

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Fibromyxome odontogène chez un patient porteur d'une Néoplasie
Endocrinienne Multiple de type 1 : A propos d'un cas**

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 25 octobre à 14 heures

Au Pôle Recherche

Par Raphaël BARAS

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Joël FERRI

Assesseurs :

Madame le Docteur Nour AL BADRI

Madame le Docteur Anaïs DERACHE

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Maria POISSON

Table des matières

1. Le fibromyxome odontogène :	11
a. Généralités	11
b. Clinique	11
c. Imagerie	12
d. Diagnostics différentiels	13
e. Histopathologie	16
f. Traitement	18
g. Pronostic	19
2. La Néoplasie endocrinienne multiple de type 1	20
a. Généralités	20
b. Symptomatologie	20
3. Objectif	22
4. Présentation du cas	23
a. Examen clinique	23
b. Prise en charge thérapeutique :	25
5. Discussion	30
6. Conclusion	34
7. Bibliographie	36

Table des illustrations

FIGURE 1: ASPECT CLINIQUE D'UN FIBROMYXOME ODONTOGENE AYANT ENTRAINE UNE EXPANSION OSSEUSE MAXILLAIRE ET UNE MOBILITE DE LA DENT 25. PHOTOGRAPHIE PERSONNELLE.	12
FIGURE 2: ASPECT TOMODENSITOMETRIQUE D'UNE LESION DE FIBROMYXOME ODONTOGENE – RECONSTRUCTION PANORAMIQUE. IMAGE PERSONNELLE	13
FIGURE 3: COUPE ANATOMOPATHOLOGIQUE DE FIBROMYXOME ODONTOGENE. COUPE GRACIEUSEMENT FOURNIE PAR LE PR. LEROY X, PU-PH, CHRU LILLE.	16
FIGURE 4: ALGORITHME DECISIONNEL POUR LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU MYXOME ODONTOGENE (23)	18
FIGURE 5: ASPECT DE LA LESION INTRAORALE. IMAGE PERSONNELLE	24
FIGURE 6: LE PREMIER PANORAMIQUE DENTAIRE DU PATIENT. IMAGE PERSONNELLE.....	25
FIGURE 7: CBCT DU FIBROMYXOME ODONTOGENE. IMAGE PERSONNELLE.	26
FIGURE 8: ASPECT DE LA LESION INTRA-ORALE APRES INCISION GINGIVALE. PHOTOGRAPHIE PERSONNELLE.	27
FIGURE 9: ASPECT POST CURETAGE DE LA LESION APRES ISOLATION DU NERF ALVEOLAIRE INFERIEUR ET EXTRACTION DE LA TROISIEME MOLAIRE MANDIBULAIRE. PHOTOGRAPHIE PERSONNELLE.	28
FIGURE 10: ASPECT GELATINEUX DE LA LESION RETIREE. PHOTOGRAPHIE PERSONNELLE..	28
FIGURE 11: COUPE ANATOMOPATHOLOGIQUE, COLORATION HES, MONTRANT LE STROMA FIBREUX ET LES CELLULES ETOILEES OU FUSIFORMES. COUPE GRACIEUSEMENT FOURNIE PAR LE PR LEROY X. PU-PH CHRU LILLE.	29

Liens d'intérêts

L'auteur et le Directeur de Thèse déclare ne présenter aucun lien d'intérêt avec ce travail.

Fibromyxome odontogène chez un patient porteur d'une NEM 1 : à propos d'un cas

1. Le fibromyxome odontogène :

a. Généralités

Le fibromyxome odontogène est une tumeur odontologique bénigne, rare, à fort taux de récurrence. Elle représente 0,04 à 0,06% des tumeurs de la cavité orale, et 3 à 7 % des tumeurs odontologiques bénignes. (1)

Les patients les plus souvent atteints le sont entre la deuxième et quatrième décennie de vie, avec une prédilection pour les femmes (2). La tumeur peut se développer dans l'ensemble de la mâchoire, avec une préférence pour les régions dentées, particulièrement molaires et prémolaires (3). Deux tiers des occurrences sont décrits dans la mandibule, et seulement un tiers au maxillaire. Dans certains cas, elle est associée à une dent incluse ou en cours d'éruption (4).

b. Clinique

Le fibromyxome odontogène est une tumeur à croissance lente, non métastatique mais localement agressive. Il est généralement découvert de manière fortuite lors d'examen de routine. Cependant, il peut aussi se présenter par un gonflement indolore associé à une déformation de la mâchoire augmentant de volume. A terme, il finit par entraîner une expansion des pâles corticales de la mâchoire pouvant aboutir à des mobilités dentaires (5). D'autres symptômes comme des paresthésies peuvent apparaître selon l'emplacement de la lésion ainsi que l'avancée de son envahissement local.



Figure 1: Aspect clinique d'un Fibromyxome odontogène ayant entraîné une expansion osseuse maxillaire et une mobilité de la dent 25. Photographie personnelle.

c. Imagerie

La radiographie panoramique est l'examen de première intention. Radiologiquement, la plupart des fibromyxomes se présentent comme des lésions radio claires, multilobulées avec des bordures bien définies, en « raquette de tennis » (6). Cependant, aucune de ces images n'est spécifique et suffisante à elle seule. De nombreux diagnostics différentiels peuvent exister.

Six types d'aspects radiographiques des myxomes odontogènes ont été décrits en 2007 par Zhang et al. :

- 1 : Image unilobulée
- 2 : Image multilobulée (en « raquette de tennis »)
- 3 : Image avec atteinte de l'os alvéolaire
- 4 : Image avec atteinte du sinus maxillaire
- 5 : Image avec ostéolyse
- 6 : Image avec ostéolyse et ostéogénèse (8)

De même que la radiographie panoramique, le TDM reste peu spécifique pour le diagnostic du myxome odontogène. En effet, Cardoso LB et al. ont montré en 2020

qu'il était impossible de différencier les lésions bénignes des maxillaires les plus communes avec certitude en se basant uniquement sur la radiographie panoramique ou le Cone Beam (7).

Cependant, son intérêt est majeur dans la planification chirurgicale. L'imagerie TDM permet l'appréciation de l'étendue de la lésion, ainsi que l'évaluation des structures alentours.



*Figure 2: Aspect Tomodensitométrique d'une lésion de fibromyxome odontogène – Reconstruction Panoramique.
Image personnelle*

Devant ces nombreuses manifestations cliniques et radiologiques, il convient de penser aux nombreux diagnostics différentiels. Le diagnostic définitif repose sur l'analyse anatomopathologique.

d. Diagnostics différentiels

La liste des diagnostics différentiels suivante n'est pas exhaustive mais présente les lésions les plus fréquentes.

i. Kystes

Kyste apical

Le kyste radiculaire est le kyste odontogène le plus commun. Il est généralement développé à l'apex de la racine d'une dent, souvent à la suite d'une infection dentaire chronique.

Les symptômes incluent : douleur, gonflement, et parfois des signes d'infection secondaire.

Les patients peuvent également présenter une sensibilité au niveau de la dent affectée. Les radiographies montrent une lésion radio transparente apicale. La confirmation est obtenue par l'analyse histopathologique. (9)

Kyste dentigère

Le kyste dentigère est un kyste odontogène associé à une dent incluse ou non éruptive. C'est l'un des kystes les plus fréquents trouvés dans la région maxillo-faciale. Il se développe à partir de résidus épithéliaux de l'émail du follicule dentaire le long de la jonction émail-cément. Ce kyste peut entraîner un gonflement localisé et est souvent détecté de manière fortuite lors d'examens radiographiques de routine. (10)

Kératokyste odontogène

Le kératokyste odontogène est une entité hautement discutée en chirurgie maxillo-faciale pour son ambiguïté. Considérée encore récemment comme une tumeur intraosseuse bénigne, sa bonne réponse à la marsupialisation l'a fait reclasser par l'OMS comme lésion kystique en 2017 (11). Près de la moitié des kératokystes apparaissent dans l'angle de la mandibule. Ils restent longtemps asymptomatiques jusqu'à ce que l'extension atteigne une structure plus noble ou entraîne une fracture mandibulaire (12).

ii. Tumeurs bénignes odontogènes

Améloblastome :

L'améloblastome représente 1% de l'ensemble des tumeurs des maxillaires et 11% des tumeurs odontogènes. C'est une tumeur épithéliale bénigne généralement localisée dans la mandibule. Elle possède un fort potentiel agressif et une tendance élevée à la récurrence en cas d'exérèse incomplète. Il peut se transformer en tumeur maligne, l'épithélioma adamantin et même générer des métastases.

L'améloblastome se présente souvent par un gonflement asymptomatique ou des douleurs dentaires. L'améloblastome peut se manifester par des lésions radiographiques uniloculaires ou multiloculaires similaires à celle du myxome odontogène (13-14).

iii. *Tumeurs malignes*

Les tumeurs malignes comme l'ostéosarcome de la mâchoire ne peuvent pas être exclues sans analyse anatomopathologique et doivent rester dans la liste des diagnostics différentiels. En effet, l'aspect radiologique du fibromyxome odontogène peut présenter des bordures floues pouvant simuler un aspect malin. Radiologiquement, l'ostéosarcome présente des remaniements osseux sans limites nettes, des images d'ostéogénèses anarchiques en « feu d'herbe » et potentiellement des ruptures corticales.

De façon générale, cliniquement, les tumeurs malignes des mâchoires se présentent généralement par une vitesse de tuméfaction plus rapide, avec un érythème gingival en regard (15).

e. Histopathologie

Les fibromyxomes odontogènes sont constitués de cellules étoilées ou fusiformes, avec des noyaux hyperchromatiques. Elles sont aléatoirement orientées et enchâssées dans une matrice extracellulaire myxoïde. Le tissu possède des caractéristiques de mésenchyme immature et serait d'origine myofibroblastique (16). Le stroma mucoïde dans lequel baignent les cellules est constitué de glycosaminoglycanes, principalement d'acide hyaluronique. Cette matrice myxoïde a un aspect gélatineux et confère à la tumeur sa texture molle. Cet aspect et cette composition faciliterait la diffusion des métabolites produits par la tumeur ainsi que la formation de réseaux propices à la croissance et la migration des cellules.

Par ailleurs, on ne dénombre que peu voire pas de mitoses ou d'atypies cellulaires, ce qui est cohérent avec sa caractérisation comme tumeur bénigne. (17).

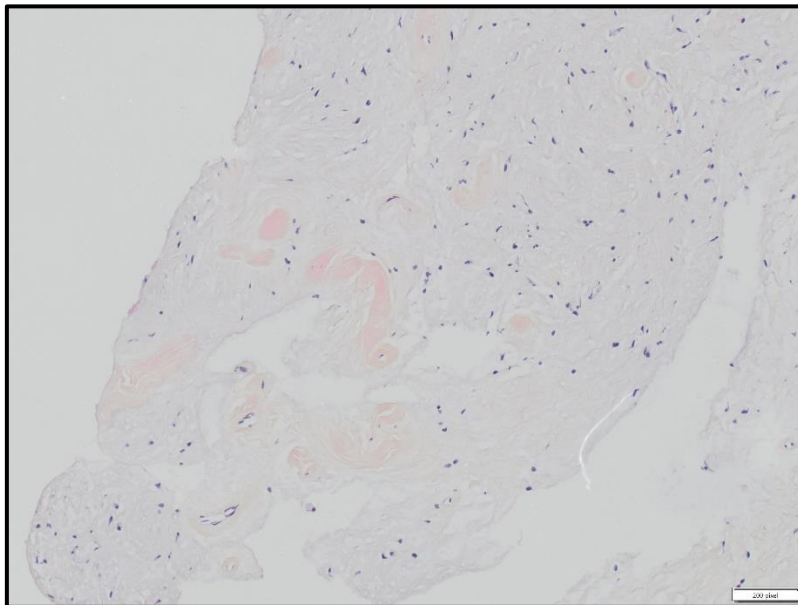


Figure 3: Vue des cellules fusiformes ou étoilées baignant de façon aléatoire dans un stroma mucoïde. Coupe gracieusement fournie par le Pr. Leroy X, PU-PH, CHRU Lille.

Cette tumeur a une croissance lente ; deux mécanismes de progression de la maladie semblent être utilisés par le fibromyxome odontogène :

- La surexpression de protéines antiapoptotiques (Bcl-2 et Bcl-X).

- La production de ces protéines permet une diminution de la mort cellulaire, produisant un avantage de croissance par rapport aux cellules normales (18).
- La sécrétion de métalloprotéinases matricielles (MMP-1, -2 et -9).
 - Ces enzymes permettent la dégradation des structures osseuses voisines, facilitant l'invasion tumorale. Elles ont aussi été détectées dans l'améloblastome qui est aussi une tumeur localement agressive (19).

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il n'existe pas de différence dans le comportement biologique des myxomes et fibromyxomes, bien que les fibromyxomes soient composés de plus larges et nombreux faisceaux collagéniques. Toujours selon l'OMS, leur dénomination peut être utilisée de manière interchangeable. L'OMS classe les myxomes de la mâchoire parmi les tumeurs odontologiques, pourtant leur histogenèse n'est pas entièrement appréhendée.

À l'heure actuelle, les recherches semblent indiquer que la portion mésenchymateuse d'une dent en développement serait à l'origine de ce type de tumeur. Cette théorie s'appuie sur la similitude histologique entre l'ectomésenchyme du myxome odontogène et celui de l'ectomésenchyme pulpaire, la proximité des lésions avec les zones dentées des mâchoires, l'association fréquente avec des dents incluses, la présence occasionnelle d'un épithélium odontogène inactif et son absence dans d'autres parties du squelette (20).

Pourtant, d'autres études comme celle de A Schmidt-Westhausen et al. mettent en avant que la matrice extracellulaire du myxome odontogène est caractérisé par une organisation structurelle sans aucune ressemblance avec le développement physiologique dentaire (21).

Les myxomes ont été décrits à la fois comme des tumeurs isolées, mais aussi en tant qu'entités de certains syndromes.

f. Traitement

A l'heure actuelle, et devant la nature localement agressive de la tumeur, la chirurgie est le seul traitement validé de cette lésion. Les traitements conventionnels consistent en l'exérèse complète de la lésion. Pour cela, il existe plusieurs méthodes selon la taille de la tumeur, sa localisation ou encore ses limites :

- La résection en bloc consiste en l'exérèse chirurgicale complète de la tumeur avec des marges thérapeutiques d'os sains de 1,5 centimètres (23).
- L'énucléation associée au curetage est un traitement conservateur consistant à retirer la tumeur en conservant les pâles osseuses linguales, vestibulaires, basales et à cureter vigoureusement.

En 2023, Hannah Trode et al. proposent un algorithme thérapeutique décisionnel : (23)

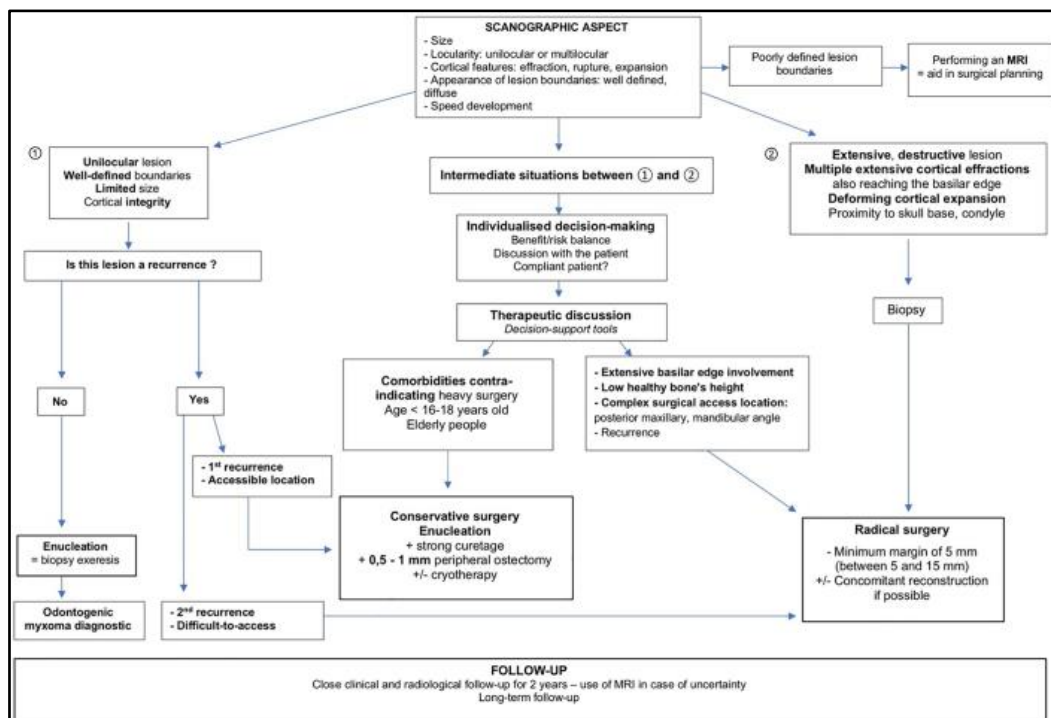


Figure 4: algorithme décisionnel pour la prise en charge thérapeutique du myxome odontogène (23)

La tumeur étant radio résistante, les traitements comme la radiothérapie n'ont aucun intérêt dans la prise en charge des fibromyxomes odontogènes.

g. Pronostic

Cependant, malgré un traitement bien conduit, les récurrences sont fréquentes. Le taux de récurrence est élevé mais difficile à évaluer, variant de 10 à 45% selon les études. En effet, devant la nature sporadique du fibromyxome odontogène, le haut taux de récurrence a été principalement établie sur des rapports de cas. Une récente revue systématique de la littérature, basée sur le myxome odontogène a estimé le taux de récurrence à 6% après résection, et 19% après traitement conservateur (24). Des contrôles réguliers post-opératoires sont indispensables tout au long de la vie (25). Il a été rapporté des cas de récurrences jusqu'à 30 ans après la fin de la prise en charge (26).

Quoiqu'il en soit, les méthodes thérapeutiques de cette pathologie restent chirurgicales et sont souvent délabrantes.

En effet, il est important de penser à la fois aux conséquences physiques, mais aussi psychologiques que la chirurgie peut avoir sur les patients.

Bien que la résection en bloc semble apporter les plus faibles taux de récurrence, elle peut aussi entraîner des déficits fonctionnels et esthétiques, comme des pertes de sensibilités du nerf alvéolaire inférieur, des difficultés au discours ou à la mastication. Etant donné les fréquentes extractions dentaires associées avec les procédures chirurgicales, il est important d'anticiper autant que possible les réhabilitations dentaires futures.

Ces critères de qualité de vie n'ont pas encore été étudiés et pourraient l'être dans de futures études.

2. La Néoplasie endocrinienne multiple de type 1

a. Généralités

La NEM de type 1 est un syndrome rare de prédisposition aux tumeurs endocriniennes, héréditaire et qui se transmet selon une distribution autosomique dominante. La prévalence est de 3 à 20 / 100 000 personnes. La pénétrance est forte, avec 50% des patients porteurs de la mutation qui auront déclaré la pathologie à l'âge de 20 ans, et près de 95% à l'âge de 40 ans. Le syndrome touche autant les hommes que les femmes (27).

Ce syndrome est causé par une mutation du gène suppresseur de tumeur MEN1 codant la protéine ménine.

Le diagnostic est généralement suspecté par l'apparition combiné d'au moins deux des trois endocrinopathies suivantes :

- Hyperparathyroïdie primaire sur hyperplasie des glandes parathyroïdes
- Tumeurs neuroendocrines duodéno-pancréatiques (TNE-DP).
- Tumeurs de l'hypophyse

b. Symptomatologie

i. Hyperparathyroïdie primaire

L'hyperparathyroïdie est la manifestation endocrinienne la plus fréquente du syndrome. Elle présente une pénétrance de quasiment 100% à 50 ans (28). La conséquence de cette hyperparathyroïdie est une sécrétion inappropriée de parathormone (PTH) qui possède une action hypercalcémiante et hypophosphatémiante entre autres par activation ostéoclastique et résorption osseuse accrue.

L'hypercalcémie est initialement asymptomatique puis peut entraîner de nombreux symptômes généraux : asthénie, polyurie ou encore constipation. Des signes cliniques

comme un raccourcissement du QT sur l'électrocardiogramme ou une diminution de la densité minérale osseuse avec augmentation du risque fracturaire peuvent aussi être retrouvées (29).

L'échographie cervicale et la scintigraphie au Tc99m MIBI sont les examens de références pour le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire (30).

La prise en charge est chirurgicale par parathyroïdectomie subtotale (31). Cependant, même avec une chirurgie bien conduite, une hypercalcémie persiste ou récidive chez environ 50% des patients.

ii. Tumeurs neuro-endocrines Duodéno-pancréatiques

Ce sont les secondes atteintes les plus fréquentes de la NEM1 avec une incidence comprise entre 30 et 80%. Chacune de ces tumeurs peut être symptomatique et sécréter l'hormone qui lui est propre. Ou bien, elles peuvent se présenter sous la forme de TNE non fonctionnelles.

- Les TNE non fonctionnelles touchent 55% des patients NEM1. Elles ne sécrètent pas d'hormones, cependant l'espérance de vie des patients atteints est plus faible que ceux non atteints (32).
- Les Insulinomes se développent aux dépens des cellules Bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Comme leur nom l'indique, ces tumeurs sécrètent de l'insuline. Leurs signes cliniques peuvent être très aspécifiques, entraînant un retard de diagnostic (33)
- Les Gastrinomes sécrètent de la gastrine et sont localisés dans le duodénum. Ils sont malins dans la plupart des cas et plus fréquents chez les hommes que les femmes.

- Les Glucagonomes sont plus rares (<3% des patients NEM1). Ils sécrètent du glucagon et sont le plus souvent métastatiques au moment de leur diagnostic.

iii. Tumeurs de l'hypophyse

C'est la troisième atteinte la plus fréquente de la NEM1. Elle touche plus les femmes que les hommes (34).

Le retentissement de ces tumeurs est varié. Il dépend de l'hormone sécrétée ainsi que de la taille de la lésion. Un macroadénome peut entraîner des troubles de la vision par compression du chiasma optique. Le traitement peut être médicamenteux ou chirurgical.

iv. Autres tumeurs

De nombreuses autres tumeurs ont été décrites et associées à la NEM1 :

- Tumeurs cérébrales (méningiomes et épendymomes)
- Tumeurs cutanées
- Tumeurs surrénaliennes
- Cancer du sein (35).

Cependant, au vu de mes connaissances actuelles, aucun lien de causalité entre NEM1 et myxomes n'a été mis en évidence, qu'ils soient odontogène ou non.

3. Objectif

L'objectif de ce travail est donc de présenter le cas d'un patient porteur d'une NEM1 et diagnostiqué d'un fibromyxome odontogène. Nous essaierons de déterminer s'il existe une relation entre les deux pathologies.

4. Présentation du cas

a. Examen clinique

Un homme caucasien de 20 ans s'est présenté au département des urgences de Lille devant des saignements intrabuccaux répétés autour de la troisième molaire mandibulaire gauche depuis 5 jours, associés à une douleur sous-mandibulaire.

Le patient avait déjà consulté son dentiste 15 jours plus tôt, et un diagnostic de péri coronarite sur une dent 38 incluse avait été posé.

Un traitement par amoxicilline 1 gramme, trois fois par jour pendant une semaine lui avait été prescrit. Devant la persistance de la symptomatologie, il s'est présenté aux urgences dentaires de Lille.

L'interrogatoire relève que le patient est porteur d'une Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1), diagnostiquée en 2021. Il présente des antécédents multiples liés à cette pathologie :

- Une hyperparathyroïdie avec hypercalcémie ayant bénéficié d'une parathyroïdectomie en décembre 2021
- L'exérèse d'une tumeur cérébrale frontale gauche en juillet 2021, diagnostiquée sur dysarthrie et paresthésies de l'hémicorps gauche.
- Un adénome hypophysaire en surveillance
- Une tumeur neuroendocrine pancréatique en surveillance
- Une hyperplasie surrénalienne bilatérale

L'examen clinique exo buccal retrouve une douleur à la palpation de la région sous-mandibulaire gauche, et l'absence d'autre symptômes.

L'examen endo buccal retrouve une lésion de 3cm de diamètre, pédiculée, souple et sans induration. La palpation ne retrouve pas de saignement de contact, pas de suppuration, et l'absence de mobilité dentaire.



Figure 5: Aspect de la lésion intraorale. Image personnelle

Le patient est tabagique, à hauteur de 10 cigarettes par jour. La lésion est apparue spontanément, 5 jours avant sa première visite chez le dentiste.

L'examen radiologique retrouve une lésion radioclaire, localisée à la jonction amélo-cémentaire de la troisième molaire mandibulaire gauche.



Figure 6: Le premier panoramique dentaire du patient. Image personnelle.

Une biopsie de la lésion intraorale douloureuse a été réalisée le jour de la consultation sous anesthésie locale.

L'association des examens anatomopathologiques, cliniques et radiologiques ont finalement permis de poser le diagnostic de fibromyxome odontogène.

b. Prise en charge thérapeutique :

Une imagerie tridimensionnelle a été réalisée afin d'estimer l'extension de la lésion.

On retrouve un envahissement de l'angle mandibulaire gauche, avec une corticale osseuse linguale très fine.



Figure 7: CBCT du fibromyxome odontogène. Image personnelle.

Le traitement radical présente les plus faibles taux de récurrences. Cependant, il peut être responsable d'une grande morbidité.

Le choix du traitement a été réalisé après discussion avec le patient, et présentation des différentes possibilités thérapeutiques.

La taille du fibromyxome odontogène présenté par le patient ainsi que sa localisation nous ont initialement dirigé vers une approche thérapeutique radicale par hémimandibulectomie avec reconstruction par lambeau libre de fibula.

En effet, le patient était adulte, et sa croissance terminée.

Pour autant, une approche radicale aurait impliqué des séquelles fonctionnelles importantes (section du nerf alvéolaire inférieur gauche, difficultés masticatoires, rééducation à la marche dans le cas d'une reconstruction par fibula vascularisée...)

Le préjudice esthétique engendré aurait aussi été non négligeable.

De plus, le patient étant porteur d'une NEM1 très active, qui est déjà une pathologie conséquente, le choix thérapeutique a évolué.

En effet, le patient avait déjà subi de lourdes interventions chirurgicales pour les nombreuses tumeurs liées à sa pathologie endocrinienne, il était donc peu favorable à une nouvelle chirurgie lourde et délabrante.

Devant ces éléments, le choix de thérapeutique retenu a été un traitement conservateur par énucléation et curetage de la lésion sous anesthésie générale, en ambulatoire, associé à une surveillance post-opératoire rapprochée.



Figure 8: Aspect de la lésion intra-orale après incision gingivale. Photographie personnelle.

Dans un premier temps, une incision para-sulculaire, avec décharge muqueuse en distal de la dent 38 a été réalisée, permettant de mettre en évidence, une fois le lambeau muqueux décollé, une masse grisâtre à la consistance gélatineuse.

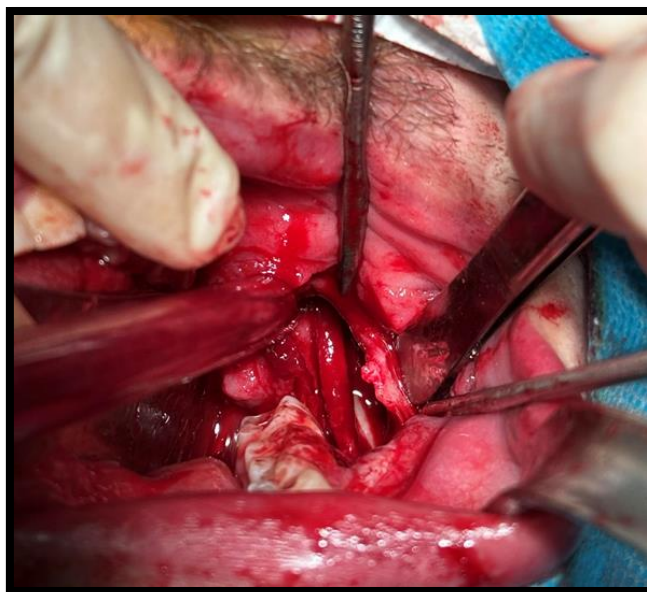


Figure 9: Aspect post curetage de la lésion après isolation du nerf alvéolaire inférieur et extraction de la troisième molaire mandibulaire. Photographie personnelle.

La dent de sagesse a été retirée, puis une énucléation de la lésion a été réalisée en respectant le nerf alvéolaire inférieur gauche. Un curetage rigoureux a été appliqué.

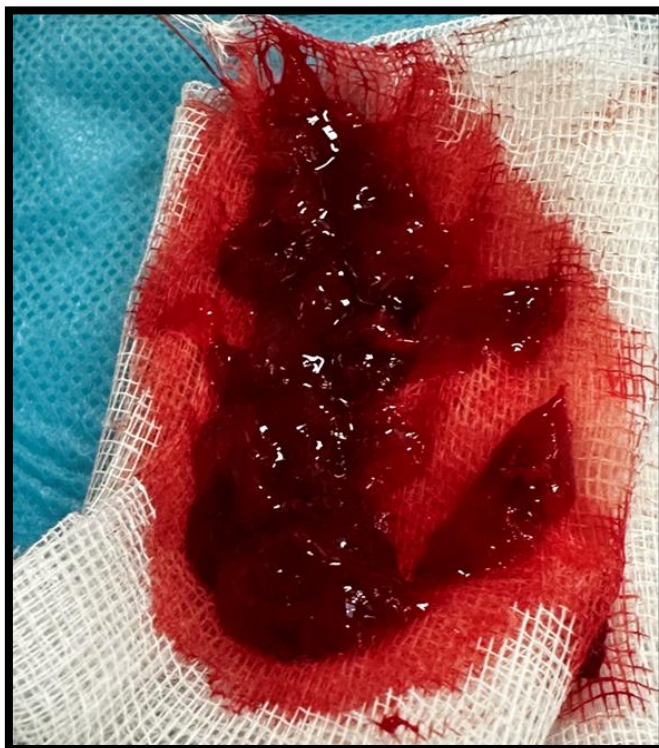


Figure 10: Aspect gélatineux de la lésion retirée. Photographie personnelle.

Les suites post-opératoires immédiates ont été simples. Le patient ne déclarait aucune plainte douloureuse ainsi que l'absence d'hypoesthésie labiale gauche au suivi des deux semaines.

L'examen histopathologique a confirmé le diagnostique de fibromyxome odontogène.

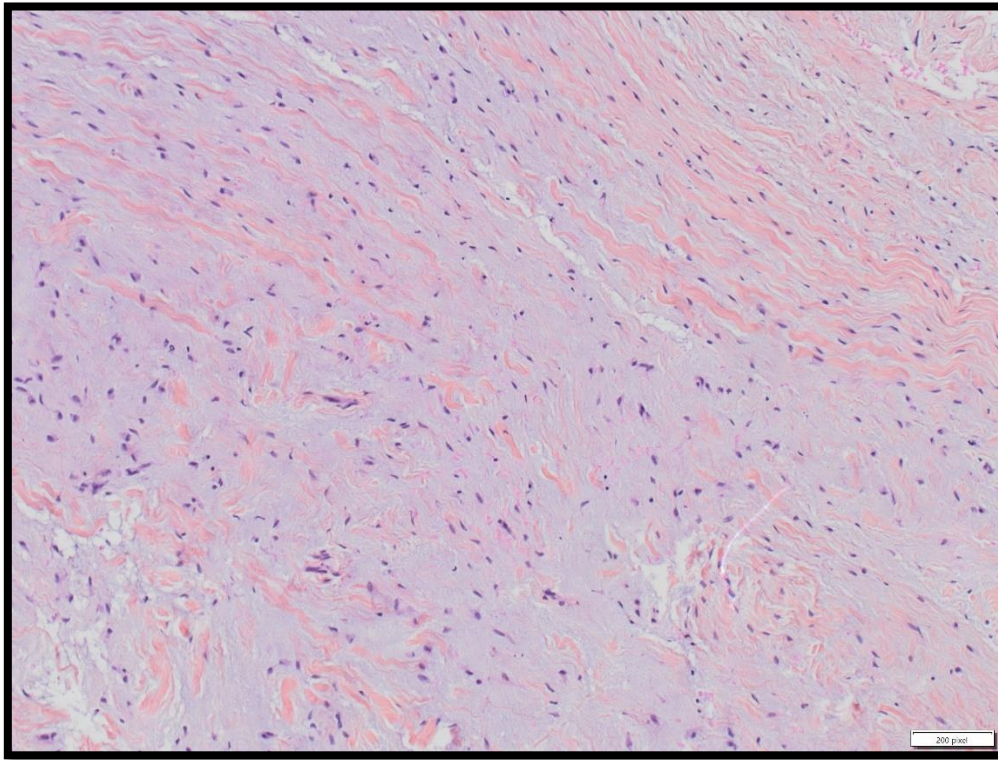


Figure 11: Coupe anatomopathologique du patient, coloration HES, montrant le stroma fibreux et les cellules étoilées ou fusiformes. Coupe gracieusement fournie par le Pr Leroy X. PU-PH CHRU Lille.

Par la suite, le patient ne s'est pas présenté aux contrôles cliniques et radiologiques suivants à 3 puis 6 mois. Nous n'avons pas été en mesure de le contacter de nouveau.

5. Discussion

Notre patient s'est présenté aux urgences avec un antécédent de Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1) très active, et de nombreux antécédents tumoraux (hypophyse, pancréas, cérébral...) bien connus dans cette affection. La mise en évidence d'un fibromyxome odontogène dans un contexte de NEM1 aussi active soulève la question de l'existence d'une relation entre les deux pathologies.

Bien qu'il ne semble, à priori, pas exister de rapport génétique entre la NEM1 et le fibromyxome odontogène, certains des troubles hormonaux amenés par la NEM 1 pourraient être en cause.

La parathormone (PTH) est une hormone peptique présente chez les animaux terrestres. Elle est libérée par les glandes parathyroïdes.

Dans des conditions normales de fonctionnement, sa libération est régulée par la diminution de la concentration plasmatique en calcium (Ca^{2+}) (36).

L'augmentation de la PTH agit sur les reins, l'intestin grêle mais aussi les os: elle entraîne une activation des ostéoclastes, qui réalisent une lyse osseuse permettant la libération d'ions calciums dans le sang (37).

La prévalence de l'hyperparathyroïdie primaire est située entre 0,1 et 1% dans la population générale ce qui en fait une des endocrinopathies les plus fréquentes (38). Cette pathologie peut entraîner une hyperactivité des ostéoclastes. Cette hyperactivité a été décrite comme à l'origine de certaines lésions osseuses comme par exemple les tumeurs brunes (39).

Les tumeurs brunes sont des lésions à la croissance lente et au potentiel agressif. Elles peuvent causer des douleurs importantes voire des fractures pathologiques. Leur apparition est due à un déséquilibre entre l'activité ostéoclastique et ostéoblastique générée par l'hyperparathyroïdie primaire. Une forte resorption osseuse se met alors en place et un tissu conjonctif fibreux remplace la moelle osseuse et affine la corticale (40).

D'autres maladies génétique rares comme le syndrome d'hyperparathyroïdie-tumeur mandibulaire (HPT-JT) associent hyperparathyroïdie primaire et fibrome ossifiant du maxillaire ou de la mandibule (41). Ce syndrome est lié à une mutation du gène HRPT2 qui code la parafibromine.

Le Complexe de Carney, est un syndrome endocrinien rare associant de multiples néoplasies endocrines avec différents types de myxomes comme les myxomes cardiaques ou de la peau.

Le myxome odontogène n'est pas décrit dans le Complexe de Carney bien qu'il ne soit pas, en substance, différent des autres myxomes sur le plan histologique. On y retrouve les mêmes cellules fusiformes baignant dans un stroma mucoïde.

Gomes CC et al. ont passé en revue 17 myxomes odontogènes chez des patients non atteints par le syndrome de Carney à la recherche de la mutation du gène PRKAR1A. L'inactivation de ce gène a été identifiée comme la mutation à la base du Complexe de Carney. Parmi ces 17 myxomes odontogènes, une faible proportion possédait cette mutation du gène PRKAR1A. Ce gène code la protéine RI- α qui a une distribution ubiquitaire. Cette protéine est impliquée dans la prolifération cellulaire et la transformation néoplasique. Cependant les données de la littérature sur le rôle exact

de cette protéine restent contradictoires. De plus amples études seraient nécessaires pour déterminer l'importance du gène PRKAR1A dans l'apparition ou le développement du myxome odontogène (20).

La formation, la différentiation et l'activité des ostéoclastes est régulée par un système RANK/RANKL/ostéoprotégérine (OPG). L'appariement du RANKL sur le RANK permet l'activation des ostéoclastes, tandis que l'OPG inhibe cette interaction. Les cellules mésenchymateuses des myxomes odontogènes dévoilent un contenu plus élevé de RANKL que d'OPG (20). Cela est cohérent avec le comportement clinique des myxomes odontogènes qui présentent un fort potentiel de resorption osseuse.

La découverte de ce système RANK/OPG a permis de nouvelles possibilités thérapeutiques pour réduire la perte osseuse de nombreux patients dans des pathologies comme l'ostéoporose. Dans le cadre du myxome odontogène, de tels traitements pourraient potentiellement arrêter ou limiter la destruction osseuse et ainsi leur extension en amont de la prise en charge chirurgicale. (42).

Finalement, la relation entre NEM1 et Fibromyxome odontogène, si elle existe, pourrait donc ne pas être d'ordre génétique mais plutôt hormonale. En effet, l'hyperparathyroïdie primaire est présente dans la quasi totalité des patients atteints de NEM1.

Le Myxome odontogène est constitué de cellules mésenchymateuses et de fibres collagéniques. Ces mêmes cellules composent le tissu de soutien osseux. Une hyperactivité ostéoclastique induite par une hyperactivité parathyroïdienne pourrait-elle alors être à l'origine de phénomènes inflammatoires locaux? Ceux-ci

entraîneraient une différenciation des cellules mésenchymateuses en cellules tumorales.

De plus nombreuses études restent nécessaires pour incriminer la NEM de type 1 dans l'origine de l'apparition du myxome odontogène. Cette hypothèse reste à l'heure actuelle peu probable.

6. Conclusion

Avec un cas unique de patient présentant à la fois NEM1 et fibromyxome odontogène, un lien entre les deux pathologies semble difficile à mettre en évidence. Il semble même plus apparent de penser que s'il existe, ce lien serait plutôt dû à une conséquence indirecte de la NEM1 (hyperparathyroïdie sur hyperplasie parathyroïdienne par exemple), qu'à la NEM1 en elle-même. La possibilité de la coïncidence n'est pas non plus à écarter et reste forte.

De plus, une telle relation laisserait supposer que toutes les causes d'hyperparathyroïdie primaire pourraient être à l'origine de la formation de myxome odontogène. Au vu de la fréquence de l'hyperparathyroïdie primaire dans la population générale, il semble probable qu'une telle association aurait déjà été relevée. Cependant, à ma connaissance, il n'en est retrouvé aucune mention dans la littérature. Si elle n'est pas à l'origine de la formation du Fibromyxome odontogène, la NEM 1 pourrait donc toutefois jouer un rôle majeur dans son extension en ajoutant une sécrétion de PTH aux facteurs pro-ostéoclastiques déjà sécrétés par le myxome. La NEM1, par l'hyperparathyroïdie dont elle est souvent responsable, jouerait ainsi dans l'activation ostéoclastique, entraînant une résorption osseuse augmentée et une accélération de la croissance de la tumeur.

Les mécanismes d'apparition, de développement, de comportement ou même de récurrences des myxomes odontogènes restent incertains, mais de nombreux mécanismes hormonaux complexes s'y déroulent. Il paraît donc peu étonnant de le voir apparaître chez des patients porteurs de troubles entraînant des désordres hormonaux.

Les causes d'apparition et de développement des fibromyxomes odontogènes paraissent multifactorielles. Des données supplémentaires sont nécessaires afin de permettre des analyses plus exhaustives. Il faudrait, dans de futures études, un suivi à plus long terme et sur de multiples patients présentant ces mêmes pathologies afin de pouvoir renforcer ou infirmer ces hypothèses.

7. Bibliographie

1. Shah A, Lone P, Latoo S, et al. Odontogenic myxoma of the maxilla: A report of a rare case and review on histogenetic and diagnostic concepts. *Natl J Maxillofac Surg*. 2011 Jul;2(2):189-95.
2. DeFatta RJ, Verret DJ, Ducic Y, Carrick K. Giant myxomas of the maxillofacial skeleton and skull base. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Jun;134(6):931-5.
3. Brannon RB. Central odontogenic fibroma, myxoma (odontogenic myxoma, fibromyx oma), and central odontogenic granular cell tumor. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2004 Aug;16(3):359-74.
4. Banasser AM, Bawazir MM, Islam MN, Bhattacharyya I, Cohen DM, Fitzpatrick SG. Odontogenic Myxoma: A 23-Year Retrospective Series of 38 Cases. *Head Neck Pathol*. 2020 Dec;14(4):1021-1027.
5. Hurkat A, Sundaram GA, Krishna VK, Krishnan M, Kumar SP. Conservative Management of Odontogenic Fibromyxoma of the Maxilla: A Case Report. *Cureus*. 2024 May 6;16(5):e59763.
6. Radiological features of odontogenic myxoma of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol*. 1997 Sep;26(5):299-303.
7. Zhang J, Wang H, He X, Niu Y, Li X. Radiographic examination of 41 cases of odontogenic myxomas on the basis of conventional radiographs. Vol. 36, *Dentomaxillofacial Radiology*. 2007. p. 160-7.
8. Cardoso LB, Lopes IA, Ikuta CRS, Capelozza ALA. Study Between Panoramic Radiography and Cone Beam-Computed Tomography in the Diagnosis of Ameloblastoma, Odontogenic Keratocyst, and Dentigerous Cyst. *J Craniofac Surg*. 2020 Sep;31(6):1747-1752.
9. Nair PN. On the causes of persistent apical periodontitis: a review. *Int Endod J*. 2006 Apr;39(4):249-81.
10. Rajae EG, Karima EH. Dentigerous cyst: enucleation or marsupialization? (a case report). *Pan Afr Med J*. 2021 Nov 10;40:149
11. Khan AA, Qahtani SA, Dawasaz AA, Saquib SA, Asif SM, Ishfaq M, Kota MZ, Ibrahim M. Management of an extensive odontogenic keratocyst: A rare case report with 10-year follow-up. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Dec;98(51):e17987.
12. Shear M. Odontogenic keratocysts: clinical features. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2003 Aug;15(3):335-45.
13. A. Laborde, R. Nicot, T. Wojcik, J. Ferri, G. Raoul, Ameloblastoma of the jaws: Management and recurrence rate, *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, Volume 134, Issue, 2017, Pages 7-11.
14. ISSN 1879-7296 Effiom OA, Ogundana OM, Akinshipo AO, Akintoye SO. Ameloblastoma: current etiopathological concepts and management. *Oral Dis*. 2018 Apr;24(3):307-316.
15. Tandon A, Juneja S, Verma F, Raina R. Odontogenic myxoma of the mandible: An update on pathogenesis and differential diagnosis. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2024 Jan-Mar;28(1):146-150.

16. Moshiri S, Oda D, Worthington P, Myall R. Odontogenic myxoma: histochemical and ultrastructural study. *J Oral Pathol Med.* 1992 Oct;21(9):401-3.
17. Martínez-Mata G et al. Odontogenic myxoma: clinico-pathological, immunohistochemical and ultrastructural findings of a multicentric series. *Oral Oncol.* 2008 Jun;44(6):601-7.
18. Bast BT, Pogrel MA, Regezi JA. The expression of apoptotic proteins and matrix metalloproteinases in odontogenic myxomas. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1463Y1466
19. Miyagi SP, Hiraki KR, Martins MD, et al. Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in odontogenic myxoma in vivo and in vitro. *J Oral Sci* 2008;50:187Y192
20. Gomes CC, Diniz MG, Duarte AP, Bernardes VF, Gomez RS. Molecular review of odontogenic myxoma. *Oral Oncol.* 2011 May;47(5):325-8.)
21. Schmidt-Westhausen A, Becker J, Schuppan D, Burkhardt A, Reichart PA. Odontogenic myxoma--characterisation of the extracellular matrix (ECM) of the tumour stroma. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1994 Nov;30B (6):377-80.
22. Borkar SS, Kamath SG, Kashyap N et al. Carney Complex: case report and review. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2011; 6:25.
23. Trode H, Pouget C, Talbi M, Simon E, Brix M. Surgical management of odontogenic myxomas: A case series. *Int J Surg Case Rep.* 2023 Nov;112:108945.
24. Saalim M, Sansare K, Karjodkar FR, Farman AG, Goyal SN, Sharma SR. Recurrence rate of odontogenic myxoma after different treatments: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2019 Dec;57(10):985-991.
25. Slootweg PJ, Wittkamp AR. Myxoma of the jaws. An analysis of 15 cases. *J Maxillofac Surg.* 1986 Feb;14(1):46-52.
26. Flemming Harder, Myxomas of the jaws, *International Journal of Oral Surgery*, Volume 7, Issue 3, 1978, Pages 148-155, ISSN 0300-9785
27. Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, Lines KE, Valk GD, Thakker RV. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights. *Endocr Rev.* 2021 Mar 15;42
28. M. L. Brandi et al., "Consensus : Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2," in *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2001, vol. 86, no. 12, pp. 5658–5671.
29. F. Giusti, F. Marini, and M. L. Brandi, "Multiple Endocrine Neoplasia Type 1," in *Principles of Bone Biology, Two-Volume Set*, vol. 2, 2008, pp. 1345–1374.
30. De Feo ML et al. Parathyroid glands: combination of (99m) Tc MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. *Radiology.* 2000 Feb;214(2):393-402.
31. Wilhelm SM et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016 Oct 1;151(10):959-968.
32. Thomas-Marques et al. Prospective endoscopic ultrasonographic evaluation of the frequency of nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Gastroenterol.* 2006 Feb;101(2):266-73.

33. Valente LG, Antwi K, Nicolas GP, Wild D, Christ E. Clinical presentation of 54 patients with endogenous hyperinsulinaemic hypoglycaemia: a neurological chameleon (observational study). *Swiss Med Wkly*. 2018 Nov 18;148:w14682.
34. Trouillas J et al. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *Am J Surg Pathol*. 2008 Apr;32(4):534-43.
35. Dreijerink KM, Goudet P, Burgess JR, Valk GD; International Breast Cancer in MEN1 Study Group. Breast-cancer predisposition in multiple endocrine neoplasia type 1. *N Engl J Med*. 2014 Aug 7;371(6):583-4.
36. Cohn DV, MacGregor RR. The biosynthesis, intracellular processing, and secretion of parathormone. *Endocr Rev*. 1981 Winter;2(1):1-26.
37. Chen T, Wang Y, Hao Z, Hu Y, Li J. Parathyroid hormone and its related peptides in bone metabolism. *Biochem Pharmacol*. 2021 Oct;192:114669.
38. Kowalski GJ, Buła G, Żądło D, Gawrychowska A, Gawrychowski J. Primary hyperparathyroidism. *Endokrynol Pol*. 2020;71(3):260-270.
39. Guedes A, Becker RG, Nakagawa SA, Guedes AAL. Update on brown tumor of hyperparathyroidism. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2024 Jun 7;70
40. Genovesi E, Lerena VS, Torres IC, Paes De Lima A, Lucas SP, Diaz AG. Brown tumors of the jaw: an atypical manifestation of primary hyperparathyroidism. *Medicina (B Aires)*. 2023;83(3):462-466.
41. Tora R, Welch J, Sun J et al. Phenotypic Profiling and Molecular Mechanisms in Hyperparathyroidism-jaw Tumor Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Nov 17;108
42. Andrade FR, Sousa DP, Mendonça EF, Silva TA, Lara VS, Batista AC. Expression of bone resorption regulators (RANK, RANKL, and OPG) in odontogenic tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Oct;106(4):548-55.

AUTEUR : Nom : BARAS

Prénom : Raphaël

Date de soutenance : Vendredi 25 octobre 2024

**Titre de la thèse : Fibromyxome odontogène chez un patient porteur d'une
Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 : A propos d'un cas**

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Chirurgie orale

DES + FST/option : Chirurgie orale

**Mots-clés : Myxome odontogène, NEM1, Fibromyxome, Tumeur des
maxillaires**

Résumé : *Le Fibromyxome Odontogène est une tumeur des maxillaires
bénigne, rare, à croissance lente et au potentiel agressif local. La pathogénie de
cette pathologie n'est pas encore entièrement appréhendée. De sa formation à
ses méthodes d'expansion, les mécanismes moléculaires en jeu restent flous.*

*Dans ce travail, nous présentons un patient porteur d'une Néoplasie
Endocrinienne Multiple de type 1 très active et diagnostiqué d'un Fibromyxome
Odontogène.*

*Nous présenterons les deux pathologies, puis la gestion thérapeutique du cas,
enfin nous essaierons de déterminer s'il existe une relation entre les deux
pathologies.*

*Il semble que les causes d'apparition et de progression du fibromyxome
odontogène sont multifactorielles. Plus d'études seraient nécessaires pour
établir un lien entre cette pathologie et la NEM1.*

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Joël FERRI

Assesseurs :

Madame le Docteur Nour AL-BADRI

Madame le Docteur Anaïs DERACHE

Directeur de thèse : Madame le Docteur Maria POISSON