



HAL
open science

Dysplasie fibreuse cranio-faciale : à propos d'un cas

Rémy Hatet

► **To cite this version:**

| Rémy Hatet. Dysplasie fibreuse cranio-faciale : à propos d'un cas. Chirurgie. 2018. dumas-01992767

HAL Id: dumas-01992767

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01992767>

Submitted on 24 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Dysplasie fibreuse cranio-faciale : à propos d'un cas

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la

Faculté d'Odontologie de Marseille
(Doyen : Monsieur le Professeur Jacques DEJOU)

Aix Marseille Université
(Président : Monsieur le Professeur Yvon BERLAND)

Le 07 décembre 2018

par

HATET Rémy
né le 29 septembre 1994
à CARPENTRAS

Pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : Madame la Professeure A. RASKIN

Asseseurs : Monsieur le Docteur P. ROCHE-POGGI
Monsieur le Docteur J. H. CATHERINE
Monsieur le Professeur I. ABOUT

Dysplasie fibreuse cranio-faciale : à propos d'un cas

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la

Faculté d'Odontologie de Marseille
(Doyen : Monsieur le Professeur Jacques DEJOU)

Aix Marseille Université
(Président : Monsieur le Professeur Yvon BERLAND)

Le 07 décembre 2018

par

HATET Rémy
né le 29 septembre 1994
à CARPENTRAS

Pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : Madame la Professeure A. RASKIN

Assesseurs : Monsieur le Docteur P. ROCHE-POGGI
Monsieur le Docteur J. H. CATHERINE
Monsieur le Professeur I. ABOUT

ADMINISTRATION

Mise à jour : octobre 2018

DOYENS HONORAIRES	Professeur	R. SANGIUOLO
	Professeur	H. ZATTARA
	Professeur	A. SALVADORI
DOYEN	Professeur	J. DEJOU
VICE – DOYEN CHARGE DES ENSEIGNEMENTS DIRECTEUR DU DEPARTEMENT DE FORMATION INITIALE	Professeur	J.D. ORTHLIEB
VICE – DOYEN CHARGE DE LA RECHERCHE DIRECTEUR DU DEPARTEMENT DE LA RECHERCHE	Professeur	C. TARDIEU
DIRECTEUR DU DEPARTEMENT DE FORMATION CONTINUE	Professeur	V. MONNET-CORTI
CHARGES DE MISSION	Professeur	F. BUKIET
	Professeur	A. RASKIN
RESPONSABLE DES SERVICES ADMINISTRATIFS ET TECHNIQUES	Madame	K. LEONI
PROFESSEUR ÉMERITE	Professeur	O. HUE

LISTE DES ENSEIGNANTS

56^{ème} SECTION : DEVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PREVENTION

56.01 ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE ET ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE

<i>Professeur</i>	C. TARDIEU *	<i>Assistant</i>	H. AL AZAWI
<i>Maître de Conférences</i>	D. BANDON	<i>Assistant</i>	V. MAGNAN
<i>Maître de Conférences</i>	I. BLANCHET		
<i>Maître de Conférences</i>	A. CAMOIN		
<i>Maître de Conférences</i>	A. CHAFAIE		

ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

<i>Maître de Conférences</i>	J. BOHAR	<i>Assistant</i>	I. CAMBON
<i>Maître de Conférences</i>	J. GAUBERT	<i>Assistant</i>	L. LEVY
<i>Maître de Conférences</i>	M. LE GALL *	<i>Assistant</i>	R. MATTERA
<i>Maître de Conférences</i>	C. PHILIP-ALLIEZ	<i>Assistant</i>	C. MITTLER
		<i>Assistant</i>	A. PATRIS-CHARRUET

56.02 PRÉVENTION - ÉPIDÉMIOLOGIE - ÉCONOMIE DE LA SANTÉ - ODONTOLOGIE LÉGALE

<i>Professeur</i>	B. FOTI *	<i>Assistant</i>	A. PORTAL
<i>Professeur</i>	D. TARDIVO		

57^{ème} SECTION : CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE

57.01 CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE

PARODONTOLOGIE

<i>Professeur</i>	V. MONNET-CORTI *	<i>Assistant</i>	A. BOYER
		<i>Assistant</i>	C. DUMAS
		<i>Assistant</i>	V. MOLL

CHIRURGIE BUCCALE – PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE - ANESTHÉSIOLOGIE – RÉANIMATION

<i>Maître de Conférences</i>	D. BELLONI	<i>Assistant</i>	E. QUINQUE
<i>Maître de Conférences</i>	F. CAMPANA		
<i>Maître de Conférences</i>	J. H. CATHERINE *		
<i>Maître de Conférences</i>	P. ROCHE-POGGI		

BIOLOGIE ORALE

<i>Maître de Conférences</i>	P. LAURENT	<i>Assistant</i>	C. LE FOURNIS
------------------------------	------------	------------------	---------------

65^{ÈME} SECTION : BIOLOGIE CELLULAIRE

<i>Professeur</i>	Imad ABOUT *		
	(Responsable de la Biologie orale)		

58^{ème} SECTION :
REHABILITATION ORALE

58.01 RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE

<i>Professeur</i>	F. BUKIET *	<i>Assistant</i>	B. BALLESTER
<i>Professeur</i>	H. TASSERY	<i>Assistant</i>	H. DE BELENET
<i>Maître de Conférences</i>	G. ABOUDHARAM	<i>Assistant</i>	A. DEVICTOR
<i>Maître de Conférences</i>	M. GUIVARC'H	<i>Assistant</i>	S. MANSOUR
<i>Maître de Conférences</i>	C. PIGNOLY	<i>Assistant</i>	L. MICHEL-ROLLET
<i>Maître de Conférences</i>	L. POMMEL		
<i>Maître de Conférences</i>	E. TERRER		

PROTHÈSE

<i>Professeur</i>	M. RUQUET *	<i>Assistant</i>	N. CHAUDESAYGUES
<i>Maître de Conférences</i>	G. LABORDE	<i>Assistant</i>	M. DODDS
<i>Maître de Conférences</i>	M. LAURENT	<i>Assistant</i>	A. FERDANI
<i>Maître de Conférences</i>	G. MAILLE	<i>Assistant</i>	C. MENSE
<i>Maître de Conférences</i>	B.E. PRECKEL	<i>Assistant</i>	A. REPETTO
<i>Maître de Conférences</i>	G. STEPHAN	<i>Assistant</i>	A. SETTE
<i>Maître de Conférences</i>	P. TAVITIAN	<i>Assistant</i>	F. SILVESTRI
<i>Maître de Conférences</i>	A. TOSELLO		
<i>Maître de Conférences</i>	R. LAN		
<i>associé</i>			

SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES OCCLUSODONTOLOGIE, BIOMATERIAUX, BIOPHYSIQUE, RADIOLOGIE

<i>Professeur</i>	J. DEJOU	<i>Assistant</i>	M. JEANY
<i>Professeur</i>	J. D. ORTHLIEB *		
<i>Professeur</i>	A. RASKIN		
<i>Maître de Conférences</i>	T. GIRAUD		
<i>Maître de Conférences</i>	A. GIRAUDEAU		
<i>Maître de Conférences</i>	B. JACQUOT		
<i>Maître de Conférences</i>	J. P. RÉ		

* Responsable de la discipline

Remerciements

À Madame la Professeure Anne RASKIN

Pour l'honneur que vous me faites en présidant mon jury. Je n'oublierai jamais l'enseignement que j'ai reçu au cours d'une année d'IGH. Celui-ci a dépassé le cadre odontologique ; mon goût de la lecture, scientifique ou non, ne sera plus le même.

À Monsieur le Docteur Philippe ROCHE – POGGI

Pour avoir accepté de diriger cette thèse. Vos conseils et votre bonne humeur auront marqué toutes mes années d'études et auront contribué à faire naître une passion profonde de la chirurgie orale en moi.

À Monsieur le Docteur Jean-Hugues CATHERINE

Pour avoir accepté de siéger à mon jury de thèse et pour toutes les leçons que j'ai pu tirer de votre pratique comme de vos cours. Je garderai dans mon exercice le souvenir du vôtre en exemple.

À Monsieur le Professeur Imad ABOUT

Pour votre présence à mon jury de thèse et pour les enseignements que vous m'avez transmis. Ils m'auront permis de comprendre et d'apprendre l'intérêt des lectures scientifiques, je les emporte dans mon exercice professionnel avec la satisfaction de l'éveil permanent qu'ils m'offrent.

Sommaire

Introduction	1
I/ Généralités	2
1. Historique	2
2. Classification	3
a. Classification de Waldron (1993)	3
b. Classification de Malek (1987)	4
c. Classification de Slootweg et Muller (1990) :	5
d. Classification de Brannon et Fowler (2001)	5
e. Classification de la World Health Organisation (WHO) et WHO modifiée des lésions fibro- osseuses (2005) (17).....	6
f. Classification de Speight et Carlos (2006)	6
g. Classification d'Eversole (2008)(19)	7
h. Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé	7
3. Epidémiologie	10
a. Fréquence.....	10
b. Âge.....	11
c. Sexe	11
4. Physiopathologie	11
a. Le mécanisme physiologique des protéines G	12
b. La mutation génétique et ses conséquences	13
c. Les variations étiologiques entraînant la variété de manifestations somatiques.....	19
II/ Diagnostic	20
1. Aspect clinique	20
a. Dysplasie Fibreuse isolée.....	20
b. Syndrome de MacCune Albright	23
c. Syndrome de Mazabraud	23
2. Examens radiologiques	24
a. Radiographie planaire	24
b. Tomodensitométrie et Cone-Beam.....	28
c. Imagerie par Résonance Magnétique	29
d. Scintigraphie osseuse planaire	29
e. Tomographie par Émission de Positrons au ¹⁸ FDG.....	30
f. Imagerie hybride : TEMP -TDM (55).....	30
3. Examens biologiques.....	33
a. NFS.....	33

b. Génétique	34
c. Histologique.....	34
d. Immunohistochimiques.....	38
4. Diagnostics différentiels principaux.....	39
a. Bénins	39
b. Malins	42
III/ Méthodes Thérapeutiques	44
1. Abstention et surveillance	44
2. Traitement médicamenteux	44
3. Chirurgie.....	47
a. Chirurgie conservatrice avec remodelage.....	49
b. Résection complète et reconstruction	50
4. Soins dentaires en corrélation avec une dysplasie fibreuse cranio-faciale.....	51
IV/ Étude du cas	52
1. Interrogatoire médical	52
2. Examen clinique	52
3. Examens radiologiques	53
a. Radiographies rétro-alvéolaires	53
b. Cone-Beam	54
4. Examens complémentaires	55
5. Traitement	56
Conclusion.....	62
Bibliographie	i
Abréviations	i

Introduction

Le terme dysplasie est constitué du préfixe *dys-* marquant une idée d'anomalie dans la formation ou d'un mauvais état (1) ; et du suffixe *-plasie*, du grec *plásis*, signifiant une « action de façonner, de modeler », indiquant donc en biologie la relation avec la formation des tissus ou le développement d'un organe. (2)

La dysplasie définit donc une anomalie de formation d'un tissu et doit être différenciée d'une tumeur, correspondant à une néoplasie soit à la néoformation de tissus corporels sans organisation structurale ou coordination par rapport aux tissus environnants. Elle peut toucher plusieurs types de tissus ou organes, et son nom sera donc complété en fonction de ses caractéristiques par un adjectif la précisant. (3)

La dysplasie fibreuse est une pathologie relativement rare touchant les os. Si elle ne répond pas au nom de dysplasie osseuse, cela est dû à son aspect histologique car elle entraîne le développement dans le squelette de masses composées principalement de tissus fibreux.

À l'occasion du suivi d'une patiente présentant un cas de dysplasie fibreuse cranio-faciale reçue au service d'odontologie de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM), nous avons entrepris d'effectuer une revue de littérature afin d'assurer une prise en charge cohérente pour les cas futurs et pour cette patiente.

Après un historique de la classification, nous aborderons l'épidémiologie et la physiopathologie de cette lésion avant de développer l'aspect diagnostique puis thérapeutique de la prise en charge de la dysplasie fibreuse.

Enfin, nous présenterons le cas clinique suivi au service d'odontologie de l'AP-HM en vue d'illustrer notre propos.

I/ Généralités

1. Historique

Il est difficile de donner une date d'origine à la dysplasie fibreuse. Archéologiquement parlant, des articles en relatent la trace sur un crâne de la Chine ancienne daté d'il y a plus de 2500 ans (4), sur un Anglo-saxon du 7^{ème} siècle de notre ère ou sur un squelette daté aux environs de l'an 1480 de l'ère commune. (5), (6)

Le terme de dysplasie fibreuse lui, en revanche, a été proposé pour la première fois en 1942 par Jaffe et Lichtenstein dans une étude visant à décrire une lésion osseuse présente sur dix sujets âgés de 8 à 21 ans (7). L'étude décrit alors des lésions peu fréquentes, situées le plus souvent au niveau de la diaphyse des os long, peu éloignées du cartilage épiphysaire et ne traversant pas nécessairement l'os. Elles peuvent être uni- ou pluri- focales. Histologiquement, les auteurs décrivent les lésions comme composées essentiellement de paquets cellulaires en forme de fuseaux et de tissu conjonctif entrecoupé par des cellules géantes multinucléées. C'est l'absence de métaplasie qui incite alors les auteurs à instaurer une démarcation entre ces lésions et les autres lésions osseuses présentes dans la littérature. À la suite de cet article, le terme de maladie de Jaffe et Lichtenstein fut parfois employé.

Pour autant, si le terme de « dysplasie fibreuse » n'était pas encore consacré, de nombreux articles avaient déjà évoqué ces lésions. Jaffe et Lichtenstein citent les termes de « variante de kystes osseux bénins » ou « variantes de tumeurs à cellules géantes » que l'on peut retrouver dans la littérature ayant précédé leur étude (8).

Parmi les études qui ont précédé historiquement les travaux de Jaffe et Lichtenstein, il est à noter la présence de celles de D.J. MacCune et F. Albright respectivement en 1936 et 1937 dans des articles décrivant une triade de symptômes associant des lésions osseuses de fibro-dysplasie en général multifocales et unilatérales, des zones d'hyperpigmentation cutanée et une puberté précoce (9), (10). Ce trépied symptomatique permet de porter le diagnostic du syndrome de MacCune Albright, les « lésions osseuses de fibro-dysplasie » étant aujourd'hui caractérisées comme des lésions de dysplasie fibreuse.

Par la suite, Pritchard passa en revue 256 cas de dysplasie fibreuse entre 1929 et 1949 et nota une distribution égale entre les sexes.

Il est à noter qu'en 1967 est rapporté l'association syndromique entre dysplasie fibreuse et myxome intra-musculaire par Mazabraud, Semat et Roze ce qui amènera à parler de Syndrome de Mazabraud (11). Pour autant, la première association entre myxome intra-

musculaire et ce qui était alors décrit comme une fibrose osseuse fut décrite en 1926 par Henschen.

Depuis, l'étude de nombreux cas a permis de préciser la pathologie et sa prise en charge.

2. Classification

Les différents types de pathologies comprenant une dysplasie fibreuse sont aujourd'hui décrits selon si elles ne touchent qu'un seul os – forme monostotique – ou en concernent plusieurs – forme polyostotique.

La forme polyostotique peut être rencontrée dans des atteintes syndromiques. Parmi elles, le syndrome de McCune Albright, initialement décrit en 1936 et 1937, correspond à l'association :

- D'une dysplasie fibreuse
- De troubles endocriniens
- De taches *café-au-lait* aux bords irréguliers

Le syndrome de Mazabraud, quant à lui, correspond à l'association entre myxome intramusculaire et dysplasie fibreuse.

Enfin, on caractérise la dysplasie fibreuse cranio-faciale parmi les formes polyostotiques comme une atteinte circonscrite uniquement aux os du crâne et de la face.

Pour autant, la disposition de la dysplasie fibreuse au sein de classifications plus amples reste complexe à définir et plusieurs auteurs ou organismes ont effectué des propositions en ce sens.

a. Classification de Waldron (1993)

En tenant compte des caractéristiques cliniques, histologiques et radiologiques, Waldron a différencié trois types de lésions fibro-osseuses.

Initialement décrite en 1985 (12) cette classification fut modifiée en 1993 afin de se conformer aux évolutions des connaissances sur les lésions fibro-osseuses. Elle se déroule comme suit (13) :

1. Dysplasie Fibreuse

- a. Monostotique
- b. Polyostotique

2. Lésions fibro-osseuses (cémentaire) présumée d'origine desmodontale

- a. Dysplasie cémento-osseuse périapicale
- b. Dysplasie cémento-osseuse focale
- c. Dysplasie cémento-osseuse floride

3. Néoplasmes fibro-osseux

- a. Fibrome cémentifiant, fibrome ossifiant ou fibrome ciment-ossifiant

Mais cette classification se limite à placer la dysplasie fibreuse parmi les lésions fibro-osseuses.

b. Classification de Malek (1987)

En 1987, en se basant sur le point de vue anatomopathologique, Mico M. Malek publie une nouvelle classification des lésions fibro-osseuses (14) :

1. Anomalies du développement

- a. Défaut de corticale fibreuse
- b. Dysplasie fibreuse

2. Lésions réactionnelles

- a. Périostite traumatique
- b. Périostite ossifiante
- c. Chéloïde osseuse
- d. Dysplasie cémentaire périapicale et dysplasie cémento-osseuse floride
- e. Ostéomyélite sclérosante (focale ou diffuse)
- f. Ostéite déformante

3. Fibromatose

Fibrome desmoplastique

4. Néoplasmes

- a. aires dentaires uniquement
 - 1. Cémentoblastome
 - 2. Périodontome (central et périphérique)
- c. Tous les os du massif cranio-facial
 - 1. Ostéomes
 - 1.1. Trabéculaire
 - 1.2. Compact
 - 2. Ostéome ostéoïde
 - 3. Psammous desmo-ostéoblastome
 - 4. Desmo-ostéoblastome Trabéculaire

c. Classification de Slootweg et Muller (1990) :

Peiter. J. Slootweg et Hellmuth Muller ont donné en 1990 une classification basée sur les caractéristiques histopathologiques (15) et ont souligné la nécessaire prise en compte de l'os adjacent sain pour effectuer le diagnostic :

Groupe I : Dysplasie fibreuse

Groupe II : Fibrome ossifiant juvénile

Groupe III : Fibrome ossifiant

Groupe IV : Dysplasie cémentaire périapicale et dysplasie osseuse floride

d. Classification de Brannon et Fowler (2001)

Brannon et Fowler ont établi une classification en 2001 en incluant d'autres lésions présentant des similarités avec les lésions fibro-osseuses (16) :

1. Dysplasie osseuse

a. Non héréditaire

1. Périapicale

2. Focale

3. Floride

b. Héréditaire

Cémentome gigantiforme familial

2. Néoplasme fibro-osseux

a. Fibrome Ossifiant

b. variantes "juvénile", "active" ou "agressive" du fibrome ossifiant

3. Dysplasie fibreuse

a. Polyostotique

b. Monostotique

c. Cranio-faciale

4. Lésions à cellules géantes

a. Granulome central à cellule géante

b. Kyste osseux anévrisimal

c. Chérubisme

5. Lésions fibro-osseuses bénignes diverses

a. Cémentoblastome

b. Tori / exostoses

c. Ostéome

e. *Classification de la World Health Organisation (WHO) et WHO modifiée des lésions fibro-osseuses (2005) (17)*

Initialement réalisée en 1992, la classification de la World Health Organisation est revue en 2005 afin de modifier l'appellation de dysplasie cémento-osseuse désormais nommée dysplasie osseuse. De plus, la classification supprime la catégorisation entre lésions néoplasiques et non néoplasiques et se réoriente afin de permettre un diagnostic simplifié en corrélation avec les données cliniques, radiologiques et histologiques :

1. **Fibrome ossifiant**
2. **Dysplasie fibreuse**
3. **Dysplasie osseuse**
 - a. Dysplasie osseuse périapicale
 - b. Dysplasie osseuse focale
 - c. Dysplasie osseuse floride
 - d. Cémentome gigantiforme familial
4. **Granulome Central à cellule géante**
5. **Chérubisme**
6. **Kyste osseux anévrisimal**
7. **Kyste osseux solitaire**

f. *Classification de Speight et Carlos (2006)*

Cette classification réalisée en 2006, basée sur les différentes classifications précédentes, se focalise sur l'aspect histologique des différentes lésions et s'adresse donc plus spécifiquement aux anatomopathologistes afin d'aiguiller leur diagnostic. (18)

1. **Dysplasie fibreuse**
 - a. Monostotique
 - b. Polyostotique
 - c. Cranio-faciale
2. **Dysplasie osseuse**
 - a. Périapicale
 - b. Focale
 - c. Floride
3. **Fibrome ossifiant**
 - a. Conventionnel
 - b. Juvénile trabéculaire
 - c. Juvénile psammomatoïde

g. *Classification d'Eversole (2008)(19)*

En 2008, Eversole établit une classification comprenant des lésions liées au développement, néoplasiques et inflammatoires ou réactionnelles. L'inclusion de ces différentes pathologies permet l'obtention d'une classification plus soucieuse des diagnostics différentiels éventuels découlant d'une analyse microscopique, de l'imagerie médicale et des aspects cliniques.

- I. Bone dysplasias
 - a. Fibrous dysplasia
 - i. Monostotic
 - ii. Polyostotic
 - iii. Polyostotic with endocrinopathy (McCune-Albright)
 - iv Osteofibrous dysplasia^a
 - b. Osteitis deformans
 - c. Pagetoid heritable bone dysplasias of childhood
 - d. Segmental odontomaxillary dysplasia
- II. Cemento-osseous dysplasias
 - a. Focal cemento-osseous dysplasia
 - b. Florid cemento-osseous dysplasia
- III. Inflammatory/reactive processes
 - a. Focal sclerosing osteomyelitis
 - b. Diffuse sclerosing osteomyelitis
 - c. Proliferative periostitis
- IV. Metabolic Disease: hyperparathyroidism
- V. Neoplastic lesions (Ossifying fibromas)
 - a. Ossifying fibroma NOS
 - b. Hyperparathyroidism jaw lesion syndrome
 - c. Juvenile ossifying fibroma
 - i. Trabecular type
 - ii. Psammomatoid type
 - c. Gigantiform cementomas

Figure 1- *Classification des lésions fibro-osseuses bénignes du complexe cranio-facial - Eversole (2005)*

h. *Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé*

La classification internationale des maladies actuellement en vigueur est la 10^{ème} édition, publiée en mai 1990 (*International Classification of Diseases – 10*) (20). Dans cette version, la dysplasie fibreuse des maxillaires est répertoriée dans le chapitre XI regroupant les maladies du système digestif, et dans la section K00-K14 correspondant aux maladies de la cavité orale, des glandes salivaires ou des mâchoires.

La dysplasie fibreuse se trouve dans la sous-section K10-8 décrivant les “autres maladies des mâchoires”. La dysplasie fibreuse polyostotique n'est toutefois pas codée dans la même sous-section mais par le code Q78-1 les classant ainsi dans les “malformations congénitales et

anomalies chromosomiques”. Ce code est complété et devient Q78-1X si une manifestation buccale est présente.

- ▶ X Diseases of the respiratory system
- ▼ XI Diseases of the digestive system
 - ▼ K00-K14 Diseases of oral cavity, salivary glands and jaws
 - ▶ K00 Disorders of tooth development and eruption
 - ▶ K01 Embedded and impacted teeth
 - ▶ K02 Dental caries
 - ▶ K03 Other diseases of hard tissues of teeth
 - ▶ K04 Diseases of pulp and periapical tissues
 - ▶ K05 Gingivitis and periodontal diseases
 - ▷ K06 Other disorders of gingiva and edentulous alveolar ridge
 - ▶ K07 Dentofacial anomalies [including malocclusion]
 - ▶ K08 Other disorders of teeth and supporting structures
 - ▶ K09 Cysts of oral region, not elsewhere classified
 - ▼ K10 Other diseases of jaws
 - K10.0 Developmental disorders of jaws
 - K10.1 Giant cell granuloma, central
 - K10.2 Inflammatory conditions of jaws
 - K10.3 Alveolitis of jaws
 - K10.8 Other specified diseases of jaws**
 - K10.9 Disease of jaws, unspecified
 - ▶ K11 Diseases of salivary glands
 - ▶ K12 Stomatitis and related lesions
 - ▶ K13 Other diseases of lip and oral mucosa
 - ▶ K14 Diseases of tongue
 - ▷ K20-K31 Diseases of oesophagus, stomach and duodenum
 - ▶ K35-K38 Diseases of appendix
 - ▶ K40-K46 Hernia
 - ▶ K50-K52 Noninfective enteritis and colitis
 - ▶ K55-K64 Other diseases of intestines

Figure 2 - Classification ICD 10 (20)

K10.8	Other specified diseases of jaws
	Cherubism
	Exostosis
	Fibrous dysplasia of jaw
	Unilateral condylar:
	• hyperplasia
	• hypoplasia

Figure 3- Classification ICD 10 sous-section (20)

Il est à noter que la Classification Internationale des Maladies vient de voir sa 11^{ème} édition (*ICD-11*) publiée en Juin 2018 (21), cette dernière entrera en vigueur au 1^{er} Janvier 2022 et comporte un changement important dans la classification de la dysplasie fibreuse. Celle-ci se retrouve dans le chapitre 15 relatif aux “maladies du système musculosquelettique ou du tissu conjonctif”. Au sein de ce dernier, elle est placée parmi les “Ostéopathies ou chondropathies”, section “FB80 : Anomalie spécifique de la densité ou de la structure osseuse”, sous-section “FB80.0 : Dysplasie Fibreuse des os”. Un code devra y être ajouté séparé du précédent par une esperluette afin de préciser la localisation des atteintes (par exemple : FB80.0&XA3Y16 pour une dysplasie fibreuse localisée sur les os de la face). L'évolution de la classification Internationale des Maladies tend donc vers une prise en compte plus histologique que topographique des pathologies ce qui, en facilitant sa caractérisation complique l'appréciation des diagnostics différentiels basés sur une approche clinique stricte.

- ▼ 15 Diseases of the musculoskeletal system or connective tissue
 - ▶ Arthropathies
 - ▶ Conditions associated with the spine
 - ▶ Soft tissue disorders
 - ▼ Osteopathies or chondropathies
 - ▼ FB80 Certain specified disorders of bone density or structure
 - FB80.0 Fibrous dysplasia of bone
 - FB80.1 Skeletal fluorosis
 - FB80.2 Osteitis condensans
 - FB80.3 Hyperostosis of skull
 - FB80.4 Osteosclerosis
 - FB80.5 Solitary bone cyst
 - FB80.6 Aneurysmal bone cyst
 - FB80.7 Malunion of fracture
 - FB80.8 Nonunion of fracture
 - FB80.9 Delayed union of fracture
 - FB80.A Stress fracture, not elsewhere classified
 - FB80.B Pathological fracture, not elsewhere classified
 - LD24.K0 Osteogenesis imperfecta
 - FB80.Y Other specified disorders of bone density and structure
 - FB80.Z Disorder of bone density and structure, unspecified

Figure 4- International Classification of Diseases n°11 (21)

3. Epidémiologie

a. Fréquence

La dysplasie fibreuse est une pathologie relativement rare, sa prévalence étant inférieure à 1/2000. Toutefois, elle est probablement sous-estimée du fait des formes asymptomatiques. Elle représente 2,5 % des lésions osseuses et 7 % des lésions osseuses d'allure tumorale bénigne. (22), (23)

La forme monostotique de la dysplasie fibreuse est prédominante. Selon une étude de Benhamou menée sur 372 sujets, elle représente 58% des cas(24). Selon Couturier, elle représente 80% des atteintes (23). Enfin, selon le Centre National de Référence de la Dysplasie Fibreuse, elle représenterait entre 60 et 80% des cas (25).

Si de nombreuses études se basent sur une prévalence de 50 à 100% de lésions cranio-facial dans les formes polyostotiques contre 10% dans les formes monostotiques (26)(27)(28), selon l'étude de Benhamou, cette atteinte serait de 38% dans la forme polyostotique et de 39% dans la forme monostotique (24).

En suivant cette même étude, 58% des cas seraient liés à une atteinte monostotiques, 42 % à une forme polyostotiques et 12% présenteraient un Syndrome de MacCune Albright (24).

Affected skeletal sites	All (n = 372) n (%)	Monostotic (n = 217) n (%)	Polyostotic (n = 155) n (%)
Femur bone	162(43.6)	52 (24)	110 (71)
Tibia bone	92 (24.8)	16 (7.4)	76 (49)
Fibula bone	25 (6.7)	4 (1.8)	21 (13.6)
Humerus bone	53 (14.3)	8 (3.7)	45 (29)
Radius bone	32 (8.6)	7 (3.3)	25 (16.1)
Ulna bone	11 (3)	1 (0.5)	10 (6.5)
Head	143 (38.4)	83 (38.3)	60 (38.7)
Pelvis	86 (23.1)	27 (12.4)	59 (38.1)
Ribs	59 (15.9)	15 (6.9)	44 (28.4)
Spine	33 (8.9)	1 (0.5)	32 (20.7)
Hands and feet	24 (6.5)	2 (0.9)	22 (14.2)
Sacrum	3 (0.8)	1 (0.5)	2 (1.3)
Sternum	2 (0.5)	0 (0)	2 (1.3)
Unknown	5 (1.3)	0 (0)	5 (3.2)

Figure 5- Benhamou et al. Distribution squelettique des atteintes sur 372 cas de dysplasie fibreuse (24)

b. Âge

La dysplasie fibreuse peut être diagnostiquée dans toutes les tranches d'âge chez les patients. Toutefois, dans la plupart des cas la découverte est faite entre 10 et 30 ans. Selon l'étude de MacDonald-Jankowski, 36% des cas sont diagnostiqués dans la deuxième décennie et 30% dans la troisième. Au total, 90% des dysplasies fibreuses sont diagnostiquées avant 40 ans (29).

L'âge moyen de diagnostic varie. Dans la revue de littérature de MacDonald-Jankowski, la moyenne d'âge sur 660 cas est de 21 ans. Dans l'étude de Wei, Jiang et Cen (22), l'âge moyen de découverte est de 24 ans sur 81 patients. Enfin, dans l'étude de Benhamou (24), il se situe à 23 ans.

On peut également préciser que, selon l'étude de MacDonald-Jankowski, le diagnostic tardif de la pathologie semble être une caractéristique féminine, aucun cas masculin n'ayant été découvert après 50 ans (29).

Table 3 (b) Fibrous dysplasia: distribution of cases according to age (in decades). The number of males and females are in parentheses as (M: F)

Decade	Total	MacDonald-Jankowski (2009) ^a	Overall total	Decade in % of total	Percentage of males per decade
0-9	19 (3: 5)	0	19 (3: 5)	7	38
10-19	92 (22: 14)	7 (5: 2)	99 (27: 16)	36	63
20-29	76 (23: 18)	6 (3: 3)	82 (26: 21)	30	55
30-39	37 (4: 17)	5 (1: 4)	42 (5: 21)	16	19
40-49	17 (4: 6)	3 (1: 2)	20 (5: 8)	7	38
50-59	4 (0: 3)	0	4 (0: 3)	1	0
60-69	6 (0: 3)	0	6 (0: 3)	2	0
70-79	1 (0: 1)	0	1 (0: 1)	1	0
80-89	0	0	0	0	0
Total	252 (56: 67)	21 (10: 11)	273 (66: 78)	99	44

^a1 female's age is unknown; ^bonly 6 females out of 26 craniofacial cases

Figure 6- Répartition de 252 cas de dysplasie fibreuse selon l'âge et le sexe des patient(29)

c. Sexe

Selon certains auteurs, la dysplasie fibreuse frappe équitablement les deux sexes. Toutefois, les femmes semblent plus touchées que les hommes. L'étude de Wei montre un ratio de 1,6 en faveur des femmes (22) et celles de Benhamou un ratio de 2 (24).

4. Physiopathologie

Bien que nommée, décrite et étudiée depuis 1942, la dysplasie fibreuse n'avait pas d'étiologie spécifiée à son origine et cette dernière fut considérée comme inconnue malgré des hypothèses pendant plus de 50 années (30). Les découvertes en génétique moléculaire et la connaissance accrue des protéines G, acquises dans les années 90, nous permettent aujourd'hui d'attribuer pour origine à la dysplasie fibreuse une mutation sur le gène qui code pour la sous-unité α d'une protéine G stimulatrice. Afin de saisir au mieux le fonctionnement de la pathologie, nous allons dans un premier temps revenir sur le mécanisme physiologique

des protéines G avant de détailler la mutation à l'origine des dysplasies fibreuses et sa cascade de conséquences cellulaires.

a. Le mécanisme physiologique des protéines G

Les protéines G appartiennent à deux grandes familles de molécules homologues qui utilisent le nucléotide à guanine pour modifier leur conformation spatiale. Elles ont pour propriétés la fixation de la Guanosine TriPhosphate (GTP), la fixation de la Guanosine DiPhosphate (GDP) et une activité GTPasique avec hydrolyse du GTP en GDP (31).

Cet ensemble de protéines constitue une famille extrêmement vaste composée de plus de 800 membres différents identifiés à ce jour. Parmi les protéines G, les protéines G hétérotrimériques interviennent dans la transduction de signaux chimiques hydrosolubles par la mise en jeu de certains récepteurs de la membrane plasmique cellulaire. Elles sont dites « hétérotrimériques » car composées de trois sous unités : alpha (α), beta (β), et gamma(γ)(31).

L'échange du GDP par le GTP, qui active la protéine G, est stimulé par un Récepteur membranaire couplé aux protéines G (RCPG) à 7 domaines transmembranaires dans le cas des protéines trimériques (31).

Les protéines G couplées à un récepteur se trouvent à la surface interne de la membrane cellulaire. Elles sont alors constituées des sous-unités G_α et $G_{\beta\gamma}$ assemblées. Le récepteur couplé aux protéines G est alors activé par un ligand ce qui entraîne l'activation de la protéine G par le RCPG, ce dernier stimule l'échange du GDP par le GTP de la sous-unité α . Puis, le trimère activé se sépare, d'une part par la sous-unité α couplée au GTP et le dimère $\beta\gamma$ d'autre part. Chacun de ces deux partenaires active d'autres protéines qui vont relayer le signal reçu par le RCPG (31).

Une protéine nommée Regulator of G protein Signaling (RGS) stimule ensuite l'hydrolyse, par la sous-unité α , du GTP en GDP et phosphate, ce qui a pour effet d'empêcher les interactions entre la sous-unité α et ses protéines cibles. La sous-unité α alors couplée au GDP se réassocie donc avec le dimère $\beta\gamma$ (31).

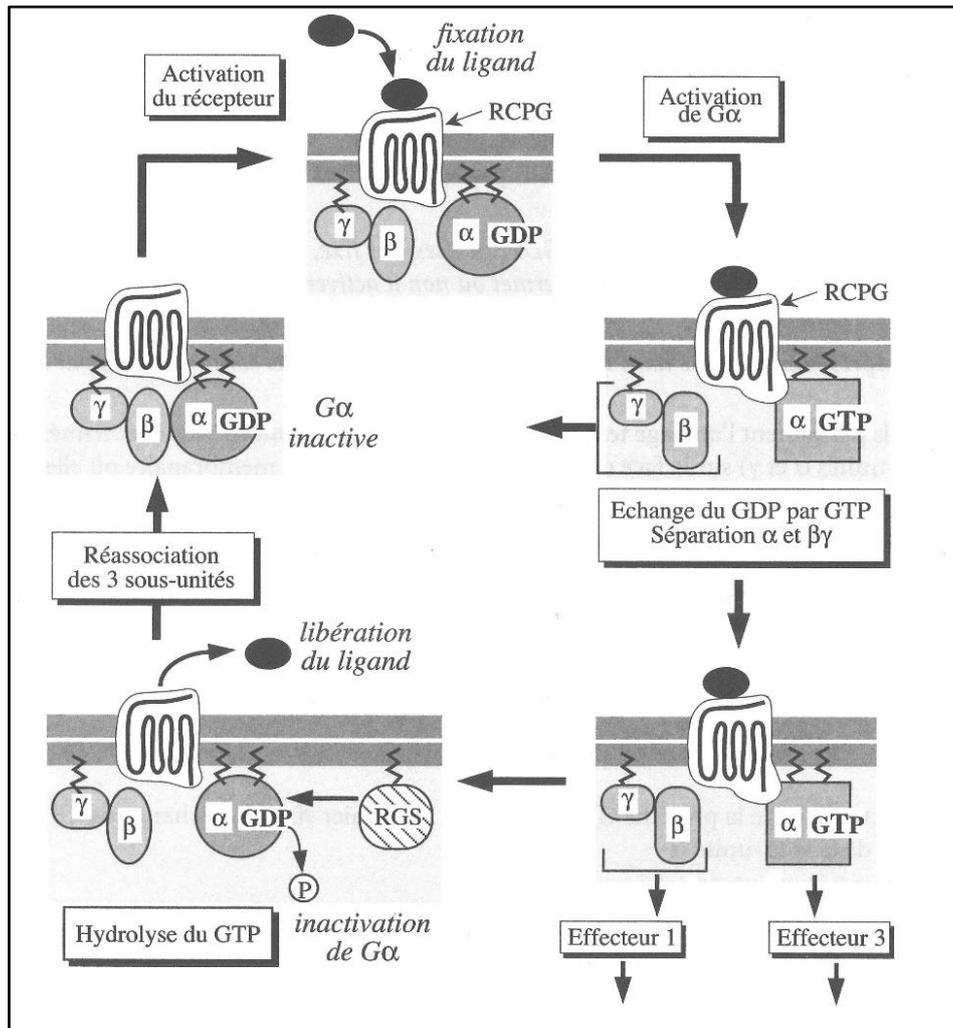


Figure 7 - Cycle fonctionnel protéines G (31)

Parmi les signalisations déclenchées par cette réaction des protéines G, celle en cause dans la dysplasie fibreuse est la voie adénylcyclase – AMP cyclique. L'adénylcyclase est une enzyme membranaire déclenchée par le $G_{\alpha s}$ – GTP qui entraîne la synthèse de l'AMPc (Adénosine MonoPhosphate Cyclique) par clivage de l'ATP (Adénosine Tri-Phosphate). L'AMPc sera lui-même dégradé par une phosphodiesterase en AMP.

b. La mutation génétique et ses conséquences

Une mutation du gène codant pour la sous-unité α stimulatrice $G_{\alpha s}$ entraîne les dysfonctionnements à l'origine de la dysplasie fibreuse.

Il s'agit du gène *GNAS1*, la mutation concernant l'allèle 20q13 entraînant sur la protéine $G_{\alpha s}$ une substitution de l'Arginine en position 201 (Arg^{201}) par une Cystéine ou une Histidine ; ou la substitution de la Glutamine en position 227 (Gln^{227}) par une Arginine ou une Lysine (32).

Selon l'étude de Happle, cette mutation s'opère précocement dans le développement de l'individu aboutissant à une mosaïque avec des cellules saines et d'autres mutées. Happle estimait aussi que la mutation serait létale si elle était présente dans les cellules souches, soit dans un état non mosaïque, puisque les cas de dysplasie fibreuse et de syndrome de McCune-Albright ne sont pas héréditaires (excepté de rares cas) (33). Cette hypothèse a ensuite été confirmée, la mutation du gène GNAS1 dès les premiers stades embryonnaires étant létale sur les essais menés sur des souris (34).

La mutation du gène GNAS1 entraîne une incapacité de la sous-unité $G_{\alpha s}$ – GTP à exercer son activité GTPase sous la stimulation des RGS, ce qui mène à une activation permanente de la production d'AMPc, y compris en l'absence de stimulation, ainsi que de la sous-unité $\beta\gamma$. De l'activation de $\beta\gamma$ découle une activation de la Protéine Kinase C, de la production d'AMPc découle l'activation de la Protéine Kinase A et de RANKL, la surproduction de FGF-23, des mitoses dans les cardiomyocytes et la stimulation des glandes endocrines périphériques.

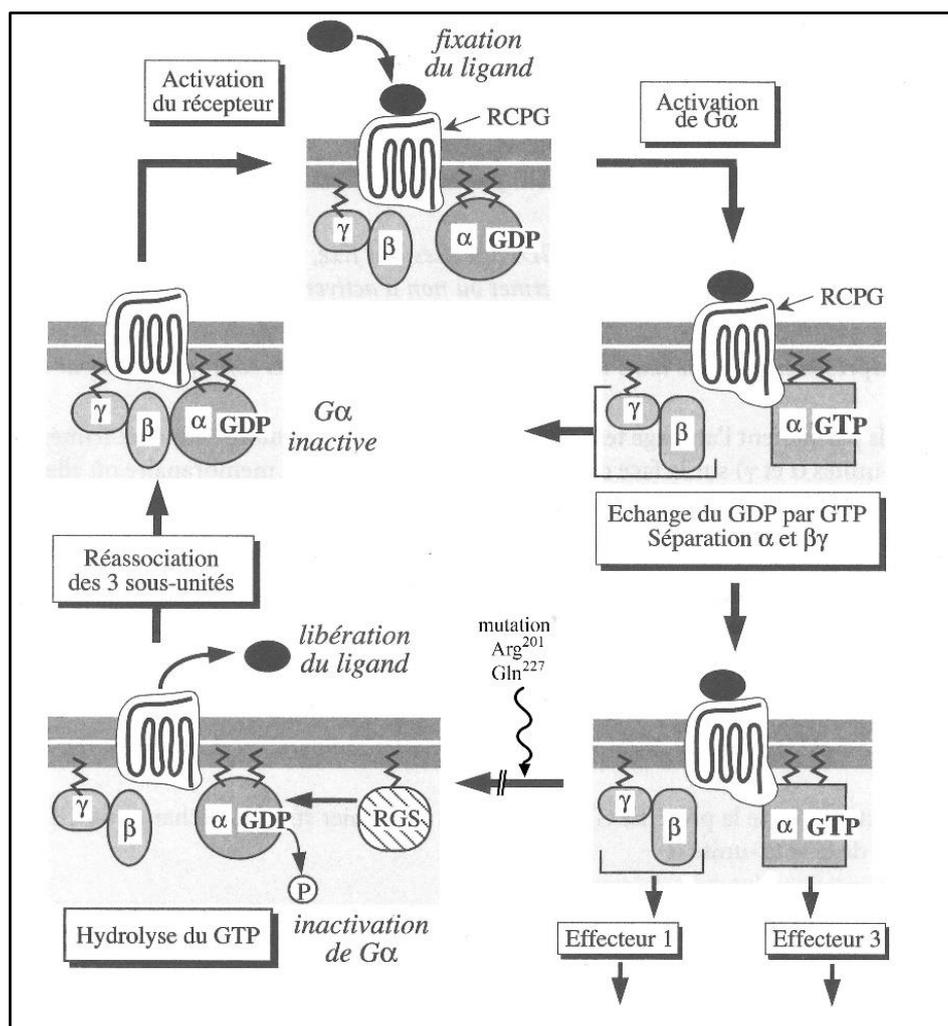


Figure 8- Cycle dysfonctionnel protéines G secondaires aux mutations GNAS 1 – schéma adapté d'après (31)

i. Sous-unité $\beta\gamma$

L'activation prolongée de la sous-unité $\beta\gamma$ entraîne une suractivation de la voie PKC (Protéine Kinase C) par activation de la phospholipase C (PLC) clivant le phosphatidylinositol bisphosphate (PIP_2) en deux messagers intracellulaires : le diacylglycérol (DAG) et l'inositol triphosphate (IP_3). L' IP_3 induit la libération d'ions Ca^{++} à partir des compartiments cellulaires où ces ions sont stockés, qui se fixeront ensuite sur la calmoduline. Cette augmentation de calcium intracellulaire et le DAG activent la PKC(35).

La PKC et les protéines-kinases Ca^{++} -calmoduline dépendantes déclenchent des phosphorylations de résidus sérine ou thréonine de protéines cibles agissant comme acteurs de régulation de la transcription. Aujourd'hui, le mécanisme de la voie PKC et ses conséquences sont étudiées dans des domaines aussi variés que la recherche sur le diabète, les pathologies cardiaques ou rénales, la régulation des muscles lisses ou le cancer du sein(36)(37)(38)(39), mais elle n'est pas la voie la plus étudiée en rapport avec les symptômes de la dysplasie fibreuse ou du syndrome de MacCune-Albright qui sont principalement liés à la surproduction d'AMPc

Toutefois, il est à préciser que le complexe Ca^{++} - calmoduline régule aussi le fonctionnement de l'adénylcyclase et de la phosphodiesterase de l'AMPc. La voie PKC interagit donc avec la voie $G_{\alpha s}$ – adénylcyclase(31).

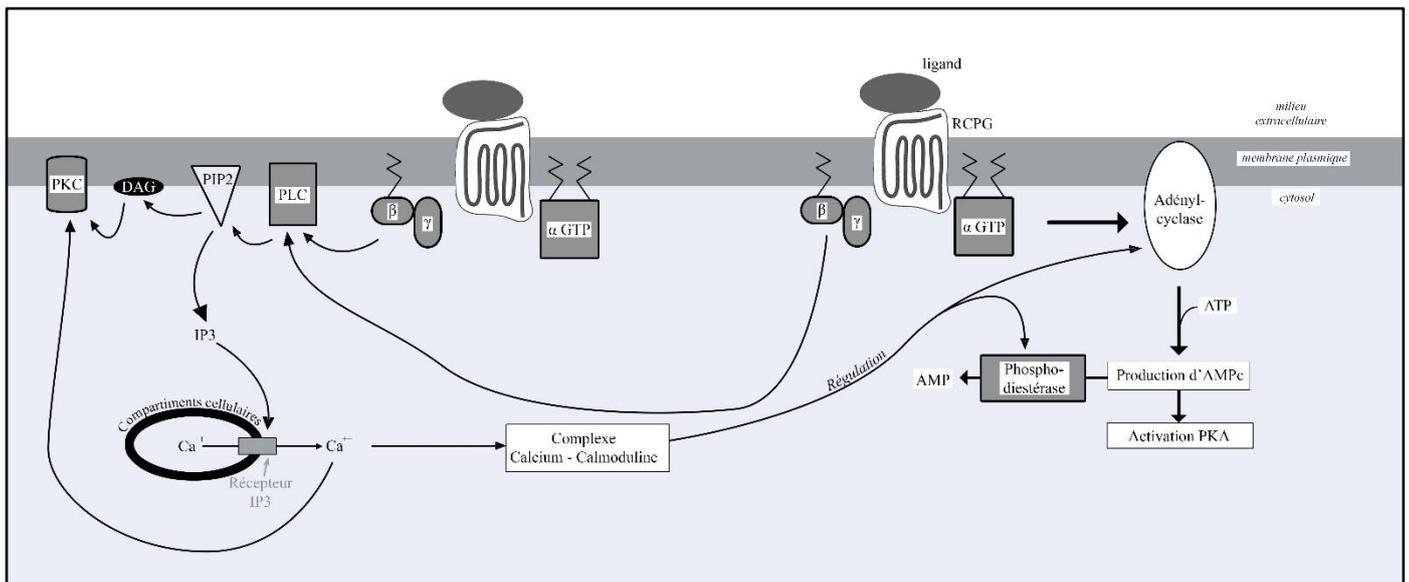


Figure 9 – Schéma voie PKC par sous-unité $\beta\gamma$ – Hatet Rémy 2018 d'après (31)

ii. $G_{\alpha s}$ – GTP

L'activation d'une protéine $G_{\alpha s}$ stimule l'adénylcyclase, ce qui induit la synthèse d'AMPc. Ce second messager va entraîner de nombreuses réactions.

L'AMPc intracellulaire va avoir entre autres conséquences l'activation des Protéines Kinases A (PKA). Une fois activée, la PKA entraîne la phosphorylation de dimères protéiques qui s'associent à des régions régulatrices (appelées « Response Element » ou RE) d'un gène. Ces ensembles protéiques forment des « CREB » (pour cAMP Response Element Binding protein) qui agissent alors en tant que facteurs de transcription de plusieurs gènes. Parmi ceux-ci se trouve le gène c-fos qui permet la transcription de la protéine Fos, composant en association avec la protéine Jun B le facteur de transcription AP-1 (pour Activator Protein – 1). L'AP-1 entraîne une prolifération des ostéoblastes mais non leur différenciation. Ainsi, par l'activation permanente de la sous-unité $G_{\alpha s}$, la surproduction d'AMPc entraîne une augmentation du nombre d'ostéoblastes indifférenciés.

La voie de signalisation PKA/CREB n'aura pas pour unique conséquence la surexpression d'AP-1. Un des éléments étiologiques de la dysplasie fibreuse est la surexpression du Receptor Activator of Nf- $K\beta$ Ligand (RANKL). Cette dernière est due à plusieurs mécanismes :

- Par la voie PKA/CREB (régulation positive) : L'excès d'AMPc et de Fos dans les cellules mutées est responsable d'une hypersécrétion d'InterLeukine-6 (IL-6) par l'activation de son promoteur(32). L'IL-6 est elle-même responsable de l'activation des cytokines gp130 membranaires dont la partie intracellulaire, une fois activée, va permettre aux Janus Kinase (JAK) de venir les phosphoryler. Cette phosphorylation permet la fixation et la phosphorylation de deux STAT3 (pour Signal Transducer and Activator of Transcription proteins 3) qui stimule la transcription de RANKL. Cette voie est dite JAK/STAT et participe donc à la régulation positive (soit l'augmentation) de RANKL (40).

Parallèlement, le CREB qui provoque une augmentation de la transcription de Fos joue également un rôle de régulateur positif du gène exprimant le RANKL et entraîne donc son augmentation (40).

- Par la voie WNT/ β -catenin (régulation négative) : La protéine G_{α} activée va également recruter une Axine (41), fondamentale à la voie de régulation négative de l'expression de RANKL qu'est la voie WNT/ β -catenin. Ce recrutement compétitif

empêche la régulation négative de l'expression du gène RANKL et participe donc à sa surexpression(40).

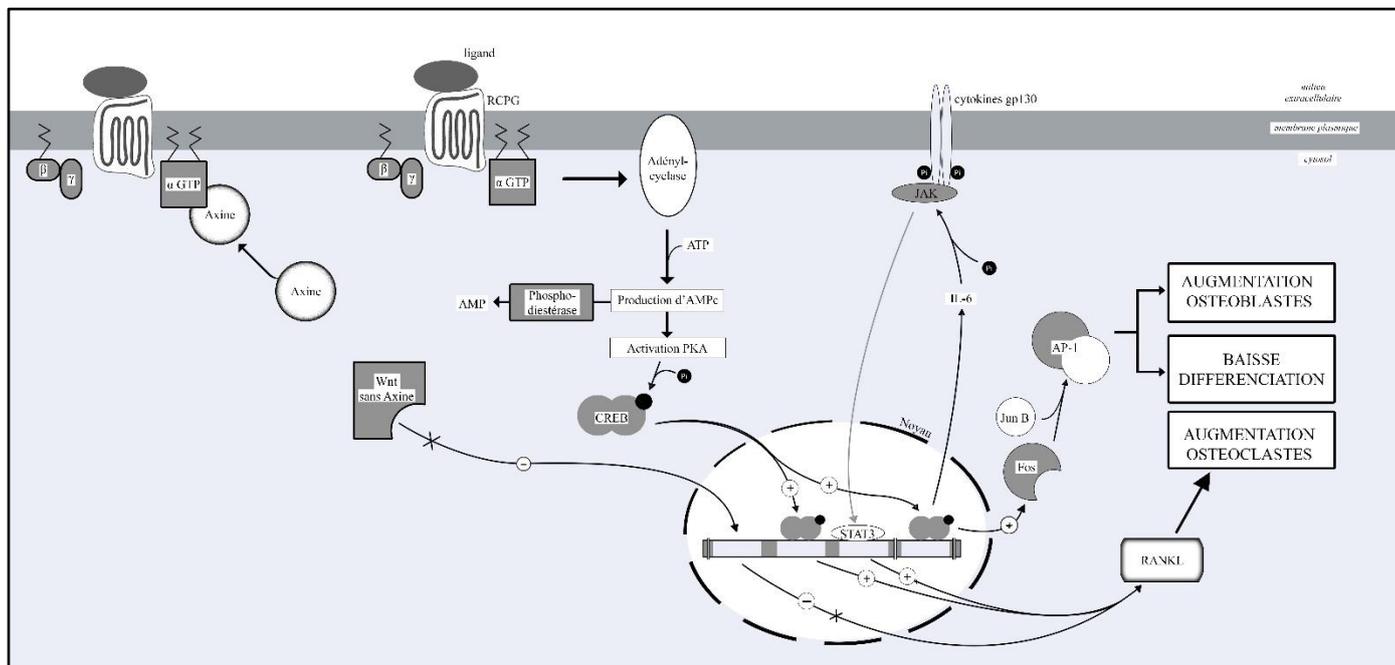


Figure 10 - Schéma voie AMPc par sous-unité α – Hatet Rémy 2018 d'après (31)

L'augmentation d'AMPc est également responsable de la surexpression de FGF-23 (Fibroblast Growth Factor – 23) sous sa forme inactive (cFGF-23) qui entraîne une hypophosphatémie et une sous-expression de Vitamine D (42).

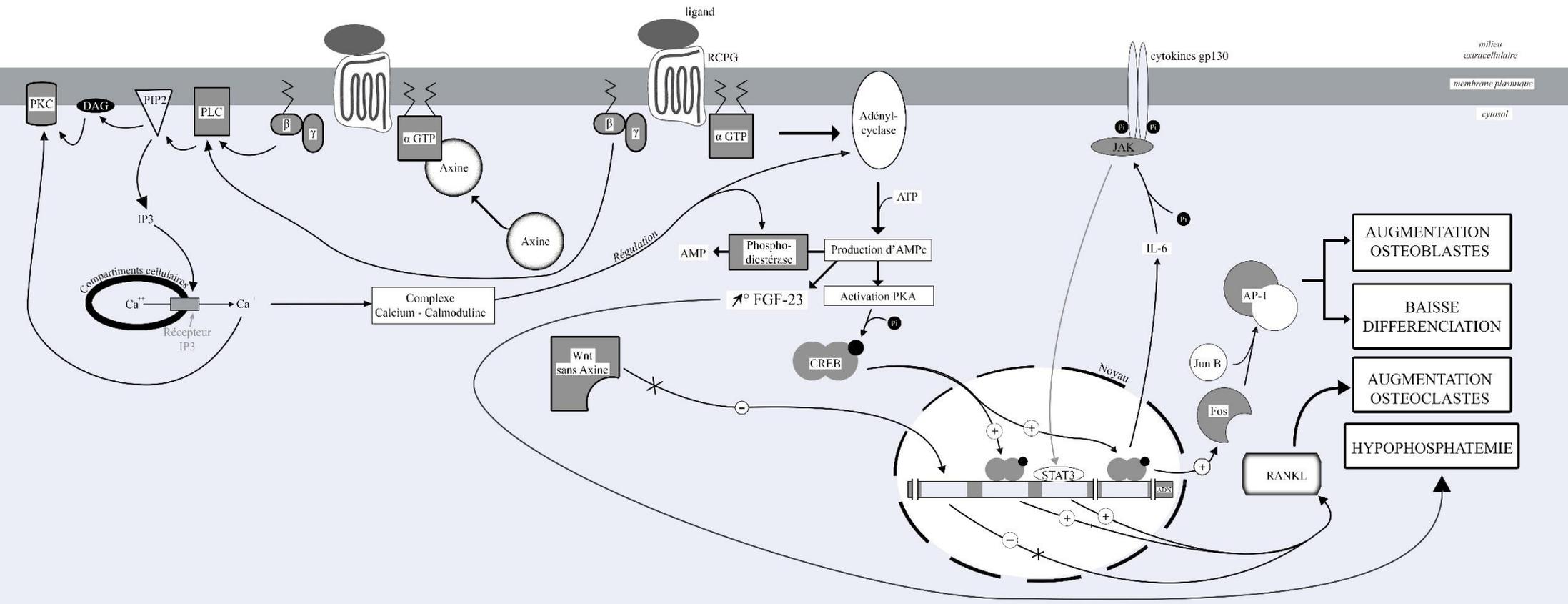


Figure 11 - Schéma mécanisme étiologique de la dysplasie fibreuse – Hatet Rémy 2018 d'après (31)

c. Les variations étiologiques entraînant la variété de manifestations somatiques

La mutation à l'origine du syndrome de McCune Albright ou des différentes formes (monostotiques ou polyostotiques) de dysplasies fibreuses est la même. Pourtant, l'expression phénotypique reste très variable d'un individu à l'autre. Ces variations somatiques s'expliquent par une différence de mosaïsme cellulaire entre les individus.

Plus le nombre de cellules mutantes dans l'organisme est grand, plus les symptômes seront sévères (34). Cette variation du nombre de cellules est liée au stade de survenue de la mutation au sein de l'embryogenèse. Ainsi, une survenue précoce de la mutation entraînera des mutations sur un pool plus important de cellules et donc des manifestations plus sévères (34).

Une survenue intra-utérine précoce, tardive, ou post-natale mènera vers une expression somatique plus ou moins marquante de la même mutation (43).

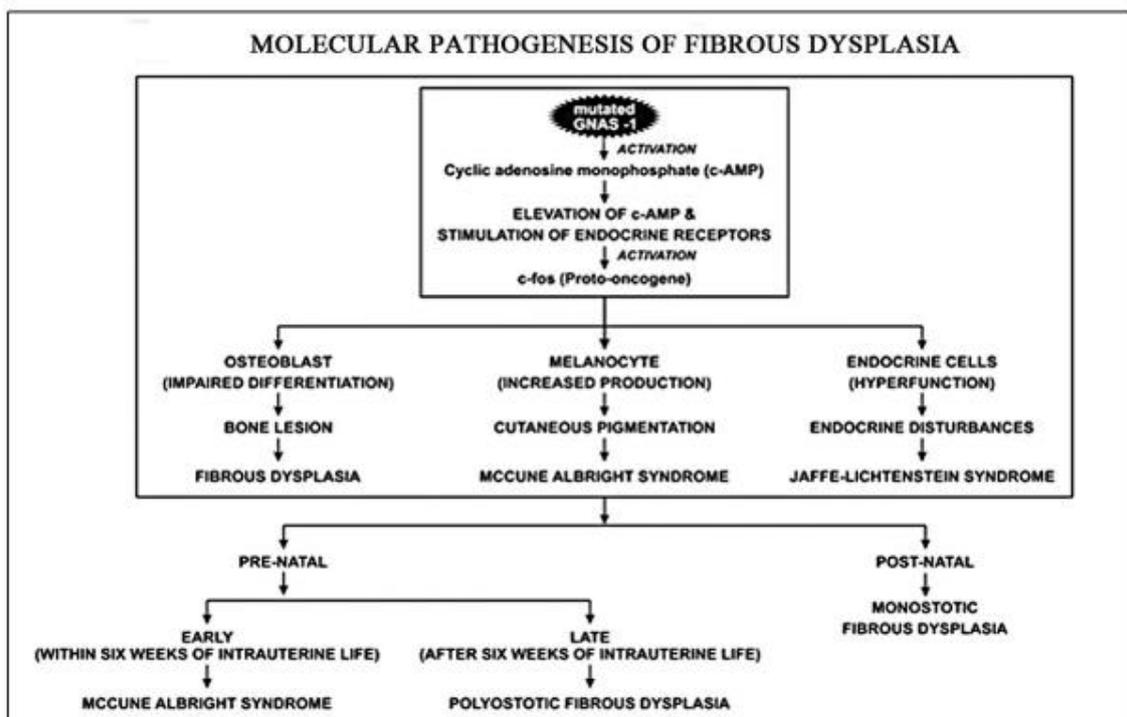


Figure 12- Impact de la mutation de GNAS-1 en fonction du moment de survenue (43)

II/ Diagnostic

Le diagnostic de la dysplasie fibreuse sera réalisé à partir de l'association des constatations cliniques, radiologiques et histologiques. Les symptômes cliniques ne suffisent pas à eux seuls à porter le diagnostic, la lésion pouvant être asymptomatique par ailleurs. La découverte de la lésion peut être fortuite au cours d'un examen radiologique commandé pour une autre raison (un quart des cas de dysplasie fibreuse d'après Benhamou (24)). Si l'aspect radiographique peut suffire au diagnostic, notamment dans les cas de dysplasie osseuse polyostotique précédemment diagnostiquée, il devra parfois être complété par une biopsie et un examen histologique. Cette dernière peut entraîner un risque de fracture et n'est pas systématique (23).

1. Aspect clinique

a. Dysplasie Fibreuse isolée

De nombreux patients atteints de dysplasie fibreuse demeurent asymptomatiques. Toutefois, la dysplasie fibreuse peut révéler des symptômes menant à son diagnostic. La distribution osseuse des dysplasies fibreuses est le plus souvent unilatérale, il n'y a pas pour autant de prédominance pour une latéralité par rapport à l'autre.

La dysplasie fibreuse n'entraîne pas de signes généraux, les patients ne présentent donc pas de fièvre ou d'asthénie. En revanche, une atteinte de dysplasie fibreuse cranio-facial peut être évoquée devant des céphalées, des névralgies, des atteintes sensorielles (vision, audition, équilibre, olfaction), des troubles fonctionnels (obstruction nasale, dilatation des voies lacrymales, trouble de l'occlusion des mâchoires), des complications infectieuses (sinusites, otites, mastoïdites) et devra conduire à un examen radiographique du massif cranio-facial (23).

Les principaux symptômes provoqués par la dysplasie fibreuses sont les douleurs osseuses (dans 44% des cas (24)), les fractures (dans 10% des cas (24)) ou des déformations osseuses (44).

Le principal motif de consultation sera la douleur qui peut être d'origine osseuse ou articulaire. Elle résulte le plus souvent d'une fissure qui peut être spontanée ou successive à un traumatisme. Ses caractéristiques sont variables, son intensité ne sera pas similaire d'un

individu à l'autre de même qu'elle peut être spontanée ou provoquée et évoluer avec ou sans tuméfaction (45).

Des fractures osseuses peuvent également survenir du fait de l'altération des propriétés mécaniques des os touchés. Il peut s'agir de fractures, entraînant des handicaps fonctionnels et esthétiques sévères et nécessitant alors une chirurgie correctrice, ou de simples fissures qui seront alors à l'origine de douleurs (45).

Enfin, des déformations osseuses peuvent s'opérer. À l'examen exo-buccal on peut entre autres les remarquer au niveau des os long entraînant par exemple des déformations en crosse de berger au niveau des tibias ou fémurs, un *genu varum* ou un *genu valgum*. En conséquence, des inégalités de longueur des membres peuvent être observées. (45)



Figure 13- photographie d'une déformation des membres inférieurs consécutives à une dysplasie fibreuse avec inégalité de longueurs des membres (44)

Dans les atteintes cranio-faciales, une asymétrie avec ou sans tuméfaction est une caractéristique de la pathologie.

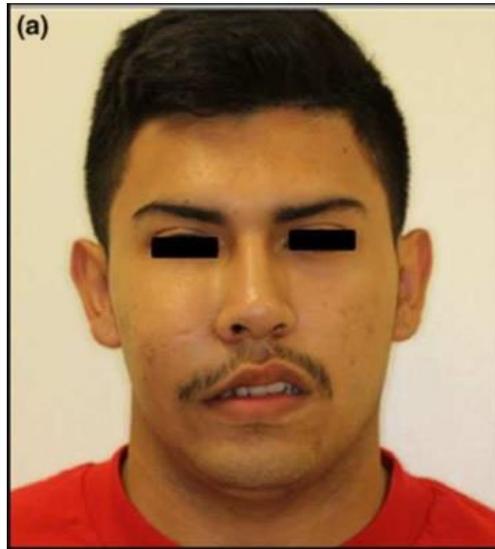


Figure 14 – photographie d'une asymétrie faciale avec gonflement due à une dysplasie fibreuse monostotique maxillaire (44)

Les déformations peuvent aussi être visibles à l'examen endo-buccal. On observera alors des soufflures de corticales, le plus souvent unilatérales, recouvertes d'une muqueuse d'aspect saine. Des malpositions dentaires peuvent y être associées (44). Ainsi, l'examen endo-buccal peut révéler des mobilités dentaires pouvant être dues à des rizhalyses, des translations ou rotations dentaires, ou l'absence de dents sur arcades pouvant être secondaire à des expulsions ou des inclusions. Une malocclusion résultera fréquemment de ces variations (46).



Figure 15- Vue endo-buccale d'une dysplasie fibreuse. Voissure corticale mandibulaire associée à des malpositions et une malocclusion (44)

b. Syndrome de MacCune Albright

Cliniquement, le syndrome de MacCune Albright est diagnostiqué lorsqu'il y a chez le patient une association entre :

- Une ou plusieurs lésions de dysplasie fibreuse
- Des troubles endocriniens
- Des tâches *café-au-lait* aux bords irréguliers (aspect dit « *Côte du Maine* »). Elles évoluent en regard des os touchés par les lésions de dysplasie fibreuse et respectent donc la plupart du temps une distribution unilatérale. Toutefois, elles ne sont plus considérées comme indispensable pour diagnostiquer le syndrome.(47)

Les troubles endocriniens peuvent être(48) :

- Une puberté précoce gonadotropine-indépendante
- Des tumeurs testiculaires
- Des nodules thyroïdiens
- De l'hyperthyroïdisme
- Des tumeurs pituitaires :
 - Acromégalie
 - Adénome corticotrope
 - Tumeur non sécrétante
- Hyperarathyroïdisme
- Thélarche prématurée isolée
- Hyperplasie de la corticale surrénale

c. Syndrome de Mazabraud

La découverte de myxomes intra-musculaires associées à des lésions de dysplasie fibreuse osseuse permet de poser le diagnostic du syndrome de Mazabraud. Dans la très grande majorité des cas de syndrome de Mazabraud, la dysplasie fibreuse est polyostotique. Les myxomes peuvent être asymptomatiques ou être à l'origine de douleur et peuvent provoquer des limitations de mouvements, en particulier lorsqu'ils évoluent à proximité des articulations(49).

Ainsi, lors de la mise en évidence d'une dysplasie fibreuse, il peut être intéressant d'analyser les tissus mous à proximité afin d'y rechercher des myxomes.

2. Examens radiologiques

Les examens d'imagerie médicale permettent d'apprécier le volume, l'aspect, l'homogénéité, les limites, les rapports aux éléments anatomiques adjacents, le respect des corticales osseuses et l'activité d'une lésion.

Dans les cas de dysplasie fibreuse, l'aspect radiologique de la lésion peut varier car il dépend du degré d'ossification de la lésion, soit de la proportion d'os sain par rapport à celle de tissus fibreux dans la lésion (48).

Plusieurs examens d'imagerie peuvent être indiqués pour permettre le diagnostic des dysplasies fibreuses.

a. Radiographie planaire

Une étude publiée en 2014 s'adressant à la Haute Autorité de Santé française s'est efforcée d'établir un consensus interprofessionnel sur un protocole diagnostique à suivre selon les résultats d'imagerie radiographique. (50)

Cette étude a subdivisé les types de résultats pouvant être rencontrés et a attribué à chacune des catégories ainsi formées une série de recommandations permettant de confirmer le plus simplement possible le diagnostic de dysplasie fibreuse.

La catégorisation des divers résultats obtenus par les examens radiographiques tient compte de la présence plus ou moins importantes d'éléments pouvant être caractéristiques d'une lésion de dysplasie fibreuse osseuse. Ces éléments sont les suivants :

Concernant les os touchés, une atteinte panostotique, ou sur les os les plus souvent concernés permet d'orienter le diagnostic. Ces os sont les côtes, les os tubulaires, le pelvis ou les vertèbres. Au niveau cranio-facial, les atteintes concernent le plus fréquemment l'os sphénoïde, l'ethmoïde, l'os frontal, la mandibule ou les maxillaires.

La distribution des lésions peut être évocatrice. Une atteinte unilatérale, des atteintes multiples séparées par une structure osseuse saine dans un même os, ou des atteintes isolées de l'os iliaque ou des phalanges peuvent laisser supposer une dysplasie fibreuse.

Au niveau de la localisation des lésions au sein des os, les atteintes fibro-dysplasiques sont plus fréquemment centrales que périphériques et se focalisent au niveau des diaphyses ou métaphyses.

Plusieurs déformations osseuses peuvent évoquer une dysplasie fibreuse : une lésion allongée le long de l'axe de l'os ; des élargissements en forme de fuseau pour les os tubulaires ou les côtes ; un aspect courbé sur les os longs (fémur, humérus) ; une déformation en crosse de berger au niveau du col du fémur ; des déformations crâniennes et des exophtalmies.

En marge de la lésion, un aspect net avec une bordure d'os sclérotique bien délimitée peut être rencontrée. Dans le cas de lésions expansives, la corticale devient fine, voir soufflée avec de légères perforations. Il n'a pas d'expansion si le diamètre de la lésion est inférieur à celui de la partie interne de l'os.

La matrice osseuse lésionnelle peut présenter des aspects très variés en fonction du degré d'ossification du stroma fibreux. Les lésions peuvent être radio-opaques ou radio-claires. Les signes positifs peuvent être : une lésion à point de départ spongieux ; une composante légèrement condensée, dite « en verre dépoli », très évocatrice ; une composante lytique nette (assez rare), des travées osseuses intra-lésionnelles réalisant un aspect cloisonné ; des calcifications intra-lésionnelles.

La dysplasie fibreuse ne souffre jamais d'envahissement par des tissus mous, et on note une absence systématique de réaction périostique lamellaire.

Au niveau dentaire, un orthopantomogramme peut révéler des dysplasies dentinaires (anomalie de densité radiographique de la dentine), des atteintes de taurodontisme avec des chambres pulpaire élargies ainsi que des odontomes (46).

Partant de ces signes positifs, une répartition en 4 groupes des divers résultats radiographiques obtenus devient possible.

	Caractéristiques	Stratégie diagnostique à adopter
Catégorie 1 – Diagnostic certain de Dysplasie Fibreuse	<ul style="list-style-type: none"> - Forte association de signes positifs - Lésions osseuses associées à des tâches café-au-lait, à une puberté précoce ou à des myxomes - De nombreuses lésions présentent des caractéristiques de dysplasie fibreuse 	Pas besoin d'autres éléments pour permettre le diagnostic
Catégorie 2 – Diagnostic probable de Dysplasie Fibreuse	Les lésions présentent plusieurs caractéristiques radiographiques mais sans associations avec des tâches café-au-lait, une puberté précoce, une endocrinopathie ou des myxomes	Recherche d'autres éléments diagnostics par recours à une tomodensitométrie, une IRM ou une scintigraphie osseuse
Catégorie 3 – Diagnostic douteux de Dysplasie Fibreuse	<ul style="list-style-type: none"> - Les lésions ont été découvertes par un autre examen radiologique - Les lésions ne présentent que quelques caractéristiques radiographiques de dysplasie fibreuse - Antécédents cancéreux 	<ul style="list-style-type: none"> - Prescrire d'autres examens radiologiques (IRM, TDM) à la recherche de signes d'agressivité - En cas de doute persistant : biopsie
Catégorie 4 – Lésions des os du crâne et de la face		Recours systématique a minima à une IRM ou une tomodensitométrie/CBCT pour pouvoir établir le diagnostic.

Tableau 1 - Attitude diagnostique radiologique en fonction des catégories (50)

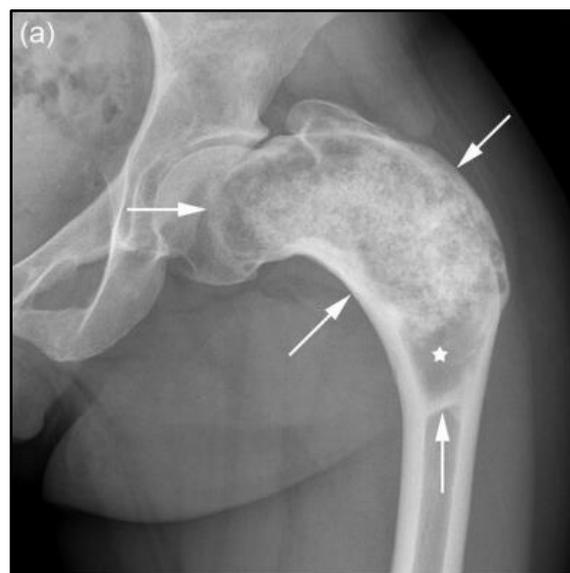


Figure 16 - Radiographie d'une dysplasie fibreuse de la tête fémorale gauche. Fusion des tissus sclérotiques avec la corticale osseuse (flèches) et présence d'une composante radio-claire (étoile). Déformation en crosse de berger caractéristique (50).

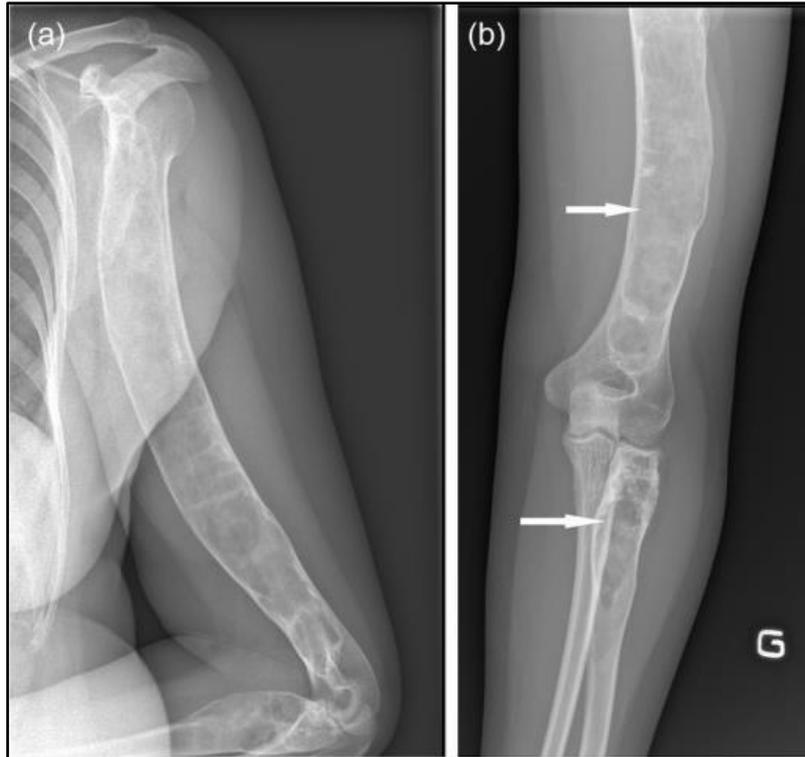


Figure 17- Radiographie humérale antérieure et postérieure dans un cas de dysplasie fibreuse polyostotique hémimélique avec déformation en courbure de l'humérus. (a) aspect brumeux de la lésion humérale. (b) aspect en verre dépoli de la partie distale de la lésion humérale, et atteinte du radius gauche associée. (50)

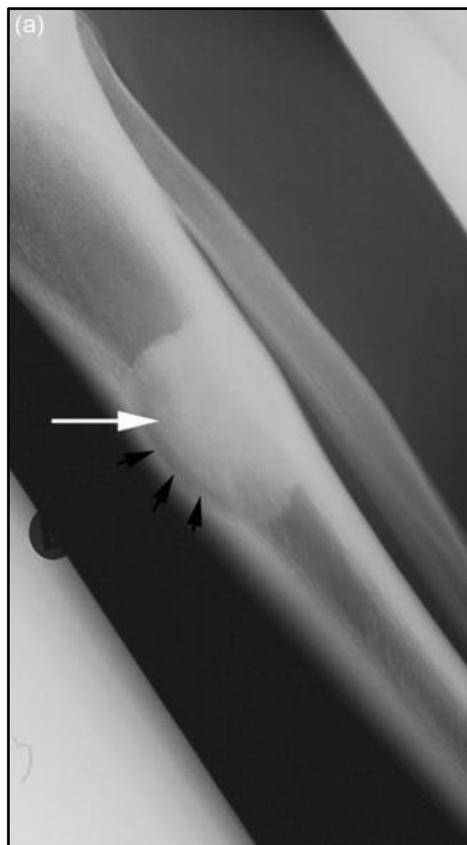


Figure 18 - Radiographie d'une dysplasie fibreuse d'aspect radio-opaque de l'humérus (flèche blanche). Présence d'un liseré radio-clair endostéal (flèches noires) (50)

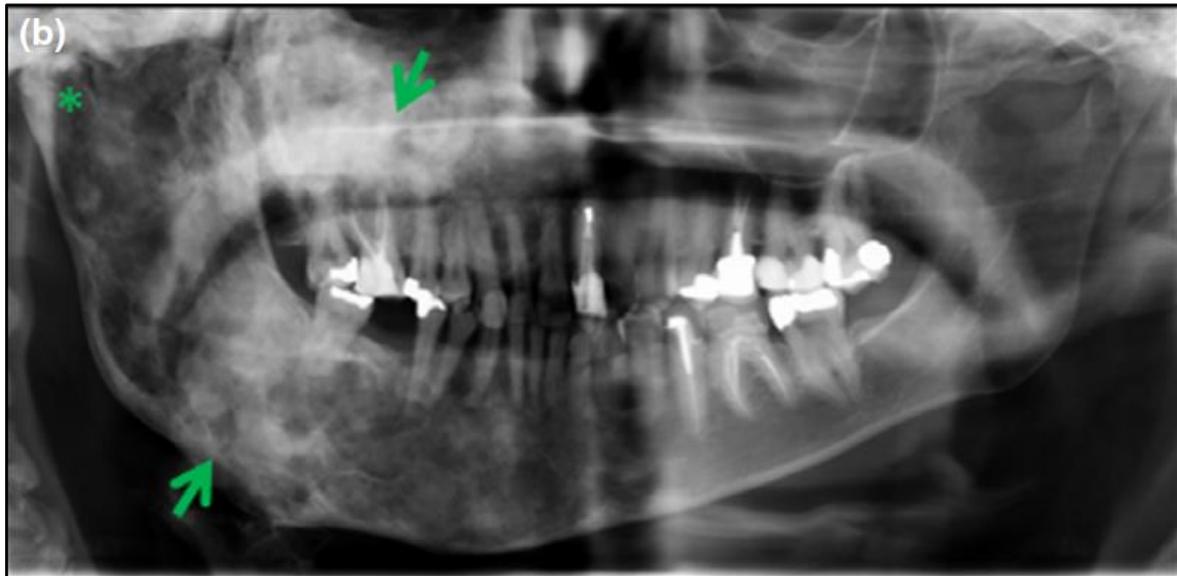


Figure 19- Radiographie panoramique dentaire. Atteinte fibro-dysplasique unilatérale maxillaire et mandibulaire (flèches) et du condyle droit (étoile) (44)

b. Tomodensitométrie et Cone-Beam

Le recours à des examens d'imagerie tri-dimensionnelle peut être très utile à l'établissement du diagnostic. Ils permettent d'améliorer l'appréciation du volume, de l'aspect, de l'homogénéité et de l'érosion des corticales, paramètres parfois difficiles à évaluer sur une radiographie plane. Le diagnostic s'effectue alors selon les mêmes critères qu'en radiographie à deux dimensions (48).

L'intérêt majeur réside dans la reconstruction en trois dimensions et dans la possibilité d'observer des coupes sagittales, transversales et coronales afin d'apprécier au mieux les déformations osseuses et les rapports anatomiques que peut entretenir la lésion.

Ces examens permettent d'apprécier une éventuelle compression vasculaire et/ou nerveuse, notamment du nerf optique ou du nerf alvéolaire inférieur (51).

Ils permettent également l'appréciation de zones profondes du crâne qui auraient souffert de nombreuses superpositions anatomiques dans une imagerie plane, notamment au niveau de l'os sphénoïde (52).

Les logiciels de lectures des données d'imagerie permettent également d'apprécier la densité osseuse des lésions, ainsi une densité osseuse comprise entre 70 et 130 UH (Unité Hensfield) sera évocatrice d'un os en aspect de verre dépoli. (50)

Enfin, ces examens d'imagerie tri-dimensionnelle sont particulièrement appréciables pour assurer le suivi du patient et évaluer l'évolution des lésions. (51)

c. Imagerie par Résonance Magnétique

Dans l'évaluation de la dysplasie fibreuse, les résultats sont relativement similaires dans le squelette appendiculaire et le squelette axial. L'intensité du signal varie en fonction du degré de minéralisation de la matrice cellulaire (53) mais on obtient généralement une hypo- ou une iso-fixation en T1 et le résultat en T2 est le plus souvent une hyperfixation. Une hypofixation en T2 indiquerait une région avec une matrice très minéralisée (52).

L'IRM permet d'apprécier avec précision les îlots de cartilage hyalin et les aspects kystiques pouvant être présents dans les cas de dysplasie fibreuse. L'étude de ces éléments et de leur évolution sont particulièrement utiles pour le suivi du patient et permettent également d'apprécier une potentielle dégénération de la lésion ou une augmentation de volume à l'origine de douleur par compression nerveuse.

Toutefois, si l'IRM est une excellente méthode d'étude des cas complexes de dysplasie fibreuse, les résultats obtenus par cet examen ne sont pas suffisamment spécifiques pour permettre l'obtention d'un diagnostic. En particulier, dans le cas d'une dysplasie fibreuse très expansive au sein de l'os, l'aspect à l'IRM pourrait évoquer une pathologie maligne avec un aspect néoplasique (52).

d. Scintigraphie osseuse planaire

L'intérêt de l'examen réside dans la précocité des variables métaboliques décelables en rapport au faible coût dosimétrique de l'examen qui explore l'ensemble du squelette. (54)

Dans les cas de dysplasie fibreuse, la scintigraphie montre la plupart du temps une accumulation majorée des traceurs au niveau des zones lésionnelles. Toutefois, cet aspect n'est pas spécifique de la dysplasie fibreuse et la scintigraphie osseuse voit donc sa nécessité se situer ailleurs que dans la caractérisation initiale de la lésion. En effet, l'hyperfixation est un signe très peu spécifique, et la scintigraphie tend à sous-estimer l'étendue des lésions

puisque l'hyperfixation ne concernera que les portions condensantes. Les lésions purement lytiques, quant à elles, peuvent passer inaperçues. La négativité de la scintigraphie ne suffit donc pas à éliminer le diagnostic de dysplasie fibreuse (55). Son utilité réside surtout dans l'établissement de la topographie des lésions et l'évaluation du développement des formes polyostotiques par l'évaluation sur l'ensemble du corps qu'elle permet (52).

Elle peut, occasionnellement, permettre d'émettre le diagnostic de dysplasie fibreuse au niveau du massif cranio-facial lorsqu'une accumulation importante des traceurs s'effectue de manière hémimélique au niveau de la région orbitale, formant une image en aspect de « *bandeau de pirate* ». (56)

e. Tomographie par Émission de Positrons au ¹⁸FDG

Les lésions de dysplasie fibreuse peuvent présenter un métabolisme très divergent en fonction de l'activité de la matrice osseuse. Celui-ci peut être faible ou aller jusqu'à un hypermétabolisme mimant une lésion maligne (57). La Tomographie par Émissions de Positrons au ¹⁸FDG ne permet donc pas de différencier la dysplasie fibreuse d'une lésion sarcomateuse. Cependant, dans le cas d'une dysplasie fibreuse, l'intensité de fixation entre deux examens doit être relativement constante et une augmentation importante doit faire suspecter une transformation maligne. Si le diagnostic ne repose pas sur cet examen, il peut cependant permettre de localiser le site le plus hypermétabolique dans les formes polyostotiques, la biopsie devant être préférentiellement réalisée sur celui-ci (58).

f. Imagerie hybride : TEMP -TDM (55)

Les images de la Tomographie par Émission MonoPhotonique (TEMP) visualisent la distribution d'un radiotraceur dans le corps humain dans les trois dimensions. L'information anatomique ainsi obtenue est complétée par un apport de données quantitatives, utilisant des régions d'intérêt. L'accumulation du radiopharmaceutique, par exemple dans une tumeur, peut être mesurée au moins en principe. La précision de cette mesure est cependant considérablement affectée par plusieurs aspects, notamment des artefacts causés par l'atténuation photonique, ou les limites de la résolution spatiale des caméras utilisées.

Cependant, depuis peu, des caméras combinant les technologies de la tomodensitométrie (TDM) et de la TEMP permettent de réaliser et de mêler des informations obtenues par TEMP et TDM. Partant de l'information sur l'atténuation tissulaire fournie par la TDM, une

correction des artefacts dus à l'atténuation est maintenant possible. En utilisant la TEMP/TDM, après calibration de la caméra TEMP par un compteur de radioactivité, la concentration de radioactivité peut être mesurée in vivo avec une précision comparable à celle de la Tomographie par Émission de Positons (59).

L'examen en TEMP/TDM peut permettre le diagnostic d'une lésion de dysplasie fibreuse par la réalisation de l'examen en TDM, et permettre tout à la fois l'appréciation de l'extension des lésions par la TEMP. Cet examen peut donc être utile aux phases d'évaluation comme de suivi de la pathologie. (60)

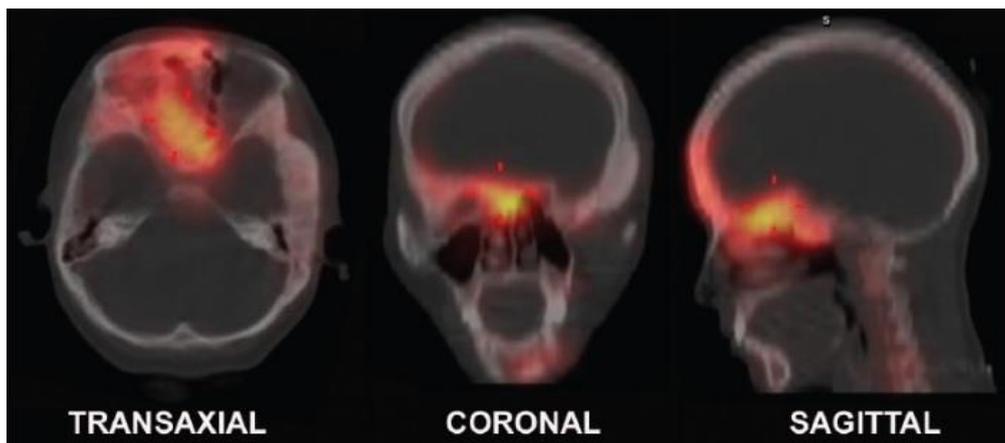


Figure 20- Mise en évidence d'une dysplasie fibreuse avec déformation osseuse et hyperfixation par TEMP/TDM, image en "bandeau de pirate"(61)

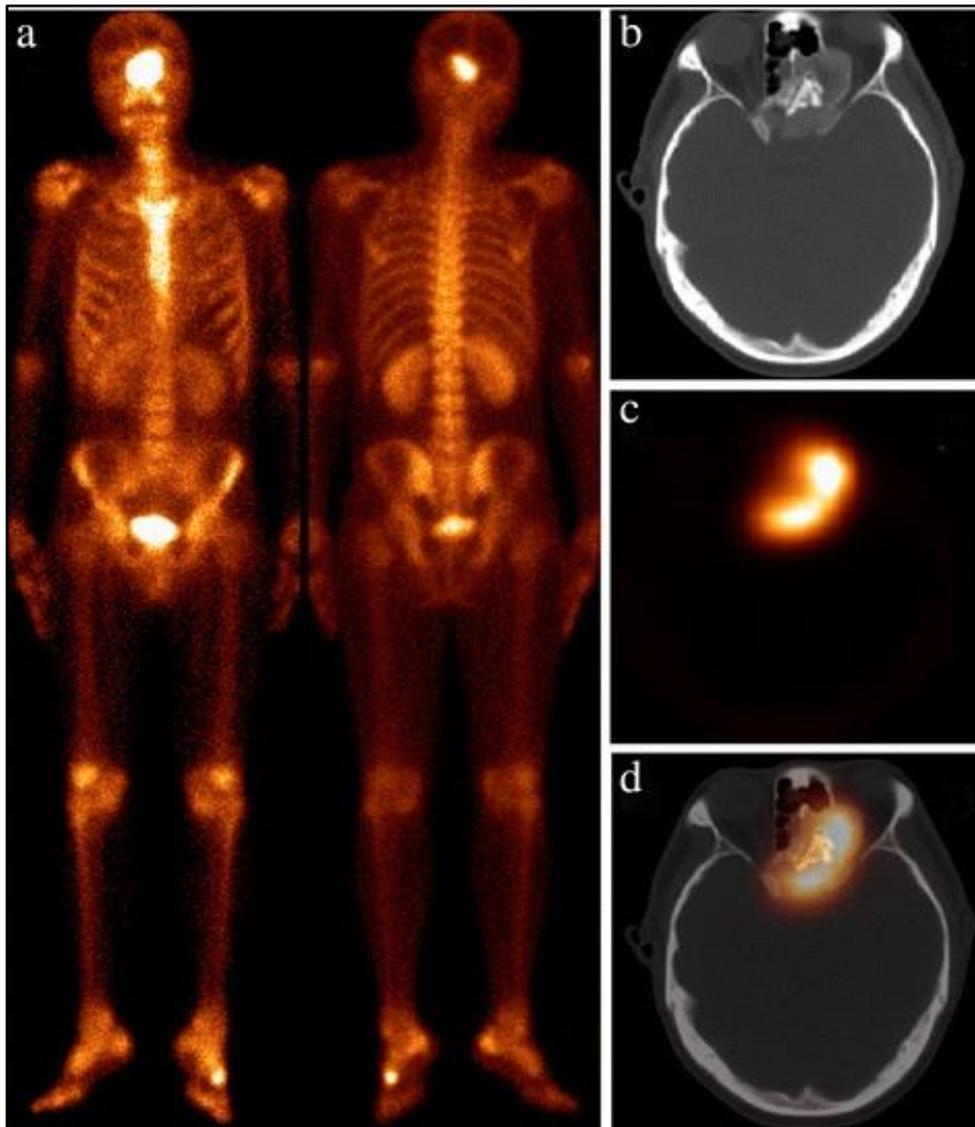


Figure 21 - Évaluation d'une lésion de dysplasie fibreuse en TEMP/TDM. (a) fixation des traceurs sur le corps entier. (b) résultat de la composante TDM. (c) rendu de fixation au niveau du crâne en coupe axiale. (d) TEMP/TDM coupe axiale du crâne. Aspect en verre dépoli mêlé à une hyperfixation caractéristique d'un hypermétabolisme.(60)

3. Examens biologiques

Différents tests biologiques peuvent être réalisés afin d'orienter ou de confirmer le diagnostic de dysplasie fibreuse. Les prélèvements pourront s'effectuer au niveau de la lésion (biopsie) ou parfois à distance (prélèvements sanguins).

Le recours à la biopsie ne sera indiqué que dans les cas où les autres types d'examen n'auront pas permis d'établir le diagnostic ou dans le cas de lésions avec une expansion agressive ou une symptomatologie atypique. La biopsie doit être décidée par avis coordonné entre le chirurgien, le laboratoire d'analyse histologique et le radiologue afin de déterminer le site de prélèvement et la voie d'abord les plus pertinents (44). La pièce retirée peut être soumise à un examen histologique ou génétique.

Les prélèvements sanguins, quant à eux, peuvent mener à une analyse génétique ou à une Numération de la Formule Sanguine (NFS).

a. NFS

La numération de la formule sanguine peut mettre en évidence les troubles endocrinologiques liés à un Syndrome de MacCune Albright. Ainsi peuvent être révélés un hyper-parathyroïdisme en cas d'élévation très importante des phosphates alcalines ; une tumeur pituitaire par un surdosage d'hormones de croissance ou parfois un diabète associé ; ou l'hyperthyroïdisme dans le cas d'une augmentation des hormones thyroïdiennes.

Ces signes ne sont pas spécifiques d'une atteinte de dysplasie fibreuse et ne suffisent pas à eux seuls à établir le diagnostic, ils peuvent cependant amener au diagnostic d'un Syndrome de MacCune Albright.

Le dosage des phosphatases alcalines présente également un autre intérêt. Ce dernier se retrouve augmenté dans les cas de dysplasie fibreuse et une corrélation a été mise en évidence par sa réduction après l'éviction chirurgicale des lésions (62). De plus, les valeurs du dosage de cette enzyme entrent en corrélation avec plusieurs autres facteurs ; il a ainsi été mis en évidence que ces valeurs se retrouvent augmentées dans les cas d'atteintes cranio-faciales par rapport aux atteintes dans le squelette appendiculaire, mais aussi dans les cas de dégénérescence maligne. Cette augmentation est également plus marquée dans les atteintes polyostotiques que dans les formes monostotiques (63). Pour autant, le dosage de la

phosphatase alcaline reste un indicateur de l'évolution de la pathologie et non un élément de diagnostic.

Le dosage des hormones de croissance ne permet pas non plus d'établir le diagnostic, toutefois, il pourra permettre d'influer sur le type de traitement mis en place (64).

b. Génétique

Un bilan génétique peut permettre la mise en évidence de la mutation à l'origine de la dysplasie fibreuse. Cela étant, compte tenu du mosaïsme cellulaire inhérent à cette pathologie, le risque de faux-négatif reste important. Les tests génétiques sur les prélèvements sanguins peuvent ainsi confirmer le diagnostic de dysplasie fibreuse mais le fort potentiel de procéder aux tests sur des cellules non mutées ne rend pas les examens totalement fiables (47). Le ratio de détection d'une mutation dans le tissu sanguin a été évalué aux alentours de 20% à 30%. (65)

L'examen génétique devra préférentiellement être opéré sur un amas cellulaire muté et les prélèvements s'effectueront donc le plus souvent directement sur les lésions présentant un hypermétabolisme flagrant. Leur identification pourra être permise par les divers examens radiologiques cités ci-dessus. (58)

Les méthodes d'évaluation génétique ont aussi évolué. Le caractère de mosaïque cellulaire présent y compris dans les zones lésionnelles pouvait entraîner des erreurs sur les tests réalisés par une technique PCR standard (Polymerase Chain Reaction) (44). L'association entre l'utilisation de peptides modifiées (peptid nucleic acid) et le recours au Next Generation Sequencing (NGS) permet à ce jour d'obtenir les résultats les plus fiables(66).

c. Histologique

À l'examen histologique, la lésion de dysplasie fibreuse présente des masses fibreuses et des éléments osseux. Les masses fibreuses sont formées par du tissu conjonctif où sont répartis de manière variable des trabécules osseuses (formées par métaplasie osseuse) et des îlots de tissu cartilagineux hyalin (élaborés aussi par métaplasie mésenchymateuse et pouvant se calcifier). La proportion entre le tissu fibreux et l'os néoformé est très variable d'un cas à l'autre et d'un os par rapport à un autre pouvant aller d'un aspect totalement fibreux à un champ rempli de trabécules dysplasiques (62). La dysplasie fibreuse est caractérisée par la combinaison d'une ostéogenèse bien différenciée trabéculaire et d'un fond conjonctif fibreux.

Ces éléments morphologiques distinctifs sont l'architecture des travées osseuses et la cytologie des éléments cellulaires de la composante fuso-cellulaire qui, dans les cas de dysplasie fibreuse, prennent des formes variables en « *lettres chinoises* » (67). Les trabécules dysplasiques semblent immatures, non orientées et entourées par des cellules mésenchymateuses immatures avec peu ou pas de collagène disposées en formes de fuseaux. Ce stroma mésenchymateux est hypo-cellulaire et on note une absence caractéristique d'ostéoblastes différenciés. De nombreuses capillarités sont présentes autour de la lésion et peuvent entraîner, en cas de traumatisme, un processus réactionnel à cellules géantes (62).

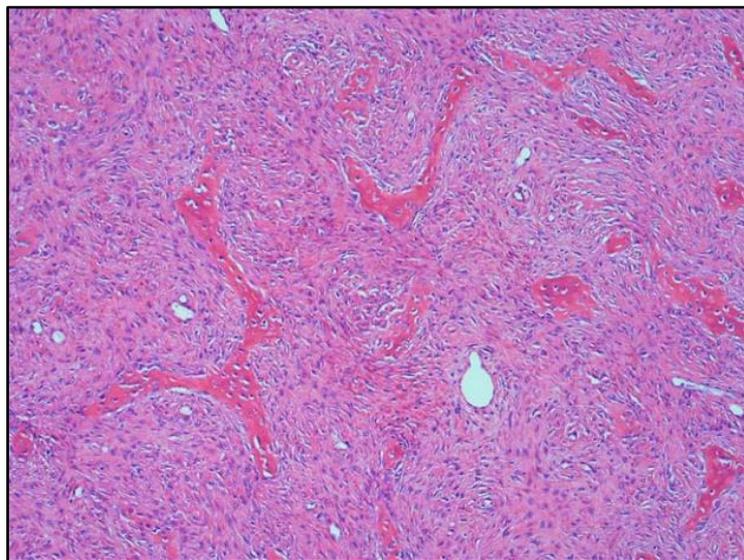


Figure 22- Vue d'ensemble d'une coupe histologique issue d'une lésion de dysplasie fibreuse. Aspect en « lettres chinoises » des trabécules dysplasiques (hématoxyline et éosine, x100) (62).

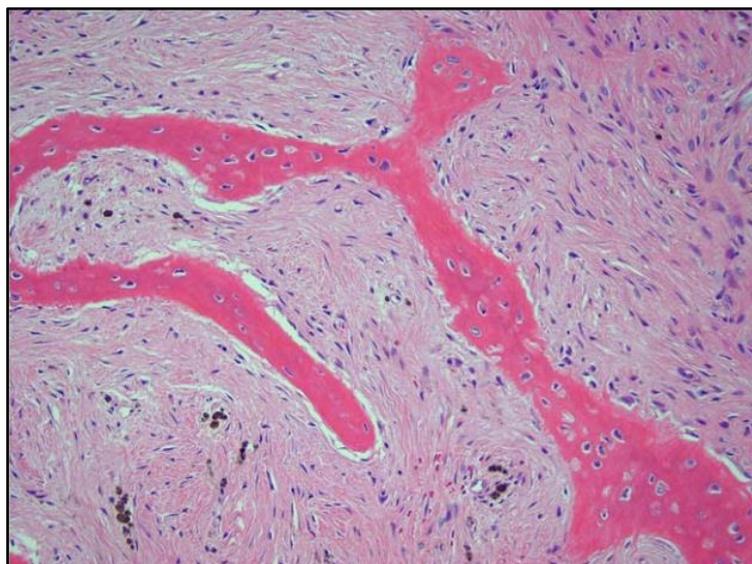


Figure 23 – Le stroma mésenchymateux qui cerne les trabécules est hypo cellulaire. Il y a également un manque d'ostéoblastes (hématoxyline et éosine, x200) (62)

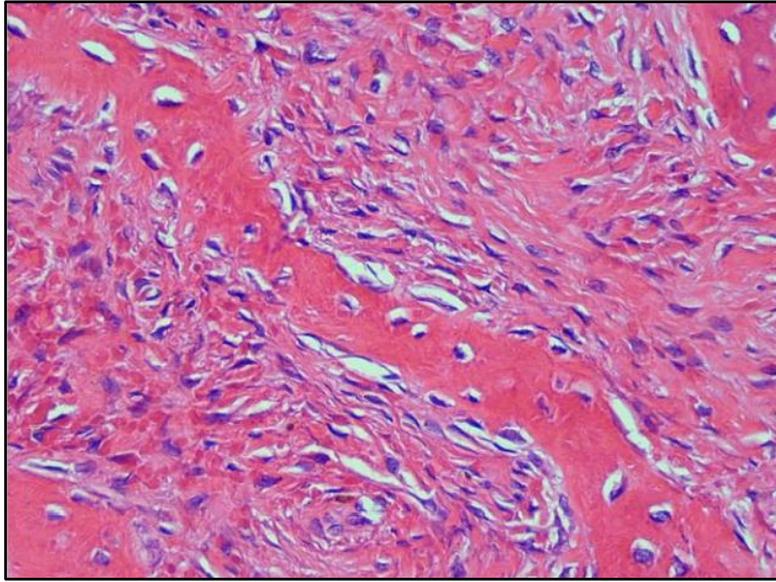


Figure 24 – Augmentation du grossissement mettant en évidence le manque d'ostéoblastes (hématoxyline et éosine, x400) (62)

L'examen de sections macroscopiques intactes de lésions de dysplasie fibreuse révèle qu'en marge de la lésion, une séparation entre l'os sain cernant la lésion et la lésion elle-même est discernable et prend un aspect de fine coque. Des lobules de cartilage peuvent parfois être présents (alors composés d'un cartilage hyalin mature). Cet aspect atypique avec des sphérules calcifiées au sein du stroma mésenchymateux doit être connu malgré sa rareté relative, quelques cas ayant été rapportés. (68)

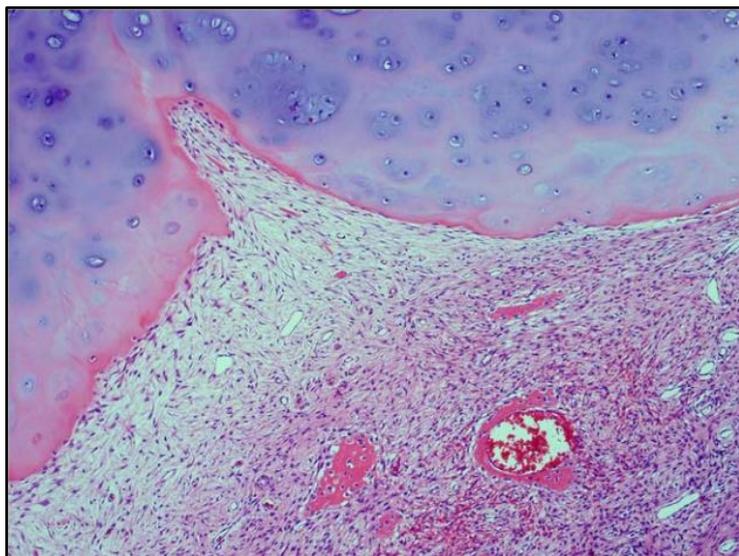


Figure 25 – Éléments de cartilage hyalin au sein de la composante fibreuse stromale (hématoxyline et éosine, x100). (62)

Certaines études rapportent la présence d'une autre variante dans l'aspect histologique des lésions de dysplasie fibreuse cranio-faciales (69). Il s'agit d'une forme « pagétoïde » où les fines trabécules osseuses, occupant peu de place dans la forme « en lettres chinoises », prennent un aspect plus dense pouvant évoquer l'aspect histologique d'une maladie de Paget. On trouve alors, le long des surfaces trabéculaires, des fibres de Sharpey et des ostéoblastes atypiques ainsi que des lignes d'arrêts au sein de la matrice osseuse.

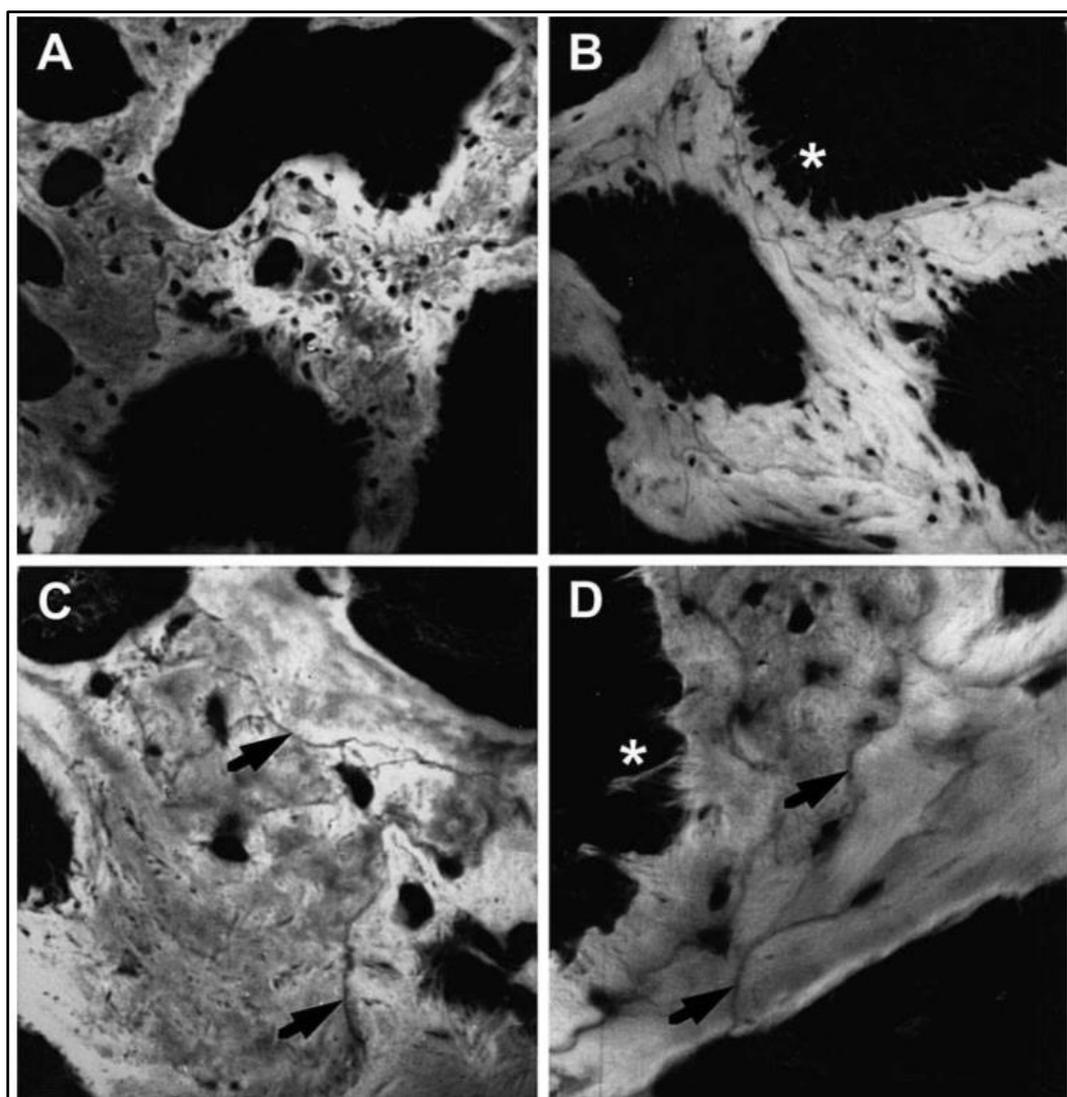


Figure 26 – Images confocales de la variante « pagétoïde ». Présence d'un système complexe de ligne d'arrêts au sein de la matrice osseuse (images C et D, flèches). Fibres de Sharpey à la surfaces des trabécules osseuses (images B et D, astérisques). (69)

d. Immunohistochimiques

L'aspect histologique parfois mixte peut mener à des incertitudes diagnostiques qu'il convient de redresser (67). Si la confirmation du diagnostic de dysplasie fibreuse peut s'effectuer par association des divers procédés décrits ci-dessus, le recours à l'immunohistochimie peut également permettre d'écarter des diagnostics différentiels.

Ainsi en est-il de l'évaluation du MDM2 et/ou du CDK4 soit par hybridation in situ en fluorescence (FISH), soit par technique PCR (Polymerase Chain Reaction).

Le Murine Double-Minute type 2 (MDM2) et la cycline-dépendante kinase 4 (CDK4) sont deux protéines synthétisées par stimulation des allèles 12q13-15. Il a été remarqué que leur expression est amplifiée dans certaines lésions néoplasiques à l'inverse des lésions fibro-osseuses. La mise en évidence d'une augmentation de MDM2 et/ou de CDK4 est un signe de malignité permettant d'écarter le diagnostic de dysplasie fibreuse bénigne au profit de certains diagnostics différentiels comme un sarcome dans les cas où les éléments cliniques et radiographiques ne seraient pas suffisants et/ou l'aspect histologique serait non caractéristique ou la biopsie quantitativement insuffisante. (70)

4. Diagnostics différentiels principaux

Malgré les nombreux éléments caractéristiques de la dysplasie fibreuse, les variations des lésions peuvent mener à des erreurs diagnostiques. Il est d'autant plus important de connaître les diagnostics différentiels afin de les envisager dès le départ et, si nécessaire, de procéder à un diagnostic par élimination. En cas de doute, le recours à une biopsie permettra d'obtenir le diagnostic de certitude. Pour autant, aucun diagnostic différentiel ne doit être omis dans l'information au patient et le potentiel de lésions malignes doit être envisagé dès les premiers stades de la consultation.

On pourra donc subdiviser les multiples diagnostics différentiels en deux catégories, ceux appartenant aux lésions dites bénignes, et ceux appartenant aux lésions malignes.

a. Bénins

La plupart des diagnostics différentiels bénins correspondent aux lésions fibro-osseuses bénignes que l'on peut retrouver aux côtés de la dysplasie fibreuse dans ses diverses classifications (voir ci-dessus). Elles se retrouvent regroupées ensemble du fait d'une structure histologique semblable (tissus fibreux hyper-prolifératif contenant des structures osseuses irrégulières). Cependant, l'aspect radiographique et clinique de ces lésions peut également être source de confusion. Ces lésions ne seront pas nécessairement traitées de la même manière et peuvent demander en cas de doute un examen extemporané lors de la biopsie afin de déterminer si une exérèse complète avec ou sans curetage doit être effectuée.

- Fibrome cémento-ossifiant et fibrome ossifiant : désormais considérés comme une seule entité, elles représentent la plus fréquente des tumeurs fibro-osseuses. Survenant entre la 3^{ème} et la 4^{ème} décennie le plus souvent, avec une très nette prédominance féminine, elles peuvent se révéler fortuitement ou à la suite d'un phénomène expansif pouvant donc fortement évoquer une dysplasie fibreuse. Leur aspect radiologique variable pouvant aller d'une lésion radio-claire uniloculaire bien délimitée à une lésion mixte, voire radio-opaque, complique leur diagnostic. Anatomopathologiquement, ces lésions présentent un aspect semblable à celui d'une dysplasie fibreuse. Le diagnostic différentiel entre fibrome ossifiant et dysplasie fibreuse ne peut donc être permis que par la lecture combinée des données cliniques, radiologiques et anatomopathologiques (71). En cas de doute persistant, le recours à l'analyse génétique reste le seul outil permettant de différencier parfaitement les deux pathologies. (72)

L'énucléation chirurgicale emportant la capsule fibreuse péri-lésionnelle entraîne généralement peu de récurrence. Une résection avec curetage appuyé est conseillée dans les formes juvéniles. (73)

- Dysplasie cémento-osseuse : Les dysplasies cémento-osseuses sont des processus de type réactif non tumoral à principales composantes fibro-cémento-osseuses. Le plus souvent asymptomatiques ou révélées par une gêne locale, leur découverte survient le plus souvent entre la 4^{ème} et la 5^{ème} décennie. Radiologiquement parlant, il s'agit de lésions de petite taille d'aspect variable avec une minéralisation progressive de la lésion fonction donc de son stade de développement. Elles peuvent être focales, péri-apicales ou florides et se localisent le plus souvent dans la région mandibulaire. Histologiquement, l'aspect varie en fonction du stade de développement, les travées osseuses tendant à être de plus en plus nombreuses. L'abstention thérapeutique est de rigueur sauf en cas de complication. Une résection avec biopsie est alors indiquée (73).
- Tumeurs à cellules géantes : lésion assez rare, la tumeur à cellules géantes se rencontre principalement au niveau des os longs. Cliniquement, elles peuvent être asymptomatiques ou être mises en évidence par une tuméfaction ou des douleurs associées. Elles sont caractérisées par leur aspect histologique bénin et par une agressivité locale et une évolutivité imprévisible vers la récurrence ou la dégénérescence maligne. En imagerie, elles se présentent assez typiquement comme une ostéolyse géographique épiphysaire ou épiphyso-méthaphysaire dans la plupart des cas pouvant avoir une extension vers les tissus mous ou s'associer à un kyste osseux anévrisimal. Leur traitement est chirurgical par curetage ou par résection en bloc. (74)
- Kyste osseux anévrisimal : Son origine la plus couramment admise reste vasculaire. Bien que très rare, le kyste anévrisimal peut être rencontré au niveau de la mandibule, le plus souvent au niveau du ramus ou du corps de l'os. Il prend le plus souvent un aspect radiologique monogéodique bien limité mais peut parfois adopter un aspect polygéodique avec de fines cloisons évocatrices. Son énucléation mettra en évidence de nombreux capillaires et lacs replis de sang. Son exérèse suffit. (73)
- Maladie de Paget : prédominante dans la population masculine, cette maladie caractérisée par une accélération du remodelage osseux se retrouve le plus communément chez le sujet âgé. Son atteinte est polyostotique et laisse le plus souvent place à un champ clinique asymptomatique ou, plus rarement, caractérisé par des douleurs et des déformations osseuses. Son aspect radiologique évolue en même temps que la pathologie et peut prendre diverses formes. Son expression reste cependant le plus souvent symétrique et

bilatérale à la différence de la dysplasie fibreuse. Sur le plan anatomopathologique, on retrouve un remodelage excessif et anormal de l'os. (73)

- Kystes inflammatoires : au niveau des maxillaires, une lésion de dysplasie fibreuse peut facilement être confondue avec un kyste inflammatoire ou une lésion inflammatoire périapicale d'origine endodontique dès lors qu'elle se superpose radiographiquement avec un apex ou qu'elle semble localisée en position d'une dent préalablement extraite (mimant alors l'aspect d'un kyste résiduel). Le diagnostic différentiel est alors permis par un test de sensibilité sur la dent concernée à l'examen endo-buccal et par des clichés radiographiques complémentaires visant à confirmer la localisation de la lésion par rapport à l'apex dans les autres plans de l'espace. En cas de doute persistant, une biopsie devra être réalisée.

Dans le cas d'un kyste inflammatoire, la dévitalisation de la dent apparaîtra comme une nécessité thérapeutique qui devra faire l'objet d'un suivi et potentiellement être complétée par l'éviction chirurgicale de la lésion. (71)

- Mucocèles : Une mucocèle est une formation pseudo-kystique bénigne développée à partir d'une cavité naso-sinusienne. Elle possède un caractère expansif et présente une évolution pseudo-tumorale. Les localisations les plus fréquentes sont frontales et fronto-ethmoïdales. Les formes sphénoïdales sont plus rares mais peuvent aisément être confondues avec une dysplasie fibreuse sphénoïdale. Cliniquement, les manifestations des mucocèles sphénoïdales sont essentiellement en rapport avec le développement expansif extra-sinusien. D'apparition retardée par rapport à la constitution de la mucocèle, il s'agit généralement de manifestations algiques ou ophtalmologiques extra-rhinologiques. L'évolution des techniques d'imagerie (TDM et IRM) permet actuellement un diagnostic précis et précoce, la présentation en TDM et en IRM des mucocèles sphénoïdales étant assez typique, se présentant comme une lésion radio-claire homogène, d'aspect arrondi aux contours nets et réguliers.

Leur traitement est réalisé par une large marsupialisation de la poche mucocèliquie. (75)

- Cémentome / ostéome : Il s'agit d'une tumeur bénigne ostéo ou cémento-formatrice. Elle s'accompagne de signes cliniques fonctions du volume de la lésion. Son aspect radiologique se présente sous la forme d'une lésion arrondie radio-opaque dont la densité peut varier. Histologiquement parlant, ces lésions peuvent apparaître sous deux formes, « compacte » formée d'os mature dense, ou « spongieuse » avec de larges lacunes de moelle osseuse. Le plus souvent asymptomatique et d'évolution lente, l'ostéome ne requiert pas de traitement et une simple surveillance suffit. Une intervention pourra être

programmée en cas d'augmentation de volume ou d'apparition de symptômes gênants.
(73)

- Tumeur de Pindborg : classifiée comme une tumeur odontogénique épithéliale, l'améloblastome calcifiant ou Tumeur de Pindborg se développe à partir des restes de l'épithélium adamantin et possède un fort potentiel d'extension et une agressivité locale importante. Cliniquement, elle peut être révélée par une voussure localisée. Son aspect radiologique est variable mais sa forme est généralement celle d'une image radio-claire volumineuse, multiloculaire, lui conférant un aspect en « bulles de savon » pouvant progressivement acquérir un aspect radio-opaque avec une calcification progressive. Les corticales sont soufflées, voire absentes. Elle peut également prendre la forme d'une lésion uniloculaire bien délimitée.

Son traitement est chirurgical par énucléation dans le cas des lésions de faible volume, pouvant aller jusqu'à la résection osseuse interruptrice en prévention des récurrences pour les lésions les plus volumineuses (73).

b. Malins

La dysplasie fibreuse présente un risque très réduit de transformation maligne (~1%) mais celui-ci ne doit pas être écarté et la lésion nécessite donc une surveillance (23). Pour autant, dès l'étape de diagnostic, il faut faire attention à ne pas manquer un potentiel diagnostique de malignité. Ces autres lésions peuvent être évoquées devant un tableau clinique généralement assez évocateur.

À l'interrogatoire médical, la présence d'une altération de l'état général, de douleurs intenses ou de paralysie sont des signes alarmants.

Lors de l'examen exo-buccal, il faudra effectuer une inspection et une palpation bilatérale, symétrique et comparative cherchant à mettre en évidence des adénopathies ou une paresthésie.

L'examen endo-buccal devra rechercher des mobilités ou déplacement dentaires, incluant une croissance rapide d'une tuméfaction, une expansion corticale avec un aspect soufflé, des douleurs intenses, des paresthésies et/ou une évolution qui repousse les structures adjacentes. L'aspect des muqueuses en regard de la lésion devra également être évalué à la recherche d'un caractère ulcéré, végétant ou hémorragique.

L'orientation diagnostique pourra également être permise par l'analyse des examens radiologiques. Ainsi, une lésion mal délimitée, une réaction périostée, un aspect inhomogène avec un os mité, un envahissement des structures adjacentes avec expulsion des dents sont autant de facteurs pouvant nous orienter vers le diagnostic d'un processus malin.

Dans tous les cas, ces éléments ne permettent pas le diagnostic de certitude qui devra alors être obtenu par une biopsie et un examen anatomopathologique.

Les principaux diagnostics différentiels malins sont la dégénérescence d'une dysplasie fibreuse initialement bénigne et l'ostéosarcome.

- Dégénérescence maligne : malgré le faible potentiel de dégénérescence maligne de la dysplasie fibreuse, celle-ci ne doit pas être occultée. Un suivi par imagerie de la lésion est donc de rigueur afin de déterminer l'activité métabolique inhérente aux diverses lésions préalablement détectées. En cas de doute, une biopsie devra être réalisée. La dégénérescence impose le recours à l'exérèse de la lésion ou son éviction avec des marges de sécurité comme nous le verrons plus en aval.
- Ostéosarcome : Il s'agit d'une tumeur maligne primitive de l'os dont les lésions fibro-osseuses peuvent apparaître comme un facteur favorisant. Il est généralement associé à une tuméfaction et parfois à des douleurs ainsi qu'une symptomatologie dentaire lorsqu'il survient au maxillaire. À l'imagerie on retrouve une masse souvent volumineuse, solide, présentant des calcifications et dont les limites sont irrégulières. Le diagnostic sera permis par l'anatomopathologie. Le traitement de première intention reposera sur une chirurgie d'exérèse large (73).

III/ Méthodes Thérapeutiques

1. Abstention et surveillance

Une part non négligeable des dysplasies fibreuses sont asymptomatiques, leur découverte étant fortuite à la suite d'un examen radiologique indiqué pour une raison annexe. Si l'aspect radiologique est suffisamment caractéristique pour permettre le diagnostic, le recours à la biopsie ne sera pas nécessaire et la lésion ne présentera, la plupart du temps, pas de risque de fracture ou de croissance. Dans de tels cas, une abstention thérapeutique avec un simple suivi est préférable. Si une atteinte polyostotique est mise en évidence par les examens, il convient d'adresser le patient chez un endocrinologue afin d'évaluer un potentiel syndrome de MacCune Albright. (62)

Un examen clinique au minimum annuel est souhaitable. Dans les cas d'une atteinte maxillo-faciale asymptomatique, un rendez-vous de contrôle tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois pour les deux années suivantes est de rigueur. Cette fréquence de suivi devra persister dans le cas d'une atteinte ophtalmologique non opérée.

Un scanner annuel est recommandé afin d'évaluer l'évolution de la croissance de la lésion. Toute apparition ou modification de la symptomatologie indique le recours à un examen radiologique rapide du patient et la recherche d'une extension, de complications locales ou de signes de malignité (23).

2. Traitement médicamenteux

La survenue de douleurs osseuses consécutives à l'évolution d'une lésion de dysplasie fibreuse est une complication fréquente. L'étiologie exacte des douleurs n'est pas totalement éclaircie. Toutefois, certaines études ont permis d'avancer qu'une néoformation excessive de fibres nerveuses pourrait survenir consécutivement aux remaniements osseux propres à la dysplasie fibreuse du fait d'une surexpression d'un facteur de croissance, le Nerve Growth Factor (NGF). Des études restent à effectuer dans ce domaine, mais la connaissance du type de fibres nerveuses présentes dans ces lésions, différant très probablement de celles présentes au niveau de la peau par exemple, peut permettre de sélectionner une thérapeutique médicamenteuse orientée plus spécifiquement vers la neutralisation de ces faisceaux nerveux (76). Des études sur des lésions métastatiques osseuses ont démontré que le Ténosumab, un anticorps monoclonal dirigé spécifiquement vers le NGF, pourrait avoir des effets sur le

contrôle des douleurs osseuses (77). Cependant, son application dans le cadre de la dysplasie fibreuse n'est pas encore à l'ordre du jour.

La prise en charge de la douleur chez les patients souffrant d'une dysplasie fibreuse peut initialement être assurée par des traitements analgésiques communs. L'intensité des douleurs devra orienter notre prescription vers le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou, si cela s'avère nécessaire, des opiacés. Toutefois, le recours aux traitements analgésiques communs ne démontre pas une efficacité systématique dans la prise en charge des douleurs osseuses. La prise en charge de la douleur dans les cas de dysplasie fibreuse est donc la plupart du temps assurée par une prescription de bisphosphonates.

Les bisphosphonates sont des antirésorptifs osseux, analogues structuraux des pyrophosphates inorganiques. Cette conformation moléculaire leur permet une très forte affinité pour le tissu osseux tout en leur assurant une durée de vie très longue dans le squelette. On distingue les non-amino bisphosphonates des amino bisphosphonates selon qu'ils possèdent ou non un ou plusieurs groupements azotés dans la chaîne latérale de leur structure moléculaire. Ceux appartenant à la deuxième catégorie possèdent un effet anti-résorptif beaucoup plus puissant. (73)

L'efficacité des bisphosphonates en termes d'effet analgésique sur la dysplasie fibreuse a été démontrée (78). Toutefois, leur prescription doit s'accompagner de certaines conditions comme la prescription en parallèle de vitamine D et de calcium en compléments, le suivi et le contrôle des dérèglements hormonaux (dans le cadre d'un syndrome de MacCune Albright) et le traitement de l'hypophosphatémie (48).

Les bisphosphonates les plus couramment prescrits et ayant démontré une efficacité sont ceux de deuxième et de troisième génération (Alendronate, Risédronate, Pamidronate et Zolédronate). Pour autant, les doses de prescriptions ne sont pas parfaitement définies. Les différents cas rapportés ou études menées ont en effet calibré le dosage de leur traitement en fonction de la sévérité des atteintes. La prescription devra donc toujours être décidée au cas par cas en fonction des éléments cliniques à la disposition du prescripteur.

Concernant le pamidronate, les prescriptions initiales présentes dans une étude de Liens *et al.* ont été calculées en fonction du traitement couramment admis pour le traitement de la maladie de Paget (79) et ont été reproduites plusieurs fois dans la littérature (80–82). En ce cas, il s'agit d'une injection intraveineuse de 60mg par jour pendant 3 jours, survenant une fois tous

les 6 mois, soit 180 mg pour 6 mois. Un traitement de 3mg/kg/cycle avait été décidé pour les enfants. Ces dosages ont montré des résultats positifs dans le contrôle de la douleur mais également dans le remodelage osseux et dans l'évolution de l'aspect radiographiques des lésions.

Le traitement par alendronate a été évalué dans plusieurs études dans des posologies allant de 5 à 10mg/j en prise orale et ont montré des résultats positifs (83). Cependant, ces études ayant été effectuées sur des petits groupes de patients et dans des périodes restreintes voient leurs conclusions remises en cause par une étude randomisée en double aveugle contre placebo publiée en 2014 et observant sur deux ans la portée d'un traitement par alendronate sur 40 patients (84). Celle-ci n'a pas montré d'effet d'atténuation de la douleur et ce dans des dosages allant de 10 à 40 mg/j. Elle a toutefois convenu d'une amélioration du remodelage osseux et de la densité de minéralisation de l'os.

Le traitement par alendronate reste donc potentiellement indiqué dans le traitement de la dysplasie fibreuse mais ne semble pas présenter de réel effet analgésique.

Enfin, le zolédronate a été étudié dans les dosages suivant :

- 5mg en bolus unique (85), (86)
- 4mg/6mois entre 1 et 5 bolus (87)
- 5mg/an pendant 4 ans (88)

Les différentes études convergent vers la conclusion d'une amélioration du remodelage osseux et d'une diminution de la douleur.

Récemment, une alternative médicamenteuse aux bisphosphonates a été mise en avant par le biais du dénosumab.

Le dénosumab est un anticorps monoclonal présentant une action d'antirésorptif osseux. Il cible et se lie au RANKL et empêche la différenciation des précurseurs ostéoclastiques en ostéoclastes (73). Au vu des récentes avancées dans la compréhension du mécanisme physiopathologique de la dysplasie fibreuse et du rôle du RANKL dans cette dernière (voir ci-dessus), l'utilisation du dénosumab semble théoriquement envisageable dans le traitement des lésions de dysplasie fibreuse. Pour autant, à ce jour, sa prescription n'est pas reconnue comme un traitement de la dysplasie fibreuse par les recommandations officielles. (83)

Des études ont récemment été publiées décrivant la prise en charge de certains cas complexes par la mise en place d'un traitement par dénosumab (89),(90),(91). Si les auteurs observent une diminution des douleurs et un remodelage osseux positif, ils constatent parallèlement une hypophosphatémie, et une augmentation des niveaux de FGF-23 et des hormones parathyroïdienne nécessitant une administration de calcium, de phosphore et de calcitriol. De plus, un manquement au suivi du traitement a entraîné une hypercalcémie importante n'ayant été corrigée que par des injections de pamidronate et de zolédronate.

Une étude plus récente a rapporté la prise en charge par dénosumab d'un patient souffrant d'une dysplasie fibreuse monostotique cranio-faciale dont les douleurs ne cessaient pas avec l'injection de bisphosphonates. Une injection de 60mg de dénosumab a été effectuée dès lors que les douleurs osseuses se présentaient. Une nette disparition de la douleur a été relevée, mais aussi une diminution de l'intervalle de survenue des douleurs après injection, passant de 90 à 75 jours. Des troubles vitaminiques, hormonaux et une augmentation du FGF-23 ont également été rapportés sur ce cas. (92)

Le recours au traitement par dénosumab doit préférentiellement être proposé en cas d'échec des traitements par bisphosphonates. Son administration nécessite un suivi sérieux du patient et de l'évolution de la lésion et des valeurs de NFS.

3. Chirurgie

Le recours aux méthodes chirurgicales n'est pas systématique. Il doit être évalué au cas par cas et est envisagé dans les cas d'inefficacité des traitements analgésiques, de préjudice esthétique ou de complications telles qu'une expansion menaçant un paquet vasculo-nerveux (risquant par exemple d'entraîner des surdités ou des détériorations visuelles par compression du nerf optique) ou menaçant de rejoindre la base du crâne, région difficile d'accès dont l'atteinte pourrait compliquer les prises en charges futures. (23)

La mise en place d'un traitement chirurgical doit également prendre en compte la localisation de la lésion. En 1990, Chen et Noordhoff ont proposé une classification des zones potentiellement touchées par les dysplasie fibreuses cranio-faciales et y ont associé des recommandations (93). Ils distinguent ainsi :

- Zone 1 : Correspond à la région fronto-orbito-zygomatique. Très esthétique et facile d'accès, l'intervention chirurgicale semble recommandée
- Zone 2 : Région de la voûte crânienne, du cuir chevelu. Peu esthétique, l'intervention est optionnelle
- Zone 3 : Correspond à la partie central du crâne avec les os sphénoïdes, ptérygoïdes, ethmoïdes, mastoïdes et temporaux. Au vu de la difficulté d'accès à ces régions, une surveillance des lésions est préférable dans la limite de la symptomatologie et du contrôle de la douleur.
- Zone 4 : Correspond aux maxillaires et à la mandibule. Au vu de la difficulté de gestion de ces zones en termes d'esthétique et de structures anatomiques à risque, un traitement conservateur reste préférable.

Car les chirurgies décrites dans le traitement de la dysplasie fibreuse sont de deux types, conservatrices par une méthode de résection partielle remodelante, ou non conservatrices par une exérèse large avec reconstruction. (23)

Le recours aux méthodes conservatrices doit être tempéré par la prise en compte d'un risque accru de récurrence. Ce risque est particulièrement majoré dans les cas de patients jeunes dont la croissance osseuse se poursuit, pouvant augmenter vers un taux de 15 à 20% (94). La croissance osseuse doit être finement observée avant toute opération, celle-ci pouvant parfois se poursuivre pendant plusieurs années après les âges reconnus comme les moyennes de fin de croissance.

Le caractère mono ou polyostotique des lésions est également un facteur à prendre en compte. De même, les résections complètes ne pourront être envisagées dans des cas où elles représenteraient une perte de tissu trop importante entraînant des risques de complications, notamment dans les formes polyostotiques. (95)

Dans le cas d'une lésion de dysplasie fibreuse qui évoluerait vers un caractère malin, la résection complète de la lésion sera également indiquée, parfois complétée par des marges de sûreté.

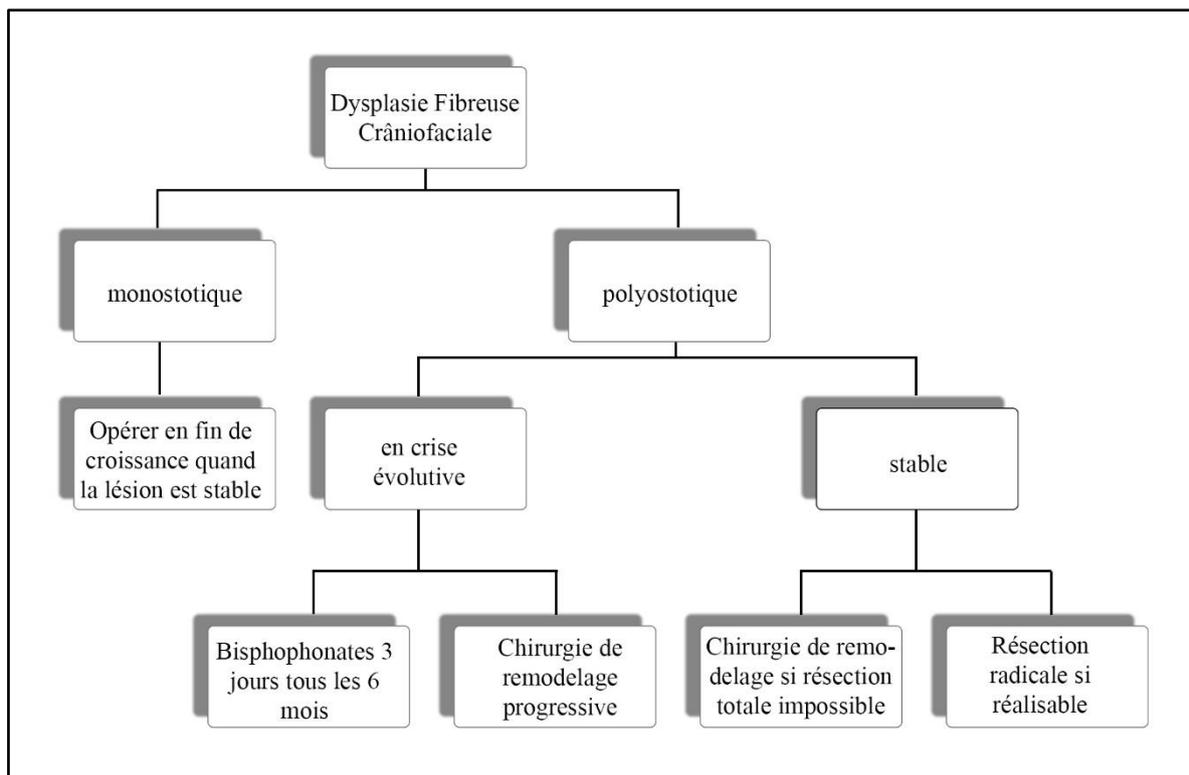


Figure 27 - Stratégie de prise en charge chirurgicale des dysplasies cranio-faciales (95)

a. Chirurgie conservatrice avec remodelage

Plusieurs méthodes conservatrices ont été décrites dans la littérature.

Il a ainsi été décrit l'élaboration d'un modèle de référence à partir des résultats d'imagerie en trois dimensions (tomodensitométrie). La partie saine du crâne est renversée par un effet de miroir et imprimée en trois dimensions pour servir de référence au chirurgien pendant l'opération. En parallèle de la référence au modèle 3D, dans un cas où le traitement est effectué sur l'os zygomatique, celui-ci a été complètement retiré et retravaillé en comparaison au modèle imprimé avant d'être repositionné au sein de massif crânien (96).

Une autre méthode consiste à prévisualiser à l'examen tomodensitométrique, par le même effet de miroir, l'anatomie à obtenir. Une évaluation du volume à retirer permet de prédéfinir des forages dont la profondeur servira de point de repère pour définir les limites des tissus à retirer. En reliant les forages, des rainures sont ainsi obtenues qu'il suffit de respecter en termes de profondeur pour s'approcher de l'aspect estimé en préopératoire à l'imagerie (97).

Récemment, les avancées technologiques ont permis la mise en place d'un guide radiologique per-opératoire (98). Dans ce procédé, la réalisation d'un modèle numérique de référence par copie en miroir de la latéralité saine du crâne est également appliquée. Le modèle ainsi obtenu repère et contraste la portion à corriger. Lors de l'opération, un cadre rigide est fixé à l'os du patient, au niveau de l'os frontal ou de la mandibule. Ce cadre possède des capteurs qui seront détectés par une caméra à infrarouge. À partir des données ainsi obtenues, un ordinateur mis à disposition du chirurgien calcule et superpose les données tomographiques préopératoires avec les capteurs compris dans le cadre fixé au patient. Par l'utilisation d'un dispositif de pointage repéré par la caméra infra-rouge qui sera mis en contact de l'os, le chirurgien obtient donc directement sur l'image en trois dimensions à sa disposition la position du dispositif. Cela lui permet d'évaluer en trois dimensions sa progression dans l'os et d'apprécier la proximité avec les structures anatomiques nobles (nerfs, vaisseaux sanguins...). Cette méthode permet une évaluation en trois dimensions avec une précision de l'ordre d'un millimètre.

b. Résection complète et reconstruction

Comme indiqué ci-dessus, les lésions de dysplasie fibreuse peuvent parfois être traitées par une résection complète.

Les méthodes de reconstruction employées varient en fonction de la localisation et du volume des lésions. Lorsque celles-ci sont particulièrement peu importantes, l'exérèse de la lésion n'entraîne pas la nécessité d'une greffe osseuse permettant la réhabilitation du volume osseux. (23)

En revanche, lorsque la résection d'une lésion plus importante a lieu, la mise en place d'une greffe osseuse semble indispensable pour prévenir un certain nombre de complications. Le recours à la greffe autogène soulève en ce sens un problème du fait d'un risque de greffe de cellules osseuses mutées qui reproduiraient alors les particularités histologiques de la dysplasie fibreuse. L'os spongieux étant plus particulièrement sujet à souffrir de ses mutations, ayant une vascularisation plus importante, et l'os cortical n'étant pas ou peu touché dans les lésions de dysplasie fibreuse, les greffes osseuses seront préférentiellement des autogreffes d'os cortical ou des allogreffes d'os cortical (62).

Le recours à la mise en place de matériaux synthétiques n'a pas donné de résultats satisfaisants et expose à un risque majoré de récurrence par rapport aux allogreffes d'os cortical (62).

Au niveau des os longs, la mise en place de tiges métalliques intra-osseuses peut être indiquée en cas de lésions trop volumineuses pouvant fragiliser l'os (44).

4. Soins dentaires en corrélation avec une dysplasie fibreuse cranio-faciale

La dysplasie fibreuse cranio-faciale peut avoir des répercussions au niveau dentaire. Dysplasies dentinaires, taurodontisme, inclusions, rotations et malocclusion ont déjà été évoqués plus haut. Une augmentation de l'indice carieux semble également présente (46) impliquant un contrôle d'hygiène accru.

Les extractions, les traitements de restauration et l'orthodontie ne semblent pas affecter l'évolution de la dysplasie fibreuse (99). Le recours à la chirurgie orthognatique, associée à l'orthodontie, y compris lors d'utilisation de plaques ou de vis en titane, peut également être réalisé (44). Une des variations toutefois notable lors des soins orthodontiques est une tendance accrue à un retour à l'état initial probablement liée à la faible densité osseuse. Le prolongement de la phase de contention est donc indiqué.

Peu d'études ont été publiées concernant l'impact des traitements implantaires sur l'os dysplasique. Bajwa *et al.* ont rapporté un cas d'implantologie sur une patiente présentant une dysplasie fibreuse. 5 implants maxillaires et 4 mandibulaires, de 15 mm ou plus de longueur, en titane, n'ont pas présenté de complications à 5 ans (100). Une autre étude de Petrocelli *et al.* rapporte une évolution favorable à 2 ans de six implants mandibulaires en titane de 16mm de long (101).

Toutefois, si ces résultats semblent encourageants, il est préférable de réserver les traitements implantaires aux lésions de dysplasie fibreuse stabilisées et de préférence présentant un aspect compact (44).

La prise par le patient d'un traitement anti-résorptif osseux devra être prise en compte le cas échéant et mener à des précautions tant dans l'assainissement buccal d'un patient candidat aux traitements que dans son suivi pendant et après traitement.

IV/ Étude du cas

Le cas de dysplasie fibreuse suivant est celui d'une femme adressée en consultation au service d'odontologie de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM) au mois de Juillet 2017.

1. Interrogatoire médical

Mme A. est une femme de 54 ans. Elle se présente suite à la découverte fortuite d'une lésion apicale sur une radiographie rétro-alvéolaire de sa 34. Devant l'aspect de cette lésion associée à une réponse positive aux tests de vitalité sur 34, la patiente est adressée par son praticien vers le service d'odontologie de l'AP-HM.

La patiente ne présente pas d'antécédents médicaux-chirurgicaux orientant notre diagnostic. On note un syndrome canalaire des canaux carpiens traité par infiltration de corticoïdes en 2013 et 2014.

Il n'y a pas de signes d'atteinte de l'état général et la patiente n'est soumise à aucune médication. Aucun symptôme n'est relevé à l'interrogatoire, la découverte de la lésion ayant été parfaitement fortuite.

La découverte de la lésion est récente, n'ayant pas été remarquée au-delà des trois dernières années.

2. Examen clinique

L'examen exo-buccal ne montre ni tuméfaction, ni douleur. On ne relève pas non plus d'adénopathies, de rougeurs, de chaleur ou de trismus.

A l'examen endo-buccal, on confirme la vitalité de la dent associée à la lésion. La dent ne présente aucune restauration ou lésion coronaire ou radiculaire pouvant indiquer une porte d'entrée bactérienne. Il n'y a ni mobilité, ni poche parodontale, ni égression de la dent en rapport avec la lésion. L'aspect des muqueuses est sain sans tuméfaction.

3. Examens radiologiques

a. Radiographies rétro-alvéolaires

On observe une image diffuse, sans liseré d'ostéocondensation, arrondie, d'environ 6 mm de diamètre, superposée à l'apex de la 34. On note un aspect mixte avec une composante ostéolytique centrale tendant vers un aspect plus radio-opaque en périphérie. Un artefact lié au capteur laisse supposer un élément dans le canal de la 34 mais aucun traitement n'est visible sur la dent.

Une seconde lésion radio-claire, bien délimitée avec une liseré d'ostéocondensation est mise en évidence en latéralité de la racine mésiale de la 36. Elle semble communiquer avec la cavité buccale et évoque plus une lésion endo-parodontale.



b. Cone-Beam

Le Cone-Beam met en évidence une lésion ostéolytique, inhomogène, polylobée, partant de l'apex de la 34 et ayant entraînée une érosion de la corticale vestibulaire. Aucun signe de compression du nerf alvéolaire inférieur n'est retrouvé et la lésion n'entraîne pas de rhizalyses.

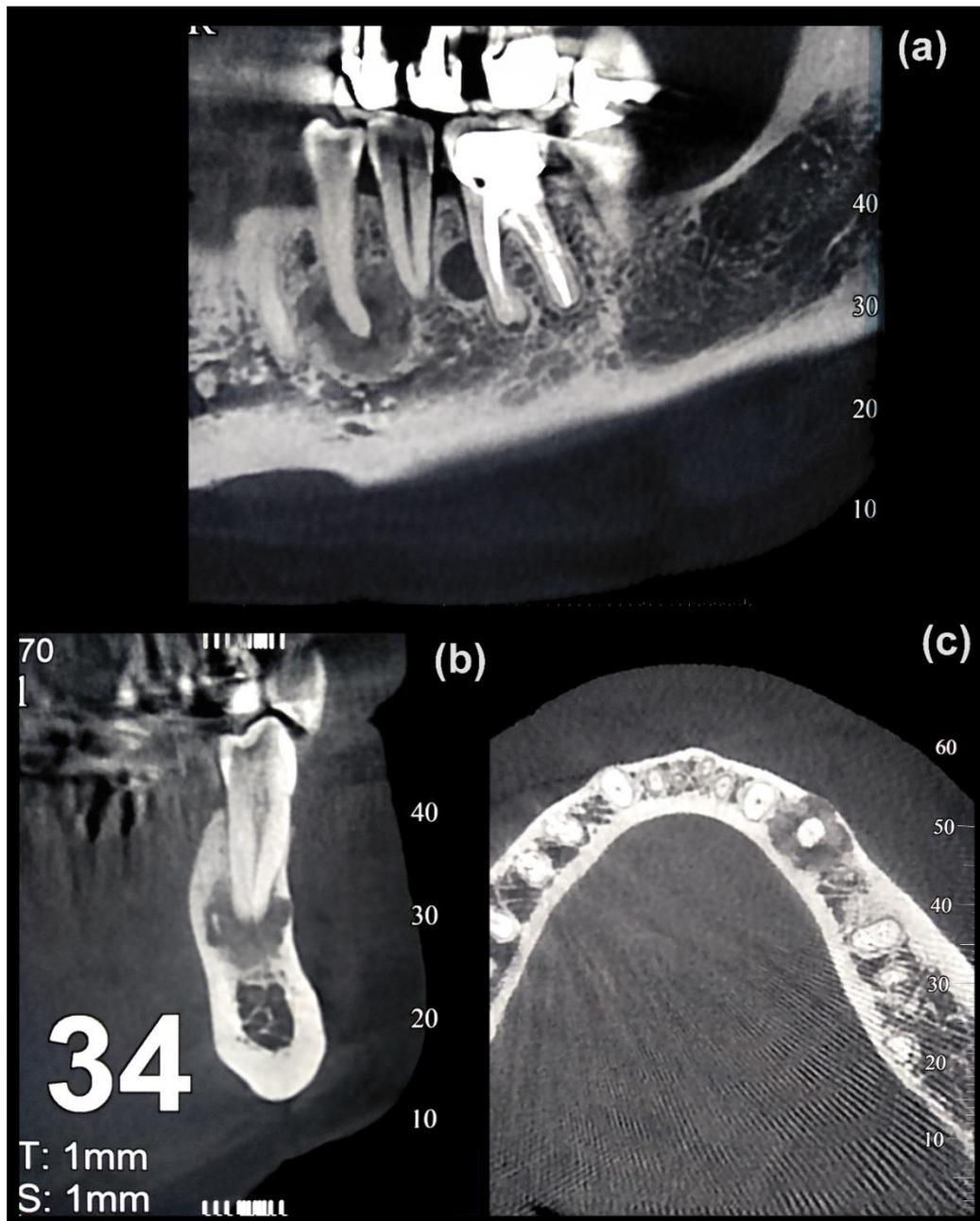


Figure 28- Cone Beam initial. (a) coupe longitudinale ; (b) coupe transversale ; (c) coupe axiale

4. Examens complémentaires

Du fait de l'aspect plural de la lésion, une exérèse avec examen anatomopathologique est réalisée afin d'obtenir un diagnostic de certitude.

L'analyse a été réalisée par une lecture de coupes histologiques complétée par un examen histochimique afin d'écarter un processus malin.

Histologiquement, le prélèvement est reçu en une douzaine de fragments qui sont examinés sur deux niveaux de coupes. L'examen permet de mettre en évidence un tissu fibreux richement cellulaire entre des lamelles osseuses. Les éléments cellulaires sont fusiformes avec un cytoplasme peu perceptible. Aucune mitose n'est observée et la présence d'ostéoclastes autour des lamelles osseuses est relevée.

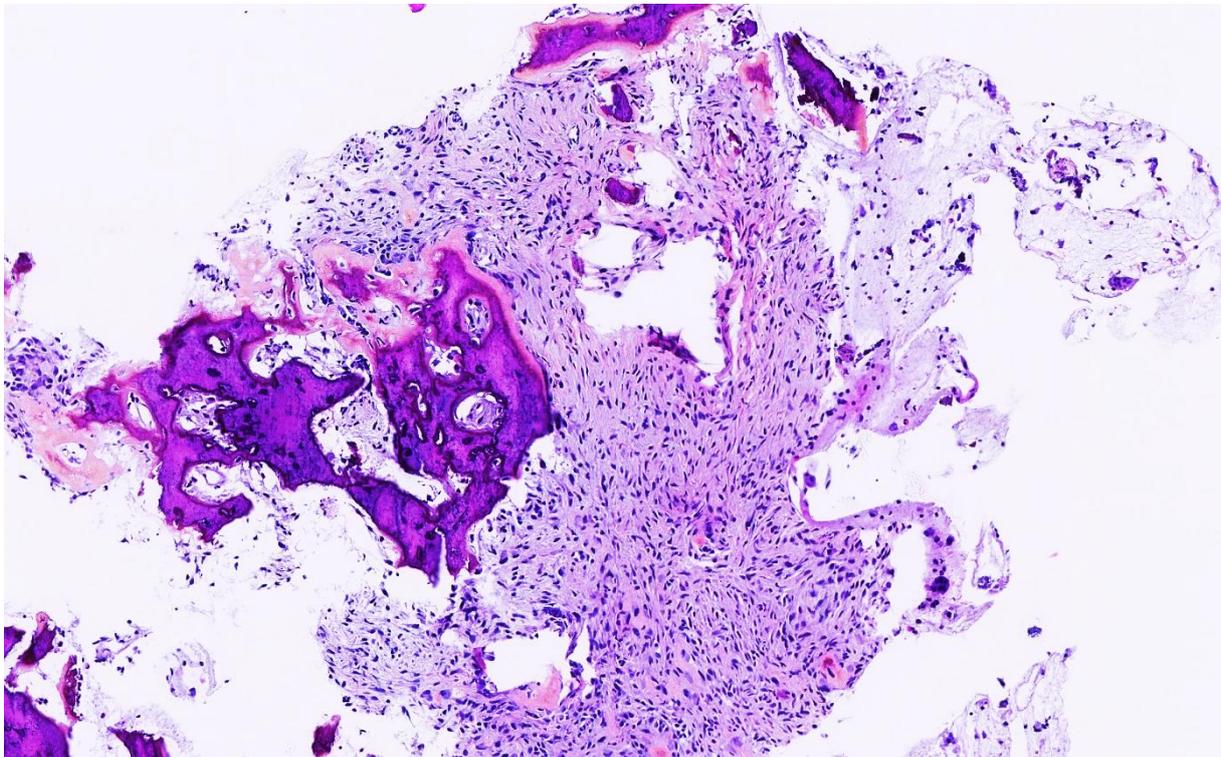


Figure 29 – Coupe histologique ; présence de travées osseuses fines avec un important stroma fibreux entre elles. Cellules fusiformes mal délimitées. Hématoxyline Éosine Safran x100

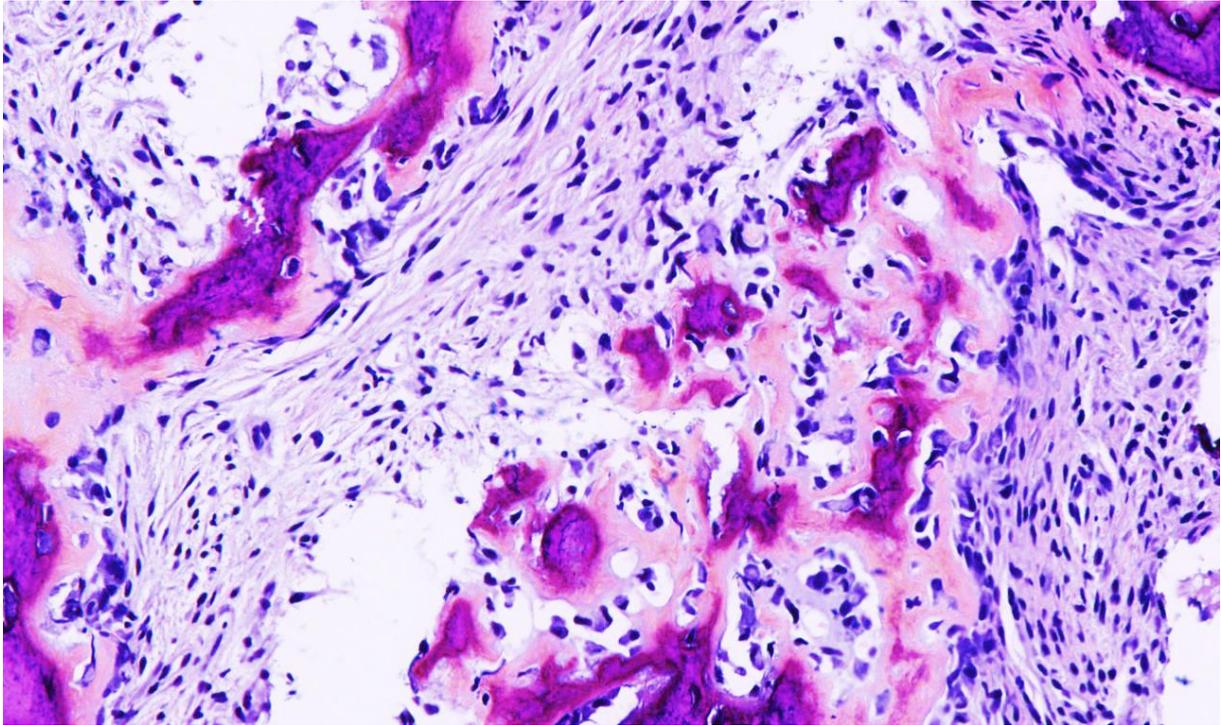


Figure 30 – Coupe histologique ; stroma fibreux important entre les trabécules osseuses avec présence d'ostéoclastes au contact de l'os. Hématoxyline Éosine Safran x200

À l'examen histochimique, on ne relève pas d'augmentation de MDM2 pouvant indiquer une lésion maligne.

Le diagnostic de dysplasie fibreuse cranio-faciale monostotique mandibulaire gauche est prononcé du fait de ces résultats couplés aux examens cliniques et radiologiques.

En complément, un examen génétique est demandé par une analyse en PCR localisée sur l'exon du gène GNAS 1 (technique High Resolution Melt) mais ne montre pas de variant dans le gène GNAS. Cette négativité est mise sous le compte du faible volume du prélèvement et de la faible sensibilité de la technique utilisée.

5. Traitement

Du fait de l'absence de symptomatologie et de la faible taille de la lésion, l'exérèse de la lésion sans comblement osseux est le seul geste réalisé sur la patiente. Cette exérèse est réalisée afin de permettre la biopsie de la lésion et son diagnostic. Au vu de la superposition de la lésion sur l'apex de la 34, un traitement endodontique avec résection apicale est réalisé afin de prévenir la lésion du pédicule vasculo-nerveux de la prémolaire secondaire au prélèvement.



Figure 31 - Radiographie rétro-alvéolaire après traitement endodontique 34 et 36

Un suivi régulier est réalisé radiologiquement afin d'observer le processus de cicatrisation osseuse au niveau du site de prélèvement et cliniquement afin d'objectiver toute apparition de symptômes pouvant indiquer une évolution de la lésion ou la présence d'une seconde atteinte de dysplasie fibreuse.

Un examen en scanner du crâne complet met en évidence une seconde lésion ostéolytique située au niveau du zygomatic gauche. L'aspect de la lésion, couplée à sa localisation de même latéralité que celle située à l'apex de la 34 et à la présence d'une première lésion de dysplasie fibreuse nous oriente vers un diagnostic de dysplasie fibreuse cranio-faciale polyostotique.

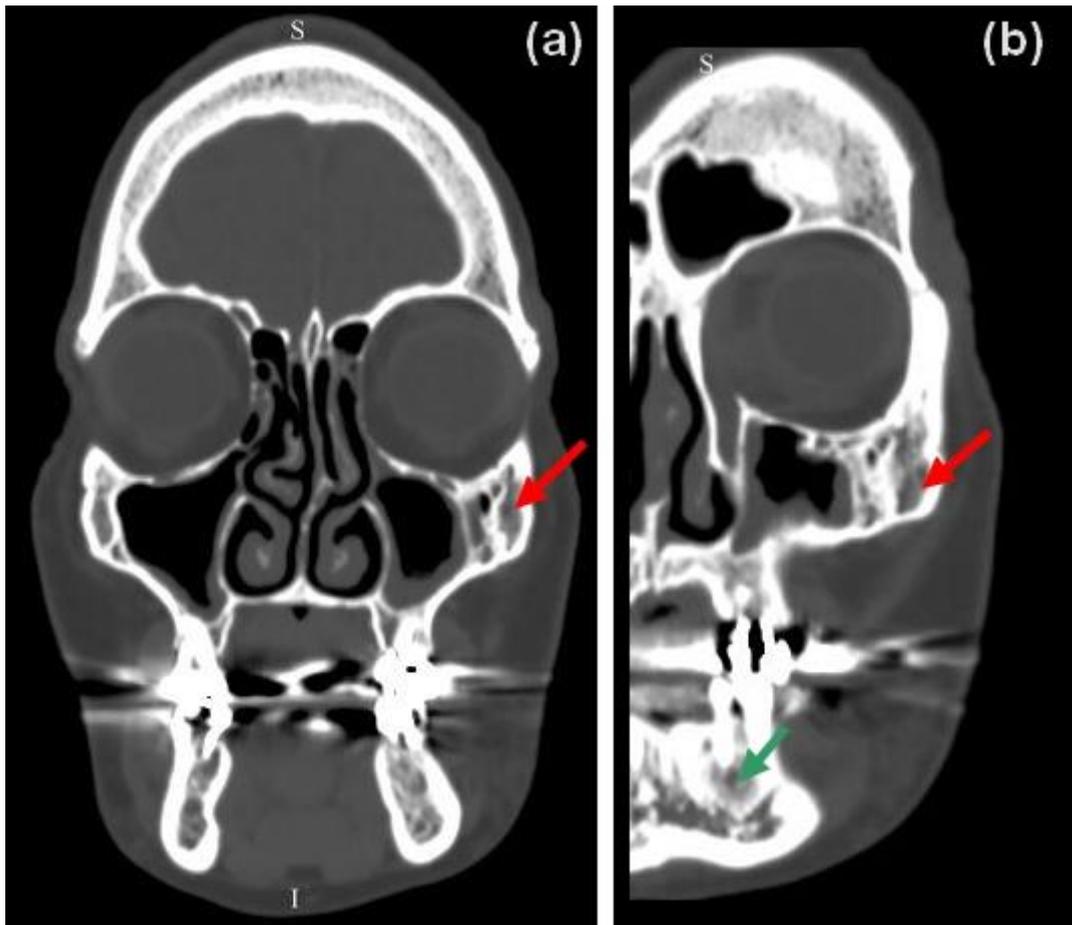


Figure 32 - Cone Beam de suivi, coupes longitudinales du crâne. (a) coupe complète, excès volumique zygomatique gauche par comparaison au droit. (b) coupe latéralité gauche. (flèche verte) lésion mandibulaire. (flèches rouges) lésion zygomatique.

Du fait de la faible dimension de cette seconde lésion, une abstention et une mise sous surveillance est décidée.

À 1 an, la cicatrisation de la lésion mandibulaire s'est opérée sans complications et aucun symptôme n'est observé.



Figure 33 - Cone-beam réalisé 1 an après la biopsie. (a) coupe longitudinale ; (b) coupe axiale ; (c) coupe transversale

V/ Discussion

Épidémiologiquement, le cas de Mme A. correspond à ce qui a pu être décrit dans la littérature. La dysplasie fibreuse peut être découverte à tout âge mais le diagnostic tardif de la lésion est plus courant chez la femme, voir presque exclusif chez la femme au-delà de 50 ans. De plus, la dysplasie fibreuse est une pathologie qui semble toucher plus fréquemment les femmes que les hommes.

Associée à ce diagnostic tardif, l'absence de troubles endocrinologiques ou d'atteintes polyostotiques sévères nous permet d'affirmer que la mutation du gène GNAS 1 a dû survenir assez tardivement dans le développement de la patiente.

Notre diagnostic ne s'est basé que sur le recours à l'examen clinique, aux radiographies planaires et à la tomодensitométrie complétés par un examen histologique.

Le recours à la scintigraphie osseuse n'était pas recommandé pour l'exploration d'une lésion unique située à la mandibule. Le recours à des examens de TEMP-TDM ou TEP-TDM ne présentait pas d'intérêt dans ce cas, l'aspect de la lésion étant assez caractéristique aux examens précédents. De plus, la mesure de l'activité scintigraphique de la lésion n'était pas pertinente car la présence d'un site unique impose le prélèvement de biopsie sur celui-ci.

L'examen histologique aura été suffisant pour permettre le diagnostic de dysplasie fibreuse cranio-faciale. Le recours à un examen génétique n'a pas trouvé de mutation. La négativité du résultat est mise sur le compte de la faible sensibilité de la technique et du volume restreint du prélèvement. L'absence potentielle d'un métabolisme important au niveau du site lésionnel pourrait également expliquer ce résultat. Une Numération de la Formulation Sanguine n'a pas semblé pertinente au vu de l'absence d'atteinte de l'état général de la patiente.

L'examen immunohistochimique n'a démontré aucune augmentation de MDM2 ce qui a permis d'exclure les diagnostics de malignité.

La position de la lésion en rapport avec l'apex de la 34 a imposé le recours au traitement endodontique de cette dent qui aurait vu son pédicule vasculo-nerveux lésé au cours de la biopsie. Du fait du très faible volume de la lésion, aucune greffe n'a été nécessaire pour palier à une fragilité osseuse secondaire au prélèvement.

Le traitement chirurgical a été imposé par le recours à la biopsie, aucun symptôme n'ayant été déclaré par la patiente. De ce fait, aucun traitement médicamenteux n'a été proposé. En l'absence d'évolution de la lésion et/ou de douleurs, il est préférable de ne pas recourir aux antirésorptifs osseux afin d'éviter les effets secondaires de ces traitements.

La présence d'une lésion de même aspect située sur la même latéralité du crâne nous permet d'avancer un diagnostic de dysplasie fibreuse polyostotique. À ce titre, aucune biopsie n'est entreprise au niveau du second site.

Une surveillance prolongée est toutefois mise en place auprès de la patiente afin de palier rapidement à toute complication potentielle. Le suivi de la cicatrisation osseuse est à prévoir, de même que le possible, quoique rare, passage à la malignité ou une quelconque augmentation de volume pouvant entraîner des déformations ou des troubles neurologiques.

Conclusion

La dysplasie fibreuse est une lésion osseuse pouvant toucher tous les os du corps, y compris ceux du massif cranio-facial. Elle peut toucher un seul os dans sa forme monostotique ou plusieurs dans sa forme polyostotique. Dans certains cas, la dysplasie fibreuse peut être liée à une atteinte syndromique comme le syndrome de MacCune-Albright ou le syndrome de Mazabraud.

Épidémiologiquement, la dysplasie fibreuse touche préférentiellement les femmes et est le plus souvent diagnostiquée entre 10 et 30 ans. Pour autant, on recense des cas de découvertes à tout âge et de tout sexe. Elle n'en reste pas moins une pathologie rare du squelette avec une prévalence inférieure à une personne sur deux mille.

Elle est liée à une anomalie génétique non héréditaire, entraînant une anomalie du modelage ou du remodelage osseux. Cette anomalie est une mutation du gène *GNAS 1* codant pour la sous-unité α des protéines G, ce qui entraîne un dérèglement de la voie de l'AMPc responsable d'une augmentation des ostéoblastes, d'une baisse de leurs différenciations, d'une augmentations des ostéoclastes et d'une hypophosphatémie.

La sévérité de la maladie est liée au nombre de cellules mutées qui entre en corrélation avec la date de survenue de la mutation dans l'embryogenèse.

Le diagnostic de la dysplasie fibreuse se fait par coordination entre les éléments cliniques, radiologiques et les examens biologiques.

Quoique non systématique, la mise en place d'un traitement peut être médicamenteuse - par le recours aux traitements antirésorptifs osseux – ou chirurgicale.

Le rôle du chirurgien-dentiste dans la prise en charge de cette pathologie ne doit pas être sous-estimé. Il peut en effet intervenir dans le diagnostic de la pathologie, la découverte des lésions de dysplasie fibreuse pouvant être fortuite suite à un examen radiologique de la sphère oro-faciale ou pouvant être suspectée devant un tableau clinique évocateur. Dans tous les cas, le chirurgien-dentiste devra s'assurer de l'orientation du patient et du traitement des lésions dentaires, tant au sein des domaines de l'odontologie restauratrice que de la réhabilitation orthodontique ou prothétique, imposant parfois le recours à l'implantologie. De plus, dans les cas de dysplasie fibreuse entraînant le recours à un traitement par antirésorptifs osseux, le

chirurgien-dentiste se devra d'assurer un équilibre oral préalable à la prise des médicaments mais aussi d'assurer le maintien de cet équilibre à long terme.

Enfin, il devra assurer le suivi des patients, tant par le contrôle de l'évolution des lésions et de l'absence d'apparition de nouveaux symptômes que par le contrôle de la santé bucco-dentaire associée.

Bibliographie

1. DYSGÉNÉSIE : Définition de DYSGÉNÉSIE [Internet]. [cité 25 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.cnrtl.fr/definition/dysg%C3%A9n%C3%A9sie>
2. -PLASIE : Définition de -PLASIE [Internet]. [cité 25 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.cnrtl.fr/definition/-plasie>
3. Kernbaum S. Dictionnaire de médecine flammariion. 8e éd. 2008.
4. Shi ZZ, Zhang Q, Cheng KL, Shao H, Zhao D, Sun BT, et al. An Approach to the Diagnosis of Craniofacial Fibrous Dysplasia from the 2500-Year-Old Remains of a Skull from Ancient China. *Archaeometry*. 2018;60(1):171- 82.
5. Gregg JB, Reed A. Monostotic fibrous dysplasia in the temporal bone: A late prehistoric occurrence. *Am J Phys Anthropol*. 1980;52(4):587- 93.
6. Wells C. Polyostotic Fibrous Dysplasia in a Seventh-century Anglo-Saxon. *Br J Radiol*. 1963;36(432):925- 6.
7. Jaffe HL, Lichtenstein L. Non-osteogenic fibroma of bone. *Am J Pathol*. 1942;18(2):205- 21.
8. Geschickter CF. Tumors of bone, New York; 1931.
9. McCune DJ. Osteitis fibrosa cystica: the case of a nine-year-old girl who also exhibits precocious puberty, multiple pigmentation of the skin and hyperthyroidism. *Am J Child*. 1936;52:743- 4.
10. Albright F, Butler A, Hampton A, Smith P. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas, of pigmentation, and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females: report of 5 cases. *N Eng J of Med*. 1937;216:727- 46.
11. Mazabraud A, Semat P, Roze R. [Apropos of the association of fibromyxomas of the soft tissues with fibrous dysplasia of the bones]. *Presse Med*. 1967;75(44):2223- 8.
12. Waldron CA. Fibro-osseous lesions of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 1985;43:246- 62.
13. Waldron CA. Fibro-osseous lesions of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993;51:828- 35.
14. Malek MS. So called « fibro-osseous lesions » of tumorous origin : biology confronts terminology. *J Craniomaxillofac Surg*. 1987;15:154- 67.
15. Sloomweg PJ, Müller H. Differential diagnosis of fibro-osseous jaw lesions : a histological investigation on 30 cases. 1990;18:210- 4.
16. Brannon RB, Fowler CB. Benign fibro-osseous lesions: a review of current concepts. *Adv Anat Pathol*. 2001;8(3):126- 43.
17. Barnes L, Eveson J, Reichart P. World Health Organisation classification of tumours : pathology and genetics of head and neck tumours. IARC Press. 2005;

18. Speight PM, Carlos R. Maxillofacial fibro-osseous lesions. *Curr Diagn Pathol*. 2006;12(1):1- 10.
19. Eversole R, Su L, ElMofty S. Benign fibro-osseous lesions of the craniofacial complex. A review., Benign Fibro-Osseous Lesions of the Craniofacial Complex A Review. *Head Neck Pathol Head Neck Pathol*. 2008;2, 2(3, 3):177, 177- 202.
20. World Heart Association. International Classification of Diseases 10 [Internet]. 1990 [cité 14 août 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
21. World Heart Association. International Classification of Diseases 11 [Internet]. [cité 14 août 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
22. Wei Y-T, Jiang S, Cen Y. Fibrous dysplasia of skull. *J Craniofac Surg*. 2010;21(2):538- 42.
23. Couturier A, Aumaître O, Mom T, Gilain L, André M. La dysplasie fibreuse osseuse cranio-faciale. *Rev Médecine Interne*. 2016;37(12):834- 9.
24. Benhamou J, Gensburger D, Messiaen C, Chapurlat R. Prognostic Factors From an Epidemiologic Evaluation of Fibrous Dysplasia of Bone in a Modern Cohort: The FRANCEDYS Study. *J Bone Miner Res*. 2016;31(12):2167- 72.
25. Centre National de Référence de Dysplasie Fibreuse [Internet]. [cité 10 août 2018]. Disponible sur: <http://www.dysplasie-fibreuse-des-os.info/data/document/presentation.pdf>
26. Ricalde P, Horswell BB. Craniofacial fibrous dysplasia of the fronto-orbital region: A case series and literature review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001;59(2):157- 67.
27. Dumont AS, Boulos PT, Jane JA, Ellegala DB, Newman SA, Jane JA. Cranioorbital fibrous dysplasia: with emphasis on visual impairment and current surgical management. *Neurosurg Focus*. 2001;10(5):1- 8.
28. Bowers CA, Taussky P, Couldwell WT. Surgical treatment of craniofacial fibrous dysplasia in adults. *Neurosurg Rev*. 2014;37(1):47- 53.
29. MacDonald-Jankowski D. Fibrous dysplasia: a systematic review. *Dentomaxillofacial Radiol*. 2009;38(4):196- 215.
30. Camilleri AE. Craniofacial fibrous dysplasia. *J Laryngol Otol*. 1991;105(08):662- 6.
31. Cau P, Seïte R. *Cours de Biologie Cellulaire*. 5ème. ellipses; 2012.
32. Weinstein LS. Gsα Mutations in Fibrous Dysplasia and McCune-Albright Syndrome. *J Bone Miner Res*. 2006;21(S2):P120- 4.
33. Happle R. The McCune-Albright syndrome: a lethal gene surviving by mosaicism. *Clin Genet*. 1986;29(4):321- 4.
34. Khan SK, Yadav PS, Elliott G, Hu DZ, Xu R, Yang Y. Induced Gnas R201H expression from the endogenous Gnas locus causes fibrous dysplasia by up-regulating Wnt/β-catenin signaling. *Proc Natl Acad Sci*. 2018;115(3):E418- 27.

35. Cohen MM, Howell RE. Etiology of fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1999;28(5):366- 71.
36. Geraldès P, King GL. Activation of Protein Kinase C Isoforms and Its Impact on Diabetic Complications. *Circ Res.* 2010;106(8):1319- 31.
37. Steinberg SF. Cardiac Actions of Protein Kinase C Isoforms. *Physiology.* 2012;27(3):130- 9.
38. Tam WL, Lu H, Buikhuisen J, Soh BS, Lim E, Reinhardt F, et al. Protein Kinase C α Is a Central Signaling Node and Therapeutic Target for Breast Cancer Stem Cells. *Cancer Cell.* 2013;24(3):347- 64.
39. Zhang D, Pan J, Xiang X, Liu Y, Dong G, Livingston MJ, et al. Protein Kinase C δ Suppresses Autophagy to Induce Kidney Cell Apoptosis in Cisplatin Nephrotoxicity., Protein Kinase C δ Suppresses Autophagy to Induce Kidney Cell Apoptosis in Cisplatin Nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol JASN J Am Soc Nephrol JASN.* 2017;28, 28(4, 4):1131, 1131- 44.
40. O'Brien CA. Control of RANKL gene expression. *Bone.* 2010;46(4):911- 9.
41. Regard JB, Cherman N, Palmer D, Kuznetsov SA, Celi FS, Guettier J-M, et al. Wnt/ -catenin signaling is differentially regulated by G proteins and contributes to fibrous dysplasia. *Proc Natl Acad Sci.* 2011;108(50):20101- 6.
42. Bhattacharyya N, Wiench M, Dumitrescu C, Connolly BM, Bugge TH, Patel HV, et al. Mechanism of FGF23 processing in fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res.* 2012;27(5):1132- 41.
43. Srichinthu KK, Yoithappabhunath TR, Chitturi T, Yamunadevi A, Potsangbam AD, Singh DN. Fibro Osseous Lesions – Classifications, Pathophysiology and Importance of Radiology: a Short Review. 2(1):10.
44. Burke AB, Collins MT, Boyce AM. Fibrous dysplasia of bone: craniofacial and dental implications. *Oral Dis.* 2017;23(6):697- 708.
45. Chapurlat RD. Dysplasie fibreuse des os : aspects cliniques chez l'adulte. *Rev Rhum.* 2003;70(8):678- 80.
46. Akintoye SO, Lee JS, Feimster T, Booher S, Brahim J, Kingman A, et al. Dental characteristics of fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;96(3):275- 82.
47. Boyce AM, Florenzano P, de Castro LF, Collins MT. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. *GeneReviews®.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2015
48. Roland D, Chapurlat R. Fibrous dysplasia of bone and McCune–Albright syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(1):55- 69.

49. Alhujayri AK, AlShomer F, Alalola R, Alqahtani M, Alshanawani B. Mazabraud's syndrome: Report of its first incidence in the Middle East and a literature review. *Ann Med Surg.* 2015;4(4):361- 5.
50. Bousson V, Rey-Jouvin C, Laredo J-D, Le Merrer M, Martin-Duverneuil N, Feydy A, et al. Fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome: imaging for positive and differential diagnoses, prognosis, and follow-up guidelines. *Eur J Radiol.* 2014;83(10):1828- 42.
51. Unal Erzurumlu Z, Celenk P, Bulut E, Baris YS. CT Imaging of Craniofacial Fibrous Dysplasia. *Case Reports in Dentistry.* 2015
52. Lisle DA, Monsour P a. J, Maskiell CD. Imaging of craniofacial fibrous dysplasia. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2008;52(4):325- 32.
53. Park SK, Lee IS, Choi JY, Cho KH, Suh KJ, Lee JW, et al. CT and MRI of fibrous dysplasia of the spine., CT and MRI of fibrous dysplasia of the spine. *Br J Radiol Br J Radiol.* 2012;85, 85(1015, 1015):996, 996- 1001.
54. Bonardel G. La scintigraphie osseuse. 4 déc 2013;9(54):24- 7.
55. Shields T. Dysplasie fibreuse des os en imagerie hybride TEMP/TDM. *Médecine Nucl.* 2018;
56. Singnurkar A, Rush C. The « pirate sign » in fibrous dysplasia. *Clin Nucl Med.* 2006;31(11):727- 8.
57. Barral P-A, Gaubert J-Y, D'anoville T, Craighero F, Mundler O, Tessonnier L. Une dysplasie fibreuse costale mimant un sarcome : confrontation TEP/TDM au 18FDG, TDM, histologie. *Médecine Nucl.* 2012;36(4):208.
58. Berrebi O, Steiner C, Keller A, Rougemont A-L, Ratib O. F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET in the diagnosis of malignant transformation of fibrous dysplasia in the pelvic bones. *Clin Nucl Med.* 2008;33(7):469- 71.
59. Kuwert T, Ritt P. Quantification TEMP/TDM. *Médecine Nucl.* 2014;38(3):200- 3.
60. Zhang L, He Q, Li W, Zhang R. The value of 99mTc-methylene diphosphonate single photon emission computed tomography/computed tomography in diagnosis of fibrous dysplasia. *BMC Med Imaging.* 2017;17(1):46.
61. Harisankar CN, Bhattacharya A, Bhadada SK, Kamaleshwaran KK, Mittal BR. An interesting case of polyostotic fibrous dysplasia: The « pirate sign » evaluated with Tc-99m methylene diphosphonate single-photon emission computed tomography/computerized tomography., An interesting case of polyostotic fibrous dysplasia: The “pirate sign” evaluated with Tc-99m methylene diphosphonate single-photon emission computed tomography/computerized tomography. *Indian J Nucl Med IJNM Off J Soc Nucl Med India Indian J Nucl Med IJNM Off J Soc Nucl Med India.* 2011;26, 26(1, 1):40, 40- 1.
62. DiCaprio MR. Fibrous Dysplasia Pathophysiology, Evaluation, and Treatment. *J Bone Jt Surg Am.* 2005;87(8):1848.

63. Ma J, Liang L, Gu B, Zhang H, Wen W, Liu H. A retrospective study on craniofacial fibrous dysplasia: Preoperative serum alkaline phosphatase as a prognostic marker? *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2013;41(7):644- 7.
64. Yao Y, Liu Y, Wang L, Deng K, Yang H, Lu L, et al. Clinical characteristics and management of growth hormone excess in patients with McCune–Albright syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(3):295- 303.
65. Kalfa N, Philibert P, Audran F, Ecochard A, Hannon T, Lumbroso S, et al. Searching for somatic mutations in McCune-Albright syndrome: a comparative study of the peptidic nucleic acid versus the nested PCR method based on 148 DNA samples. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(6):839- 43.
66. Narumi S, Matsuo K, Ishii T, Tanahashi Y, Hasegawa T. Quantitative and Sensitive Detection of GNAS Mutations Causing McCune-Albright Syndrome with Next Generation Sequencing. *Devaney J, éditeur. PLoS ONE.* 2013;8(3):e60525.
67. Mlika M, Bouallègue R, Zribi H, Braham E, Marghli A, Mezni F. Place de l'examen anatomopathologique dans le diagnostic de la dysplasie fibreuse costale. *Rev Pneumol Clin.* 2016;72(3):207- 12.
68. Maracaja DLV, Forker C, Rajani R, Heim-Hall J. Fibrous Dysplasia with Calcified Spherules: An Unusual Histological Variant. *Am J Clin Pathol.* 2016
69. Riminucci M, Liu B, Corsi A, Shenker A, Spiegel AM, Robey PG, et al. The histopathology of fibrous dysplasia of bone in patients with activating mutations of the Gsa gene: site-specific patterns and recurrent histological hallmarks. *J Pathol.* 1999;187(2):249- 58.
70. Dujardin F, Binh MBN, Bouvier C, Gomez-Brouchet A, Larousserie F, Muret A de, et al. MDM2 and CDK4 immunohistochemistry is a valuable tool in the differential diagnosis of low-grade osteosarcomas and other primary fibro-osseous lesions of the bone. *Mod Pathol.* 2011;24(5):624- 37.
71. Moshy J, Dimba E, Ocholla T, Chindia M. Characteristic Radiological and Histological Patterns of Fibrous Dysplasia and Ossifying Fibroma of the Jaws at University of Nairobi Dental Teaching Hospital. 2012.
72. Toyosawa S, Yuki M, Kishino M, Ogawa Y, Ueda T, Murakami S, et al. Ossifying fibroma vs fibrous dysplasia of the jaw: molecular and immunological characterization. *Mod Pathol.* 2007;20(3):389- 96.
73. Fricain J-C. *Chirurgie Orale, Référentiel Internat. 1ère.* Esapce ID; 2017.
74. Semlali S, Malajati H, Eddarai M, Amil T, Bousselmame N, Akjouj S, et al. Les tumeurs à cellules géantes de l'os. *Feuill Radiol.* 2012;52(3):131 - 46.
75. Ferrie J-C. Les mucocèles sphénoïdales. *Journal of Neuroradiology.* 2003;30(4):219- 23.
76. Chapurlat RD, Gensburger D, Jimenez-Andrade JM, Ghilardi JR, Kelly M, Mantyh P. Pathophysiology and medical treatment of pain in fibrous dysplasia of bone. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):S3.

77. Orsted Frost C, Rikke Rie H. Bone pain: current and future treatments. *Curr Opin Pharmacol.* 2016;28:31 - 7.
78. Collins MT. Fibrous Dysplasia. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 8^o éd. 2013
79. Liens D, Delmas PD, Meunier P. Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. *The Lancet.* 1994;343(8903):953- 4.
80. Chapurlat RD, Delmas PD, Liens D, Meunier PJ. Long-Term Effects of Intravenous Pamidronate in Fibrous Dysplasia of Bone. *J Bone Miner Res.* 1997;12(10):1746- 52.
81. Plotkin H, Rauch F, Zeitlin L, Munns C, Travers R, Glorieux FH. Effect of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia of bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4569- 75.
82. Parisi MS, Oliveri B, Mautalen CA. Effect of intravenous pamidronate on bone markers and local bone mineral density in fibrous dysplasia. *Bone.* 2003;33(4):582- 8.
83. Florez H, Guañabens N. Fibrous dysplasia. Clinical review and therapeutic management. *Med Clínica Engl Ed.* 2016;147(12):547- 53.
84. Boyce AM, Kelly MH, Brillante BA, Kushner H, Wientroub S, Riminucci M, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of alendronate treatment for fibrous dysplasia of bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 ;99(11):4133- 40.
85. Mansoori L, Catel C, Rothman M. Bisphosphonate Treatment in Polyostotic Fibrous Dysplasia of the Cranium: Case Report and Literature Review. *Endocr Pract.* 2010;16(5):851- 4.
86. Ozdemir Kutbay N, Sarer Yurekli B, Kartal Baykan E, Baydur Sahin S, Saygili F. Characteristics and Treatment Results of 5 Patients with Fibrous Dysplasia and Review of the Literature. *Case Rep Endocrinol.* 2015
87. Chapurlat RD. Medical therapy in adults with fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2006;21 Suppl 2:P114-119.
88. Di Wu, Jie Ma, Suqing Bao. Continuous effect with long-term safety in zoledronic acid therapy for polyostotic fibrous dysplasia with severe bone destruction. *Rheumatology International.* 2014;35:767- 72.
89. Boyce AM. Denosumab treatment for fibrous dysplasia. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2012
90. Benhamou J, Gensburger D, Chapurlat R. Transient improvement of severe pain from fibrous dysplasia of bone with denosumab treatment. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2014;81(6):549- 50.
91. Ganda K, Seibel MJ. Rapid biochemical response to denosumab in fibrous dysplasia of bone: report of two cases. *Osteoporos Int.* 2014;25(2):777- 82.

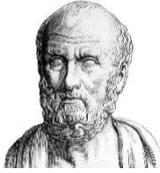
92. Eller-Vainicher C, Rossi DS, Guglielmi G, Beltramini GA, Cairoli E, Russillo A, et al. Prompt clinical and biochemical response to denosumab in a young adult patient with craniofacial fibrous dysplasia. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2016;13(3):253- 6.
93. Chen YR, Noordhoff MS. Treatment of craniomaxillofacial fibrous dysplasia: how early and how extensive? *Plast Reconstr Surg.* 1990;86(5):835- 42; discussion 843-844.
94. Suresh M, Srihari V. Craniofacial fibrous dysplasia: Surgery and literature review. *Annals of Maxillofacial Surgery.* 2013;3:66- 71.
95. Béquignon E, Cardinne C, Lachiver X, Wagner I, Chabolle F, Baujat B. Craniofacial fibrous dysplasia surgery: A functional approach. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2013;130(4):215- 20.
96. Gosain AK, Celik NK, Aydin MA. Fibrous dysplasia of the face: utility of three-dimensional modeling and ex situ malar recontouring. *J Craniofac Surg.* 2004;15(6):909- 15.
97. Osada Y, Iwasawa M, Tanaka Y. Use of image-guiding template for contouring surgery of midfacial fibrous dysplasia. *Ann Plast Surg.* 2007;59(4):459- 63.
98. Wang Y, Sun G, Lu M, Hu Q. Surgical management of maxillofacial fibrous dysplasia under navigational guidance. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015;53(4):336- 41.
99. Akintoye SO, Lee JS, Feimster T, Booher S, Brahim J, Kingman A, et al. Dental characteristics of fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;96(3):275- 82.
100. Bajwa MS, Ethunandan M, Flood TR. Oral Rehabilitation With Endosseous Implants in a Patient With Fibrous Dysplasia (McCune-Albright Syndrome): A Case Report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(12):2605- 8.
101. Petrocelli M, Kretschmer W. Conservative Treatment and Implant Rehabilitation of the Mandible in a Case of Craniofacial Fibrous Dysplasia: A Case Report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(5):902.e1-902.e6.

Abréviations

AP-HM : Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille
AMP : Adénosine MonoPhosphate
AMPC : Adénosine MonoPhosphate Cyclique
AP-1 : Activator Protein – 1
ATP : Adénosine Tri-Phosphate
CDK4 : Cycline-dépendante kinase 4
CREB : cAMP Response Element Binding protein
DAG : Diacylglycérol
FGF-23 : Fibroblast Growth Factor – 23
FISH : Hybridation in situ en fluorescence
GDP : Guanosine Di-Phosphate
GTP : Guanosine Tri-Phosphate
ICD : International Classification of Diseases
IL-6 : InterLeukine – 6
IP₃ : Inositol Triphosphate
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
JAK : Janus Kinase
MDM2 : Murine Double-Minute type 2
NFS : Numération de la Formule Sanguine
NGF : Nerve Growth Factor
NGS : Next Generation Sequencing
PCR : Polymerase Chain Reaction
PIP₂ : Phosphatidylinositol Biphosphate
PKC : Protéine Kinase C
PLC : Phospholipase C
RANKL : Receptor Activator of Nf-K β Ligand
RCPG : Récepteur Couplé aux Protéines G
RGS : Regulator of G protein Signaling
STAT3 : Signal Transducer and Activator of Transcription proteins 3
TDM : Tomodensitométrie

TEMP : Tomographie par Émission MonoPhotonique

UH : Unité Hensfield



SERMENT MEDICAL

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'HIPPOCRATE.

Je promets et je jure, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine Dentaire.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

J'informerai mes patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des connaissances pour forcer les consciences.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes confrères si j'y manque.

HATET Rémy - Dysplasie fibreuse cranio-faciale : à propos d'un cas

Th. : Chir. dent. : Marseille : Aix –Marseille Université : 2018

Rubrique de classement : Chirurgie Orale

Résumé :

La dysplasie fibreuse est une lésion osseuse rare pouvant toucher tous les os du corps, y compris ceux du massif cranio-facial. L'objet de ce travail est de revenir sur cette pathologie que le chirurgien-dentiste peut être amené à rencontrer dans son exercice afin d'en retenir les caractéristiques et les traitements.

Dans une première partie, nous discuterons de l'historique et des classifications de cette maladie avant d'en aborder l'épidémiologie et la physiopathologie.

Les caractéristiques cliniques puis thérapeutiques seront traitées dans une deuxième partie.

Enfin, nous présenterons un cas clinique suivi au service d'odontologie de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille en vue d'illustrer notre propos.

Mots clés : Dysplasie fibreuse des os – Maxillaire – Protéine Gnas – Physiopathologie

HATET Rémy - Craniofacial fibrous dysplasia: about a case

Abstract:

Fibrous Dysplasia is a rare bone lesion which could affect every bones of the body, includes the craniofacial ones. The aim of this work is to come back on this pathology that the dentist can encounter in his exercise to retain the characteristics and the treatment of it.

In a first part, we'll discuss about the historic and the classifications of this disease before to approach the epidemiology and the physiopathology of it.

The clinicals then therapeutics characteristics will be treated in a second part.

At last, we'll present a clinical case followed at the odontology service of the Public Assistance of Marseille's Hospitals in sight of illustrate our purpose.

MeSH : Fibrous dysplasia of bone – Maxilla – Gnas Protein – Physiopathology

Adresse de l'auteur :

77 rue Château Payan

13005 MARSEILLE