades de signalisation, notamment les voies PI3K/Akt/mTOR, MAPK et NF- κ B, régulant la transcription de gènes liés à l'ostéoclastogénèse (figure 24) (75).

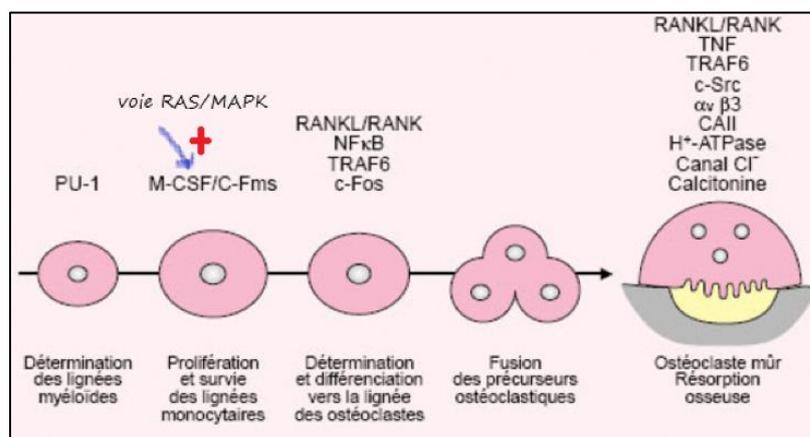


Figure 23 : Étapes de l'ostéoclastogénèse et leur facteurs régulateurs (76)

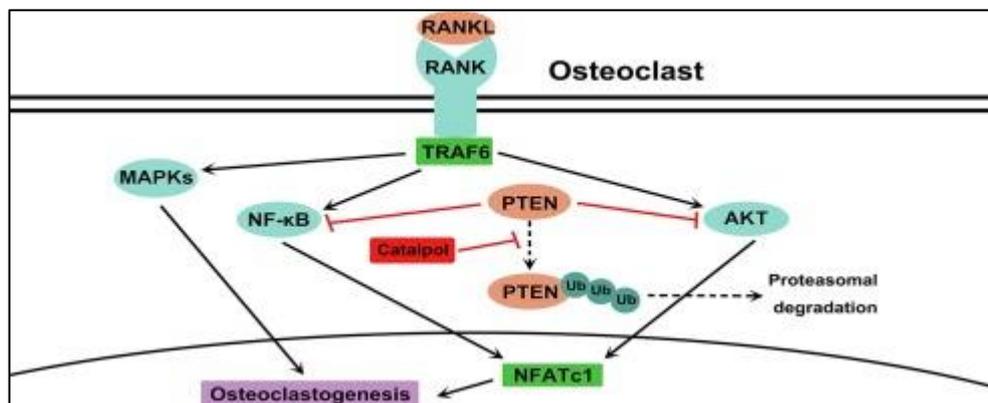


Figure 24 : Activation de différentes voie de signalisation moléculaire par le complexe RANK-RANKL (77).

II.5.5.2. Mécanismes moléculaires impliqués dans la résorption osseuse et l'ostéolyse dans l'améloblastome :

Une signalisation RANK-RANKL perturbée et des niveaux altérés d'OPG ont été associés à une perte osseuse lésionnelle dans l'améloblastome (2). Les améloblastomes conventionnels présentent des niveaux plus élevés de RANK et un rapport RANKL/OPG élevé, ce qui entraîne une résorption osseuse accentuée.

L'augmentation de RANKL favorise la différenciation et la maturation des précurseurs des ostéoclastes. Par conséquent, elle entraîne une perte osseuse. De plus, il est probable que l'améloblastome emprunte les mêmes voies de signalisation que l'ostéoclastogenèse, comme en témoigne l'expression de kinases activées par les mitogènes p-JNK, p-p38 MAPK et p-ERK5 dans le tissu améloblastique (75).

L'ostéolyse améloblastique implique la protéolyse de la matrice osseuse par des métalloprotéases de matrice (MMP-2 et MMP-9), régulées par la voie de signalisation Wntless (Wnt)/ β -caténine (75). En effet, les améloblastomes expriment des niveaux élevés de MMP-1, MMP-2 et MMP-9. Ce sont ainsi des enzymes capables de dégrader les matrices extracellulaires.

Le caractère localement agressif des améloblastomes est corrélé avec l'activité de la MMP-2, capable de dégrader le collagène de type IV abondant dans la membrane basale. Aussi, les niveaux altérés du complexe MMP-14/MMP-2/TIMP-2, surtout dans les améloblastomes conventionnels et récurrents, sont associés aux propriétés de la croissance invasive de l'améloblastome. De plus, l'interaction des MMP-2, MMP-9 et MMP-13 avec la voie de signalisation WNT renforce l'invasivité locale de l'améloblastome via les signaux prolifératifs régulés par WNT(2).

II.5.5.3. Propositions thérapeutiques

Une étude récente a suggéré l'utilisation d'un dispositif d'administration locale basé sur des ciments de phosphate de calcium contenant des bisphosphonates (Cap-Bp) et de la doxycycline (Cap-Dox) comme traitement potentiel de l'améloblastome. Les bisphosphonates, notamment le zolédronate, ont démontré leur capacité à inhiber la prolifération et la différenciation des précurseurs des ostéoclastes. Ils régulent négativement le M-CSF et le RANKL et par conséquent l'ostéoclastogenèse et la

résorption osseuse (figure 25). Quant à la doxycycline (un antibiotique), elle inhibe l'activité des métalloprotéases et donc l'ostéolyse (75).

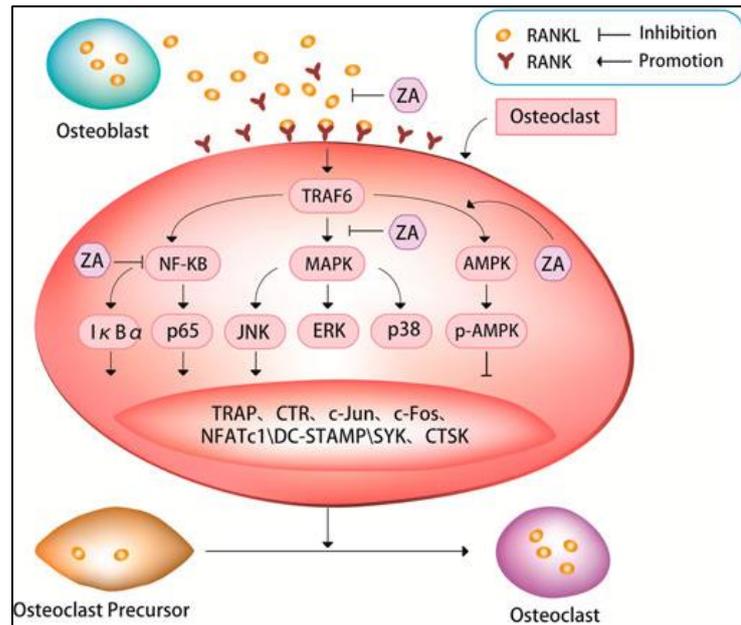


Figure 25 : Inhibition des voies de signalisation de l'ostéoclastogénèse par le zolédronate (78)

Par conséquent, l'insertion d'un dispositif de délivrance locale de ciments à base de phosphate de calcium complexés avec des bisphosphonates et de la doxycycline dans une géode améloblastique permettrait une libération prolongée du médicament à une concentration efficace (figure 26). C'est ce qui pourrait limiter la progression de l'améloblastome et favoriser la régénération osseuse. Cependant, la concentration médicamenteuse minimale efficace n'a pas encore été déterminée (75).

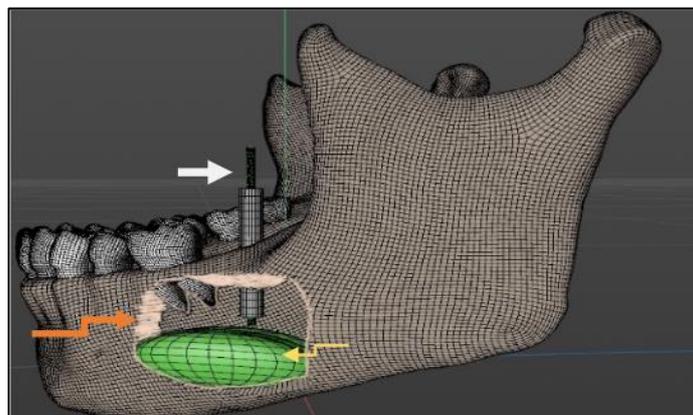


Figure 26 : Simulation du dispositif de délivrance de Cap-Bp ou Cap-Dox (75)

III. Rôle du chirurgien-dentiste

Le chirurgien-dentiste a un rôle important dans la prise en charge des patients présentant un améloblastome. Il établit fréquemment le diagnostic de la lésion, assure le traitement conservateur des petites lésions, et en cas de lésions avancées, il collabore étroitement avec le chirurgien maxillo-facial. Il assume la responsabilité de la réhabilitation prothétique post-chirurgicale et le suivi du patient.

III.1. Diagnostic précoce

La découverte de l'améloblastome se fait généralement de manière fortuite lors d'un examen de routine, comme mentionné précédemment. En stades plus avancés, il y a des signes évocateurs tels que la tuméfaction et les déplacements dentaires. Ces manifestations doivent alerter le chirurgien-dentiste, qui doit alors prescrire les examens complémentaires nécessaires pour établir un diagnostic de la lésion. Dans un premier temps, son rôle primordial consiste en l'analyse clinique et radiologique de la lésion, avant d'orienter le patient vers un spécialiste compétent pour assurer une prise en charge adéquate.

III.2. Réhabilitation prothétique postopératoire

La chirurgie radicale est associée à un faible taux de récurrence, mais elle peut entraîner de graves conséquences, telles que des déformations faciales, une perte de la fonction masticatoire, phonatoire et esthétique. Ainsi, la réhabilitation de ces patients se manifeste comme un défi majeur pour le chirurgien-dentiste et le prothésiste.

Avant d'entreprendre toute réhabilitation prothétique, le praticien doit s'assurer de l'absence de latérodéviation afin de garantir un résultat optimal dans la fonction manducatrice. En effet, en cas de latérodéviation due à des traitements chirurgicaux, le praticien doit les corriger à l'aide d'appareils fonctionnels et/ou de séances de kinésithérapie.

Une fois les anomalies stabilisées, la phase de réhabilitation prothétique peut débuter. Leurs objectifs comprennent (79) :

- La restauration des fonctions de mastication et de déglutition
- La facilitation du processus de guérison

- La protection des lambeaux contre les traumatismes et la contamination liés à la consommation d'aliments.

Différentes propositions thérapeutiques peuvent être envisagées en fonction du type d'édentement, de la taille de la résection et de la reconstruction osseuse, parmi lesquelles on peut citer :

- Prothèse amovible complète conventionnelle
- Prothèse amovible partielle immédiate
- Prothèse amovible partielle à chassis métallique
- Prothèse amovible complète supraradiculaire
- Prothèse amovible complète supra-implantaire

III.3. Surveillance clinique et radiologique

Un suivi postopératoire est impératif quelle que soit l'option de traitement choisie. Ce suivi doit perdurer aussi longtemps que possible, avec une surveillance plus étroite tous les six mois, et si nécessaire, des examens d'imagerie supplémentaires. Dans ce sens, certains auteurs ont suggéré un suivi radiologique tous les six mois pendant les cinq premières années et un suivi annuel pour les 5 années suivantes (22). Cela permet, en effet, de détecter rapidement toute récurrence ou complication éventuelle ainsi que d'ajuster le traitement en conséquence (8). D'autres auteurs préconisent un suivi à long terme pour la possibilité de récurrence au-delà de 10 ans (80). La prise en charge à long terme est essentielle pour garantir la santé et le bien-être des patients atteints d'améloblastomes (8).

Conclusion

L'améloblastome est une tumeur épithéliale odontogène bénigne relativement rare, caractérisée par son agressivité locale, son pouvoir d'extension et sa tendance à la récurrence. Son siège de prédilection est la mandibule. Cliniquement, sa symptomatologie n'est pas spécifique. Il se manifeste le plus souvent par une tuméfaction génienne non douloureuse. En raison de sa croissance lente, son diagnostic est la plupart de temps retardé, parfois découvert de manière fortuite.

La prise en charge de l'améloblastome commence par un examen clinique et radiologique. Par la suite, un examen histologique est indispensable pour confirmer le diagnostic. Actuellement, la chirurgie demeure le traitement standard de l'améloblastome. Une approche chirurgicale radicale est indiquée dans les cas de l'améloblastome conventionnel ainsi que de la variante murale de l'améloblastome unicystique. Cependant, la déformation faciale postopératoire a un impact physique et psychologique significatif sur les patients.

Un traitement chirurgical plus conservateur peut être envisagé pour les lésions de petite étendue, mais le taux de récurrence postopératoire reste élevé.

Ainsi, l'objectif difficile à atteindre est de trouver un équilibre entre une faible morbidité chirurgicale et un faible taux de récurrence. Dans cette optique, la thérapie ciblée pourrait représenter une nouvelle approche adjuvante ou néoadjuvante intéressante, notamment dans les cas des améloblastomes métastatiques et récurrents non résecables particulièrement chez les enfants et les jeunes. Des cas rapportés dans la littérature indiquent que la thérapie ciblée a permis de réduire la taille de la lésion tumorale et a rendu possible une chirurgie conservatrice. C'est ce qui met également en évidence l'importance d'un profilage génétique systématique pour chaque tumeur, facilitant ainsi l'identification des thérapies ciblées potentielles en collaboration avec une équipe pluridisciplinaire. Toutefois, les thérapies ciblées restent encore hypothétiques et méritent d'être mieux appréhendées sur le plan fondamental et biologique.

Enfin, la restauration de la perte tissulaire post-chirurgicale avec une réhabilitation dentoprothétique est essentielle pour rétablir un équilibre fonctionnel et esthétique. Cette prise en charge permet une bonne intégration sociale du patient, nécessaire à sa guérison. De plus, un suivi à vie du patient est obligatoire.

Bibliographie

1. Wright JM, Vered M. Update from the 4th Edition of the World Health Organization classification of head and neck tumours: odontogenic and maxillofacial bone tumors. *Head Neck Pathol.* 2017;11(1):68-77.
2. Effiom O, Ogundana O, Akinshipo A, Akintoye S. Ameloblastoma: current etiopathological concepts and management. *Oral Dis.* 2018;24(3):307-16.
3. Organization WH, Cancer IA for R on. Pathology and genetics of head and neck tumours. IARC; 2005. 440 p.
4. Chomette G, Auriol M, Vaillant JM. Odontogenic induction and ameloblastoma. Histoenzymological and ultrastructural studies (author's transl). *Ann Pathol.* 1981;1(3):221-31.
5. Lu Y, Zhang X, Li X. Molecular biology exploration and targeted therapy strategy of ameloblastoma. *Arch Oral Biol.* 2022;140:105454.
6. Vallicioni J, Loum B, Dassonville O, Poissonnet G, Ettore F, Demard F. [Ameloblastomas]. *Ann Oto-Laryngol Chir Cervico Faciale Bull Soc Oto-Laryngol Hopitaux Paris.* 2007;124(4):166-71.
7. Ghai S. Ameloblastoma: an updated narrative review of an enigmatic tumor. *Cureus.* 2022;14(8).
8. Boffano P, Cavarra F, Tricarico G, Masu L, Brucoli M, Ruslin M, et al. The epidemiology and management of ameloblastomas: A european multicenter study. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2021;49(12):1107-12.
9. Lu Y, Xuan M, Takata T, Wang C, He Z, Zhou Z, et al. Odontogenic tumors: A demographic study of 759 cases in a chinese population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 1998;86(6):707-14.
10. Soluk-tekkesin M, Wright JM. The World Health Organization classification of odontogenic lesions: a summary of the changes of the 2022 (5th) edition. *Turk J Pathol.* 2022;32(2):168.
11. Shi HA, Ng CWB, Kwa CT, Sim QXC. Ameloblastoma: a succinct review of the classification, genetic understanding and novel molecular targeted therapies. *The Surgeon.* 2021;19(4):238-43.
12. Bhardwaj R, Lade H, Sharma A, Trehan S, Ponnusamy S. Recurrent ameloblastoma of mandible and maxilla; intricacies of management: a case series. *Eur J Med Case Rep.* 2021;79-83.
13. Broudic-Guibert M, Blay JY, Vazquez L, Evrard A, Karanian M, Taïeb S, et al. Persistent response to vemurafenib in metastatic ameloblastoma with BRAF mutation: a case report. *J Med Case Reports.* 2019;13(1):245.

14. Jurado-Castañeda E, Ramírez-Martínez CM, Alonso-Moctezuma A, Páramo-Sánchez JT, Rivera-Reza DI, Chanes-Cuevas OA, et al. Conventional ameloblastoma. a case report with microarray and bioinformatic analysis. *Diagnostics*. 2022;12(12):3190.
15. Mischler DC, Kuttenger JJ, Bassetti RG, Bassetti MA. The extrasosseous/peripheral ameloblastoma in the aesthetic area of the maxilla: a presentation of a possible approach aiming an aesthetic satisfying rehabilitation. a case report. *Swiss Dent J*. 2021;131(1):29-36.
16. Hsu MH, Chiang ML, Chen JK. Unicystic ameloblastoma. *J Dent Sci*. 2014;9(4):407-11.
17. Raemy A, May L, Sala N, Diezi M, Beck-Popovic M, Broome M. Anti-MAPK targeted therapy for ameloblastoma: case report with a systematic review. *Cancers*. 2024;16(12):2174.
18. Medaghri Alaoui O, El Bouihi R, Ben Yahya I. Améloblastome : prise en charge par le médecin dentiste. *Médecine Buccale Chir Buccale*. 2012;18(3):221-7.
19. Jayasooriya PR, Abeyasinghe WAMUL, Liyanage RLPR, Uthpali GN, Tilakaratne WM. Diagnostic enigma of adenoid ameloblastoma: literature review based evidence to consider it as a new sub type of ameloblastoma. *Head Neck Pathol*. 2022;16(2):344-52.
20. More C, Tailor M, Patel HJ, Asrani M, Thakkar K, Adalja C. Radiographic analysis of ameloblastoma: a retrospective study. *Indian J Dent Res*. 2012;23(5):698.
21. McClary AC, West RB, Ashley C M, Jonathan R P, Nancy J F, Christopher F H, et al. Ameloblastoma: a clinical review and trends in management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273:1649-61.
22. Sammartino G, Zarrelli C, Urciuolo V, di Lauro AE, di Lauro F, Santarelli A, et al. Effectiveness of a new decisional algorithm in managing mandibular ameloblastomas: A 10-years experience. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2007;45(4):306-10.
23. Dahivelkar S, Mali SB, Mahajan A, Prakash N. Case of unicystic ameloblastoma with review of literature. *Oral Surg*. 2024;17(2):161-9.
24. Brown NA, Betz BL. Ameloblastoma: a review of recent molecular pathogenetic discoveries. *Biomark Cancer*. 2015;7s2:BIC.S29329.
25. Chae MP, Smoll NR, Hunter-Smith DJ, Rozen WM. Establishing the natural history and growth rate of ameloblastoma with implications for management: systematic review and meta-analysis. *Elsalanty M, éditeur. PLOS ONE*. 2015;10(2):e0117241.
26. Yang R, Liu Z, Gokavarapu S, Peng C, Cao W, Ji T, et al. Recurrence and cancerization of ameloblastoma: multivariate analysis of 87 recurrent craniofacial ameloblastoma to assess risk factors associated with early recurrence and secondary ameloblastic carcinoma. *Chin J Cancer Res*. 2017;29(3):189-95.

27. Kumari M, Chhikara BS, Singh P, Rathi B, Singh G. Signaling and molecular pathways implicated in oral cancer: a concise review. *Chem Biol Lett.* 2024;11(1):652-652.
28. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature.* 2001;411(6835):355-65.
29. Lièvre A, Laurent-Puig P. La voie de signalisation RAS/MAPK. *Cancéro Dig.* 2010;11(1):38-42.
30. Kang M, Lee YS. The impact of RASopathy-associated mutations on CNS development in mice and humans. *Mol Brain.* 2019;12(1):96.
31. Giroux Leprieur E, Antoine M, Vieira T, Rozensztajn N, Ruppert AM, Rabbe N, et al. Rôle de la voie Sonic Hedgehog dans les cancers thoraciques. *Rev Mal Respir.* 2015;32(8):800-8.
32. McMillan R, Matsui W. Molecular pathways: the Hedgehog signaling pathway in cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18(18):4883-8.
33. Rubin LL, de Sauvage FJ. Targeting the Hedgehog pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(12):1026-33.
34. Kumamoto H, Ohki K, Ooya K. Expression of Sonic hedgehog (SHH) signaling molecules in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med.* 2004;33(3):185-90.
35. Choudhry Z, Rikani AA, Choudhry AM, Tariq S, Zakaria F, Asghar MW, et al. Sonic hedgehog signalling pathway: a complex network. *Ann Neurosci.* 2014;21(1):28-31.
36. Mishra P, Panda A, Bandyopadhyay A, Kumar H, Mohiddin G. Sonic Hedgehog signalling pathway and ameloblastoma – a review. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2015;9(11):ZE10-3.
37. Watson S, Serrate C, Vignot S. Voie de signalisation Sonic Hedgehog : du développement embryonnaire aux thérapies moléculaires ciblées. *Bull Cancer (Paris).* 2010;97(12):1477-83.
38. Brotelle T, Bay JO. La voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR : description, développement thérapeutique, résistances, marqueurs prédictifs/pronostiques et applications thérapeutiques en cancérologie. *Bull Cancer (Paris).* 2016;103(1):18-29.
39. Li N, Sui J, Liu H, Zhong M, Zhang M, Wang Y, et al. Expression of phosphorylated Akt/mTOR and clinical significance in human ameloblastoma. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(4):5236-44.
40. Hadi S, Porjo LA, Sandra F. Mechanism and potential therapy in ameloblastoma: Akt signaling pathway. *Indones Biomed J.* 2022;14(1):1-10.
41. Orcurto A, Odermatt R, Stravodimou A, Wolfer A. Résistance à l'endocrinothérapie dans le cancer du sein : mécanismes et implications cliniques. *Rev Med Suisse.* 2014;431:1102-6.

42. Brown NA, Rolland D, McHugh JB, Weigelin HC, Zhao L, Lim MS, et al. Activating FGFR2–RAS–BRAF mutations in ameloblastoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(21):5517-26.
43. Sweeney RT, McClary AC, Myers BR, Biscocho J, Neahring L, Kwei KA, et al. Identification of recurrent SMO and BRAF mutations in ameloblastomas. *Nat Genet*. 2014;46(7):722-5.
44. Kurppa KJ, Catón J, Morgan PR, Ristimäki A, Ruhin B, Kellokoski J, et al. High frequency of BRAF V600E mutations in ameloblastoma. *J Pathol*. 2014;232(5):492-8.
45. Utami WS, Gultom FP, Harismanto, Auerkari EI. Molecular genetics and epigenetics of ameloblastoma. *AIP Conf Proc*. 2023;2738(1):040032.
46. Diniz MG, Gomes CC, Guimarães BVA, Castro WH, Lacerda JCT, Cardoso SV, et al. Assessment of BRAFV600E and SMOF412E mutations in epithelial odontogenic tumours. *Tumor Biol*. 2015;36(7):5649-53.
47. Li H, Ma X, Yang R, Mei S, Zhang X, Li X. Identification of ferroptosis-related proteins in ameloblastoma based on proteomics analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149:16717-27.
48. Chaisuparat R, Yodsanga S, Montaner S, Jham BC. Activation of the Akt/mTOR pathway in dentigerous cysts, odontogenic keratocysts, and ameloblastomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116(3):336-42.
49. Álvarez-García V, Tawil Y, Wise HM, Leslie NR. Mechanisms of PTEN loss in cancer: It's all about diversity. *Semin Cancer Biol*. 2019;59:66-79.
50. Narayan B, Urs AB, Augustine J, Singh H. Role of phosphatase and tensin homolog in pathogenesis of ameloblastoma: an immunohistochemical study. *J Cancer Res Ther*. 2020;16(3):513.
51. Gültekin SE, Aziz R, Heydt C, Sengüven B, Zöller J, Safi AF, et al. The landscape of genetic alterations in ameloblastomas relates to clinical features. *Virchows Arch*. 2018;472(5):807-14.
52. Fernandes GS, Girardi DM, Bernardes JPG, Fonseca FP, Fregnani ER. Clinical benefit and radiological response with BRAF inhibitor in a patient with recurrent ameloblastoma harboring V600E mutation. *BMC Cancer*. 2018;18(1):887.
53. Heikinheimo K, Huhtala JM, Thiel A, Kurppa KJ, Heikinheimo H, Kovac M, et al. The mutational profile of unicystic ameloblastoma. *J Dent Res*. 2019;98(1):54-60.
54. Derakhshan S, Aminishakib P, Karimi A, Saffar H, Abdollahi A, Mohammadpour H, et al. High frequency of BRAF V600E mutation in Iranian population ameloblastomas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020;25(4):e502-7.
55. Zhang B, Jiang T, Shen S, She X, Tuo Y, Hu Y, et al. Cyclopamine disrupts tumor extracellular matrix and improves the distribution and efficacy of nanotherapeutics in pancreatic cancer. *Biomaterials*. 2016;103:12-21.

56. Anbinselvam A, Akinshipo AWO, Adisa AO, Effiom OA, Zhu X, Adebisi KE, et al. Comparison of diagnostic methods for detection of BRAFV600E mutation in ameloblastoma. *J Oral Pathol Med*. 2024;53(1):79-87.
57. Blel A, Ajouli W, Landoulsi A, Zneidi N, Arfaoui A, Faten F. Étude de l'expression du KI67 et du CD10 comme facteurs prédictifs de récurrence de l'améloblastome. *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale*. 2015;132(5):254-8.
58. Yoshimoto S, Tanaka F, Morita H, Hiraki A, Hashimoto S. Hypoxia-induced HIF-1 α and ZEB1 are critical for the malignant transformation of ameloblastoma via TGF- β -dependent EMT. *Cancer Med*. 2019;8(18):7822-32.
59. Heikinheimo K, Kurppa KJ, Elenius K. Novel targets for the treatment of ameloblastoma. *J Dent Res*. 2015;94(2):237-40.
60. Marchasson S. Etude immunohistochimique et moléculaire d'une série de 28 améloblastomes [Thèse d'exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2018.
61. Oh KY. Treatment options for advanced ameloblastoma in the era of precision medicine: a brief review. *Oral Oncol*. 2023;146:106585.
62. Ebeling M, Scheurer M, Sakkas A, Pietzka S, Schramm A, Wilde F. BRAF inhibitors in BRAF V600E-mutated ameloblastoma: systematic review of rare cases in the literature. *Med Oncol*. 2023;40(6):163.
63. Tan S, Pollack JR, Kaplan MJ, Colevas AD, West RB. BRAF inhibitor treatment of primary BRAF-mutant ameloblastoma with pathologic assessment of response. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(1):e5-7.
64. Hirschhorn A, Campino GA, Vered M, Greenberg G, Yacobi R, Yahalom R, et al. Upfront rational therapy in BRAF V600E mutated pediatric ameloblastoma promotes ad integrum mandibular regeneration. *J Tissue Eng Regen Med*. 2021;15(12):1155-61.
65. Boussemart L. Inhibiteurs de BRAF dans le traitement du cancer : contribution à l'étude des mécanismes de résistance et des effets secondaires paradoxaux [thèse]. Paris XI; 2014.
66. Kaye FJ, Ivey AM, Drane WE, Mendenhall WM, Allan RW. Clinical and radiographic response with combined BRAF-targeted therapy in stage 4 ameloblastoma. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2015;107(1):dju378.
67. Sibaud V, Lamant L, Maisongrosse V, Delord JP. Adverse skin reactions induced by BRAF inhibitors: a systematic review. *Ann Dermatol Venereol*. 2013;140(8-9):510-20.
68. Gv L, D S, H G, E L, F de B, J L, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *The New England journal of medicine*. 2014;371(20):1877-88.
69. Villanueva J, Vultur A, Herlyn M. Resistance to BRAF inhibitors: unraveling mechanisms and future treatment options. *Cancer Res*. 2011;71(23):7137-40.

70. DeVilliers P, Suggs C, Simmons D, Murrah V, Wright JT. Microgenomics of ameloblastoma. *J Dent Res*. 2011;90(4):463-9.
71. Sauk JJ, Nikitakis NG, Scheper MA. Are we on the brink of nonsurgical treatment for ameloblastoma? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2010;110(1):68-78.
72. Stanton B, Peng L. Small-molecule modulators of the Sonic Hedgehog signaling pathway. *Mol Biosyst*. 2010;6(1):44-54.
73. Schaefer GI, Perez JR, Duvall JR, Stanton BZ, Shamji AF, Schreiber SL. Discovery of small-molecule modulators of the Sonic Hedgehog pathway. *J Am Chem Soc*. 2013;135(26):9675-80.
74. Hahn H, Wojnowski L, Specht K, Kappler R, Calzada-Wack J, Potter D, et al. Patched target *Igf2* is indispensable for the formation of medulloblastoma and rhabdomyosarcoma *. *J Biol Chem*. 2000;275(37):28341-4.
75. Ntep Ntep DB, Bengondo Messanga C, Ndjoh JJ, Tamoh Fokam S, Fokunang C. Suppression of osteoclastogenesis signalling pathways and attenuation of ameloblastic osteolysis induced by local administration of CaP-bisphosphonate and CaP-doxycycline cements: review of the literature and therapeutic hypothesis. *Adv Oral Maxillofac Surg*. 2022;5:100241.
76. Baron R. L'ostéoclaste et les mécanismes moléculaires de la résorption osseuse. *médecine/sciences*. 2001;17(12):1260-9.
77. Meng J, Zhang W, Wang C, Zhang W, Zhou C, Jiang G, et al. Catalpol suppresses osteoclastogenesis and attenuates osteoclast-derived bone resorption by modulating PTEN activity. *Biochem Pharmacol*. 2020;171:113715.
78. Wang B, Zhan Y, Yan L, Hao D. How zoledronic acid improves osteoporosis by acting on osteoclasts. *Front Pharmacol*. 2022;13:961941.
79. Chebbi K, Mahfoudhi A, Chokri A, Hentati H, Jaouadi J. Management of desmoplastic ameloblastoma: a case report. *Int J Med Rev Case Rep*. 2021;(0):1.
80. Neagu D, Escuder-de la Torre O, Vázquez-Mahía I, Carral-Roura N, Rubín-Roger G, Penedo-Vázquez Á, et al. Surgical management of ameloblastoma. Review of literature. *J Clin Exp Dent*. 2019;11(1):e70-5.
81. Coutte L, Dreyer C, Sablin MP, Faivre S, Raymond É. Rôle de la voie PI3K-AKT-mTOR dans le cancer et les thérapeutiques antitumorales. *Bulletin du Cancer*. 2012;99(2):173-80.

Table des illustrations

Table des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : A : Améloblastome maxillaire chez un patient africain (2), B: Tuméfaction mandibulaire gauche chez une patiente présentant un améloblastome (18)..... | 24 |
| Figure 2 : Aspect clinique de l'améloblastome périphérique (15)..... | 25 |
| Figure 3 : Schéma représentant les aspects radiographiques de l'améloblastome | 26 |
| Figure 4 : Coupes radiologiques schématisant les différentes formes d'améloblastome conventionnel (20) | 27 |
| Figure 5 : Radiographie panoramique : l'améloblastome unicystique (16) | 27 |
| Figure 6. Radiographie panoramique : l'améloblastome adénoïde (10)..... | 28 |
| Figure 7 : CBCT : Différentes coupes montrant l'extension d'un améloblastome mandibulaire (20)..... | 29 |
| Figure 8 : Schéma récapitulatif des options de traitement de l'améloblastome selon la plupart des études (shéma personnel) | 33 |
| Figure 9 : Forme active et inactive de la protéine RAS (29)..... | 35 |
| Figure 10 : La voie RAS/MAPK (29)..... | 36 |
| Figure 11 : La voie de signalisation SHH (27)..... | 38 |
| Figure 12 : Les complexes mTORC (38) | 40 |
| Figure13 : La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR (41) | 41 |
| Figure 14 : Interconnexion des voies RAS/MAPK et IP3K/AKT/mTOR (27)..... | 41 |
| Figure 15 : Les mutations de la voie MAPK selon divers études (33,49,50,52,53)..... | 43 |
| Figure 16 : La voie AKT dans l'améloblastome (40)..... | 45 |
| Figure 17 : Répartition de l'âge entre les améloblastomes mutés pour BRAF V600E et les améloblastomes de type BRAF sauvage (24)..... | 47 |
| Figure 18 : Relation entre la localisation anatomique et la fréquence des mutations (BRAF, RAS, FGFR2,SMO) dans l'améloblastome selon diverses études (24) | 47 |
| Figure 19 : Survie sans récidence (en années) pour les améloblastomes mutés pour BRAF V600E (en bleu) et les améloblastomes du type BRAF sauvage (en rouge), utilisant la méthode de Kaplan-Meier (42) | 48 |
| Figure 20 : Représentation schématique de l'inhibition de la voie MAPK (59) | 51 |
| Figure 21 : Les inhibiteurs de la voie SHH (5) | 56 |

| | |
|---|-----------|
| Figure 22 : Représentation schématique mettant en évidence l'interconnexion entre la voie SHH et la voie PI3K/AKT (71) | 58 |
| Figure 23 : Étapes de l'ostéoclastogénèse et leur facteurs régulateurs (76) | 59 |
| Figure 24 : Activation de différentes voie de signalisation moléculaire par le complexe RANK-RANKL (77)..... | 59 |
| Figure 25 : Inhibition des voies de signalisation de l'ostéoclastogénèse par le zolédronate (78)..... | 61 |
| Figure 26 : Simulation du dispositif de délivrance de Cap-Bp ou Cap-Dox (75)..... | 61 |

Table des tableaux

Tableau 1. La classification des améloblastomes selon l’OMS (2017) (11)..... 23

Tableau 2. Inhibiteurs de gènes approuvés par la FDA et leurs indications (61) 54

L'améloblastome et perspective de thérapies ciblées / **Rania LAATAR**. - p. (74) : ill. (26) ; réf. (81).

Domaines : chirurgie orale, Biologie orale

Mots clés Libres : Améoblastome, thérapie ciblé, Anti BRAF, SHH, voies moléculaires.

Résumé de la thèse

L'améloblastome est une tumeur odontogène bénigne mais localement agressive, avec une forte tendance à la récurrence si elle n'est pas totalement énucléée. Sa découverte est souvent fortuite, lors d'examens radiologiques de routine, en raison de sa croissance lente et asymptomatique aux stades précoces.

Le traitement de référence repose sur une chirurgie radicale, suivie d'une reconstruction immédiate. Cette approche, bien qu'efficace, entraîne des altérations fonctionnelles, esthétiques et psychologiques qui peuvent significativement affecter la qualité de vie des patients.

Les recherches récentes se concentrent sur de nouvelles approches thérapeutiques ciblant les voies moléculaires impliquées dans la pathogenèse de l'améloblastome, notamment la voie MAPK. L'objectif de cette thèse est de mieux comprendre la pathologie moléculaire de l'améloblastome et de présenter les avancées récentes dans sa prise en charge, en mettant en avant l'utilisation des thérapies ciblées. Celles-ci pourraient représenter un traitement moins invasif que la chirurgie, tout en offrant une efficacité comparable.

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Thomas COLARD

Assesseurs : Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Madame le Docteur Océane VASSEUR

Membre invité : Monsieur le Docteur Maxime BEDEZ

Adresse de l'auteur :