



**HAL**  
open science

# Étude du phénotype buccal du syndrome de Gardner

Carla Montiel

► **To cite this version:**

Carla Montiel. Étude du phénotype buccal du syndrome de Gardner. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03407304

**HAL Id: dumas-03407304**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03407304v1>**

Submitted on 28 Oct 2021

**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

**UNIVERSITÉ DE PARIS**

**FACULTE DE SANTÉ**

**UFR D'ODONTOLOGIE**  
5, Rue Garancière 75006 PARIS

Année 2020

N° [G001]

**THÈSE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR**

**en CHIRURGIE DENTAIRE**

présentée et soutenue publiquement le

par **Carla MONTIEL**

**ETUDE DU PHENOTYPE BUCCAL DU SYNDROME DE GARDNER**

Dirigée par la Dr Anne-Gaëlle CAPITAINE et la Pr Muriel DE LA DURE-MOLLA

**JURY**

Mme la Professeure Ariane BERDAL	Président
M. le Docteur Christophe AZEVEDO	Assesseur
Mme le Docteur Claire-Adeline DANTAGNAN	Assesseur
Mme la Professeure Muriel DE LA DURE-MOLLA	Assesseur
M. le Docteur Pascal GARREC	Assesseur
Mme la Docteur Sophia HOUARI-MEJRI	Assesseur
Mme la Docteur Nelly PRADELLE	Assesseur
Mme la Docteur Paola SORIA	Assesseur
Mme la Docteur Anne-Gaëlle CAPITAINE	Membre invité
Mme la Docteur Bothild KVERNELAND	Membre invité

# UNIVERSITÉ DE PARIS

Présidente de l'Université : Mme la Professeure Christine CLERICI

Doyenne de l'U.F.R. d'Odontologie Garancière : Mme la Professeure Ariane BERDAL

Directrice Générale des Services : Madame Pascale SAINT-CYR

---

## JURY

Mme la Professeure Ariane BERDAL	Président
M. le Docteur Christophe AZEVEDO	Assesseur
Mme le Docteur Claire-Adeline DANTAGNAN	Assesseur
Mme la Professeure Muriel DE LA DURE-MOLLA	Assesseur
M. le Docteur Pascal GARREC	Assesseur
Mme la Docteur Sophia HOUARI-MEJRI	Assesseur
Mme la Docteur Nelly PRADELLE	Assesseur
Mme la Docteur Paola SORIA	Assesseur
Mme la Docteur Anne-Gaëlle CAPITAINE	Membre invité
Mme la Docteur Bothild KVERNELAND	Membre invité

**Mme la Professeure Ariane BERDAL**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Diplôme de Doctorat  
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

*Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence du jury de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus haute considération. Soyez assurée de ma plus sincère estime et de mon plus profond respect.*

**M. le Docteur Christophe AZEVEDO**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Diplôme de Doctorat  
Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

*Pour l'honneur que vous me faites de siéger dans ce jury, pour les conseils que vous nous avez prodigué tout au long de nos années d'études, pour votre gentillesse. Veuillez trouver ici, l'expression de ma respectueuse considération.*

**Mme la Docteure Claire-Adeline  
DANTAGNAN**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Assistante Hospitalo-Universitaire

*Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de participer au jury de cette thèse, je vous prie l'expression de mes sincères remerciements.*

**Mme la Professeure Muriel DE LA DURE-  
MOLLA**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Diplôme de Doctorat  
Habilitation à Diriger des Recherches  
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

*Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de diriger cette thèse et de la bienveillance avec laquelle vous m'avez guidée tout au long de ce travail. Je vous remercie pour votre implication, votre disponibilité en tant que directrice de thèse ainsi que pour la qualité de votre enseignement. Veuillez accepter tous mes remerciements et l'expression de mon plus profond respect.*

**M. le Docteur Pascal GARREC**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Diplôme de Doctorat  
Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

*Pour l'honneur de vous voir siéger au sein de ce jury, veuillez recevoir l'expression de mon plus profond respect et de toute ma reconnaissance.*

**Mme la Docteure Sophia HOUARI-MEJRI** Docteur en Chirurgie Dentaire  
Maître de Conférences des Universités- Praticien  
Hospitalier

*Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de participer au jury de cette thèse. Veuillez recevoir l'expression de mon plus profond respect et de toute ma reconnaissance.*

**Mme la Docteure Nelly PRADELLE** Docteur en Chirurgie Dentaire  
Diplôme de Doctorat  
Maître de Conférences des Universités - Praticien  
Hospitalier

*Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de participer au jury de cette thèse et la qualité de votre enseignement. Veuillez recevoir l'expression de mon plus profond respect et de toute ma reconnaissance.*

**Mme la Docteure Paola SORIA** Docteur en Chirurgie Dentaire  
Assistante Hospitalo-Universitaire

*Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant de participer au jury de cette thèse. Soyez assurée de ma plus sincère estime et de mon plus profond respect.*

**Mme la Docteure Anne-Gaëlle  
CAPITAINE** Docteur en Chirurgie Dentaire  
Assistante Hospitalo-Universitaire

*Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de diriger cette thèse et de la bienveillance et de la sympathie avec lesquelles vous m'avez guidée tout au long de ce travail. Je vous remercie pour votre implication, votre disponibilité en tant que directrice de thèse ainsi que pour la qualité de votre enseignement. Veuillez accepter tous mes remerciements et l'expression de mon plus profond respect.*

**Mme la Docteure Bothild  
KVERNELAND** Docteur en Chirurgie Dentaire  
Praticien Attaché

*Je vous remercie pour votre implication, votre disponibilité et votre sympathie avec lesquelles vous m'avez guidée tout au long de ce travail. Veuillez accepter tous mes remerciements et l'expression de mon plus profond respect.*

## TABLE DES MATIERES

<b>Introduction .....</b>	<b>2</b>
<b>1. La polypose adénomateuse familiale .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1. Étiologie .....</b>	<b>3</b>
1.1.1. Gènes.....	3
1.1.2. Implication du gène <i>APC</i> dans le développement dentaire .....	6
<b>1.2. Histoire naturelle de la maladie .....</b>	<b>8</b>
1.2.1. Générale .....	8
<b>1.3 Diagnostic.....</b>	<b>13</b>
1.3.1 Clinique.....	13
1.3.2 Génétique .....	14
1.3.3 Rôle du chirurgien-dentiste .....	15
<b>1.4 Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>16</b>
1.4.1 Prise en charge digestive .....	16
1.4.2 Prise en charge par le chirurgien-dentiste .....	17
<b>2. Revue de littérature : répercussions dentaires chez les patients atteints du syndrome de Gardner .....</b>	<b>20</b>
<b>2.1. Méthodologie de recherche .....</b>	<b>20</b>
2.1.1 Sources de données.....	20
2.1.2 Mots clés et stratégie de recherche .....	20
2.1.3 Critères d'inclusion et d'exclusion.....	21
2.1.4 Sélection des articles.....	22
2.1.5 Synthèses des données.....	22
<b>2.2. Résultats .....</b>	<b>24</b>
<b>2.3. Analyse des résultats.....</b>	<b>26</b>
2.3.1. Les ostéomes.....	26
2.3.2 Les dents incluses.....	28
2.3.3 Les odontomes.....	29
2.3.4. Les dents surnuméraires.....	30
2.3.5. L'hypercémentose.....	31
2.3.6. La radiculomégalie .....	31
<b>2.4. Discussion.....</b>	<b>32</b>
<b>3. Étude clinique du phénotype oral de patients atteints du syndrome de Gardner.....</b>	<b>33</b>
<b>3.1. Méthodologie de recherche .....</b>	<b>33</b>
3.1.1 Source de données .....	33
3.1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion.....	34
3.1.3 Recueil des données.....	35
<b>3.2. Résultats .....</b>	<b>36</b>
<b>3.3. Analyse des résultats.....</b>	<b>37</b>
<b>3.4. Discussion.....</b>	<b>37</b>
<b>3.5. Illustration par un cas clinique .....</b>	<b>38</b>
3.5.1. Consultation d'urgence.....	38
3.5.2. Consultation de contrôle .....	38
3.5.3. Examens complémentaires.....	41
3.5.4. Prise en charge pluridisciplinaire.....	43

**Conclusion ..... 44**  
**4. Bibliographie ..... 45**

## Introduction

La polypose adénomateuse familiale (PAF), anciennement appelée syndrome de Gardner (OMIM : #175100, ORPHA : 79665), est une affection génétique rare. Elle se caractérise principalement par une polypose rectocolique c'est-à-dire par la formation d'adénomes du rectum ou du côlon dans la deuxième décennie de vie. Ces polypes possèdent un risque de transformation maligne de 100 %.

Pendant les premières années, les patients atteints de cette maladie sont asymptomatiques. Avec la croissance des polypes, on observe des signes non spécifiques comme des diarrhées et la perte de poids. La transformation tumorale commence en général dix années après le développement des premiers polypes ; d'où l'intérêt d'un dépistage précoce de cette pathologie.

Les signes dento-maxillaires précèdent les signes digestifs : on peut observer des ostéomes, des dents surnuméraires, des dents incluses. Le chirurgien-dentiste a donc un rôle à jouer pour le diagnostic précoce de cette maladie.

La polypose adénomateuse familiale est une maladie à transmission autosomique dominante, elle est due à une mutation du gène *APC* (Adenomatous Polyposis Coli) interagissant avec de nombreuses protéines telles que AXIN 2 et  $\beta$ -caténine qui sont des facteurs très importants dans la voie de signalisation de WNT jouant un rôle essentiel dans le processus du développement dentaire.

Nous évoquerons dans un premier temps l'étiologie de la polypose adénomateuse familiale, ses manifestations cliniques générales ainsi que la démarche diagnostique et les possibilités de traitement. Nous réaliserons dans un second temps une revue de littérature afin de recenser les répercussions dentaires observées dans le cadre de ce syndrome. Puis nous effectuerons une étude sur une cohorte de 4 patients à l'hôpital Necker Enfants-Malades afin de mieux caractériser les atteintes orales.



# 1. La polypose adénomateuse familiale

## 1.1. Étiologie

### 1.1.1. Gènes

#### 1.1.1.1. *Le gène APC*

La polypose adénomateuse familiale (PAF), autrefois appelée le syndrome de Gardner, est une maladie génétique de transmission autosomique dominante avec une pénétrance complète. Elle est due à des mutations germinales du gène *APC* qui exerce un rôle primordial dans la carcinogénèse colorectale.

Le gène *APC* est situé sur le chromosome 5 et contient 15 exons de taille inégales codant pour une protéine APC de 2843 acides aminés (Park et Vogelstein 2003).

Les mutations du gène *APC* sont des mutations ponctuelles, des délétions courtes ou des insertions (Oku et al. 2004).

Ces modifications ont principalement lieu au niveau de la partie 5' de l'exon 15 (codon 713-1597) (Park et Vogelstein 2003).

La mutation la plus fréquente est une délétion de 5 bases nucléiques, elle est rencontrée au niveau du codon 1309 dans 20 % des cas et du codon 1061 dans 10 % des cas.

Ces mutations entraînent l'expression d'un codon STOP qui conduisent à la formation d'une protéine APC tronquée et non fonctionnelle.

La protéine APC peut être divisée en trois régions : la région N-terminale responsable de l'homodimérisation de la protéine, la région centrale à l'origine de l'interaction avec la  $\beta$ -caténine et l'extrémité carboxy terminale permettant l'association avec les tubulines.

Les régions terminales de la protéine APC jouent un rôle dans la prolifération et la migration des cellules tandis que la région centrale est nécessaire pour la prolifération et la différenciation des cellules.

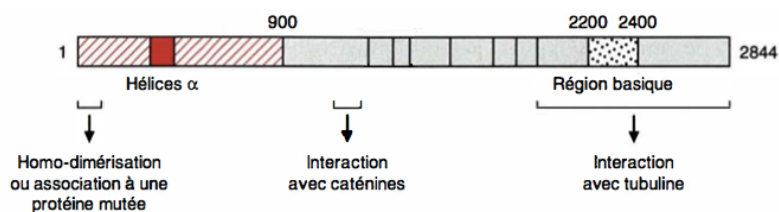


Figure 1 : *Polypose adénomateuse familiale et gène APC*, (Denis et Lustenberger. 1995),

Le gène *APC* fournit donc des instructions pour la fabrication de la protéine APC, qui joue un rôle dans plusieurs processus cellulaires.

#### *1.1.1.2. Rôle et fonction*

La protéine APC agit comme un suppresseur de tumeur, ce qui signifie qu'elle empêche les cellules de croître et de se diviser trop rapidement ou de manière incontrôlée (Hoshino et al. 1991).

Cette protéine joue également un rôle dans le contrôle de la stabilité chromosomique. La protéine APC régule la polarité cellulaire ainsi que la dynamique des microtubules. Lors de la mitose, elle agit du fait de sa liaison aux microtubules par sa partie basique comme « point de contrôle » pour détecter lorsque les chromosomes sont mal alignés. Lorsqu'il existe une mutation, on observe une progression défectueuse de la mitose qui peut engendrer des anomalies chromosomiques (Laurent-Puig et Blons 2001).

La protéine APC joue un rôle essentiel dans le contrôle de l'activité de la voie de signalisation Wnt (Yu et al. 2018b).

La protéine APC se lie à un certain nombre de protéines dont la  $\beta$ -caténine et régule l'abondance de cette dernière dans le cytosol (Park et Vogelstein 2003).

Elle permet lors de sa liaison avec la  $\beta$ -caténine dans le cytoplasme la phosphorylation, l'ubiquitination et la dégradation protéolytique de cette dernière. Cette fonction intervient dans le contexte d'un complexe cytoplasmique comprenant la glycogène synthase kinase  $3\beta$  (GSK- $3\beta$ ), AXIN1 ou AXIN2 (Akiyama et al. 2000).

La protéine APC dans ce contexte cytoplasmique inhibe la voie de signalisation Wnt.

L'activation de la voie de signalisation Wnt aboutit à la formation du complexe  $\beta$ -caténine-TCF4, qui active la transcription de plusieurs gènes cibles, dont l'oncogène c-MYC ou la cycline D1.

Lorsque la protéine APC est mutée, on observe donc une accumulation de  $\beta$ -caténine dans le cytoplasme et dans le noyau ; et donc l'activation de la voie Wnt (Laurent-Puig et Blons 2001).

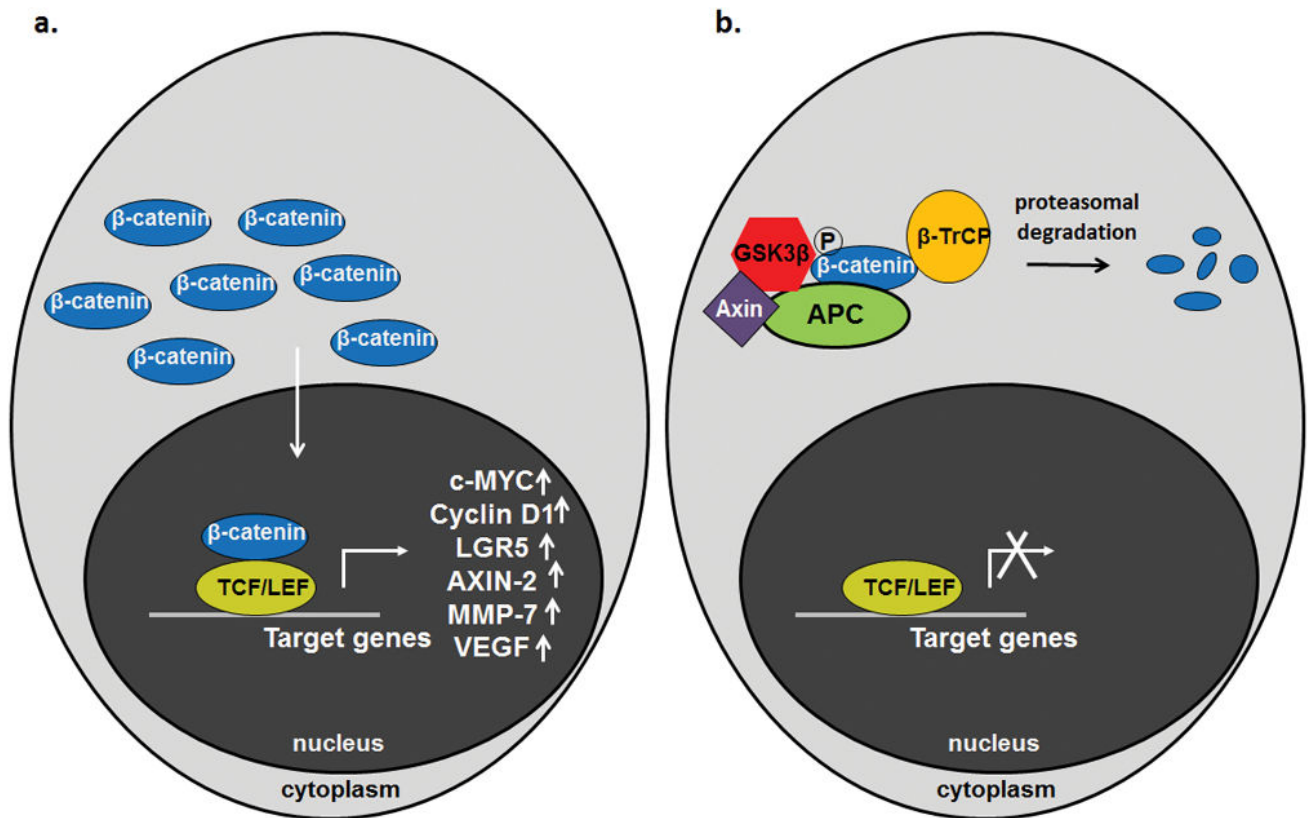


Figure 2 : Schéma représentatif de l'activation et de l'inactivation de la voie Wnt (Hankey et al. 2018)

La figure a. schématise l'activation de la voie de signalisation Wnt et la figure b. l'inhibition de cette même voie. On voit dans la première figure l'accumulation de la β-caténine dans le cytoplasme et dans le noyau et cette dernière active l'expression des gènes régulés par le complexe TCF/LEF et active ainsi la voie de signalisation Wnt.

La voie de signalisation Wnt joue un rôle fondamental pour l'homéostasie tissulaire. Les cellules progénitrices de l'épithélium colorectal sont caractérisées par l'activation de la voie Wnt alors que les cellules en cours de maturation sont caractérisées par l'inactivation de cette voie et l'augmentation de l'expression de l'APC. La perturbation de cet équilibre peut être à l'origine du cancer colorectal, car la descendance d'une cellule progénitrice colorectale dépourvue d'APC fonctionnelle est incapable d'arrêter de proliférer, de se différencier ou de subir une apoptose. L'APC non fonctionnelle stabilise la β-caténine et active la voie même en l'absence de signal Wnt.

Cette voie joue également un rôle dans la régulation de l'apoptose. Lorsque le gène *APC* est muté, la voie de signalisation Wnt est activée et entraîne l'apoptose de cellules normales non destinées à mourir.

La figure a est caractéristique des cancers colorectaux et des cellules progénitrices colorectales, car elle favorise la prolifération et la survie aux dépens de la différenciation et de l'apoptose. L'état inactif (B) est caractéristique des cellules matures différenciées de l'épithélium colorectal qui expriment l'APC. La protéine APC est un composant requis du complexe cytoplasmique qui limite la disponibilité de la  $\beta$ -caténine en favorisant sa dégradation protéolytique.

### 1.1.2. Implication du gène *APC* dans le développement dentaire

L'odontogénèse est le processus embryologique permettant la formation de la denture. Elle se fait par une série d'interactions réciproques entre l'épithélium et le mésenchyme, régulée par plusieurs voies de signalisation telles que Wnt et TGF- $\beta$ . Le développement dentaire comprend 3 phases : l'initiation, la morphogénèse et la cytodifférenciation.

Afin d'étudier l'implication du gène *APC* dans le développement dentaire, plusieurs études ont été effectuées chez des rongeurs bien que la dentition de la souris soit plus simple que celle de l'homme, les mécanismes de développement de la denture sont similaires.

Lors de la phase d'initiation de l'odontogénèse, on retrouve plusieurs facteurs de transcription impliqués ainsi la voie de signalisation Wnt et après invalidation expérimentale chez des souris de cette dernière on retrouve des anomalies de nombre chez les sujets étudiés (Liu et al. 2008).

Lors de la deuxième phase du développement dentaire, une étude effectuée sur des souris a permis l'immunofluorescence de la voie de signalisation Wnt /  $\beta$ -caténine dans le noyau afin de déterminer son activité dans les différents stades de la morphogénèse dentaire (Liu et al. 2008).

L'activité de la  $\beta$ -caténine a été identifiée au début du développement dentaire lors de la formation des placodes, au niveau de l'épithélium de la lame dentaire et au stade du bourgeon dentaire au niveau des cellules épithéliales et mésenchymateuses. Au stade cupule elle est localisée principalement dans les cellules épithéliales du nœud de l'email primaire, au

stade de cloche on la retrouve au niveau des cuspides des molaires en développement et elle est également présente au dernier stade de maturation dans les nœuds d'émail des cuspides. L'odontogénèse est donc régulée par des interactions réciproques entre l'épithélium dentaire et le mésenchyme et la voie de signalisation Wnt exerce un rôle primordial dans ce processus (Dure-Molla et Berdal 2016).

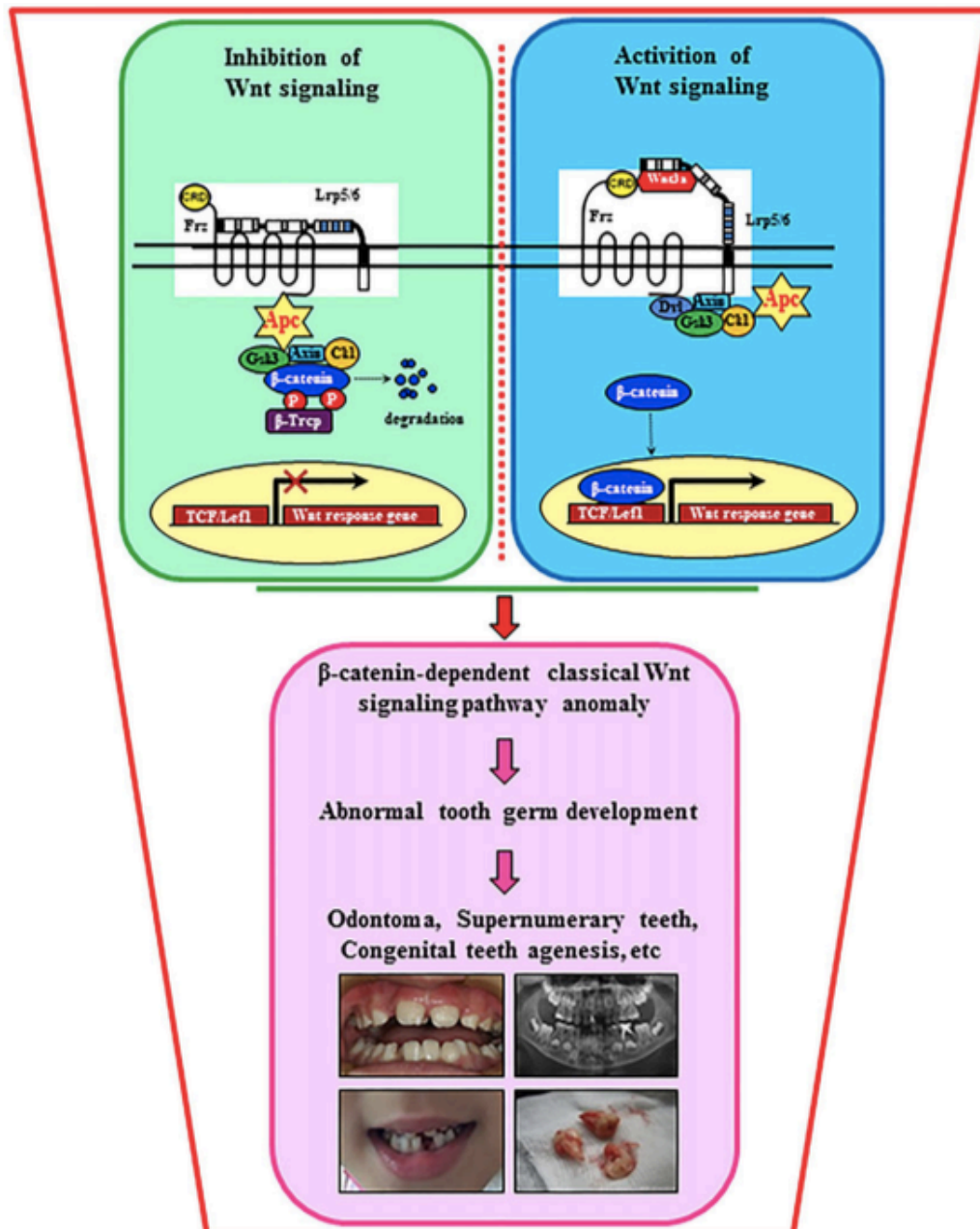


Figure 3 : Schéma représentatif du rôle de la voie de signalisation Wnt sur le développement dentaire (Yu et al. 2018)

Dans le cas du syndrome de Gardner on retrouve des dents surnuméraires chez 20 % des patients alors que la fréquence des dents surnuméraires dans la population générale est de 0 à 4 %.

Lors du développement normal de la dent, au stade de cloche la lame dentaire se désintègre et subit une apoptose. Il existe plusieurs hypothèses pour expliquer l'incidence des dents surnuméraires. Il a été expliqué que lorsque le gène *APC* est muté cela entraîne la formation d'une protéine *APC* tronquée et non fonctionnelle activant positivement la voie de signalisation Wnt à l'origine de la régulation du phénomène d'apoptose. Une des théories démontre que les vestiges de la lame dentaire ne dégénèrent pas et ne subissent pas d'apoptose et elles se réactivent à la place pour former d'autres organes dentaires. Il est également possible que la lame dentaire continue de proliférer due à l'échec de la signalisation épithéliale et mésenchymateuse induisant normalement l'apoptose de la lame dentaire (Liu et al. 2008).

## 1.2. Histoire naturelle de la maladie

### 1.2.1. Générale

La polypose adénomateuse familiale est une maladie génétique responsable d'1 % des cancers colorectaux. Elle se transmet selon le mode autosomique dominant c'est-à-dire que si l'un des parents est porteur du gène muté, chaque enfant aura une chance sur deux de recevoir le gène muté et par conséquent d'être atteint du syndrome.

#### *1.2.1.1. Manifestations digestives*

Ce syndrome se caractérise par l'apparition de multiples polypes adénomateux qui correspondent à des excroissances se développant au niveau de la paroi interne du colon et du rectum. Ce sont des cellules qui prolifèrent anormalement, et cet amas de cellules crée un relief de forme plus ou moins arrondie.

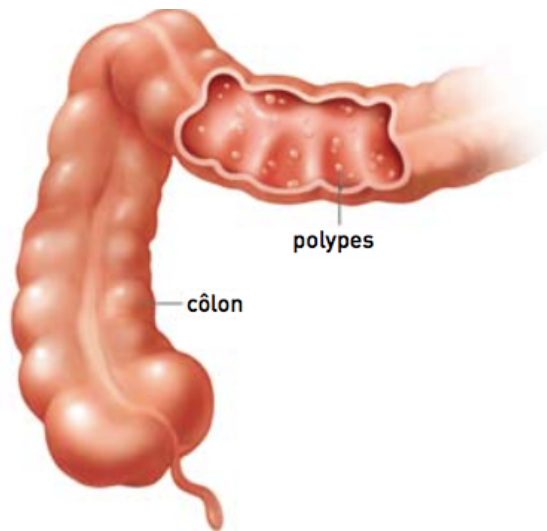


Figure 4 : Schéma représentatif du colon en présence de polypes, collection Guides patients Cancer info

Ces polypes font leur apparition en général vers l'âge de 12 ans et sont nombreux : en général il y a plus de 100 polypes et parfois plus de 1000 polypes. En l'absence de traitement, le cancer est inévitable vers l'âge de 40 ans (L'Institut National du Cancer 2011).

Le nombre de polypes, leur taille et leur type histologique déterminent le phénotype colique de la PAF (Kobayashi et al. 2017).

La taille des polypes est également un facteur à prendre en compte dans l'appréciation de la sévérité de la maladie : lorsque la taille d'un polype est inférieure à 5mm, il possède un faible risque de dégénérescence (Järvinen 1985).

Sur le plan histologique, les polypes à risque sont, comme dans la population générale, les polypes à composante villeuse et avec une dysplasie de haut grade (Yamaguchi et al. 2016).

Pour explorer la présence de polypes et suivre leur évolution une coloscopie est réalisée. Il s'agit d'un examen permettant de visualiser la partie interne du colon.

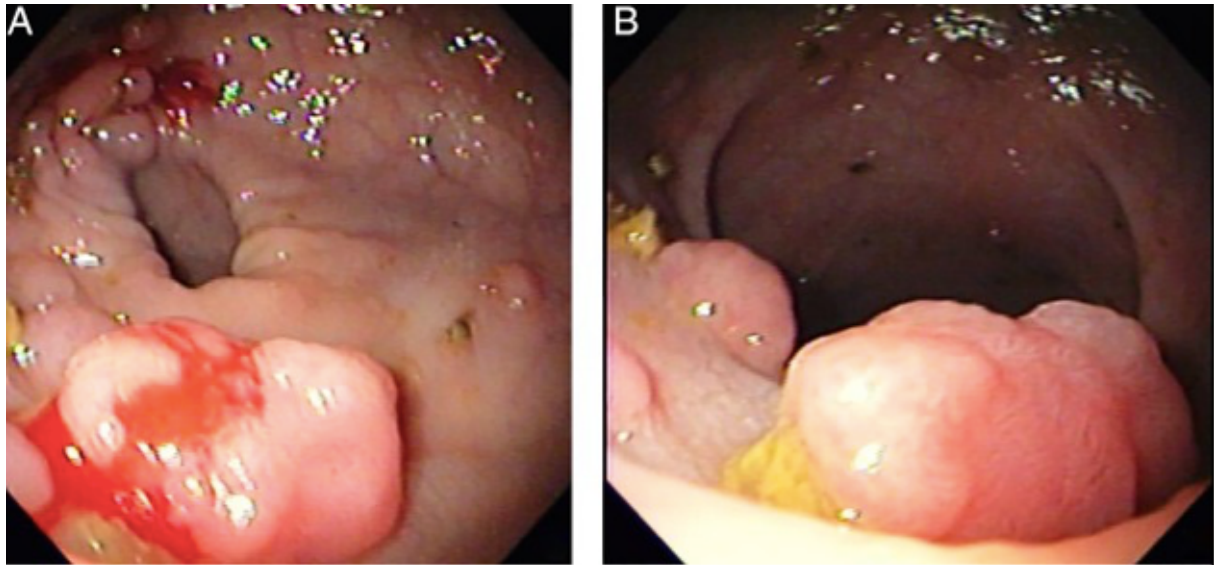


Figure 5 : Photographies issues d'une coloscopie (Agrawal et al. 2014)

*La coloscopie révèle la présence de multiples excroissances au niveau de la paroi du côlon correspondant à des polypes intestinaux*

On retrouve aussi dans le syndrome de Gardner des manifestations digestives extracoliques qui sont dominées par l'atteinte du tube digestif haut, principalement le duodénum et l'ampoule de Vater. Il s'agit du site extra colique le plus à risque de cancer : les patients atteints de la PAF ont un risque de développer un adénocarcinome du duodénum ou de l'ampoule de Vater d'environ 200 fois plus élevé que dans la population générale (Gallagher et al. 2006).

La polypose duodénale touche plus de 90 % des personnes porteuses de la polypose adénomateuse familiale, et l'âge moyen de découverte d'un cancer du duodénum est de 52 ans (Buecher et Lehur 2008).

Une surveillance de l'estomac doit être également mis en place car il est fréquemment le siège d'une polypose glandulokystique, touchant près de 50 % des patients atteints du syndrome. Pour 10 % des patients atteints de la PAF, l'estomac peut être également le siège d'adénomes mais le risque de transformation maligne n'est pas plus élevé que dans la population générale (Gallagher et al. 2006).

L'apparition des polypes n'entraînent généralement aucun signe digestif excepté quelques douleurs abdominales ou des troubles du transit mais ces signes ne sont pas spécifiques du syndrome de Gardner et ils apparaissent en général tardivement dans l'évolution des polypes en tumeurs cancéreuses.



### 1.2.1.2 Manifestations extra digestives

Des signes cliniques extra-digestifs précèdent l'apparition des signes digestifs du fait que des nombreuses affections sont associées au syndrome de Gardner. On retrouve le plus fréquemment :

- Les tumeurs desmoïdes associées à la polypose adénomateuse familiale dans 5 à 20% des cas (Park et Tuech, 2012). Elles représentent la deuxième cause de mortalité dans le syndrome de Gardner après le cancer colorectal. Ce sont des infiltrations fibreuses qui se développent au niveau des fascias et des aponévroses musculaires. Dans le cas de la PAF, elles sont essentiellement de localisation intra abdominale. Ces tumeurs surviennent tôt dans l'histoire du malade, elles sont diagnostiquées vers l'âge de 30 ans. Elles peuvent régresser spontanément, se stabiliser ou évoluer rapidement. Ces tumeurs doivent être traitées et surveillées car elles sont très récidivantes même après traitement.
- Le cancer de la thyroïde est le 3<sup>e</sup> cancer le plus fréquent chez les patients atteints du syndrome de Gardner (Jarrar et al. 2011). Il touche préférentiellement les femmes et apparait de manière générale durant les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> décennies. Chez les femmes touchées par la PAF, il est recommandé de réaliser un examen clinique annuel de dépistage.
- Une hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire retrouvée chez 80 % des patients atteints de la maladie. Elle est caractérisée par plusieurs tâches de formes ovales et de coloration brun-noir avec des zones de dépigmentation ou totalement dépigmentées (Szwarcberg et al. 2008). Ces lésions rétiniennes, d'apparition très précoce, constituent un marqueur du syndrome de Gardner lorsqu'elles multiples et bilatérales. Dans certains cas, elles peuvent avoir des conséquences sur l'acuité visuelle du patient. Les lésions de l'épithélium pigmentaire rétinien sont généralement absentes si la mutation du gène *APC* se place avant l'exon 9 alors qu'elles sont systématiquement présentes si la mutation s'opère sur ou après l'exon 9 (Olschwang et al. 1993).

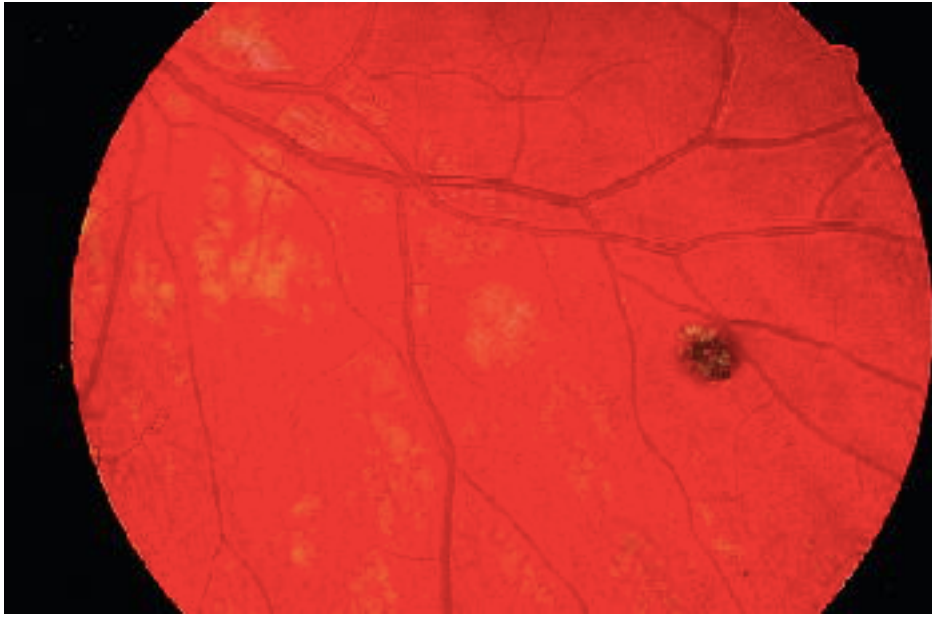


Figure 6 : Photographie issue d'une rétinopathie (Szwarcberg et al. 2008)

*La rétinographie mettant en évidence une lésion d'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire rétinien avec zones dépigmentées en son sein.*

- Des lésions dermatologiques regroupant des kystes épidermoïdes et des kystes sébacés. Ces kystes non cancéreux appelés pilomatricomes ou pilomatrixomes se développent sous la peau et ont pour localisation le visage, le cuir chevelu principalement ainsi que les bras et les jambes. Ces lésions ne sont pas spécifiques du syndrome de Gardner mais sont particulières du fait de leur apparition précoce et de leur quantité plus élevée que dans la population générale (Karazivan et al. 2000).

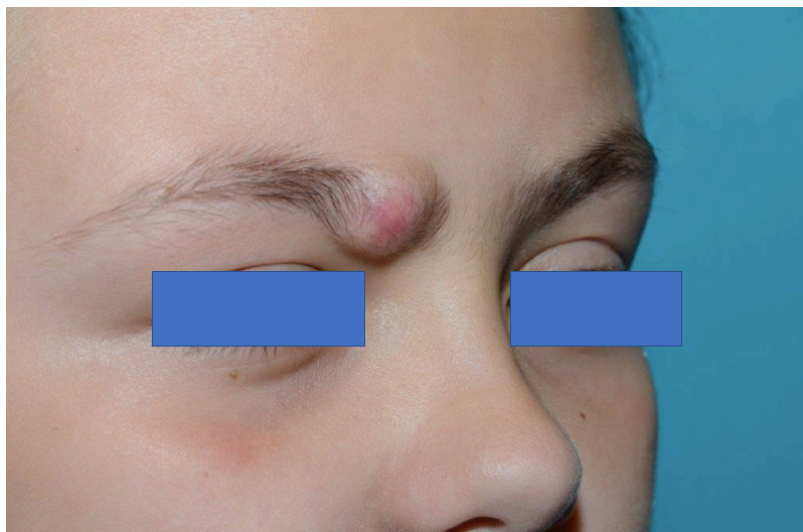


Figure 7 : Pilomatricome du visage (photographie : courtoisie du Dr. Kverneland)

- Une atteinte du système nerveux central représentée principalement par des médulloblastomes est retrouvée dans 1 à 2 % des cas des polyposes (Parc et Tuech 2012). Cliniquement, on retrouve des maux de tête, des vomissements et des troubles de la vision. En fonction du stade d'évolution, le traitement peut être chirurgical, ou associé radiothérapie et chimiothérapie. À ce jour, aucune mesure de dépistage a été établie.
- Les hépatoblastomes sont observés chez 1 % des patients ayant la PAF. C'est une tumeur rare du foie affectant principalement les garçons et survient dans la majorité des cas entre 6 mois et 3 ans. La maladie se traduit par l'augmentation du volume de l'abdomen associée à une altération de l'état général. Le diagnostic est confirmé par le taux élevé d' $\alpha$ -foetoprotéine. Il peut être recommandé chez les enfants de familles souffrant de la PAF de réaliser un examen de dépistage avec une imagerie et un dosage de l' $\alpha$ -foetoprotéine tous les 6 mois durant les 4 premières années de vie (Aretz et al. 2006).

### 1.3 Diagnostic

#### 1.3.1 Clinique

Il existe plusieurs signes cliniques qui peuvent nous amener à diagnostiquer la polypose adénomateuse familiale :

- lorsque l'on observe chez un patient plusieurs anomalies dentaires (ostéomes des mâchoires, inclusions dentaires, odontomes),
- lorsque l'on observe chez un patient plusieurs petites taches noires au niveau des yeux.
- lorsque qu'un patient se fait opérer à plusieurs reprises d'un pilomatricome notamment au niveau du visage et/ou du cuir chevelu.

C'est la présence d'un de ces signes cliniques ou leur association, en corrélation avec les antécédents médicaux familiaux (antécédents de cancer colo-rectal dans la famille), qui peut nous faire soupçonner le syndrome de Gardner.

Dans ce cas, la coloscopie peut être réalisée avant le test génétique car le temps d'obtention des résultats de ce dernier est plus long.



*Figure 8 : Images issues d'une coloscopie (Photographie : courtoisie du Dr. Talbotec)  
Sur la photographie, on note la présence de plusieurs polypes de tailles variables*

### 1.3.2 Génétique

Une analyse génétique est réalisée sur l'ADN constitutionnel du patient et est obtenue le plus fréquemment à partir d'une prise de sang. Il s'agit de caractériser l'anomalie génétique responsable de la prédisposition héréditaire à la PAF dans une famille donnée (Soravia et al. 1997). Ce test peut être réalisé dans la polypose adénomateuse familiale dans deux situations :

Le patient est le premier de sa famille à effectuer l'analyse après l'apparition de signes cliniques et/ou la découverte de polypes faisant penser à la PAF :

l'analyse a pour but d'infirmer ou de confirmer l'implication du gène *APC* et dans ce dernier cas, d'identifier l'anomalie responsable de la maladie. Le résultat de ce test est long car l'analyse porte sur un gène long où plusieurs types de mutations sont possibles. Pendant ce temps, les membres de la famille doivent réaliser une coloscopie pour vérifier s'ils sont porteurs de polypes.

La deuxième situation est lorsque le syndrome de Gardner a déjà été identifié dans la famille du patient et le test est effectué afin de déterminer si le patient est porteur de la même mutation génétique. Dans ce cas, les résultats du test sont rapides car le généticien sait où la mutation est située sur le gène. Ce test de dépistage doit être réalisé environ vers l'âge de 12 ans pour permettre une prise en charge précoce et ainsi un meilleur pronostic. Dans ce cas, l'arbre généalogique de la famille doit être effectué et est un élément clef du dossier médical.

### 1.3.3 Rôle du chirurgien-dentiste

Le rôle du chirurgien-dentiste est primordial car il peut être le premier à pouvoir suspecter la polypose adénomateuse familiale, les signes cliniques dentaires apparaissant plus précocement que les signes colo-rectaux.

Le problème essentiel de cette affection réside du fait que les polypes d'apparition précoce entraînent de signes cliniques non spécifiques de la maladie et qu'en l'absence de traitement ils se transforment en adénocarcinomes en général entre la 3<sup>e</sup> et la 4<sup>e</sup> décennie. Les signes digestifs sont tardifs par rapport aux signes dento-maxillaires qui peuvent être diagnostiqués dès l'enfance ou l'adolescence. Les anomalies dentaires sont présentes chez 70 % des patients atteints du syndrome de Gardner alors qu'on les retrouve chez seulement 1 % de la population générale (Cotte et al. 2008).

Si lors de l'examen clinique et radiographique, on remarque des anomalies dentaires de nombre, de forme ainsi que des lésions kystiques multiples ; le chirurgien-dentiste doit se renseigner sur les antécédents familiaux de cancers colo-rectaux et orienter si nécessaire le patient et sa famille pour des examens complémentaires génétiques ainsi qu'une coloscopie. Il existe plusieurs cas où le syndrome de Gardner a été diagnostiqué par le chirurgien-dentiste grâce aux manifestations dento-maxillaires de ce syndrome. Nous verrons lors de la partie clinique à l'hôpital Necker le cas d'un patient diagnostiqué du syndrome à la suite d'une consultation d'urgence.

## 1.4 Prise en charge thérapeutique

Dans le cas de la polypose adénomateuse familiale, seuls les symptômes peuvent être traités, il n'existe pas de thérapie génique actuellement. Du fait de la diversité des symptômes observés, la prise en charge de ce syndrome doit être pluridisciplinaire :

- Généticien
- Pédiatre en Centre de Maladies Rares et Orphelines
- Chirurgien maxillo-facial et plastique
- Gastro-entérologue
- Chirurgien-dentiste
- Chirurgien digestif
- Ophtalmologiste
- Dermatologue
- Oncologiste
- Endocrinologue
- Nutritionniste et diététique
- Psychologue
- Assistante sociale
- ORL

### 1.4.1 Prise en charge digestive

La prise en charge de ce symptôme par le gastro entérologue dépend du stade d'évolution et du nombre de polypes présents.

Lors d'un diagnostic précoce quand le syndrome est déjà connu dans la famille, après réalisation d'un test génétique et d'une coloscopie ; une surveillance régulière des organes en cause est effectuée ainsi qu'une intervention chirurgicale prophylactique au cours de laquelle on retire le colon et éventuellement le rectum. Cela dépend du nombre et de la localisation des polypes dans le côlon et le rectum (Järvinen 1985).

Il existe deux techniques chirurgicales principales : la colectomie totale suivie d'une anastomose iléorectale qui réalise l'exérèse de la totalité de la muqueuse colorectale laissant en place le rectum, l'anus et l'intestin grêle et la coloprotectomie suivie d'une anastomose

iléoanale qui a pour objectif l'ablation complète du côlon et du rectum.

Ainsi le nombre, la taille et le degré de dysplasie des polypes dans le côlon et le rectum sont les critères déterminants de décision de la technique chirurgicale à employer.

L'objectif de cette prise en charge est de réduire voire d'éliminer le risque de cancer. Après avoir effectué la chirurgie, des examens de surveillance doivent être pratiqués tous les 6 à 12 mois, tout au long de la vie du patient (Inoue et al. 2016).

Nous avons également vu que dans le syndrome de Gardner, on retrouve fréquemment des lésions digestives duodénales et péri-ampullaires en particulier des polypes glandulokystiques et des adénomes duodénaux. L'exérèse par voie endoscopie est actuellement le traitement de choix chez les patients atteints de la polypose adénomateuse familiale. Lorsque l'exérèse par voie endoscopique n'est pas réalisable, un traitement chirurgical peut être mis en place (Vasen et al. 2001).

Il existe quatre types d'interventions :

- La polypectomie par voie transduodénale
- La duodénectomie avec conservation du pancréas
- L'ampullectomie chirurgicale par voie transduodénale
- La duodénopancréatome céphalique

Les modalités d'exérèse de ces lésions dépendent de leur étendue, de leur risque de dégénérescence et si un adénocarcinome est déjà présent.

#### 1.4.2 Prise en charge par le chirurgien-dentiste

La prise en charge dentaire dépend du type de manifestations maxillo-faciales présentes en bouche.

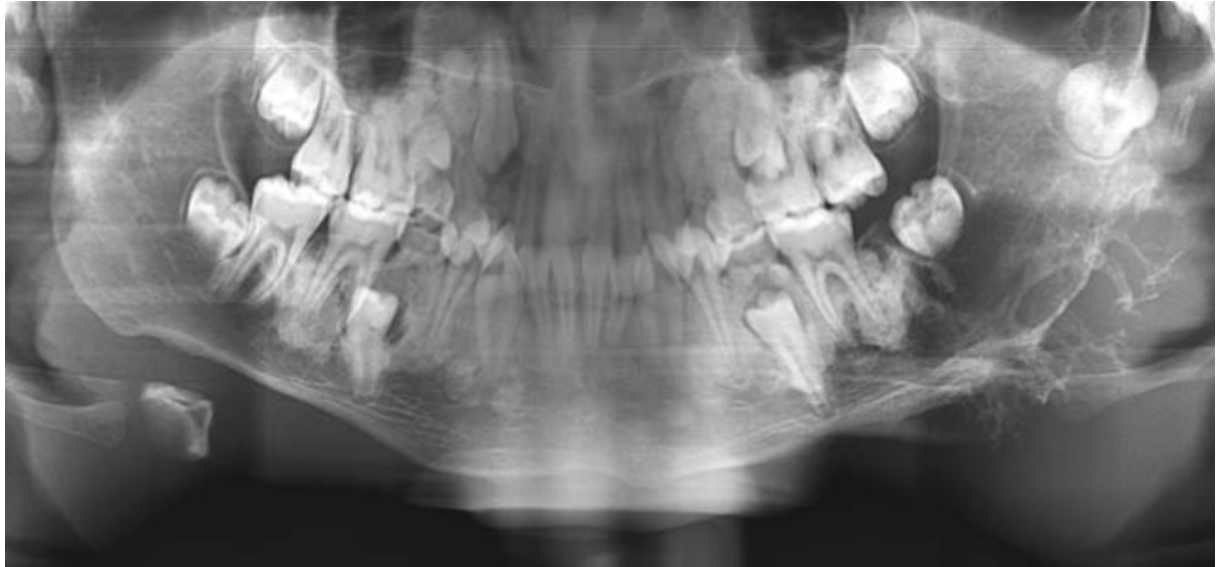
Pour les anomalies dentaires telles que les malpositions, les dents incluses ou surnuméraires elles peuvent être traitées de manière orthodontique, prothétique ou de manière chirurgicale (Kamel et al. 2009). Le traitement chirurgical qui consiste à retirer les dents incluses ou surnuméraires est plus difficile que sur un patient ne souffrant pas du syndrome Gardner du fait de la densité osseuse de l'os alvéolaire ainsi que de son hypercémentose (Ramaglia et al. 2007).

Pour les ostéomes de la mâchoire, ils nécessitent un traitement chirurgical qui diffère selon le nombre, la forme, la taille et la localisation des lésions présentes.

Prenons pour exemple le cas d'un patient de 14 ans souffrant du syndrome de Gardner envoyé

par son chirurgien-dentiste pour douleurs et gonflement au niveau du secteur mandibulaire gauche.

Lors de l'examen clinique on remarque une tuméfaction jugale basse gauche. L'amplitude d'ouverture buccale est légèrement diminuée et il n'y a pas de déviation ou de craquement de l'ATM lors de l'ouverture/fermeture.



*Figure 11 : Radiographie panoramique avant prise en charge dentaire (Salti et al. 2018)*

*Sur la radiographie panoramique on observe une lésion multiloculaire bien délimitée qui s'étend de la racine distale de la 36 jusqu'au bord inférieur de l'angle mandibulaire gauche.*

Un CBCT a été réalisé pour analyser l'étendue de la lésion et a mis en évidence une destruction osseuse au niveau du corps gauche et de la branche montante de la mandibule. Aucun potentiel malin n'a été identifié.





Figure 12 : Photographie de l'ostéome après exérèse (Salti et al. 2018)

*La photographie met en évidence la lésion après intervention chirurgicale.*

L'opération chirurgicale a permis l'excision de la totalité de la lésion avec une partie de l'os au niveau de la branche montante.

Une greffe osseuse a été effectuée et fixée avec des plaques d'ostéosynthèse.



Figure 13 : Radiographie panoramique après prise en charge dentaire (Salti et al. 2018)

*Radiographie panoramique après traitement chirurgical de la lésion avec visibilité des plaques d'ostéosynthèse dans la région mandibulaire gauche.*

## **2. Revue de littérature : répercussions dentaires chez les patients atteints du syndrome de Gardner**

Nous avons souhaité par cette étude recenser les anomalies dentaires rencontrées chez les patients atteints du syndrome de Gardner afin d'établir un tableau récapitulatif du type et de la fréquence des anomalies observées. De façon à créer un tableau exhaustif et représentatif, une revue de littérature a été réalisée.

### 2.1. Méthodologie de recherche

#### 2.1.1 Sources de données

Une recherche bibliographique électronique a été effectuée sur la base de données Medline (via le moteur de recherche Pubmed), ainsi que d'autres documents disponibles sur Internet. Pubmed a été la source de recherche essentielle à la constitution de cette thèse. D'autres bases de données telles que DOSS, Embase, et Science Direct ont également permis de la compléter.

#### 2.1.2 Mots clés et stratégie de recherche

Plusieurs mots clés ont été sélectionnés pour cibler les publications correspondant au sujet : « Gardner syndrom », « familial adenomatous polyposis », « teeth », « tooth », « dental impact » et « dental ».

Ces différents termes ont été utilisés individuellement et de manière croisée afin de sélectionner les articles à étudier.

Recherche 1 : mot clé : Gardner syndrom :1899 résultats

Recherche 2 : mot clé : familial adénomatus polyposis : 10517 résultats

Recherche 3 : mot clé : teeth : 230946 résultats

Recherche 4 : mot clé : tooth : 190021 résultats

Recherche 5 : mot clé : dental impact : 14014 résultats

Recherche 6 : mot clé : dental : 556051 résultats

Le croisement des mots clés « Gardner syndrom » et « teeth » a permis d'identifier 77 références.

Le croisement des mots clés « Gardner syndrom » et « tooth » a permis d'identifier 60 références.

Le croisement des mots clés « Gardner syndrom » et « dental » a permis d'identifier 97 références.

Le croisement des mots clés « Gardner syndrom » et « dental impact » a permis d'identifier 2 références.

Le croisement des mots clés « familial adenomatous polyposis » et « teeth » a permis d'identifier 78 références.

Le croisement des mots clés « familial adenomatous polyposis » et « tooth » a permis d'identifier 66 références.

Le croisement des mots clés « familial adenomatous polyposis » et « dental » a permis d'identifier 148 références.

Le croisement des mots clés « familial adenomatous polyposis » et « dental impact » a permis d'identifier 2 références.

### 2.1.3 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion sont :

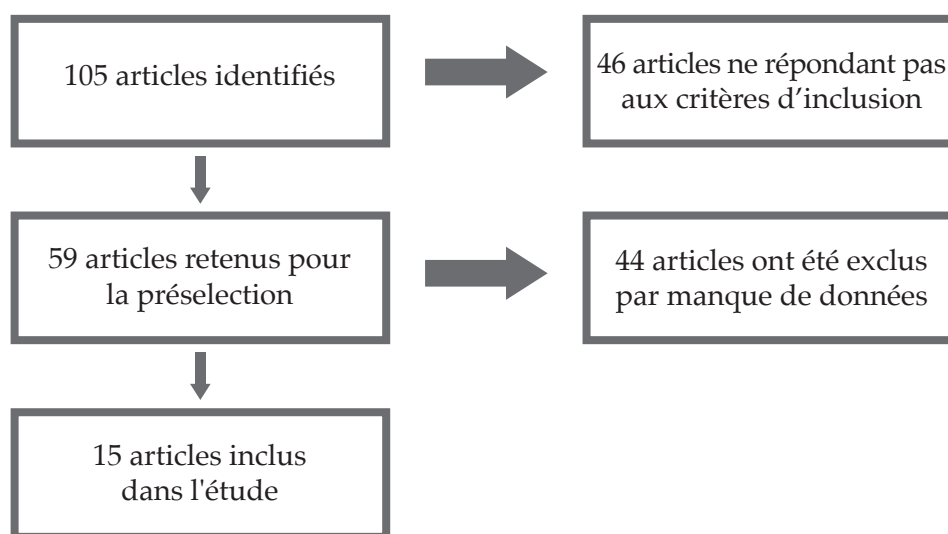
- Les études réalisées chez les enfants et les adultes
- Les études en langues anglaises et françaises
- Les études anciennes et actuelles (réalisées il y a moins de 15 ans)
- Les rapports de cas
- Les séries de cas
- Les cas où la PAF est diagnostiquée cliniquement et/ou génétiquement

Les critères d'exclusion sont :

- Les études réalisées chez les animaux
- Les revues
- Les articles qui ne décrivent pas les manifestations orales
- Les chapitres de livre, les résumés de conférence, les opinions personnelles

#### 2.1.4 Sélection des articles

La recherche bibliographique a permis d'identifier 105 articles semblant pertinents. Après lecture des résumés, 46 ont été exclus car ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion de la recherche ou bien présentaient des critères d'exclusion. Ainsi, 59 articles ont été sélectionnés, mais suite à une lecture approfondie des articles, 44 articles ont été exclus par manque de données. Au final nous avons sélectionnés 15 articles.



*Figure 14 : Flow chart des différentes phases de sélection et tri des articles inclus dans la revue de littérature.*

#### 2.1.5 Synthèses des données

Après avoir identifié les articles répondant à nos critères d'inclusion, les données extraites des articles ont ensuite été classées et analysées.

Les données suivantes ont été recueillies :

- Nom de l'auteur, année et titre de la revue
- Données cliniques et radiologiques
- Age et sexe
- Diagnostic clinique ou génétique
- Persistance de dents temporaires
- Dents incluses

- Dents surnuméraires
- Odontome
- Ostéomes mandibulaires
- Ostéomes maxillaires
- Radiculomégalie
- Densité augmentée de l'os alvéolaire

## 2.2. Résultats

Auteur / Journal	Données cliniques/ radiologiques disponibles dans l'article	Âge	Sexe	Diagnostic clinique ou génétique	Persistence de dents temporaire	Dent incluse (nombre et numéro)	Dent surnuméraire (nombre et numéro)	Odontome	Ostéome mandibulaire	Ostéome maxillaire	Radiculomé galie	Densité augmentée de l'os alvéolaire
<i>(Yu et al. 2018) / Journal of Cellular and Molecular Medicine</i>	Photo de face, intra-buccale, radiographie panoramique, tomodensitométrie, radiographie céphalométrique.	15 ans	Masculin	Génétique	51, 52, 53, 61, 62, 63, 72, 82, 73, 83	11, 12, 21, 22, 32, 33, 42, 43	Non	Oui (secteur 3)	Oui (multiples)	Non	Non	Non
<i>(Yu et al. 2018) / Journal of Cellular and Molecular Medicine</i>	Photo de face, intra-buccale, radiographie panoramique.	66 ans	Masculin	Génétique	Non	Non	Non	Non	Oui (multiples)	Non	Non	Non
<i>(Yu et al. 2018) / Medecine Sciences</i>	Photo de face, intra-buccale, radiographie panoramique, tomodensitométrie.	22 ans	Masculin	Génétique	53, 55, 63, 64, 65, 73, 74, 75, 84, 85	13, 15, 23, 33, 34, 35, 44, 45	Non	Oui (maxillaire)	Oui (multiples)	Oui (multiples)	Non	Non
<i>(Agrawal et al. 2014) / BMJ Case Rep</i>	Photo de face, intra-buccale, radiographie panoramique, CBCT, tomodensitométrie.	22 ans	Masculin	Clinique	53, 63	23	Oui (45 bis)	Non	Oui (multiples)	Oui (multiples)	Non	Non
<i>(Payne et al. 2012) / British Dental Journal</i>	Radiographie panoramique	28 ans	Non précisé	Génétique	73	33, 13	Non	Non	Oui (multiples)	Non	Non	Non
<i>(Basaran et Erkan 2008) / European Journal of Dentistry</i>	Photo de face, intra-buccale, radiographie panoramique, tomodensitométrie.	21 ans	Masculin	Clinique	53, 54, 55, 63, 64, 65, 73, 74, 75, 83, 84, 85	13, 14, 15, 23, 24, 25, 33, 34, 35, 43, 44, 45	Non	Oui (maxillaire et mandibulaire)	Oui (multiples)	Non	Oui (38)	Oui (secteur 4)
<i>(Basaran et Erkan 2008) / European Journal of Dentistry</i>	Photo de face, intra-buccale, radiographie panoramique, tomodensitométrie.	24 ans	Féminin	Clinique	53, 54, 55, 64, 65, 74, 84, 86	14, 15, 24, 25, 34, 35, 43, 44, 45	Non	Oui (mandibulaire)	Non	Non	Non	Non
<i>(Cankaya et al. 2012) / International Journal of Medicine Science</i>	Photo de face, radiographie panoramique, tomodensitométrie.	21 ans	Masculin	Clinique	53, 73, 74, 75, 83, 84, 85	11, 12, 14, 15, 24, 25	Non	Oui (maxillaire et mandibulaire)	Oui (multiples)	Oui (multiples)	Non	Non
<i>(Madani, 2007) / Archive of Iranian Medicine</i>	Photo de face, radiographie panoramique, tomodensitométrie.	18 ans	Masculin	Clinique	54, 55, 65, 74, 75, 84, 86	14, 15, 25, 34, 35, 43, 44, 45	Non	Non	Oui (multiples)	Oui (multiples)	Non	Non
<i>(Koh et al. 2016) / Imaging Science Dentistry</i>	Radiographie panoramique, tomodensitométrie, CBCT.	7 ans	Masculin	Clinique	Non	Non	Non	Oui (mandibulaire)	Oui (multiples)	Oui (multiples)	Non	Oui (secteur 4)

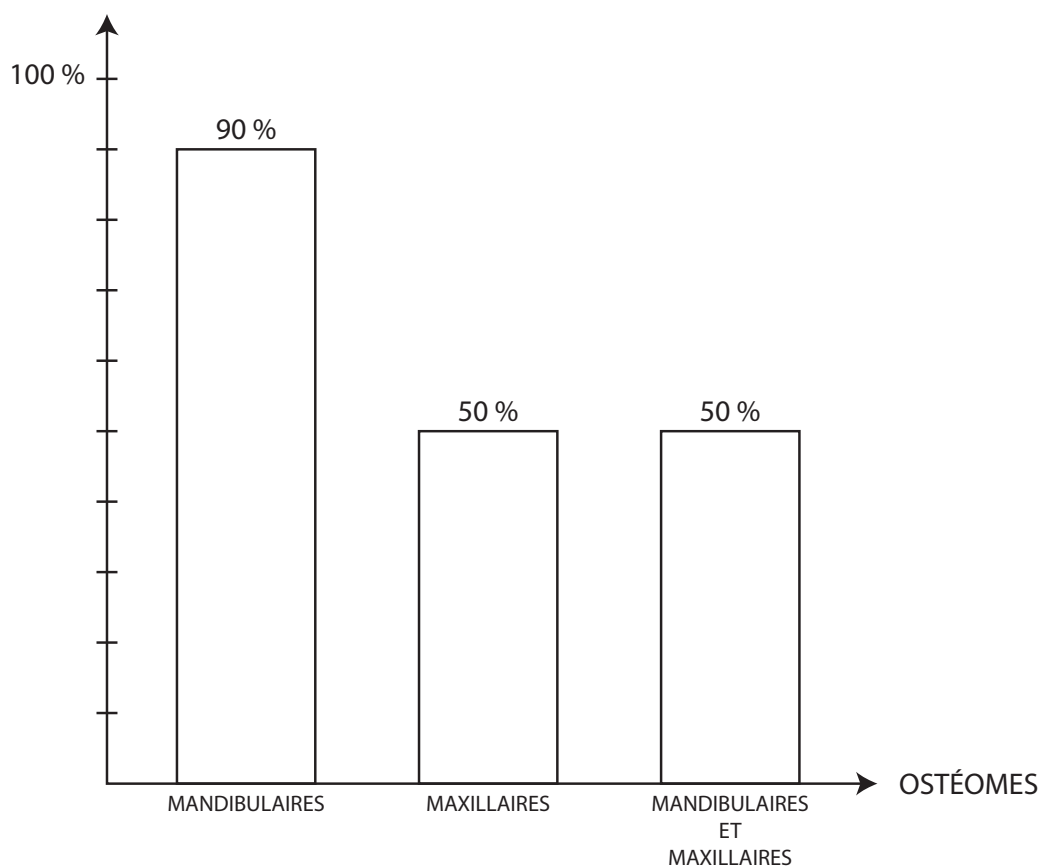
<b>Auteur / Journal</b>	<b>Données cliniques/ radiologiques disponibles dans l'article</b>	<b>Âge</b>	<b>Sexe</b>	<b>Diagnostic clinique ou génétique</b>	<b>Persistence de dents temporaire</b>	<b>Dent incluse (nombre et numéro)</b>	<b>Dent surnuméraire (nombre et numéro)</b>	<b>Odontome</b>	<b>Ostéome mandibulaire</b>	<b>Ostéome maxillaire</b>	<b>Radiculomé galie</b>	<b>Densité augmentée de l'os alvéolaire</b>
<i>(Baldino et al. 2019)/Special Care Dentistry</i>	Radiographie panoramique	14 ans	Masculin	Clinique	Non	Non	Non	Non	Oui (2)	Non	Non	Non
<i>(Adisen et al. 2018) / Nigerian Journal of Clinical Practice</i>	Photo de face, intra-buccale, radiographie panoramique, scanner.	24 ans	Masculin	Clinique	Non	Non	Non	Oui (mandibulaire)	Oui (multiples)	Non	Non	Non
<i>(Panjawi et al. 2011) / Journal of Clinical Imaging Science</i>	Photo de faee, radiographie panoramique, tomodensitométrie.	25 ans	Masculin	Clinique	Non	21, 23	Oui (45 bis)	Oui (maxillaire et mandibulaire)	Oui (multiples)	Non	Non	Non
<i>(Cristafaro et al. 2013) / Oral surgery, medecine, pathology and radiology</i>	Photo de faee, radiographie panoramique, tomodensitométrie.	46 ans	Masculin	Génétique	63, 75	13, 15, 23, 33, 35, 45	Non	Non	Oui (multiples)	Oui (multiples)	Non	Non
<i>(Lv et al. 2018) / Molecular Medecine Reports</i>	Photo de face, radiographie panoramique, tomodensitométrie CBCT.	26 ans	Masculin	Génétique	53, 63, 73, 83	13,23, 25, 33, 35, 46	Non	Oui (maxillaire et mandibulaire)	Oui (multiples)	Oui (multiples)	Non	Oui (secteur 3 et 4)
<i>(Salti et al. 2018) / Baltic Dental and Maxillofacial Journal</i>	Photo de face, radiographie panoramique, tomodensitométrie CBCT.	14 ans	Masculin	Clinique	53, 55, 65, 75, 85	13, 15, 25, 35, 45	Oui (14 bis)	Oui (secteur 1)	Oui (multiples)	Oui (multiples)	Non	Oui (secteur 3 et 4)
<i>(Kamel et al. 2009) / Journal of Cranio Maxillofacial Surgery</i>	Photo de faee, intra-buccale, radiographie panoramique, CBCT	24 ans	Féminin	Génétique	53	23	Non	Oui (maxillaire et mandibulaire)	Oui (multiples)	Oui (multiples)	Non	Non
<i>(Kamel et al. 2009) / Journal of Cranio Maxillofacial Surgery</i>	Photo de faee, intra-buccale, radiographie panoramique, CBCT	23 ans	Féminin	Génétique	54, 55, 64, 65 74, 75	Non	Oui (secteur 1 et 2)	Oui (maxillaire et mandibulaire)	Oui (multiples)	Oui (multiples)	Non	Non
<i>(Kamel et al. 2009) / Journal of Cranio Maxillofacial Surgery</i>	Photo de faee, intra-buccale, radiographie panoramique, CBCT	22 ans	Féminin	Génétique	63, 85	13, 25, 45	Non	Oui (maxillaire et mandibulaire)	Non	Non	Non	Non
<i>(Kamel et al. 2009) / Journal of Cranio Maxillofacial Surgery</i>	Photo de face, intra-buccale, radiographie panoramique, CBCT	21 ans	Féminin	Génétique	53, 61, 62	13, 21, 25	Non	Oui (maxillaire et mandibulaire)	Oui (multiples)	Oui	Non	Oui (secteur 3 et 4)

### 2.3. Analyse des résultats

À l'aide des articles inclus dans la revue de littérature, 20 cas ont été analysés. La moyenne d'âge des patients étudiés est de 23 ans et sont principalement de sexe masculin (5 femmes, 14 hommes et un cas dont le sexe n'a pas été précisé). Un diagnostic génétique a été effectué dans 50 % de cas mais sans précision concernant la nature de la mutation. Les anomalies dentaires recensées sont :

#### 2.3.1. Les ostéomes

Ce sont des excroissances osseuses anarchiques. Ils sont le plus fréquemment rencontrés avec une prévalence plus importante pour les ostéomes mandibulaires (18 cas sur 20) par rapport aux ostéomes maxillaires (10 cas sur 20). On retrouve des ostéomes maxillaires et mandibulaires dans 50% des cas.



*Figure 15 : Diagramme rapportant la proportion d'ostéomes*



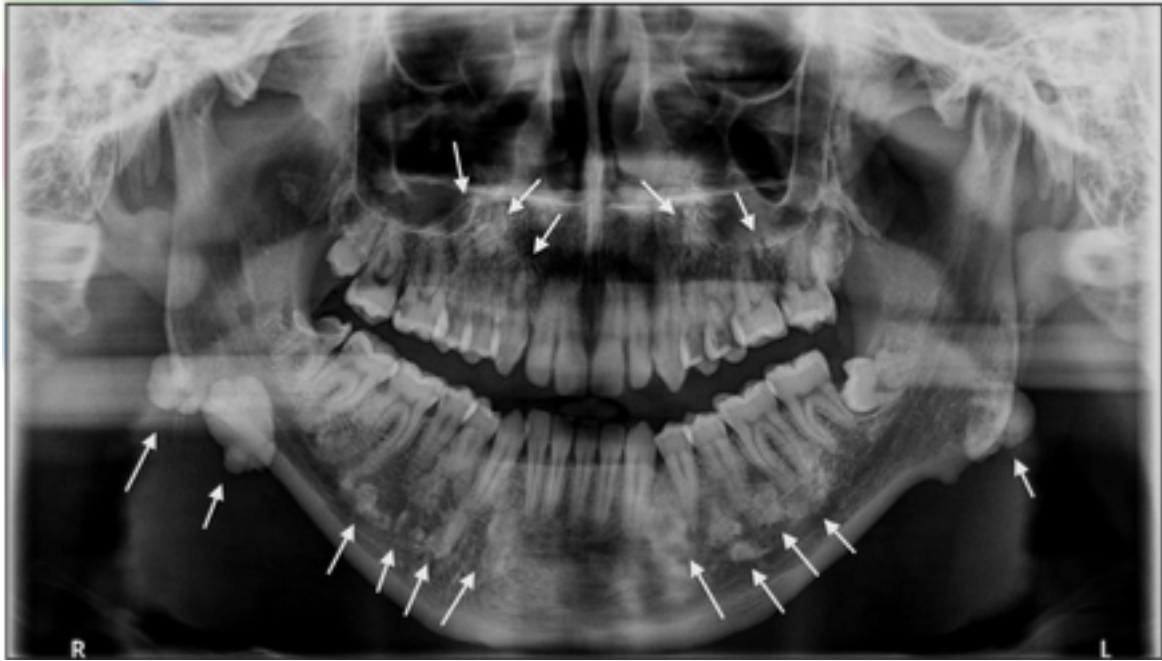


Figure 16 : Aspect radiologique sur une panoramique (Adisen et al. 2017)

*Lors de l'analyse de la radiographie panoramique, on observe de multiples lésions radio-opaques bien délimitées de taille centimétrique au maxillaire et à la mandibule. On remarque également des lésions de tailles plus importantes notamment localisées au niveau des angles mandibulaires droits et gauches.*

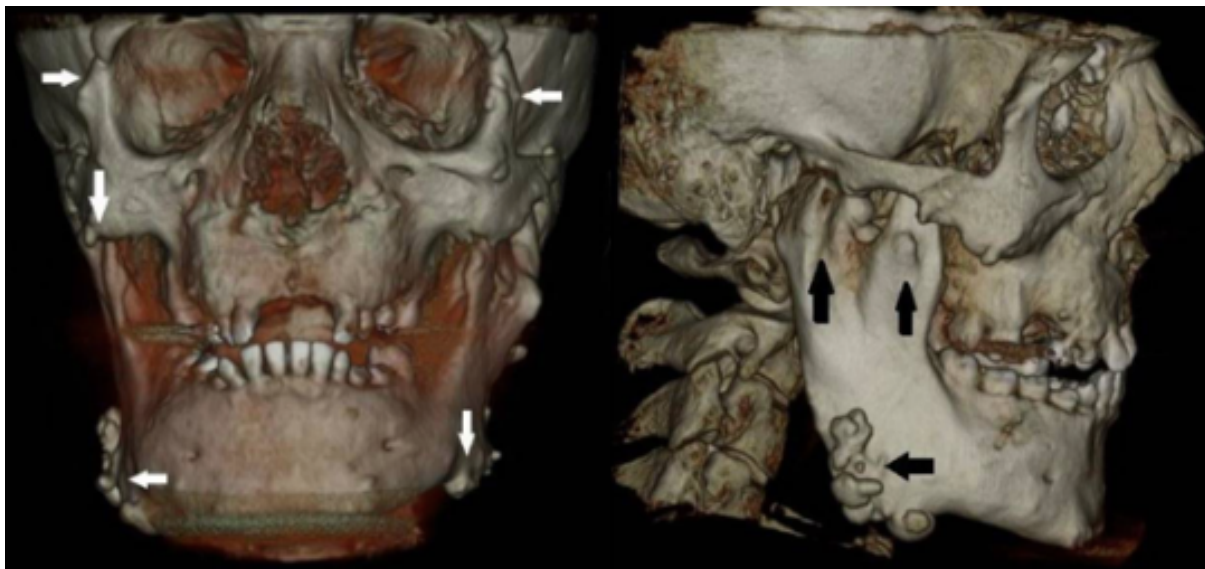


Figure 17 : Scanner de face et du profil droit, (Cankaya et al. 2012)

*Sur l'examen tomодensitométrique, on note la présence de nombreux ostéomes au niveau des angles mandibulaires gauches et droits et également au niveau des rebords orbitaires.*

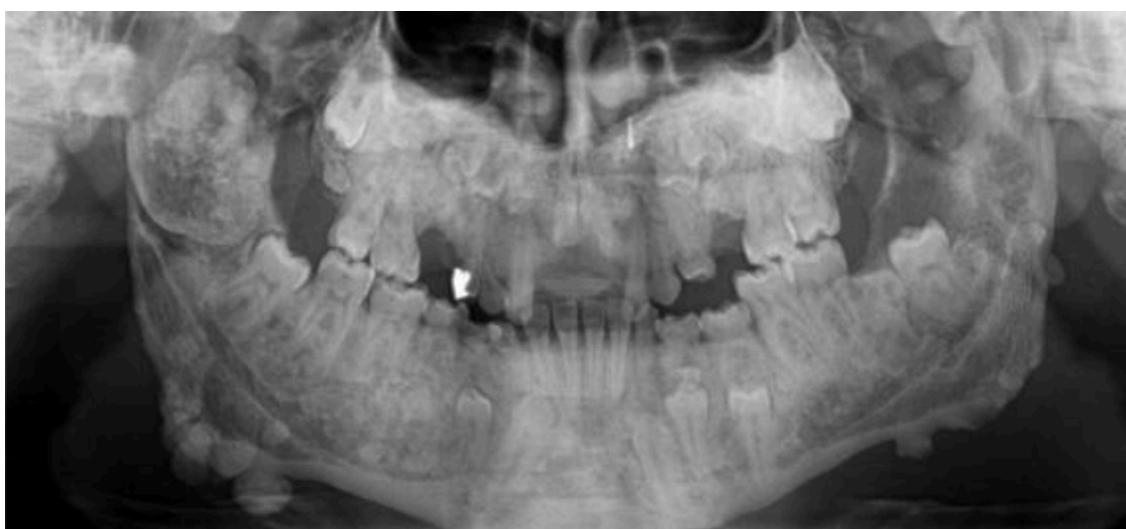
### 2.3.2 Les dents incluses

On note la présence de dents incluses dans 15 cas sur 20 et, lors de l'analyse des radiographies panoramiques, les dents incluses ne présentent pas de trouble de développement dentaire ; on n'observe pas de retard d'édification radiculaire. Sur les 20 études de cas, 15 ont rapporté la persistance de dents temporaires dont 9 d'entre eux avec au moins 4 dents persistantes. Ici le cas d'un patient de 21 ans diagnostiqué du syndrome de Gardner consulte le chirurgien pour troubles esthétiques.



*Figure 18* : Photographies intra-buccales, (Basaran et Erkan 2008)

*Sur ces photographies intra-orales, on remarque l'absence de dents permanentes au niveau du secteur maxillaire antérieur ainsi que la persistance des molaires de lait mandibulaires et maxillaires.*



*Figure 19* : Aspect radiologique sur une panoramique (Basaran et Erkan 2008)

*Sur la radiographie panoramique, on note la persistance de 54, 55, 64, 65, 74, 75, 84, 85 et la présence des dents 11-21-33-34-35-43-44-45-14-15-24-25 incluses dans l'os alvéolaire. On remarque également la présence de nombreux ostéomes maxillaires et mandibulaires.*

### 2.3.3 Les odontomes

Un odontome est une malformation dans laquelle tous les tissus dentaires sont représentés de manière plus ou moins ordonnée : l'email, la dentine, la pulpe et le cément. Dans le cadre de la revue de littérature, on retrouve des ostéomes dans 70 % des cas.



Figure 20 : Aspect radiologique sur une rétro-alvéolaire (Yu et al. 2018)

*Sur la radiographie rétro-alvéolaire on observe un odontome en regard du sac folliculaire de la canine.*

#### 2.3.4. Les dents surnuméraires

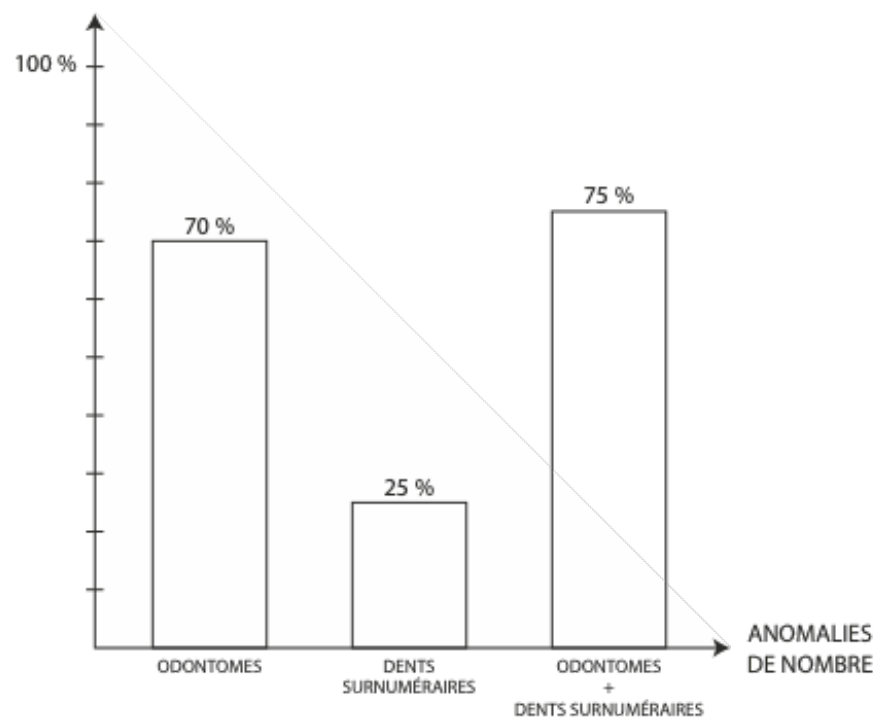
Elles sont retrouvées dans 25% des cas étudiés.



*Figure 21 : Aspect radiologique sur une panoramique (Salti et al. 2018)*

*On note la présence d'une dent surnuméraire au niveau du secteur prémolaire droit*

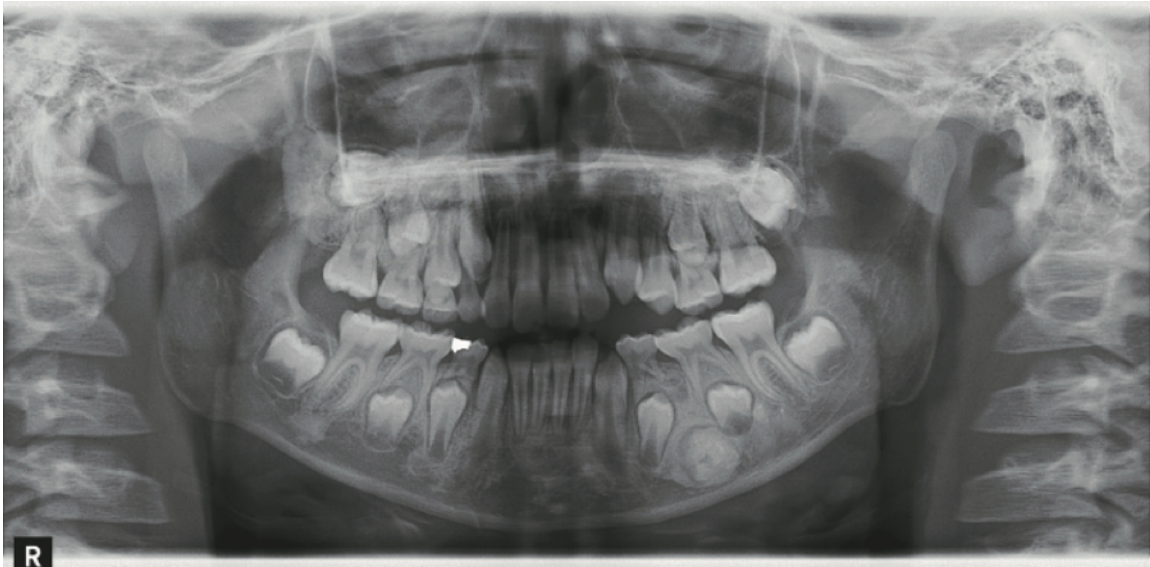
Au total, lorsqu'on associe odontomes et dents surnuméraires, ils sont retrouvés dans 75% des cas.



*Figure 22 : Diagramme rapportant la proportion d'odontomes et de dents surnuméraires*

### 2.3.5. L'hypercémentose

Elle est caractérisée par une accumulation excessive de cément au niveau des racines d'une ou plusieurs dents. Elle est observée dans 25 % des cas étudiés.

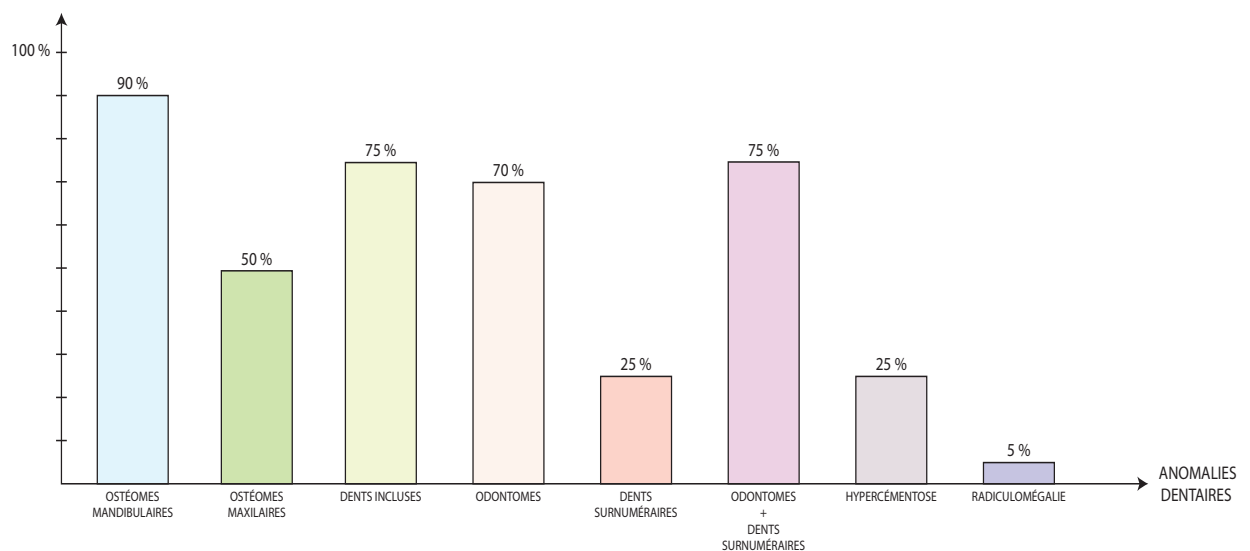


**Figure 23** : Aspect radiologique sur une panoramique (Koh et al. 2016)

Sur la radiographie panoramique, on observe une hypercémentose au niveau de la 46.

### 2.3.6. La radiculomégalie

Seulement un cas de radiculomégalie a été identifié.



**Figure 24** : Diagramme récapitulatif des anomalies dentaires retrouvées

## 2.4. Discussion

Cette revue a permis d'étudier la littérature disponible sur le type et la fréquence d'anomalies dentaires pouvant être retrouvées chez les patients atteints de la polypose adénomateuse familiale. Ici seulement 20 cas ont été analysés comme il s'agit d'un trouble rare, peu de publications ont été effectuées. Les paramètres méthodologiques des différents articles n'ont pas été détaillés, chaque article ne suit pas le même procédé, il peut donc exister un biais de publication. À l'aide de cette revue nous avons pu recenser toutes les anomalies dentaires retrouvées dans les 20 cas étudiés et ainsi réaliser un tableau exhaustif. Nous avons pris en exemple ce tableau afin d'effectuer la même stratégie de recherche à l'hôpital Necker chez les patients atteints de la PAF. Cela nous permettra par la suite de comparer les résultats de la revue de littérature et ceux de la recherche à l'hôpital Necker Enfants-Malades et de déterminer si on retrouve les mêmes caractéristiques entre les deux études.

### **3. Étude clinique du phénotype oral de patients atteints du syndrome de Gardner**

#### **3.1. Méthodologie de recherche**

##### **3.1.1 Source de données**

Cette étude clinique a été réalisée dans le Centre de Référence des Fentes et Malformations Faciales (MAFACE), au sein du service de chirurgie maxillo-faciale et plastique pédiatrique de l'hôpital Necker Enfants-Malades, coordonné par le Pr. Picard. Dans le cadre de cette recherche une demande a été formulée auprès du Référent de Protection des Données de l'hôpital. Le formulaire de type MR004 a été rempli et notre traitement est enregistré dans le registre général des traitements de l'APHP sous le numéro : 2020010 9113927. Nous avons pu accéder aux dossiers cliniques des patients atteints du syndrome de Gardner afin de pouvoir étudier leur phénotype dentaire. Ce travail a été rendu possible grâce à l'aide du Dr. Capitaine et du Dr. Kverneland.

La recherche des patients a été effectuée en 2 parties :

- grâce au Dr. Kverneland qui lors de son activité à l'hôpital a suivi des patients atteints du syndrome de Gardner ce qui nous a permis de retrouver les dossiers des patients actuellement suivis dans le service de chirurgie maxillo-faciale et plastique de l'hôpital ;
- grâce au logiciel « Dr Warehouse » qui est une base de données médicales permettant aux professionnels de santé de rechercher les patients suivis à l'hôpital à l'aide de mots clés selon leurs affections et leurs symptômes. Les mots clés suivants ont été utilisés : « gardner », « polypose adénomateuse familiale ».

**Dr. WareHouse** @Imagine  
Entrepôt de données

Home | Search engine | My queries | My Cohorts | Tools | Patient

### Search for patients

Across the entire data warehouse

Extend to synonyms :

+Advanced - Rewrite the query

- + Add a full text filter
- + Add a structured filter
- + Time constraints
- Patient filter

Sex :

Age of patient today (years) : of  at

Patient / Deceased :  living  deceased

Age of patient at death (years) : of  at

Period of 1st Coming: from  to

Follow up of minimum :  years

Exclude patients from these cohorts :

Choisissez une ou plusieurs cohortes

*Figure 25 : Page de recherche du logiciel Dr. Warehouse*

À partir de cette recherche, 17 patients ont été identifiés et après études des données 7 patients souffraient de la pathologie.

### 3.1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion sont :

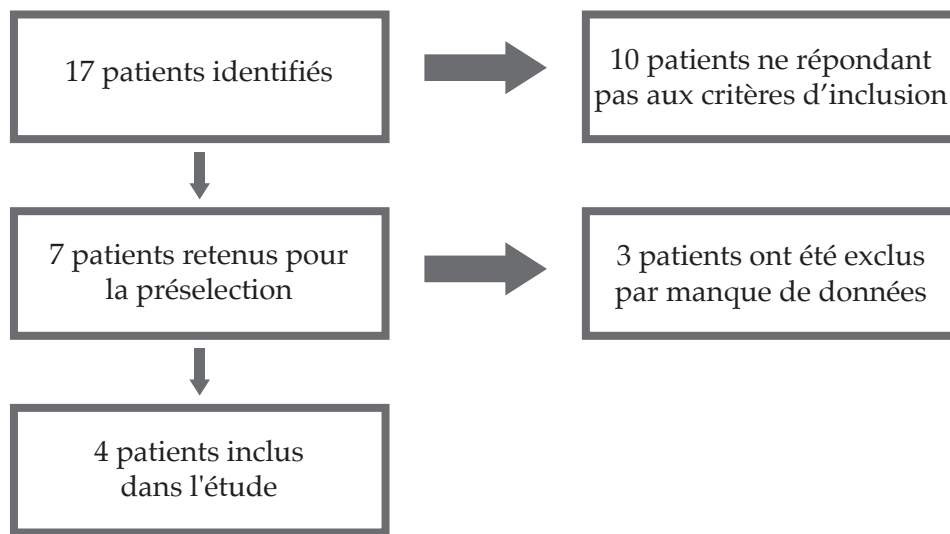
- Patients suivis à l'hôpital Necker Enfants-Malades
- Patients atteints de la polypose adénomateuse familiale

Les critères d'exclusion sont :

- Patients non suivis en odontologie
- Patients sans radiographie panoramique dans le dossier médical

Au total 4 patients ont été inclus dans l'étude, 3 patients ont été exclus car il n'y avait pas de données dentaires dans leur dossier médical. Les patients exclus étaient suivis à l'hôpital pour la polypose adénomateuse familiale par plusieurs spécialistes de différents services mais n'ont pas été suivi par un dentiste à l'hôpital Necker Enfants-Malades.





*Figure 26 : Flow chart des différentes phases de sélection et tri des patients inclus dans l'étude.*

### 3.1.3 Recueil des données

Les données suivantes ont été recueillies :

- Nom du patient
- Données cliniques et radiologiques
- Age et sexe du patient
- Diagnostic clinique ou génétique
- Persistance de dents temporaires
- Dents incluses
- Dents surnuméraires
- Odontome
- Ostéomes mandibulaires
- Ostéomes maxillaires
- Radiculomégalie
- Densité augmentée de l'os alvéolaire

### 3.2. Résultats

Patient	Données cliniques/ radiologiques disponibles dans le dossier	Âge	Sexe	Diagnostic clinique ou génétique	Persistance de dents temporaire	Dent incluse (nombre et numéro)	Dent surnuméraire (nombre et numéro)	Odontome	Ostéome mandibulair e	Ostéome maxillaire	Radiculomé galie	Densité augmentée de l'os alvéolaire (cémentome )	Agénésie
1	Photographies de face et intra buccales, radiographie panoramique, scanner	16 ans	M	Clinique et génétique (4c577)	55, 54, 53, 62, 65, 84, 85, 74, 75	13, 14, 15, 23, 24, 45, 34, 35, 43, 44, 46	Non	Non	Oui (secteur 4)	Oui (secteur 1 et 2)	Non	Oui (molaires sect 3 et 4)	12, 22
2	Photographies de face et intra buccales, radiographie panoramique, scanner	16 ans	M	Clinique et génétique	Non	Non	Non	Non	Oui (secteur 3 et 4)	Oui (secteur 1 et 2)	Non	Oui ++ (prémolaires et molaires sect 1,2,3 et 4)	Non
3	Photographies de face et intra buccales, radiographie panoramique, scanner	19 ans	M	Clinique et génétique	73	33	Non	Oui (secteurs 2 et 3)	Oui (secteur 3 et 4)	Non	Non	Oui ++ (prémolaires et molaires sect 1,2,3 et 4)	Non
4	Radiographie panoramique	11 ans	M	Clinique et génétique	Non	33	Oui (incluse regio 33)	Oui (secteur 3)	Oui (région symphysaire )	Non	Non	Oui (molaires sect 3 et 4)	Non

### 3.3. Analyse des résultats

La moyenne d'âge des patients étudiés est de 15 ans et demi et sont tous de sexe masculin. Pour chaque patient un diagnostic clinique et génétique a été effectué et au moins une radiographie panoramique est présente dans le dossier. L'anomalie la plus fréquente est la présence d'ostéomes qui sont notés dans 100% des cas à la mandibule et dans 50 % des cas au maxillaire. Des dents incluses sont retrouvées dans 75% des cas et la persistance de dents temporaires en bouche dans 50% des cas. On relève également la présence d'odontomes dans 2 cas sur 4 et de dents surnuméraires dans 1 cas sur 4. On remarque également une hypercémentose dans 100 % des cas et aucun cas de radiculomégalie n'a été identifié. Concernant les anomalies de nombre, on note la présence d'une dent surnuméraire dans 1 cas seulement.

### 3.4. Discussion

	Revue de littérature	Étude à l'hôpital Necker
Ostéomes mandibulaires	90%	100%
Ostéomes maxillaires	50%	50%
Persistance dents temporaires	75%	50%
Dents incluses	75%	75%
Odontomes	70%	50%
Dents surnuméraires	25%	25%
Odontomes + Dents surnuméraires	75%	50%
Hypercémentose	25%	100%
Radiculomégalie	5%	0%

Il est difficile de comparer les pourcentages entre les résultats de la revue de littérature et ceux de l'hôpital Necker car l'échantillon de ce dernier est 5 fois plus petit que le précédent. En effet il s'agit d'une affection rare et la revue de littérature a permis de regrouper plusieurs cas observés dans différents pays, par rapport à l'échantillon de l'hôpital Necker qui se concentre sur un hôpital en France.

L'anomalie la plus fréquemment observée dans les deux études est la présence d'ostéomes mandibulaires. Les ostéomes maxillaires sont retrouvés quant à eux dans 50% des cas dans le cadre des deux études. On retrouve des dents incluses dans 75% des cas pour les deux études entraînant la persistance des dents temporaires dans certains cas. Les odontomes sont

retrouvés de manière fréquente et les dents surnuméraires plus rarement. On ne retrouve qu'un seul cas de radiculomégalie dans la revue de littérature. On retrouve entre les deux études des pourcentages quasiment similaires pour chaque anomalie à l'exception de l'hypercémentose qui est retrouvée chez tous les patients de l'étude menée à l'hôpital Necker alors qu'elle est retrouvée dans seulement 5 cas sur les 20 de la revue de littérature.

Les résultats de l'étude à l'hôpital Necker sont en accord avec les résultats de la revue de littérature, on retrouve le même type d'anomalie qualitativement et quantitativement sauf pour le cas de l'hypercémentose.

### 3.5. Illustration par un cas clinique

#### 3.5.1. Consultation d'urgence

Un patient de 16 ans se présente en consultation d'urgence au service de chirurgie maxillo-faciale et plastique de l'hôpital Necker Enfants Malades suite à un traumatisme bucco-dentaire. Ce traumatisme a entraîné l'expulsion de la 11, 21, 63 et 64 et une fracture coronaire de la 62. Lors de l'anamnèse, on note :

- Pour les antécédents médicaux : une dysplasie rétinale qui a entraîné une cécité
- Pour les antécédents familiaux : un frère souffrant également de cécité et les parents sans antécédents médicaux notables.

Lors de la consultation d'urgence, la réimplantation de la 11 et de la 21 a été réalisée ainsi qu'une gouttière de contention. Un rendez-vous de contrôle est donné à 15 jours.

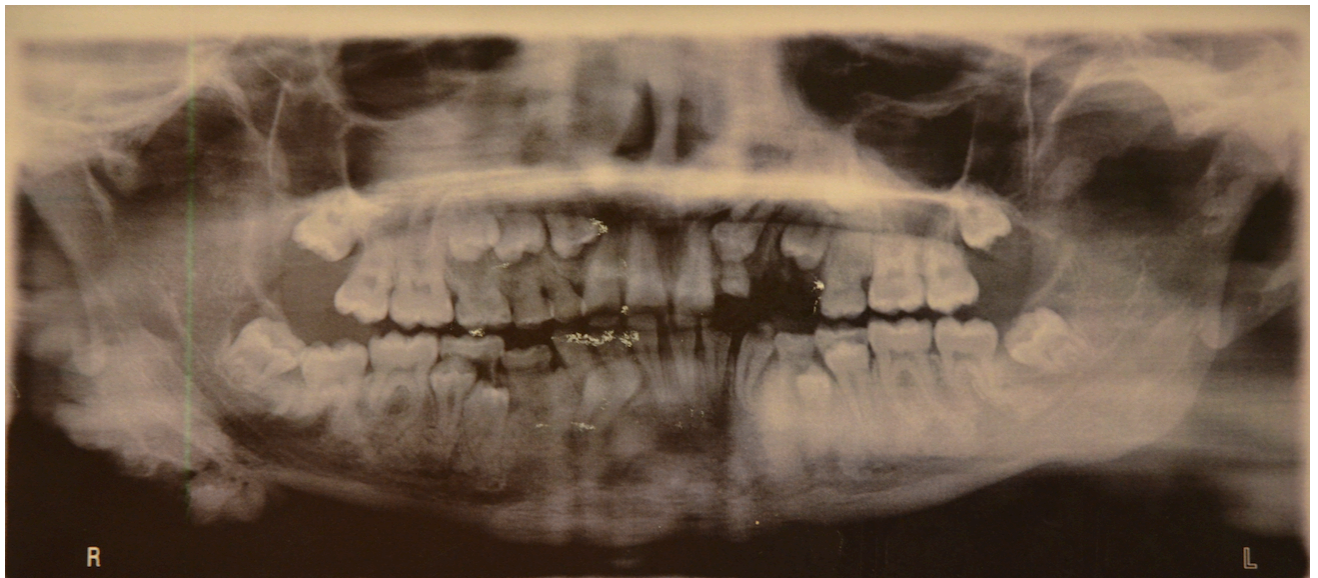
#### 3.5.2. Consultation de contrôle

- Examen exo- buccal : On note une tuméfaction jugale basse droite et une ouverture buccale réduite.



*Figure 27 : Photo de face*

- Examen endo-buccal : L'examen montre que le patient est en denture mixte à 16 ans : les dents 55, 54, 53, 62, 65, 74, 75, 84, 85 sont encore présente en bouche. Une radiographie panoramique est réalisée.



*Figure 28 : Radiographie panoramique*

*On remarque que les dents 13, 14, 15, 23, 24, 25, 34, 35, 43, 44, 45 sont incluses. On note également la présence d'ostéomes au niveau de l'angle mandibulaire droit.*

### 3.5.1 Prise en charge dentaire et consultation de suivi

Lors des consultations suivantes, un détartrage et des soins conservateurs sont effectués, les traitements endodontiques des deux incisives supérieures sont réalisés et les dents 74, 75, 84, 85 sont extraites.



*Figure 29 : Photographie intra-buccale bouche ouverte*

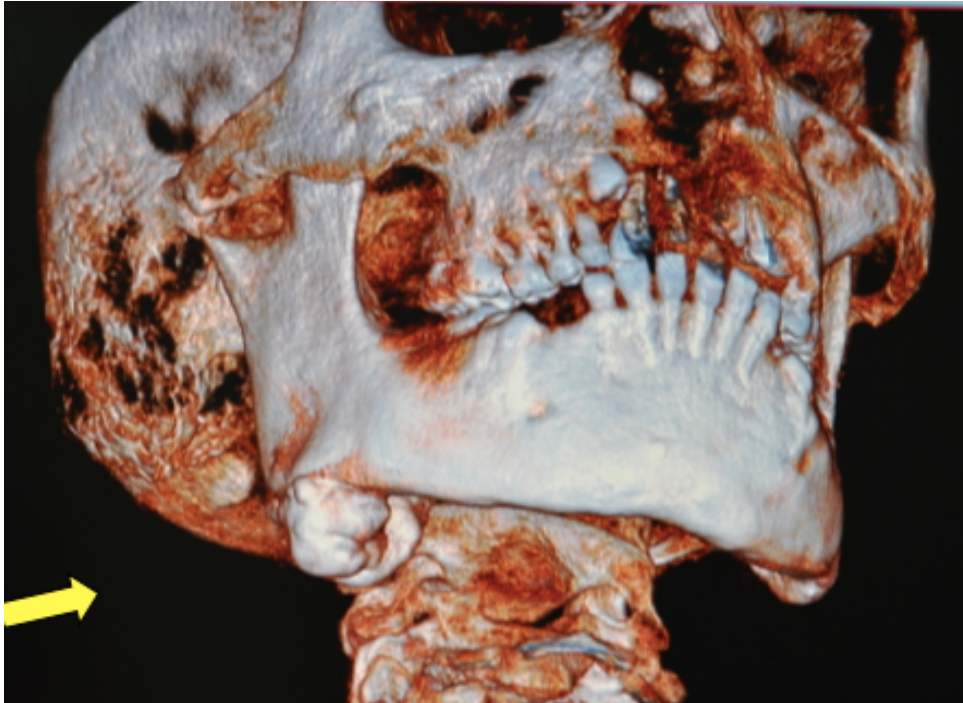
*On note la faible amplitude d'ouverture buccale. Les dents 34 et 35 sont présentes sur l'arcade et les dents 44 et 45 commencent à percer la gencive.*



*Figure 30 : Radiographie panoramique*

### 3.5.3. Examens complémentaires

Des examens complémentaires ont été effectués afin de mieux visualiser la position et le volume des ostéomes mandibulaires.



*Figure 31 : Scanner de la face avec reconstruction 3D centré sur le secteur droit*



*Figure 32 : Scanner de la face avec reconstruction 3D*

*Sur le scanner on observe les ostéomes accrochés à l'os au niveau de la partie postérieure droite de la mandibule*



Figure 33 : Coupe axiale du scanner au niveau des orbitaires

À gauche on observe un ostéome au niveau de l'ethmoïde avec envahissement de l'espace orbitaire. À droite, l'orbite semble normale. Les ostéomes de l'orbite peuvent comprimer le contenu orbitaire ainsi que le nerf optique, cela peut expliquer en partie la cécité du patient.

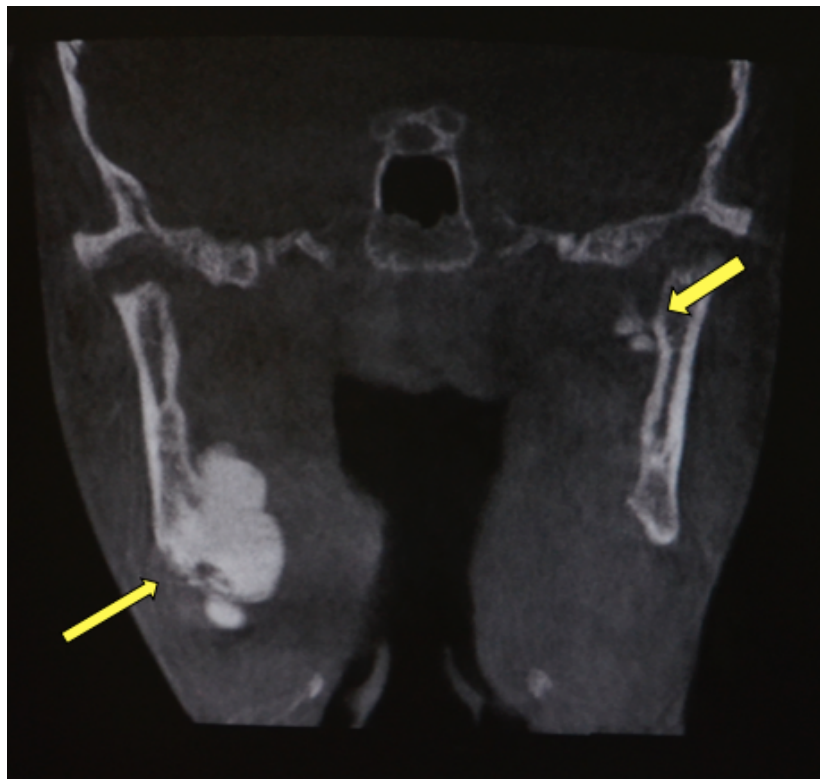


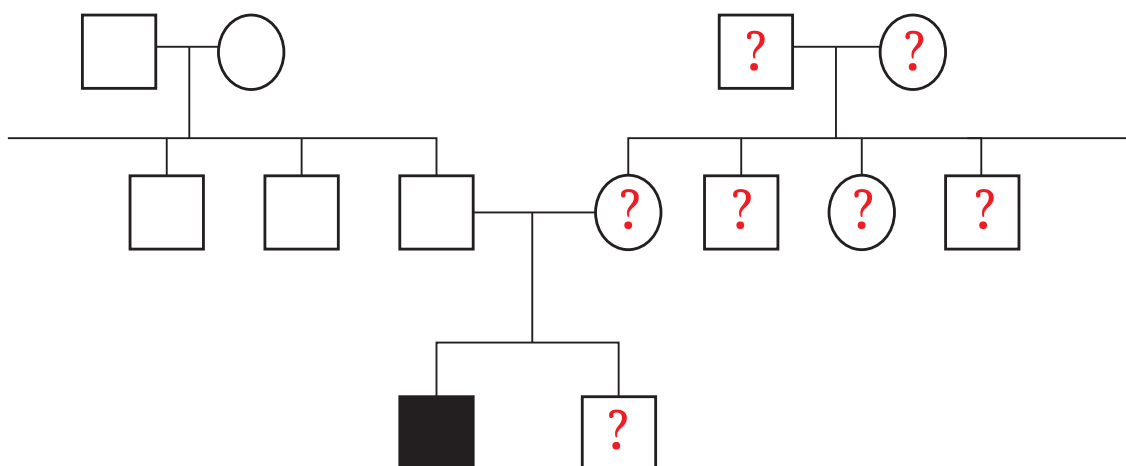
Figure 34 : Coupe frontale du scanner au niveau des branches montantes de la mandibule et des ATM

Nous voyons les ostéomes de volume conséquent au niveau de l'angle mandibulaire et du corpus droit et un ostéome plus petit au niveau de l'ethmoïde gauche.



### 3.5.4. Prise en charge pluridisciplinaire

Face à ce tableau clinique, le syndrome de Gardner est évoqué. Le patient est adressé au service de génétique et de gastro-entérologie de l'hôpital Necker. Une coloscopie et gastroscopie sont réalisées montrant de très nombreux micro-polypes dans tous les segments coliques, confirmant le diagnostic. L'étude moléculaire met en évidence une mutation du gène *APC* au niveau du codon c4577. Par la suite le père a bien voulu procéder au test génétique qui s'avère négatif, mais la mère n'a pas voulu le réaliser, et a également refusé que son fils aîné le fasse. Le patient peut avoir une mutation de novo mais on ne peut pas le savoir ; le frère doit être diagnostiqué. Par la suite, le patient a été perdu de vue malgré les relances du Dr. Kverneland.



*Figure 35 : Arbre généalogique (courtoisie du Dr. Kvernerland)*

*Le carré noir en bas à gauche identifie notre patient atteint de la PAF. Le côté gauche de l'arbre représente la famille du côté paternel de notre patient qui ne sont pas atteints de la PAF, les membres de la famille sont donc représentés par des symboles blancs. Le côté droit de l'arbre représente la famille du côté maternel de notre patient. Sa mère a refusé d'effectuer une analyse génétique, par conséquent les membres de sa famille sont représentés avec un point d'interrogation.*

## **Conclusion**

Le syndrome de Gardner est une affection génétique rare causée par une mutation du gène *APC* qui joue un rôle prédominant dans de nombreux processus cellulaires dont le développement dentaire. Cette affection entraîne la formation de polypes au niveau du système digestif mais sans aucun signe clinique spécifique. On retrouve dans le cadre de la PAF des signes dermatologiques, ophtalmiques et dentaires spécifiques du syndrome. Grâce à la revue de littérature et à l'étude clinique à l'hôpital Necker Enfants-Malades nous avons pu recenser les anomalies dentaires les plus fréquemment observées. Dans l'étude du phénotype des patients suivis à Necker Enfants-Malades, nous retrouvons les mêmes anomalies. Nous recensons principalement : des ostéomes des mâchoires, des dents incluses entraînant la persistance des dents temporaires, des odontomes et une densité augmentée de l'os alvéolaire. Plus rarement, sont observés des dents surnuméraires et des radiculomégalies. Le diagnostic de ce syndrome est à la fois clinique et génétique, et lorsqu'il est diagnostiqué une prise en charge rapide et multiple doit être mis en place. Bien que le chirurgien-dentiste possède un rôle important dans le diagnostic et dans la prise en charge du patient, le patient n'est pas systématiquement adressé une fois le diagnostic posé. C'est le cas de 3 patients à l'hôpital Necker qui étaient suivis en dermatologie et gastro-entérologie mais qui n'ont pas été dirigés vers le service d'odontologie. Il serait donc intéressant de mettre en place une stratégie de traitement pluridisciplinaire dans le cadre de la polypose adénomateuse familiale, en intégrant une consultation en odontologie systématique.

## 4. Bibliographie

Adisen MZ, Okkesim A, Misirlioglu M. The importance of early diagnosis of gardner's syndrome in dental examination. *Niger J Clin Pract.* 2018;21(1):114-6.

Agrawal D, Newaskar V, Shrivastava S, Nayak PA. External manifestations of Gardner's syndrome as the presenting clinical entity. *BMJ Case Reports.* 2014.

Akiyama Y, Nagasaki H, Yagi KO, Nomizu T, Yuasa Y. Beta-catenin and adenomatous polyposis coli (APC) mutations in adenomas from hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Cancer Lett.* 2000;157(2):185-91.

Almeida FT, Leite AF, de Souza Figueiredo PT, Melo NS, Sousa JB, Almeida R, et al. Dento-osseous anomalies associated to familial adenomatous polyposis mimicking florid cemento-osseous dysplasia. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40(8):e498-502.

Aretz S, Koch A, Uhlhaas S, Friedl W, Propping P, von Schweinitz D, et al. Should children at risk for familial adenomatous polyposis be screened for hepatoblastoma and children with apparently sporadic hepatoblastoma be screened for APC germline mutations? *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47(6):811-8.

Ayat A, Layaida K, Saari B, Boudaoud Z. Syndrome de Gardner diagnostiqué à partir de manifestations dento-maxillaires. *Médecine Buccale Chir Buccale.* 2013;19(3):195-200.

Baldino ME, Koth VS, Silva DN, Figueiredo MA, Salum FG, Cherubini K. Gardner syndrome with maxillofacial manifestation: A case report. *Spec Care Dentist.* 2019;39(1):65-71.

Basaran G, Erkan M. One of the Rarest Syndromes in Dentistry: Gardner Syndrome. *Eur J Dent.* 2008;2:208-12.

Baykul T, Heybeli N, Oyar O, Dođru H. Multiple huge osteomas of the mandible causing disfigurement related with Gardner's syndrome: case report. *Auris Nasus Larynx.* 2003;30(4):447-51.

Budzyńska A. [Dentistry anomalies in patients with Lynch syndrome and familial adenomatous polyposis]. *Ann Acad Med Stetin.* 2008;54(1):106-11.

Buecher B, Lehur PA. La polypose duodénale dans la polypose adénomateuse familiale : quels risques, quelle prise en charge ? *Gastroentérologie Clin Biol.* 2008;21(12):967.

Cankaya AB, Erdem MA, Isler SC, Cifter M, Olgac V, Kasapoglu C, et al. Oral and Maxillofacial Considerations in Gardner's Syndrome. *Int J Med Sci.* 2012;9(2):137-41.

Carl W, Herrera L. Dental and bone abnormalities in patients with familial polyposis coli. *Semin Surg Oncol.* 1987;3(2):77-83.

Carl W, Sullivan MA. Dental abnormalities and bone lesions associated with familial adenomatous polyposis: report of cases. *J Am Dent Assoc.* 1989;119(1):137-9.

Chimenos-Küstner E, Pascual M, Blanco I, Finestres F. Hereditary familial polyposis and Gardner's syndrome: contribution of the odonto-stomatology examination in its diagnosis and a case description. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005;10(5):402-9.

Cristofaro MG, Giudice A, Amantea M, Riccelli U, Giudice M. Gardner's syndrome: a clinical and genetic study of a family. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;115(3):e1-6.

Cunliffe S, Milosevic A. The clinical features and their impact on the prosthodontic management in a case of Gardner's syndrome. *Eur J Prosthodont Restor Dent*. 2014;22(1):7-10

Debinski HS, Love S, Spigelman AD, Phillips RK. Colorectal polyp counts and cancer risk in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*. 1996;110(4):1028-30.

Denis M, Lustenberger P. PAF et gène APC. *Med Sci MS*. 1995;11:443-6.

Dure-Molla M de la, Berdal A. Odontogénétique : initiation, morphogenèse dentaire et maladies rares associées. *Encycl Med Chir - Odontologie*. 2016;11(3):[79432].

Fonseca LC, Kodama NK, Nunes FCF, Maciel PH, Fonseca FA, Roitberg M, et al. Radiographic assessment of Gardner's syndrome. *Dentomaxillofac Radiol*. 2007;36(2):121-4.

Gallagher MC, Phillips RKS, Bulow S. Surveillance and management of upper gastrointestinal disease in Familial Adenomatous Polyposis. *Fam Cancer*. 2006;5(3):263-73.

Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL, Enting RH, de Vries J, Kleibeuker JH, et al. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(9):2439-50.

Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:22.

Halling F, Merten HA, Lepsien G, Honig JF. Clinical and radiological findings in Gardner's syndrome: a case report and follow-up study. *Dentomaxillofac Radiol*. 1992;21(2):93-8.

Hankey W, Frankel WL, Groden J. Functions of the APC tumor suppressor protein dependent and independent of canonical WNT signaling: Implications for therapeutic targeting. *Cancer Metastasis Rev*. 2018;37(1):159-72.

Hoshino Y, Horikawa I, Oshimura M, Yuasa Y. Normal human chromosome 5, on which a familial adenomatous polyposis gene is located, has tumor suppressive activity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991;174(1):298-304.

Ida M, Nakamura T, Utsunomiya J. Osteomatous changes and tooth abnormalities found in the jaws of patients with adenomatosis coli. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1 juill 1981;52(1):2-11.

Inoue Y, Ishida H, Ueno H, Kobayashi H, Yamaguchi T, Konishi T, et al. Therapeutic approaches for patients with coexisting familial adenomatous polyposis and colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46(9):819-24.

L'Institut National du Cancer. La polypose adénomateuse familiale [Internet]. e-cancer. 2011 [consulté le 26 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Facteurs-de-risque/Polypose-adenomateuse-familiale>

Jarrar AM, Milas M, Mitchell J, Laguardia L, O'Malley M, Berber E, et al. Screening for thyroid cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Ann Surg*. 2011;253(3):515-21.

Järvinen HJ. Time and type of prophylactic surgery for familial adenomatosis coli. *Ann Surg*. 1985;202(1):93-7.

Järvinen HJ, Peltomäki P. The complex genotype-phenotype relationship in familial adenomatous polyposis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(1):5-8.

Kamel SG, Kau CH, Wong ME, Kennedy JW, English JD. The role of Cone beam CT in the evaluation and management of a family with Gardner's syndrome. *J Craniomaxillofac Surg*.

2009;37(8):461-8.

Karazivan M, Manoukian K, Lalonde B. La polypose adénomateuse familiale ou syndrome de Gardner — Revue de la littérature et présentation de deux cas cliniques. *J Can Dent Assoc.* 2000;66(1):5.

Kennedy RA, Thavaraj S, Diaz-Cano S. An Overview of Autosomal Dominant Tumour Syndromes with Prominent Features in the Oral and Maxillofacial Region. *Head Neck Pathol.* 2017;11(3):364-76.

Kobayashi H, Ishida H, Ueno H, Hinoi T, Inoue Y, Ishida F, et al. Association between the age and the development of colorectal cancer in patients with familial adenomatous polyposis: a multi-institutional study. *Surg Today.* 2017;47(4):470-5.

Koh K-J, Park H-N, Kim K-A. Gardner syndrome associated with multiple osteomas, intestinal polyposis, and epidermoid cysts. *Imaging Sci Dent.* 2016;46(4):267-72.

Laurent-Puig P, Blons H. Mutations du gène APC et instabilité chromosomique. *médecine/sciences.* 2001;17(8-9):954.

Liu F, Chu EY, Watt B, Zhang Y, Gallant NM, Andl T, et al. Wnt/beta-catenin signaling directs multiple stages of tooth morphogenesis. *Dev Biol.* 2008;313(1):210-24.

Lubinsky M, Kantaputra PN. Syndromes with supernumerary teeth. *Am J Med Genet A.* 2016;170(10):2611-6.

Lv Z, Wang C, Wu L, Guo B, Zhang D, Zhang Y, et al. Identification of a mutL-homolog 1 mutation via whole-exome sequencing in a Chinese family with Gardner syndrome. *Mol Med Rep.* 2018;18(1):987-92.

Madani M, Madani F. Gardner's syndrome presenting with dental complaints. *Arch Iran Med.* 2007;10(4):535-9.

Matsuo S, Eguchi S, Azuma T, Hidaka M, Yamaguchi S, Hayashi T, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis associated with advanced rectal cancer in a 16-year-old boy: report of a case. *Surg Today.* 2001;31(11):1020-3.

Offerhaus GJ, Levin LS, Giardiello FM, Krush AJ, Welsh SB, Booker SV, et al. Occult radiopaque jaw lesions in familial adenomatous polyposis coli and hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology.* 1987;93(3):490-7.

Ohashi N, Hori M. A case report of supernumerary tooth and review of literature. *Auris Nasus Larynx.* 1991;18(2):183-7.

Oku T, Takayama T, Sato Y, Sato Y, Takada K, Hayashi T, et al. A case of Gardner syndrome with a mutation at codon 1556 of APC: a suggested case of genotype-phenotype correlation in dental abnormality. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(1):101-5.

Olschwang S, Turet A, Laurent-Puig P, Muleris M, Parc R, Thomas G. Restriction of ocular fundus lesions to a specific subgroup of APC mutations in adenomatous polyposis coli patients. *Cell.* 1993;75(5):959-68.

Panjwani S, Bagewadi A, Keluskar V, Arora S. Gardner's Syndrome. *J Clin Imaging Sci.* 2011;1(4):1-4.

Parc Y, Tuech J-J. La polypose adénomateuse familiale. Paris: Arnette; 2012.

Park BH, Vogelstein B. The APC Gene. In: Holland-Frei Cancer Medicine 6th edition. Toronto: Decker; 2003.

Patel H, Rees RT. Unicystic ameloblastoma presenting in Gardner's syndrome: a case report. *Br Dent J.* 2005;198(12):747-8.

Payne M, Anderson JA, Cook J. Gardner's syndrome - a case report. *Br Dent J.* 2012;193(7):383-4.

Ramaglia L, Morgese F, Filippella M, Colao A. Oral and maxillofacial manifestations of Gardner's syndrome associated with growth hormone deficiency: case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(6):e30-34.

Sada H, Hinoi T, Ueno H, Yamaguchi T, Inoue Y, Konishi T, et al. Prevalence of and risk factors for thyroid carcinoma in patients with familial adenomatous polyposis: results of a multicenter study in Japan and a systematic review. *Surg Today.* 2019;49(1):72-81.

Salti L, Rasse M, Al-Ouf K. Maxillofacial Radiographic study of Gardner's syndrome presenting with odontogenic myxoma: A rare case report. *Stomatologija.* 2018;20(2):59-64.

Seehra J, Patel S, Bryant C. Gardner's Syndrome revisited: a clinical case and overview of the literature. *J Orthod.* 2016;43(1):59-64.

Septer S, Bohaty B, Onikul R, Kumar V, Williams KB, Attard TM, et al. Dental anomalies in pediatric patients with familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer.* 2018;17(2):229-34.

Soravia C, Bapat B, Cohen Z. Familial adenomatous polyposis (FAP) and hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC): a review of clinical, genetic and therapeutic aspects. *Schweiz Med Wochenschr.* 1997;127(16):682-90.

Søndergaard JO, Bülow S, Järvinen H, Wolf J, Witt IN, Tetens G. Dental anomalies in familial adenomatous polyposis coli. *Acta Odontol Scand.* 1987;45(1):61-3.

Szwarcberg J, Limacher J-M, Fricker J, Flament J. L'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmenté rétinien : un marqueur de la polypose adénomateuse familiale. *Journal Francais d'Ophtamologie.* 1999;22(3):364-70.

Thakker N, Davies R, Horner K, Armstrong J, Clancy T, Guy S, et al. The dental phenotype in familial adenomatous polyposis: diagnostic application of a weighted scoring system for changes on dental panoramic radiographs. *J Med Genet.* 1995;32(6):458-64.

Thakker NS, Evans DG, Horner K, Davies DR, Armstrong J, Guy S, et al. Florid oral manifestations in an atypical familial adenomatous polyposis family with late presentation of colorectal polyps. *J Oral Pathol Med.* 1996;25(8):459-62.

Vasen HF, van Duijvendijk P, Buskens E, Bülow C, Björk J, Järvinen HJ, et al. Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: a Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients. *Gut.* 2001;49(2):231-5.

Verma P, Surya V, Kadam S, Umarji HR. Classical presentation of Gardner's syndrome in an Indian patient: A case report. *Contemp Clin Dent.* 2016;7(2):277-80

Waller A, Findeis S, Lee MJ. Familial Adenomatous Polyposis. *J Pediatr Genet.* juin 2016;5(2):78-83.

Wijn MA, Keller JJ, Giardiello FM, Brand HS. Oral and maxillofacial manifestations of familial adenomatous polyposis. *Oral Dis.* 2007;13(4):360-5.

Wolf J, Järvinen HJ, Hietanen J. Gardner's dento-maxillary stigmas in patients with familial adenomatosis coli. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1986;24(6):410-6.

Yamaguchi T, Ishida H, Ueno H, Kobayashi H, Hinoi T, Inoue Y, et al. Upper gastrointestinal tumours in Japanese familial adenomatous polyposis patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46(4):310-5.

Yu D, Ng Cw B, Zhu H, Liu J, Lin Y. Bone and dental abnormalities as first signs of familial Gardner's syndrome in a Chinese family: a literature review and a case report. *Med Sci MS*. 2018;34(1):20-5.

Yu F, Cai W, Jiang B, Xu L, Liu S, Zhao S. A novel mutation of adenomatous polyposis coli (APC) gene results in the formation of supernumerary teeth. *J Cell Mol Med*. 2018;22(1):152-62.

Yuasa K, Yonetsu K, Kanda S, Takeuchi T, Abe K, Takenoshita Y. Computed tomography of the jaws in familial adenomatosis coli. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993;76(2):251-5.

Yuasa Y, Kamiyama T, Kato M, Iwama T, Ikeuchi T, Tonomura A. Transforming genes from familial adenomatous polyposis patient cells detected by a tumorigenicity assay. *Oncogene*. 1990;5(4):589-96.

Les opinions émises dans les dissertations présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune approbation ni improbation de la Faculté de Chirurgie Dentaire.



**MONTIEL Carla. ETUDE DU PHENOTYPE ORAL DU SYNDROME DE GARDNER. 2020. 50 p.: ill., graph., tabl. Réf. Biblio. : p 45-49.**

**Sous la direction du Dr CAPITAINE Anne Gaëlle et la co-direction du Pr de LA DURE MOLLA Muriel.**

**Th : Chir Dent. : Université de Paris : 2020**

---

**Résumé :**

La polypose adénomateuse familiale (PAF), anciennement appelée syndrome de Gardner est une affection génétique rare. Elle se caractérise principalement par une polypose rectocolique c'est-à-dire par la formation d'adénomes du rectum ou du côlon dans la deuxième décennie de vie. Ces polypes possèdent un risque de transformation maligne de 100%.

Pendant les premières années, les patients atteints de cette maladie sont asymptomatiques. Avec la croissance des polypes, on observe des signes non spécifiques comme des diarrhées et la perte de poids. La transformation tumorale commence en général dix années après le développement des premiers polypes ; d'où l'intérêt d'un dépistage précoce de cette pathologie.

Les signes dento-maxillaires précèdent les signes digestifs : on peut observer des ostéomes, des dents surnuméraires, des dents incluses. Le chirurgien-dentiste a donc un rôle à jouer pour le diagnostic précoce de cette maladie.

La polypose adénomateuse familiale est une maladie à transmission autosomique dominante, elle est due à une mutation du gène APC (Adenomatous Polyposis Coli) interagissant avec de nombreuses protéines telles que AXIN 2 et Béta-caténine qui sont des facteurs très importants dans la voie de signalisation de WNT jouant un rôle essentiel dans le processus du développement dentaire.

Nous évoquerons dans un premier temps, l'étiologie de la polypose adénomateuse familiale, ses manifestations cliniques générales ainsi que la démarche diagnostique et les possibilités de traitement. Nous réaliserons dans un second temps, une revue de littérature afin de recenser les répercussions dentaires observées dans le cadre de ce syndrome. Puis nous effectuerons une étude sur une cohorte de 4 patients à l'hôpital Necker Enfants-Malades afin de mieux caractériser les atteintes orales.

---

**Discipline :**

Odontologie pédiatrique

---

**Mots clés français (fMeSH et Rameau) :**

Syndrome de Gardner (FMeSH) ; Dent (FMeSH) ; Polypose adénomateuse colique (FMeSH) ; Génétique (FMeSH) ; Phénotype (FMeSH)

---

**TITRE en anglais:** Study of the oral phenotype of Gardner syndrom

---

**English keywords (MeSH):** Gardner syndrome (MeSH); Tooth (MeSH); Adenomatous polyposis coli(MeSH) ;Genetics(MeSH);Phenotype(MeSH)

Université de Paris  
UFR d'odontologie  
5, rue Garancière  
75006 Paris