



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 157

SYNDROME DE GORLIN – GOLTZ : REVUE D'UNE SÉRIE HOMOGÈNE DE CINQ CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Salma EL MANIR

Née le 09 Octobre 1995 à Rabat

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Syndrome de Gorlin, kératokystes odontogéniques, nævi et carcinomes basocellulaires, Mutation de PTCH

Membres du Jury :

Monsieur Karim EL KHATIB

Professeur de Chirurgie Maxillo-Faciale

Monsieur Naoufal HJIRA

Professeur de Dermatologie

Monsieur Jalal HAMAMA

Professeur de Chirurgie Maxillo-Faciale

Monsieur Hicham BAKKALI

Professeur d'Anesthésie - Réanimation

Monsieur Mohamed OUKABLI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Monsieur Jawad HAFIDI

Professeur de Chirurgie Plastique

Président &

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

Juge

Juge



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantes</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique,

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique

* Enseignants Militaires

Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAoui CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp.Ar-razi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis

* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDA GHRI ALA OUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique

* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Avachi Salé*
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L.
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Mar*
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo - Phtisiologie

* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

* Enseignants Militaires

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSCHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAUDI Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire

* Enseignants Militaires

Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSI Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

* Enseignants Militaires

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

* Enseignants Militaires

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *	Gynécologie-obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L.
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires

DEDICACES

Je dédie cette thèse à...

Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

**À
FEU SA MAJESTÉ LE ROI HASSAN II**



À
SA MAJESTÉ LE ROI MOHAMED VI
CHEF SUPRÊME ET CHEF D'ETAT-MAJOR GÉNÉRAL DES FORCES
ARMÉES ROYALES



ROI DU MAROC ET GARANT
DE SON INTÉGRITÉ TERRITORIALE
Puisse Allah Le-Très-Haut le glorifier
et préserver son Royaume.

À

SON ALTESSE ROYALE

LE PRINCE HÉRITIER MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le Garde

À

SON ALTESSE ROYALE

LE PRINCE MOULAY RACHID



À

TOUS LES MEMBRES DE LA FAMILLE ROYALE

*Puisse Allah Le-Tout-Puissant les préserver et les combler
de Ses Bienfaits*

À
Monsieur le Général Corps d'Armées
Abdelfatah LOUARAK

Inspecteur Général des Forces Armées Royales

Et Commandant de la Zone Sud

*En témoignage de notre grand respect,
notre reconnaissance
et Notre profonde considération*



À
Monsieur le Général de Brigade
Mohamed ABBAR

Professeur d'Urologie

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées
Royales

*En témoignage de notre grand respect,
Et notre considération distinguée*

À
Monsieur le Médecin Général de Brigade
El Mehdi ZBIR

Professeur en Cardiologie

Directeur de l'HMIMV- Rabat

*En témoignage de notre grand respect,
Et notre considération distinguée*



À
Monsieur le Médecin Colonel
Taoufik AMEZYANE

Professeur en Médecine Interne

Directeur de l'E.R.S.S.M

*En témoignage de notre grand respect,
Et notre considération distinguée*

À la mémoire de mon grand-père

*À qui je dois mon choix de carrière médicale.
J'aurais tant aimé que tu sois présent,
que Dieu ait ton âme dans sa sainte miséricorde.
J'espère que de là où tu es, tu es fier de moi.*

À mon père Mourad El Manir

*À celui qui s'est toujours sacrifié pour voir réussir ses enfants.
Tu as su m'inculquer tes valeurs, celles de la droiture, de
l'honnêteté, de la responsabilité et m'apprendre le sens du travail.
J'espère t'avoir rendu fier tout au long de mes années d'étude, et
j'espère te rendre encore plus dans l'avenir.
Que Dieu le Tout-Puissant t'accorde santé, bonheur et quiétude de
l'esprit et te protège de tout malheur.*

À ma mère Jouhara Belbaraka

*À celle que je dois tout, même ma vie.
Merci de m'avoir soutenu toutes ces années, d'avoir cru en moi et de
t'être totalement dévoué à ma réussite. Ce travail n'est que
l'aboutissement de tous les efforts que tu as fournis.
Puisse Dieu, le Tout-Puissant, te préserver et te procurer santé,
bonheur et longue vie afin que je puisse te combler et te rendre un
minimum de ce que je te dois.*

À mes grands-parents maternels

Fatima et Jilali Belbaraka

*Votre présence à mes côtés et vos prières m'ont guidé tout au long
de mes études. Qu'ALLAH puisse vous donner une longue vie.*

À ma grand-mère paternelle

Fatima Imourgha

*Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout
l'amour que je vous dois.*

Que Dieu vous préserve et vous accorde santé et prospérité.

À mon très cher frère Ali

*À celui qui m'at toujours écouté, soutenu et encouragé
tout au long de mon parcours.*

*Je te souhaite de rencontrer dans ta vie des personnes
aussi honnêtes et bienveillantes que tu l'as été avec moi*

*Je suis très heureuse de pouvoir te présenter par ce travail
tous mes vœux de joie et de réussite dans ta carrière médicale.*

À mes sœurs Yasmine et Zineb

*Vous possédez une place spéciale dans mon cœur,
et tous les mots ne suffisent guère pour exprimer
tout l'amour et l'affection que je vous porte.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux
de bonheur, de santé et de réussite.*

***À mon oncle et mes tantes
À mes cousins et cousines
À mes neveux et mes nièces
À tous les membres de ma famille***

*En gage de témoignage de mes sentiments et nos souvenirs partagés
Je vous dédie ce travail et je souhaite Dieu le Tout-puissant de vous
accorder bonheur santé et prospérité.*

***À mes amis Kamal, Asmaa, Boutaina, Salim,
Sofia, Youssef, Sara...***

*En souvenir de notre profonde et sincère amitié, et à tous les
moments que nous avons passé ensemble.
Je vous dédie cette thèse en vous souhaitant une longue vie pleine de
réussite, de santé et de bonheur.*

***À ma promotion d'internat 2018,
À tous mes collègues de la faculté de médecine
et de pharmacie de Rabat.***

REMERCIEMENTS

À
Notre Maître Président du jury et Rapporteur
Professeur Mohamed Karim EL KHATIB,
Chef du Service de chirurgie maxillo faciale de
l'HMIMV - Rabat

Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail en ces temps de crise. Nous avons eu le plus grand plaisir à travailler sous votre direction. Votre compétence, votre sérieux, votre disponibilité, votre rigueur et votre bienveillance sont pour nous le meilleur exemple à suivre. Nous voudrions être dignes de votre confiance en nous et vous prions de trouver, dans ce travail, l'expression de notre gratitude infinie.

À

***Notre Maitre et Juge de thèse
Mr le Professeur Naoufal HJIRA,
Chef du service de dermatologie à l'HMIMV
de Rabat***

Nous sommes fier de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes notre admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront pour nous le meilleur exemple. Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre gratitude, notre respect et notre admiration les plus sincères.

À
Notre Maître et Juge de thèse
Mr le Professeur Jalal HAMAMA,
Professeur de chirurgie maxillo faciale
de l'HMIMV - Rabat

Nous avons eu la chance de vous avoir parmi les membres de notre jury, et nous vous remercions d'avoir bien voulu en toute simplicité, nous faire l'honneur de juger ce travail. Nous avons toujours été marqués par vos qualités humaines et l'étendue de vos connaissances. Qu'il nous soit permis, chère maître, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde reconnaissance.

À

*Notre Maître et Juge de thèse
Mr le Professeur Jawad HAFIDI,
Professeur de chirurgie plastique, réparatrice et
esthétique au CHU Ibn Sina - Rabat*

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande
amabilité de siéger parmi notre jury de thèse. Vos qualités humaines et
professionnelles ainsi que votre sympathie forcent l'admiration.
Veuillez accepter cher maître mes profondes considérations.*

À
Notre Maître et Juge de thèse
Mr le Professeur Hicham BAKKALI,
Chef du service de la Réanimation médicale
de l'HMIMV- Rabat

*Nous garderons un excellent souvenir de votre sollicitude
et de votre gentillesse. Qu'il nous soit permis, de vous exprimer
notre grande estime et notre profonde reconnaissance.
Votre bonté humainement appréciée, vos compétences
et vos qualités humaines n'ont cessé de susciter
notre grande admiration.
Veuillez trouver ici, l'assurance de nos sentiments
les plus respectueux.*

À
Notre Maître et Juge de thèse
Mr le Professeur Mohamed OUKABLI,
Chef du service d'Anatomie Pathologique
HMIMV - Rabat

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande
amabilité de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre
sympathie force l'admiration.*

Veuillez accepter cher maître mes profondes considérations.

À
Notre Maître et Juge de thèse Mr le Professeur
Hicham BAKKALI, Chef du service de la
Réanimation médicale de l'HMIMV- Rabat

*Nous garderons un excellent souvenir de votre sollicitude et de
votre gentillesse.*

*Qu'il nous soit permis, de vous exprimer notre grande estime et
notre profonde reconnaissance.*

*Votre bonté humainement appréciée, vos compétences et vos
qualités humaines n'ont cessé de susciter notre grande admiration.*

*Veuillez trouver ici, l'assurance de nos sentiments les plus
respectueux.*

ABRÉVIATIONS

ABRÉVIATIONS

AA	: Acides aminés
AMM	: Autorisation de mise sur le marché.
BMP	: Bone morphogenic protein
BRSS	: Syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba
BWS	: Syndrome de Beckwith-Wiedemann
CBC	: Carcinome basocellulaire.
CKI	: Caseine Kinase I
DISP	: Proteine Dispatched
DTM	: Domaine transmembranaire
FDA	: Food and Drug Administration
GPCR	: Récepteurs couplés aux protéines G
GPI	: Glycosyl-phosphatidyl-inositol
GSK3	: Glycogene Synthase Kinase 3
Hip	: Hedgehog Interacting Protein
HPM	: Haut poids moléculaire
HSPG	: Héparanes sulfates protéoglycanes
HTA	: Hypertension artérielle
HTC	: Hedgehog Transducing Complex
HTIC	: Hypertension intra-crânienne
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
KAC	: Keratocyst antigene
KCOT	: Kératokyste odontogénique.
NBC	: Naevomatose basocellulaire.

PKA	: Protéine Kinase dépendante de l'AMP cyclique
PTCH	: Patched
RE	: Réticulum endoplasmique.
SHH	: Protéine Sonic Hedgehog.
SKN	: Acyltransférase Skinny hedgehog
Smo	: Smoothened
SSD	: Sterol Sensing Domain
TDM	: Tomodensitométrie.
UV	: Ultraviolets

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Patient N°1 de face, présentant de multiples nævi et une base du nez élargie.	10
Figure 2: Orthopantomogramme montrant de multiples images kystiques mandibulaires. ...	10
Figure 3: Coupe axiale d'une TDM maxillo-faciale montrant des images ostéolytiques mandibulaires avec effraction de la corticale externe à droite et dent incluse à gauche.	11
Figure 4 : Coupe histologique du kératokyste odontogénique.....	11
Figure 5: Hyperkératose plantaire.	12
Figure 6: (A) Radio du crâne de face montrant des calcifications de la ligne médiane, confirmées sur le scanner cérébral (B) en coupe axiale.	13
Figure 7: Patiente N°2 (A) Photo de face objectivant la saillie de bosses frontales, l'hypertélorisme, avec une base du nez élargie. Nous notons aussi la présence de multiples nævi au niveau de la paupière inférieure gauche, et au niveau des sillons naso-géniens droit et gauche. (B) Photo de profil ¾ montrant d'autres nævi dont le plus important siège au niveau temporal droit. (C) Photo de profil strict permet de mieux observer les bosses frontales.....	15
Figure 8: Orthopantomogramme montrant des images radio claires bien limitées au niveau péri et inter radiculaire de la 46 et la 37 en faveur de kystes odontogènes.	16
Figure 9: Images tomодensitométriques maxillo-faciales en coupe axiale montrant de multiples formations kystiques mandibulaires bilatérales ; qui par endroit soufflent les corticales et par d'autres les rompent et s'extériorisent.....	17
Figure 10: Vue peropératoire de la résection de la tumeur palpébrale gauche.	18
Figure 11: Coupes histologiques des pièces anatomo-pathologiques :	19
Figure 12: Reconstruction coronale d'une TDM maxillo-faciale montrant un kyste mandibulaire droit, bien limité, multiloculaire avec présence de remaniements osseux maxillaires et mandibulaires.	20
Figure 13: Aspect de la cavité buccale après résection des kystes maxillo-mandibulaires, et extraction des dents déplacées ou impactées par les kystes.....	21
Figure 14: Orthopantomogramme de la patiente.....	22
Figure 15: Coupe axiale d'une TDM maxillo-faciale objectivant de volumineux kystes maxillo-mandibulaires soufflant les corticales.....	23
Figure 16: Coupe histologique du kyste maxillaire réséqué évoquant un kératokyste parakératosique au moyen (A) et fort grossissement (B).	24
Figure 17: Malformations du 5 ^{ème} doigt, et lésions cutanées de la face et la paume des mains.	25
Figure 18: Coupe axiale d'une TDM cérébrale montrant des calcifications méningées qui s'étendent jusqu'au niveau de la tente du cervelet.	25
Figure 19: Tomодensitométrie maxillo-faciale :.....	26
Figure 20: Orthopantomogramme et images tomодensitométriques	27
Figure 21: Patiente atteinte du syndrome de Gorlin avec une tuméfaction jugale droite (A). L'examen du tronc a révélé un pectus excavatum, des déformations costales et de multiples nævi cutanés (B). L'examen endobuccal montre une hypertrophie gingivale et des malpositions dentaires (C).	28
Figure 22: Orthopantomogramme montrant de multiples kystes maxillo-mandibulaires avec germes dentaires inclus.....	29
Figure 23: TDM Maxillo-faciale de la patiente	30
Figure 24: Vue macroscopique de la pièce opératoire. Kyste excisé en monobloc avec ses germes dentaires.	31

Figure 25 : Coupes tomodensitométriques maxillo-faciales.....	34
Figure 26: Radiographie du crâne et TDM cérébrale.....	36
Figure 27: Les localisations des kystes odontogéniques.	42
Figure 28: Les trois étages de la face : Supérieur, Moyen et Inférieur.(2).....	48
Figure 29: (2) Situation et rapports de l'os maxillaire Le maxillaire (1) est l'élément central du massif facial supérieur. Il participe, en s'articulant avec les os nasaux (2), l'os zygomatique (3) et l'os frontal (4), à la formation des cavités nasales et orbitaires.	49
Figure 30: (2) Anatomie descriptive de l'os maxillaire: 1 : sommet ; 2 : face orbitaire ; 50	50
Figure 31: Anatomie descriptive de l'os maxillaire (4).....	51
Figure 32: (2) Vue latérale de l'os maxillaire : son sommet (1) a la forme d'un triangle à la base supérieure dont la surface est irrégulière.	52
Figure 33: (2) Face médiale de l'os maxillaire montrant le processus palatin (3), constituant la limite supérieure du champ oral (1), lui-même limité en bas par les alvéoles dentaires (2).53	53
Figure 34: (4) Vue latérale de l'os mandibulaire.	55
Figure 35 : Les différentes étapes de l'odontogenèse (5).....	57
Figure 36 : Schéma montrant les éléments constitutifs d'une dent (6)	60
Figure 37: (9) Différentes photographies montrant les 1 ^{ères} manifestations cliniques rattachées au syndrome de Gorlin. (A) : empreintes osseuses des kystes odontogéniques. (B) : côtes bifides. (C) : rétrécissement du 4 ^{ème} métacarpien.	61
Figure 38: Schéma de la maturation de la protéine Hh (32).....	67
Figure 39: Topologie du récepteur membranaire Patched (39)	70
Figure 40: Représentations schématisques de la voie de signalisation Hedgehog chez la drosophile. (39)	76
Figure 41: (72) Orthopantomogramme montrant l'aspect polygédodique d'un améloblastome de la branche horizontale de la mandibulaire.....	85
Figure 42: (73) Orthopantomogramme d'un patient présentant un kyste dentigère mandibulaire gauche.....	86
Figure 43: (105) Enfant âgé de 4ans atteint du syndrome de Gorlin qui présente une macrocéphalie avec une bosse frontale, un hypertélorisme, une base d'implantation du nez large.	89
Figure 44: (41) Patient diagnostiqué atteint du syndrome de Gorlin à l'âge de 28 ans, qui présente une fente labio-palatine.....	90
Figure 45: (74) Prognathisme mandibulaire chez un jeune patient atteint du syndrome de Gorlin.	90
Figures 46: (92) Patient atteint du syndrome de Gorlin qui présente de multiples nævi cutanés, au niveau du visage et du dos, avec une dégénérescence maligne pour certains.	92
Figure 47: (93) Aspects d'un nævus typique. (A) nævus plan, (B) nævus dermo-épidermique. (C) nævus sous forme de papule.	93
Figure 48: Nævus atypique ou dysplasique évoquant plus un mélanome.	93
Figure 49: (80) Nodule noirâtre avec ulcération au centre, au niveau de la région périnéale. 94	94
Figure 50: (46) Schéma représentant la probabilité de développer un CBC en fonction de l'âge chez les caucasiens et les Afro-Américains.	96
Figure 51-A : (101) Image classique d'un CBC nodulaire.....	97
Figure 52: (88) Photo d'un patient atteint du syndrome de Gorlin dont les carcinomes basocellulaires ont envahi les orbites.	98

Figure 53: (107) Hyperkératose palmaire.....	101
Figure 54: (108) Pits palmaire compliqué d'un abcès cutané.....	101
Figure 55: (92) Coupe histologique d'un pits palmaire montrant une zone bien limitée caractérisée par l'absence de la couche cornée et une prolifération irrégulière en crête de l'épiderme sous-jacent.	101
Figure 56: (111) Multiples kystes cutanés au niveau des doigts et de la face dorsale des deux mains.....	102
Figure 57: (111) Schémas montrant la distribution des 25 kystes cutanés au niveau du tronc et des extrémités.	102
Figure 58: (113) Les deux paupières présentent de multiples kystes sous conjonctivaux bilatéraux.....	102
Figure 59: (113) Kyste épithélial sous conjonctival solitaire, au niveau de la paupière supérieure droite.....	102
Figure 60: (97) Coupe histologique d'un kératokyste cutané : le kyste est bordé de 3 à 6 couches de cellules épithéliales aplaties stratifiées avec une fine couche de cellules granulaires contenant de la kératine laminée.	103
Figure 61: (115) Un tâche café au lait chez une patiente atteinte du syndrome de Gorlin...	104
Figure 62: (116) Grains de milium.....	104
Figure 63: (117) Zones d'hyperpilosité.....	104
Figure 66: (121) Calcifications du pont de la selle turcique.....	106
Figure 65: (121) Scannographie du crâne montrant des calcifications de la faux du cerveau (flèche orange) et un KCOT maxillaire gauche envahissant les cavités nasales.	106
Figure 64: (120) Radiographie du crâne de face montrant une importante calcification de la faux du cerveau chez une patiente âgée de 41 ans atteinte du syndrome de Gorlin	106
Figures 67: (121) Coupes axiale (A) et sagittale (B) d'une IRM cérébrale en séquence T2, montrant une tumeur du 4 ^{ème} ventricule refoulant le tronc cérébral et entraînant une hydrocéphalie active.	107
Figure 68: (125) Coupe histologique d'un médulloblastome classique avec des arrangements palissadiques	108
Figure 69: (125) Coupe histologique d'un médulloblastome classique avec desmoplasie périphérique.	108
Figure 70: (135) Schémas montrant différentes localisations des méningiomes intracrâniens selon la classification de Cushing.	111
Figure 71: Aspects radiologiques d'un méningiome (138)	112
Figure 72: (143) Patient atteint du syndrome de Gorlin présentant un pectus excavatum....	114
Figure 73: (142) Radiographie thoracique d'un enfant âgé de 7 ans montrant des côtes bifides.	114
Figure 74: (46) Photo d'un patient atteint de la nævomatose basocellulaire qui présente une scoliose avec une anomalie de Sprengel.....	115
Figure 75: Hypoplasie bilatérale des pouces (144).....	116
Figure 75: (111) Enfant âgé de 11 ans, atteint du syndrome de Gorlin et qui présente une polydactylie bilatérale.....	116
Figure 77: (105) Enfant porteur du syndrome de Gorlin présentant un strabisme.....	118
Figure 78: (148) Fond d'œil montrant un placard blanchâtre péri papillaire à bord festonné masquant les vaisseaux, aspect compatible avec les fibres à myélines.....	118

Figure 79: (107) Colobome irien complet avec cataracte.....	119
Figure 80: (142) Patient atteint du syndrome de Gorlin avec ectropion et une déformation péri-oculaire importante, après plusieurs interventions chirurgicales d'exérèse des CBC. ...	120
Figure 81: (151) Nourrisson âgé de 8 mois, avec une histoire familiale de NBC, qui présente une microphthalmie gauche.	121
Figures 82: (153) Patiente âgée de 20ans, présentant une asymétrie faciale et des anomalies dentaires (A), une calcification de la faux du cerveau (B) et un fibrome ovarien (C). L'étude anatomopathologique a révélé une prolifération stromale sans atypies cellulaires, avec certaines zones calcifiées (D).....	122
Figure 83: (155) Vue coelioscopique du pelvis d'une patiente âgée de 25ans avec de multiples fibromes utérins et ovariens dans le cadre du syndrome de Gorlin.	123
Figure 84: (159).....	123
Figure 85: (158) Aspect au Doppler typique d'un fibrome avec une vascularisation périphérique.	124
Figure 86: (160) Aspect typique à l'IRM d'un fibrome ovarien en T1 : masse ovale (flèche blanche) ovarienne droite hypointense en comparaison au reste du myomètre.....	124
Figure 87: (160) Aspect atypique d'un fibrome ovarien qui mime une tumeur maligne : en T2 on retrouve une masse en hypersignal hétérogène avec des zones solides et des zones kystiques (M). L'ovaire droit adhérent à la masse est normal (flèche).	124
Figure 88: (166) Coupe histologique d'un léiomyosarcome ovarien : prolifération de cellules fusiformes avec atypies nucléaires et taux mitotique élevé.	127
Figure 89: (169) Aspect macroscopique d'un fibrome cardiaque du ventricule gauche chez un enfant âgé de 7 ans.	128
Figure 89: (169) Échographie trans-oesophagienne montrant une masse homogène (flèche) adhérente au septum interventriculaire et faisant protrusion au niveau du ventricule gauche.	128
Figure 91: (173) Fibrome de la paroi libre du ventricule droit.....	129
Figure 92: Transposition des vaisseaux et situs inversus (177).....	130
Figure 93: (181) Radiographie pré-opératoire, montrant l'image péri-coronaire entourant la couronne de la 13.	134
Figure 94: (181) Vue per-opératoire montrant l'énucléation kystique par voie palatine et l'extraction de la 13.	134
Figure 95: (180) Orthopantomogramme montrant de multiples lésions radio claires d'aspect ostéolytique chez un patient âgé de 26 ans ; présentant une tuméfaction mandibulaire gauche.	134
Figure 96: (180) Coupe tomodensitométrique de la même lésion ostéolytique de 71,5 mm de longueur sur 28,7 mm d'épaisseur soufflant la corticale.....	134
Figure 96 : : Repérage préopératoire du nerf alvéolaire inférieur par Dentascanner.....	136
Figure 98: IRM maxillo-faciale en coupe axiale montrant des kystes mandibulaires (182).....	137
Figure 99 : Coupe histologique de l'épithélium d'un kystodentogène (31).....	139
Figure 100: (184) Coupe histologique d'un nævus commun, caractérisé par cellules régulières, regroupées en petits amas, principalement dans le derme.....	141
Figure 101: (184) Coupe histologique d'un mélanome extensif, caractérisé par des cellules mélanocytaires atypiques.....	141

Figure 102: (185) Coupe histologique d'un CBC formé d'amas de cellules basaloïdes appendus à l'épiderme, entourés par un artéfact de rétractation (flèche).....	142
Figure 103: (193) Kyste mandibulaire faisant protrusion dans la cavité buccale, chez une patiente atteinte de nævomatose basocellulaire, et qui s'est présentée pour la résection de 7 kystes maxillo-mandibulaires.	150
Figure 104: (194) Intubation sous video-laryngoscopie en utilisant un McGRATH® MAC	151
Figure 105: (195) Vue peropératoire de la sphère pharyngée obtenue à l'aide d'un fibroscope montrant une grande masse centrale (b), d'allure fongique, couvrant la partie linguale de l'épiglotte. (c) Œsophage. (d) Réflexion de la tige du laryngoscope.	152
Figure 106: Vue peropératoire de la cavité osseuse résiduelle après énucléation d'un kyste mandibulaire.....	154
Figure 107: Solution de Carnoy ou Mixture de Van Gehuchten (84)	155
Figure 108: Vues peropératoires de l'utilisation de la solution de Carnoy (199).....	156
Image 109: Vue endobuccale de la marsupialisation d'un kyste odontogénique (205).....	158
Figure 110: Traitement d'un kyste mandibulaire par décompression (206).....	158
Figure 111: La décompression comme moyen de traitement des KCOT (207)	159
Figure 112: (211) Vue peropératoire d'une hémimandibulectomie.....	161
Figure 113: Radiographie montrant la résection non interruptrice de la mandibule pratiquée après récidence d'un volumineux kyste (traité initialement par énucléation). (196)	162
Figure 114: Exérèse d'un carcinome basocellulaire frontal par fuseau à grand axe vertical et fermeture directe dans un axe horizontal (215).....	164
Figure 115: Traitement d'un CBC du sillon nasogénien : (216).....	166
Figure 116: Greffon osseux iliaque de 7cm de longueur.....	168
Figure 117: Technique de reconstruction par transfert osseux libre de péroné : prélèvement du lambeau avec son pédicule vasculaire (A-B). Des ostéotomies du lambeau sont effectuées pour lui donner la forme anatomique désirée (C).	169
Figure 118: Plaque de reconstruction mandibulaire en titane, par voie cervicale.....	170
Figure 119: Résection interruptrice de la mandibule, suivie d'une reconstruction à l'aide d'un greffon osseux iliaque (B) stabilisé par deux plaques en titanes (A).	171
Figure 120: Prise en charge chirurgicale d'un CBC (218)	173
Figure 121: Traitement de KCOT par voie endoscopique (220).....	174
Figure 122: Mécanisme d'action du Vismodegib (229).....	176

TABLEAUX ET GRAPHIQUES

Tableau I: Antécédents médicaux et chirurgicaux des patients.....	38
Tableau II: Récapitulatif des récurrences kystiques selon la technique chirurgicale employée.....	46
Tableau III: Synonymes du syndrome de Goltz et Gorlin (16).....	62
Tableau IV: (57) Tableau comparatif de la prévalence du syndrome de Gorlin dans quatre études.....	80
Tableau V: (106) Tableau comparatif des CBC associés ou non au syndrome de Gorlin....	99
Tableau VI: Récapitulatif des manifestations cliniques les plus fréquentes dans le syndrome de Gorlin	132
Tableau VII: (52) Critères Diagnostiques de la Nævomatose Basocellulaire selon Kimonis et al.	145
Tableau VIII: Protocole pour le diagnostic du Syndrome de Gorlin (107)	146
Tableau IX: Comparaison des indications des différentes techniques opératoires (84)	181
Tableau X: Comparaison du taux de récurrence des KCOT traités par différentes techniques chirurgicales selon 5 séries de cas. (231).....	182

Graphique 1: Répartition des patients selon l'âge.....	37
Graphique 2 : Répartition des patients selon le sexe.....	37
Graphique 3 : Répartition selon le délai de consultation.	39
Graphique 4 : Fréquence des manifestations cliniques chez nos patients.	40
Graphique 5: Répartition des anomalies visualisées sur l'orthopantomogramme.	41
Graphique 5: Gestes complémentaires pratiqués après énucléation.	45

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	4
I. TYPE DE L'ETUDE	5
II. POPULATION CIBLE	5
1. Critères d'inclusion.....	5
2. Critères d'exclusion	6
III. METHODOLOGIE	7
1. Recueil des données.....	7
2. Recherche bibliographique	7
3. Analyse statistique	7
RÉSULTATS	8
I. OBSERVATIONS	9
1. Observation N°1	9
2. Observation N°2	13
3. Observation N°3	22
5. Observation N°5	33
II. RECAPITULATIF DES RESULTATS.....	37
A. Age et sexe	37
B. Antécédents personnels et médicaux.....	38
C. Symptomatologie Clinique	39
D. Paraclinique	41
1. Orthopantomogramme	41
2. Scanner maxillo-facial	42
3. Autres examens paracliniques	43
4. Étude anatomopathologique	43
5. Examens génétiques	43

E. Traitement	44
F. Évolution.....	45
DISCUSSION	47
1. La Face	48
1.1L'os Maxillaire	49
1.1.1Situations et rapports.....	49
1.1.2Morphologie générale.....	50
1.1.3Vascularisation et innervation	54
1.2La mandibule	54
2. La dent	57
2.1 Embryologie de la dent	57
2.2 Caractéristiques générales	59
2.3 Nomenclature des dents	60
2.4 Vascularisation et innervation	60
II. RAPPELS HISTORIQUES	61
1. Généralités	63
2. Théorie du double événement	64
3.Voie de transduction Patched/Sonic hedgehog	65
3.1Acteurs de la voie de transduction PTCH/Sonic Hedgehog	66
3.1.1La protéine Sonic Hedgehog (SHH)	66
3.1.2 La protéine Patched ou PhenylThioCarbamide	69
3.1.3 La protéine Smoothened (SMO),	70
3.1.4 La protéine Hip Hedgehog Interacting Protein	71
3.2 Fonctionnement de la voie de transduction PTCH/SHH.....	72
3.2.1 Transduction du signal.....	72
3.2.2 Le complexe intracellulaire :	73
3.2.3 Interaction ligand HH- Récepteur PTCH	74
3.3 Rôle de de la voie de signalisation SHH	77
3.4 Types de mutations et localisation	77

IV. ÉPIDEMIOLOGIE	79
A. Fréquence	79
B. Age	80
C. Sexe	80
D. Répartition géographique	81
V. DIAGNOSTIC POSITIF.....	82
A. Clinique	82
1. Manifestations maxillo- faciales	82
1.1Kératokystes odontogéniques	82
1.2Autres manifestations maxillo-faciales	88
2. Manifestations cutanées	91
2.1 Nævi et mélanomes cutanés.....	91
2.2 Carcinomes basocellulaires	94
2.3 Hyperkératoses palmo-plantaires	100
2.4 Kystes épidermoïdes et kératokystes cutanés	101
2.5 Autres manifestations dermatologiques	103
3. Manifestations neurologiques :.....	105
3.1 Calcifications des enveloppes du cerveau	105
3.2 Médulloblastomes	106
3.3 Autres manifestations neurologiques	110
4. Manifestations squelettiques	114
4.1 Anomalies costales	114
4.2 Anomalies vertébrales	115
4.3 Anomalies des os des mains et des pieds	116
5. Manifestations oculaires	117
5.1 Troubles de la réfraction	117
5.2 Strabisme	117
5.3 Myélinisation des fibres nerveuses	118
5.4 Malformations congénitales.....	119
5.5 Anomalies rétiniennees	120

5.6 Processus tumoraux du globe.....	120
5.7 Autres anomalies oculaires	121
6. Autres manifestations viscérales.....	121
6.1 Manifestations gynécologiques : Fibromes Ovariens	121
6.2 Manifestations cardiaques	127
6.3 Autres manifestations mineures	131
B. Conclusion Clinique	132
C. Diagnostic Paraclinique	133
1. Imagerie Radiologique	133
1.1 Orthopantomogramme	133
1.2 Tomodensitométrie	134
2. Étude anatomo-pathologique	138
2.1 Histologie des KCOT	138
2.2 Aspect histologique des nævi et des mélanomes	140
2.3 Histologie des carcinomes basocellulaires	141
3. Examens et conseil génétiques	142
D. Regroupement syndromique.....	144
VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	147
VII. ASPECTS THERAPEUTIQUES	149
A. Buts du traitement	149
B. Moyens thérapeutiques.....	150
1. Particularités anesthésiques	150
2. Moyens chirurgicaux.....	153
2.1 Chirurgie Tumorale osseuse	153
2.1.1 Méthodes conservatrices.....	153
2.1.2 Énucléation complétée par Cryothérapie	157
2.1.3 Méthodes radicales	160
2.2 Chirurgie tumorale cutanée	163
2.2.1 Généralités	163
2.2.2 Exérèse classique	163

2.2.3 Chirurgie micrographique de Mohs	165
2.3 Chirurgie réparatrice	167
2.3.1 Chirurgie réparatrice osseuse	167
2.3.2 Chirurgie réparatrice cutanée	172
3. Moyens Non chirurgicaux	174
3.1 Techniques endoscopiques	174
3.2 Traitement médical.....	175
3.3 Autres moyens thérapeutiques	176
3.3.1 Autres traitements des kystes odontogéniques	176
3.3.2 Autres traitements des carcinomes basocellulaires	177
C. Indications	178
1. Indications des kératokystes odontogéniques.....	178
2. Indications des carcinomes basocellulaires	183
D. Suivi post-opératoire	184
VIII. ASPECTS EVOLUTIFS ET PRONOSTIQUES	185
A. Kystes odontogéniques	185
1. Caractéristiques inhérentes au kyste lui-même	185
2. Caractéristiques inhérentes au geste opératoire	185
B. Néoplasies cutanées :.....	187
CONCLUSION	188
RÉSUMÉS	191
ANNEXES	195
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	201

INTRODUCTION

La nævomatose basocellulaire ou syndrome de Gorlin-Gotlz est une maladie héréditaire rare définie dans les années 1960, mais elle a été décrite sous d'autres appellations auparavant.

Son caractère syndromique impose la présence de critères majeurs et mineurs pour retenir le diagnostic. Il comprend classiquement l'association de carcinomes basocellulaires, de kératokystes odontogéniques maxillo-mandibulaire et d'anomalies squelettiques.

Cette dysembryoplasie a une expression clinique variable qui comprend également des manifestations neurologiques, ophtalmologiques, gynécologiques et squelettiques, associés à la triade classique.

Ces nombreuses manifestations cliniques apparaissent en général de façon différée dans le temps, ce qui rend le diagnostic souvent tardif et impose un suivi au long cours.

Ce syndrome est dû à une mutation génétique, de transmission autosomique dominante et à pénétrance complète. Elle concerne le gène suppresseur de tumeur PTCH qui est localisé sur le bras long du chromosome 9q22.3.

Ce gène code pour la protéine Patched qui est un récepteur membranaire entrant dans la voie de transduction Patched/Sonic Hedghog (SHH).

Cette voie de signalisation met en jeu plusieurs acteurs : depuis le récepteur membranaire PTCH jusqu'à des facteurs transcriptionnels qui modulent l'activité de gènes impliqués dans les processus de différenciation embryonnaire et prolifération cellulaire.

Une mutation du gène PTCH, rencontrée chez les patients atteints du syndrome de Gorlin, entraîne une hyper-activation de SHH à l'origine d'un dérèglement du cycle cellulaire, les prédisposant donc à de nombreuses néoplasies. La mise en évidence de cette mutation grâce à la biologie moléculaire permet de confirmer avec certitude le diagnostic.

La prise en charge de ces patients est multidisciplinaire, vu la variabilité de ses signes et symptômes. Mais le traitement reste essentiellement chirurgical : énucléation des kératokystes odontogéniques, résection des carcinomes basocellulaires, et ablation de fibromes ovariens.

Ce traitement chirurgical est associé à une morbidité importante, il se veut itératif vu le caractère récurrent des kystes odontogéniques et des carcinomes basocellulaires. C'est pour cela que de nouveaux traitements médicaux, qui agissent sur le plan moléculaire, et concurrencent les acteurs de la voie de signalisation SHH, ont été développés. Ils permettent de pallier à son hyper-activation, et de réguler le cycle cellulaire.

Le pronostic vital peut être également engagé, du fait du risque de transformation maligne des kératokystes odontogéniques et nævi cutanés.

À la lumière de la littérature et à travers l'étude de cinq observations colligées au Service de Chirurgie Maxillo-Faciale de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, nous nous sommes fixés pour ce travail les objectifs suivants :

- ✓ Analyser le profil épidémiologique,
- ✓ Discuter la démarche diagnostique : clinique et paraclinique,
- ✓ Déterminer les différentes possibilités thérapeutiques des kystes odontogéniques,
- ✓ Déterminer le pronostic et le risque évolutif,
- ✓ Insister sur l'intérêt d'un dépistage précoce et du conseil génétique.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

I. TYPE DE L'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur les patients pour lesquels le syndrome de Gorlin a été retenu, et qui ont été pris en charge au service de chirurgie Maxillo-Faciale de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat entre Janvier 2011 et Décembre 2019.

Le diagnostic de ce syndrome a été retenu devant un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques, mais également sur le caractère récidivant d'un des principaux critères diagnostic : les kystes odontogéniques.

II. POPULATION CIBLE :

1. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans l'étude les patients, hommes et femmes, de tout âge, opérés et suivis au service de chirurgie maxillo-faciale pour kératokystes odontogéniques ou carcinomes basocellulaires, et chez qui le diagnostic de syndrome de Gorlin a été retenu.

Le diagnostic du syndrome de Gorlin a été retenu en se référant aux critères établis par Kimonis (1): la présence de deux critères majeurs ou d'un critère majeur et deux critères mineurs permet de fortement suspecter le diagnostic.

- Critères majeurs :

- **Multiples carcinomes basocellulaires (>2) ou présence d'au moins un chez un patient âgé de moins de 20ans,**
- **Kératokystes odontogéniques de la mâchoire (avec preuve histologique),**
- **Pits palmaires ou plantaires (3 ou plus),**
- **Calcifications cérébrales,**

- **Parent du premier degré atteint du Syndrome ;**
- **Critères mineurs :**
- **Médulloblastome,**
- **Macrocéphalie,**
- **Malformation congénitale :** fente labio-palatine, bosse frontale, hypertélorisme, « visage grossier »,
 - **Autres anomalies squelettiques :** déformation de Sprengel, pectus excavatum, syndactylie des doigts,
 - **Fibromes ovariens,**
 - **Anomalies radiologiques :** pontage de la selle turcique (ou calcification du ligament inter-clinoïdien), anomalies vertébrales (hémi-vertèbres, élongation ou fusion des vertèbres).

La recherche de la mutation du gène PTCH est considérée dans certaines classifications comme un critère majeur.

2. Critères d'exclusion :

Nous avons éliminé tous les dossiers ne répondant pas aux critères d'inclusion ; notamment les dossiers incomplets, les patients pour lesquels le diagnostic du syndrome de Gorlin est peu probable, et également ceux perdus de vue.

III. METHODOLOGIE :

1. Recueil des données :

Pour la réalisation de notre travail nous avons élaboré une fiche d'exploitation comprenant les différentes variables nécessaires à notre étude (Annexe 1). Les fiches ont été renseignées en faisant recours aux dossiers des malades.

Le recueil des données a été fait en prenant en considération les règles globales d'éthique relatives au respect de la confidentialité et la protection des données propres aux patients.

2. Recherche bibliographique :

Elle a été effectuée sur les articles traitant du Syndrome de Gorlin depuis 1951 jusqu'à 2020, sur la bibliothèque de MEDLINE, NCBI, Science Direct et Clinical Key en utilisant les mots clés suivants : Syndrome de Gorlin, Kératokystes odontogéniques, Nevroid Basal Cell Carcinoma Syndrom, PTCH, SHH.

3. Analyse statistique :

Les données ont été saisies et analysées sur un tableau Excel en utilisant des variables (moyennes et pourcentages).

RÉSULTATS

I. OBSERVATIONS :

En se basant sur les critères d'inclusion et d'exclusion, cinq dossiers de patients ont été retenus, dont voici le récapitulatif.

1. Observation N°1 :

Un patient âgé de 45 ans, sans antécédent, s'est présenté à la consultation de chirurgie maxillo-faciale pour des images kystiques mandibulaires découvertes fortuitement sur un orthopantomogramme (cliché réalisé lors de soins dentaires).

L'examen exobuccal retrouvait une tuméfaction mandibulaire gauche, ferme indolore, mesurant 4cm de grand axe, sans signes inflammatoires locaux (Fig. 1).

L'examen endobuccal a révélé une tuméfaction vestibulaire inférieure.

La muqueuse en regard était saine. La langue était souple et mobile.

L'examen retrouvait des dents mal positionnées (26 et 27), d'autres manquantes (dent 17), et certaines avaient bénéficié d'un traitement orthodontique (dent 18). (Annexe 4 : nomenclature internationale des dents)

L'hygiène bucco-dentaire était globalement acceptable.



Figure 1: Patient N°1 de face, présentant de multiples nævi et une base du nez élargie.

L'orthopantomogramme a révélé de multiples images kystiques monoloculaires mandibulaires de contours réguliers

- L'une au niveau de la région parasymphysaire gauche comprenant un germe dentaire,
- Une autre au niveau de la région rétro-molaire du ramus droit,
- Et une au niveau de la région parasymphysaire droite.



Figure 2: Orthopantomogramme montrant de multiples images kystiques mandibulaires.

La tomodensitométrie (TDM) maxillo-faciale a objectivé des images kystiques ostéolytiques mandibulaires avec effraction de la corticale externe, ainsi qu'une image ostéolytique maxillaire en regard de la dent 26 avec un comblement du sinus maxillaire droit.



Figure 3: Coupe axiale d'une TDM maxillo-faciale montrant des images ostéolytiques mandibulaires avec effraction de la corticale externe à droite et dent incluse à gauche.

Le patient a bénéficié d'une exérèse conservatrice par énucléation des kystes, complétée par l'application de la solution de Cranoy. Les suites post-opératoires immédiates étaient simples. Le patient n'a notamment pas présenté de dysesthésie du territoire des nerfs alvéolaires inférieurs (région labio-mentonnière).

L'étude anatomopathologique réalisée sur les kystes réséqués est revenue en faveur de kératokystes odontogéniques, avec une kératinisation type **parakératosique**.

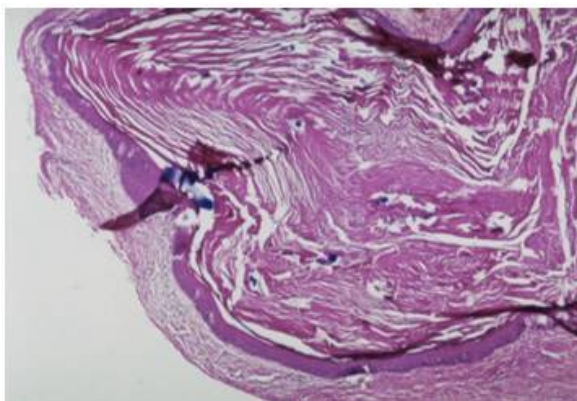


Figure 4 : Coupe histologique du kératokyste odontogénique.

Devant la présence de ces kystes maxillo-mandibulaires et leurs caractéristiques morphologiques, nous avons évoqué le syndrome de Gorlin.

Le reste de l'examen clinique du patient a objectivé une macrocéphalie, des bosses frontales, un hypertélorisme, et une base d'implantation nasale large.

L'examen cutané a révélé de multiples nævi d'environ 5 mm de diamètre, localisés au niveau du visage (lèvre supérieure et hélix du pavillon de l'oreille gauche), et au niveau thoracique et dorsal. Nous notions aussi la présence de grains de milium.

Le reste de l'examen clinique a retrouvé une hyperkératose plantaire et une déformation « en griffe » des articulations inter-phalangiennes distales des deux mains.

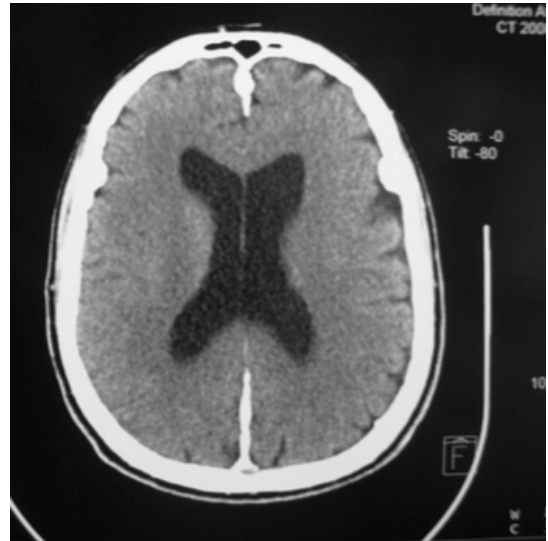


Figure 5: Hyperkératose plantaire.

Au niveau cérébral, la présence de calcifications de la faux du cerveau étendues à la tente du cervelet ont été objectivées sur la radio du crâne et la tomodensitométrie cérébrale.



A



B

Figure 6: (A) Radio du crâne de face montrant des calcifications de la ligne médiane, confirmées sur le scanner cérébral (B) en coupe axiale.

Devant la présence des deux critères majeurs (kératokystes odontogéniques et les nævi cutanés), définit par Kimonis, le syndrome de Gorlin a été retenu. La recherche moléculaire de la mutation du gène PTCH, réalisée aux cours des formes à manifestations mineurs, n'a pas été nécessaire pour retenir le diagnostic.

Au cours de sa période de suivi, période ayant duré 9 ans, le patient a été pris en charge pour la résection d'un carcinome basocellulaire localisé au niveau du visage. Mais il n'a pas été mentionné de récives des kératokystes odontogéniques.

2. Observation N°2 :

Il s'agissait d'une patiente de 20ans, ayant comme antécédent l'ablation d'un kyste mandibulaire au cours de l'enfance dans sa ville natale Oujda à l'âge de 12 ans (les documents, notamment l'étude anatomopathologique n'ont pas été retrouvés).

Elle a été admise au service de chirurgie maxillo-faciale pour prise en charge de tuméfactions jugales bilatérales et de nævi cutanés.

Cliniquement la patiente présentait deux masses jugales bilatérales, dont la taille variait entre 2 et 4cm, l'aspect de la peau en regard était normal (Fig : 7).

Les deux tuméfactions étaient fermes et peu douloureuses. Une autre masse mandibulaire avec les mêmes caractéristiques a été retrouvée du côté gauche.

Le reste de l'examen clinique, notamment l'examen exobuccal a révélé des nævi cutanés multiples (>15). Les plus grands étaient localisés :

- Au niveau de la paupière inférieure gauche : il s'agissait d'une masse ulcéro bourgeonnante d'un centimètre de grand axe, avec des limites irrégulières ;
- Au niveau jugal gauche : la masse portait les mêmes caractéristiques que la précédente, et mesurait 0,5cm de grand axe ;
- Et temporal droit où siégeait une lésion pigmentée noirâtre mesurant 1,2 cm de grand axe.

À l'examen endobuccal la muqueuse ne présentait pas de signes inflammatoires (ni fistulisation ni ulcérations), mais une tuméfaction vestibulaire supérieure droite faisant protrusion dans la cavité buccale. Les dents 17 et 18 étaient mal positionnées. Globalement la dentition était de classe II selon la classification de H. Angle (l'arcade dentaire inférieure est décalée en arrière).

La langue quant à elle était mobile et souple, avec une hygiène buccale acceptable.



Figure 7 : Patient N°2 (A) Photo de face objectivant la saillie de bosses frontales, l’hypertélorisme, avec une base du nez élargie. Nous notons aussi la présence de multiples nævi au niveau de la paupière inférieure gauche, et au niveau des sillons naso-géniens droit et gauche. (B) Photo de profil $\frac{3}{4}$ montrant d’autres nævi dont le plus important siège au niveau temporal droit. (C) Photo de profil strict permet de mieux observer les bosses frontales.

L’orthopantomogramme a permis de localiser les kystes de la mâchoire : le premier siégeait au niveau de la branche horizontale droite de la mandibule, le deuxième au niveau de la face antérieure du corps de la mandibule (Figure 8).

Ils prenaient l’aspect de formations radio-claires uniloculaires, bien limitées et cortiquées. Il n’y avait pas de rhizalyse mais les dents 16 et 17 étaient interposées. (Annexe 4 : nomenclature internationale des dents)

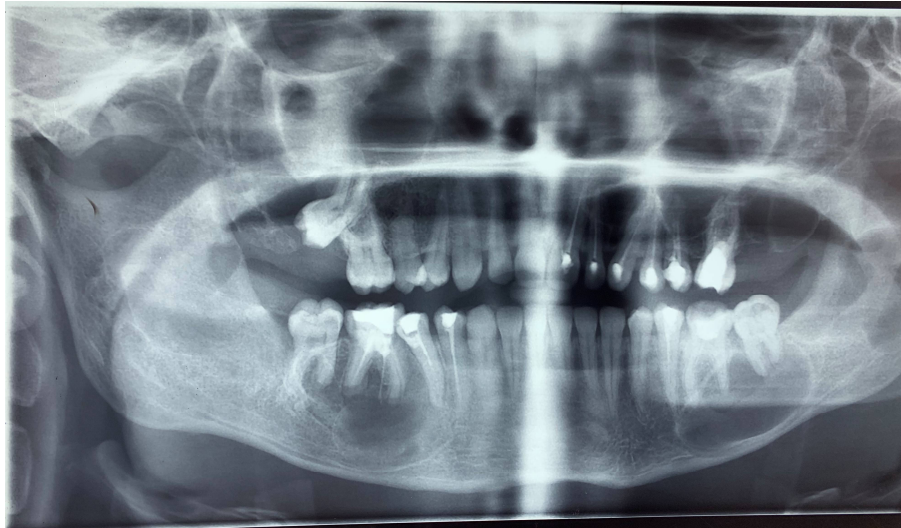


Figure 8: Orthopantomogramme montrant des images radio claires bien limitées au niveau péri et inter radiculaire de la 46 et la 37 en faveur de kystes odontogènes.

La tomodensitométrie maxillo-faciale a permis de mieux analyser les formations kystiques mandibulaires :

- Elle a montré deux formations mandibulaires droites, ostéolytiques, localisées au niveau de la branche horizontale et s'étendant jusqu'à l'angle mandibulaire. Elles étaient volumineuses exerçant un effet de masse sur l'os et responsables d'une rupture de la corticale mandibulaire.
- Au niveau de l'angle mandibulaire gauche, était présente une autre formation ostéolytique de 4 cm de grand axe, monogéodique, qui respectait la corticale osseuse.



A



B

Figure 9: Images tomodensitométriques maxillo-faciales en coupe axiale montrant de multiples formations kystiques mandibulaires bilatérales ; qui par endroit soufflent les corticales et par d'autres les rompent et s'extériorisent.

La patiente a bénéficié d'une exérèse des kystes à l'aide d'une chirurgie conservatrice sous anesthésie générale réalisée en plusieurs temps :

- En premier lieu, une résection en « V » de la tumeur palpébrale avec reconstruction par un lambeau de translation (Fig. 10), avec résection des deux autres lésions temporale droite et jugale gauche,
- puis l'énucléation des kystes mandibulaires avec une marge de 0,5cm.
- L'intervention s'est achevée par l'exérèse d'un volumineux kyste mandibulaire rompu, avec résection apicale des dents 47-46-45.
- Les énucléations kystiques ont été complétées par un curetage des parois osseuses.

Les suites post-opératoires immédiates étaient simples.

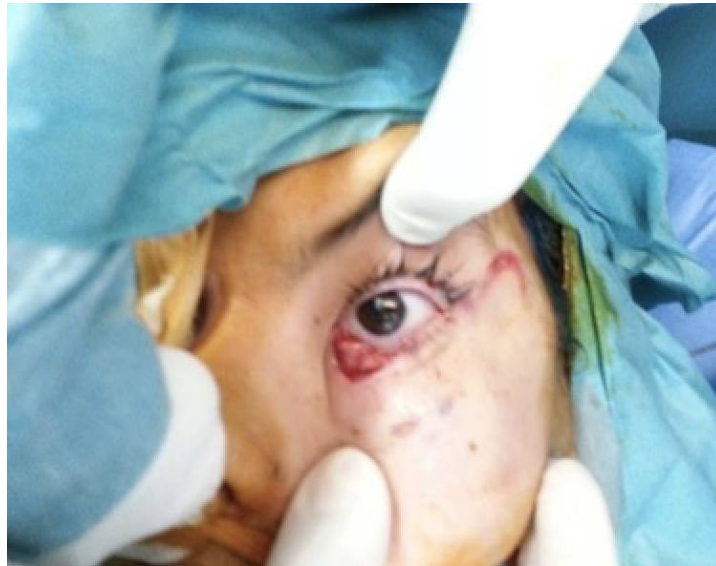


Figure 10: Vue peropératoire de la résection de la tumeur palpébrale gauche.
- Iconographie du service de chirurgie maxillo-faciale de l'HMIMV -

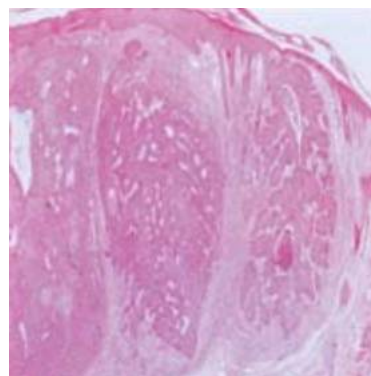
L'examen anatomopathologique a étudié 5 pièces opératoires au total (Fig. 11) :

La tumeur palpébrale droite était un carcinome basocellulaire infiltrant. À l'étude microscopique le revêtement épidermique était ulcéré. Au niveau du derme siégeait une prolifération tumorale maligne faite de travées et de massifs tumoraux de cellules basaloïdes. Certains boyaux tumoraux étaient centrés par des amas de kératine.

- La pièce jugale gauche était un carcinome basocellulaire nodulaire, présentant des caractéristiques histologiques similaires à la tumeur palpébrale.
- La tumeur temporale droite était un carcinome basocellulaire superficiel avec des caractéristiques histologiques similaires à la tumeur palpébrale et jugale.
- Les kystes réséqués étaient bordés par un revêtement malpighien régulier sous tendu d'un tissu conjonctif siège d'un infiltrat inflammatoire non spécifique, le tout évoquant un kératokyste odontogène de type **orthokératosique**.



A



B

Figure 11 : Coupes histologiques des pièces anatomo-pathologiques :
 (A) Kyste à revêtement stratifié orthokératosique évoquant un kyste odontogénique.
 (B) Carcinome basocellulaire formé de volumineux nodules tumoraux bien limités en périphérie.

Ceci a permis d'évoquer le diagnostic de nævomatose basocellulaire, devant la présence des deux critères majeurs : les kératokystes odontogéniques, les nævi cutanés et le carcinome basocellulaire (chez une patiente âgée de moins de 30 ans).

La démarche diagnostic nécessite la recherche des critères mineurs du syndrome de Gorlin. Sur le plan morphologique la base d'implantation du nez était large, la patiente présentait également un hypertélorisme.

La radiographie thoracique et l'échographie pelvienne réalisée à la recherche de fibromes ovariens ou d'anomalies morphologiques utérines ; étaient revenues sans particularité.

Malgré ces faisceaux d'arguments cliniques et paracliniques permettant de retenir le syndrome de Gorlin, la patiente a bénéficié d'une étude moléculaire du gène PTCH1, grâce à la collaboration du département de Génétique Médicale de l'Institut National d'Hygiène de Rabat et le laboratoire de génétique moléculaire de l'Institut Bergonié de Bordeaux (Annexe 2).

Cette étude a montré que notre patiente était porteuse d'une mutation de type duplication du gène PTCH1 (présente à l'état hétérozygote), permettant ainsi la confirmation moléculaire du syndrome de Gorlin.

Le conseil génétique était rassurant vis-à-vis des parents. Ils ne présentaient aucun des critères du syndrome de Gorlin, et donc malgré que l'on n'ait pas recherché la mutation chez eux, le conseil génétique a estimé le risque de récurrence chez ce couple lors des grossesses ultérieures à 4%, et a conclu à ce que la mutation du gène serait survenue de novo. Le risque de la transmission de la mutation à la descendance de notre patiente est à 50%.

L'évolution a été marquée par une récurrence des kystes mandibulaires et des carcinomes basocellulaires après deux ans. La TDM réalisée avait objectivé des remaniements osseux maxillaires et mandibulaires (relatifs à la précédente chirurgie), et la présence d'un kyste mandibulaire droit, dont l'étude histologique est revenue en faveur d'un kératokyste odontogénique orthokératosique.



Figure 12: Reconstruction coronale d'une TDM maxillo-faciale montrant un kyste mandibulaire droit, bien limité, multiloculaire avec présence de remaniements osseux maxillaires et mandibulaires.

Au total cette patiente a été hospitalisée à quatre reprises au service de Chirurgie Maxillo-Faciale. Une réhabilitation prothétique dentaire est prévue pour remplacer les dents extraites.



Figure 13: Aspect de la cavité buccale après résection des kystes maxillo-mandibulaires, et extraction des dents déplacées ou impactées par les kystes.

3. Observation N°3 :

Il s'agit d'une patiente âgée de 15 ans, aînée d'une fratrie de 3 enfants, ayant comme antécédents une amygdalectomie en 2006. Elle consulte en 2012 pour un retard de dentition avec voussure au niveau maxillo-mandibulaire.

L'examen clinique révèle, à l'inspection, une asymétrie faciale due à la présence d'une masse maxillaire gauche. Elle était ferme, indolore, à contours réguliers. Une autre masse portant les mêmes caractéristiques était localisée au niveau mandibulaire.

L'examen endobuccal retrouvait un état buccal mauvais. Plusieurs dents étaient mal positionnées, dont les prémolaires supérieures droites et gauches qui étaient complètement désaxées. La dentition était de classe II selon la classification d'Angle (la denture inférieure est décalée vers l'avant par rapport à la denture supérieure).

Le reste de l'examen endobuccal retrouvait une tuméfaction au niveau du voile du palais, mais la muqueuse orale ne présentait pas de signes inflammatoires. La langue était souple et mobile.

L'orthopantomogramme a révélé plusieurs formations radio-claires, bien limitées, de forme ovale, sans rupture de la corticale osseuse, localisées au niveau des branches montantes droite et gauche de la mandibule, au niveau du corps mandibulaire et au niveau maxillaire (Fig : 14).

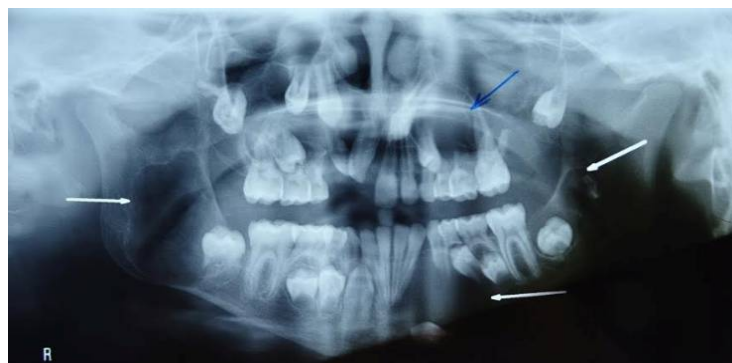


Figure 14: Orthopantomogramme de la patiente.

Le complément tomodensitométrique a révélé :

- Une grande formation kystique au niveau maxillaire gauche mesurant environ 25 mm de grand axe, avec une sinusite maxillaire et des dents intra-sinusales gauches (flèche bleue) ;
- Une formation au niveau maxillaire droit mesurant également 25 mm de grand axe, responsable d'un amincissement de la corticale osseuse ;
- Deux formations kystiques au niveau des angles mandibulaires droit et gauche, mesurant respectivement 50 mm à droite et 15 mm à gauche,
- Et une dernière parasymphysaire gauche en regard des dents 34, 35 et 36.

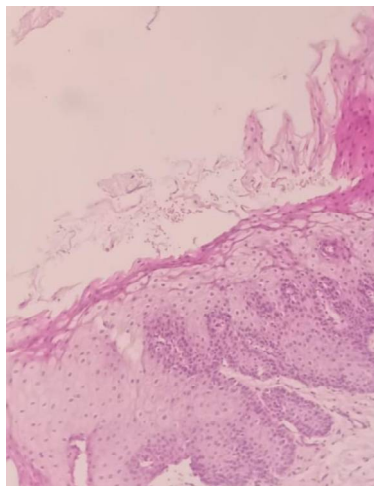


Figure 15 : Coupe axiale d'une TDM maxillo-faciale objectivant de volumineux kystes maxillo-mandibulaires soufflant les corticales.

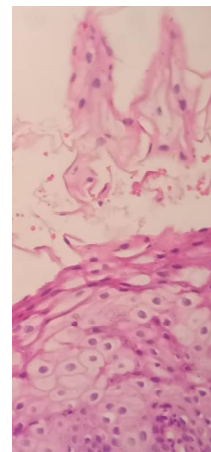
Sur le plan thérapeutique la patiente a bénéficié d'une chirurgie conservatrice sous anesthésie générale et par voie d'abord endobuccale.

Le geste a consisté en une énucléation des kystes avec extraction des dents ectopiques, après incision vestibulaire. L'énucléation a été complétée par un fraisage appuyé des parois osseuses après décollement du kyste. Les suites post-opératoires immédiates étaient simples.

Le compte-rendu anatomopathologique est revenu en faveur d'une structure kystique bordée par un épithélium stratifié pavimenteux kératinisant avec des **cellules parakératosiques** en surface. La couche basale était constituée de cellules hautes aux noyaux réguliers, le tout reposait sur un tissu fibreux siège de remaniements inflammatoires chroniques. L'ensemble de la formation était en faveur d'un kératokyste odontogénique. Il n'y avait pas de signes histologiques de malignité.



A



B

Figure 16: Coupe histologique du kyste maxillaire réséqué évoquant un kératokyste parakératosique au moyen (A) et fort grossissement (B).

Devant la suspicion de nœvomatose basocellulaire, un examen clinique soigneux avait révélé de multiples « pits palmaires », avec une déformation du métacarpe et des phalanges du 5^{ème} doigt de la main droite.



Figure 17: Malformations du 5^{ème} doigt, et lésions cutanées de la face et la paume des mains.

La tomodensitométrie cérébrale a montré des calcifications méningées et des calcifications de la tente du cervelet.

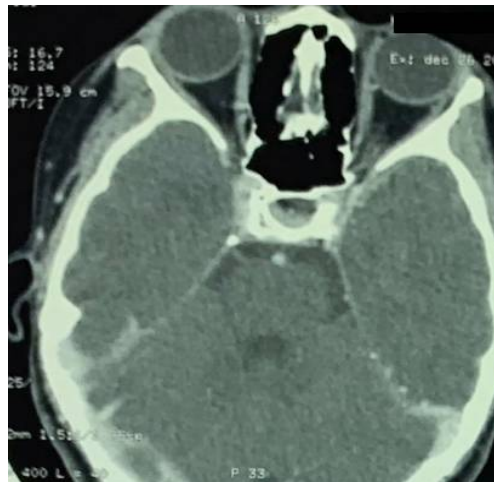


Figure 18: Coupe axiale d'une TDM cérébrale montrant des calcifications méningées qui s'étendent jusqu'au niveau de la tente du cervelet.

Le diagnostic de syndrome de Gorlin a été retenu grâce à la présence de deux critères majeurs. La présence d'un troisième critère majeur, et de plusieurs critères mineurs nous ont conforté dans ce diagnostic. La patiente n'a pas bénéficié d'une l'étude moléculaire à la recherche de la mutation du gène PTCH.

L'évolution a été marquée par une récurrence des kératokystes deux ans après la première hospitalisation. La localisation de la récurrence était maxillaire. Le kyste était volumineux, et soufflait la corticale du plancher du sinus maxillaire droit. Il s'y associait aussi une sinusite maxillaire droite réactionnelle. (Fig. 19)

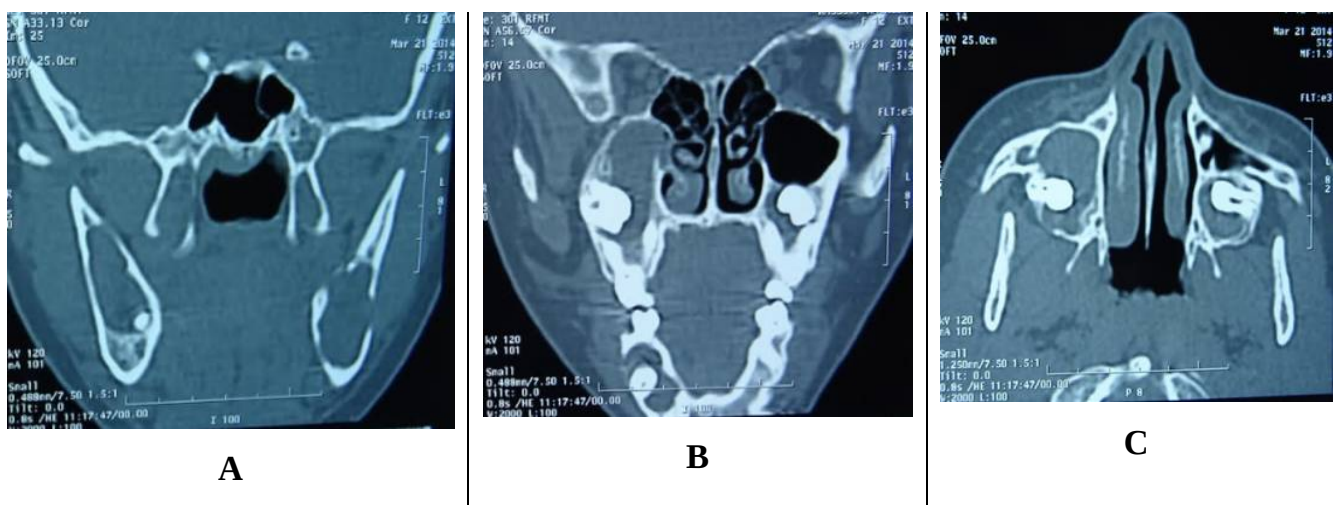


Figure 19: Tomodensitométrie maxillo-faciale :

- (A) Coupe coronale de kystes des branches montantes de la mandibule, avec une corticale soufflée à droite, et amincie par endroit à gauche.
- (B) Coupe coronale montrant une formation kystique maxillaire droite avec dent incluse avec extension au cornet inférieur et dent intrasinusale à gauche.
- (C) Coupe axiale correspondante.

La patiente a été hospitalisée à nouveau pour une récurrence kystique deux ans plus-tard. L'orthopantomogramme complété par une TDM maxillo-faciale (Fig. 20) ont montré :

- Au niveau mandibulaire : 4 kystes de tailles différentes soufflant la corticale sans signes d'agressivité locale. Ils étaient localisés au niveau des branches montantes (2), et au niveau de la partie horizontale (2).
- Au niveau maxillaire, 4 kystes étaient également présents. Deux en parasagittal, et deux au fond des sinus maxillaires responsables d'un comblement partiel du sinus maxillaire droit.

Au total, cette patiente a subi des exérèses de kystes maxillo-mandibulaires (récidivants ou persistants) à 6 reprises. Au cours de la période de suivi (qui a duré 4 ans) il n'a pas été mentionné de transformation maligne des kératokystes odontogéniques, ni de survenue de carcinomes basocellulaires.

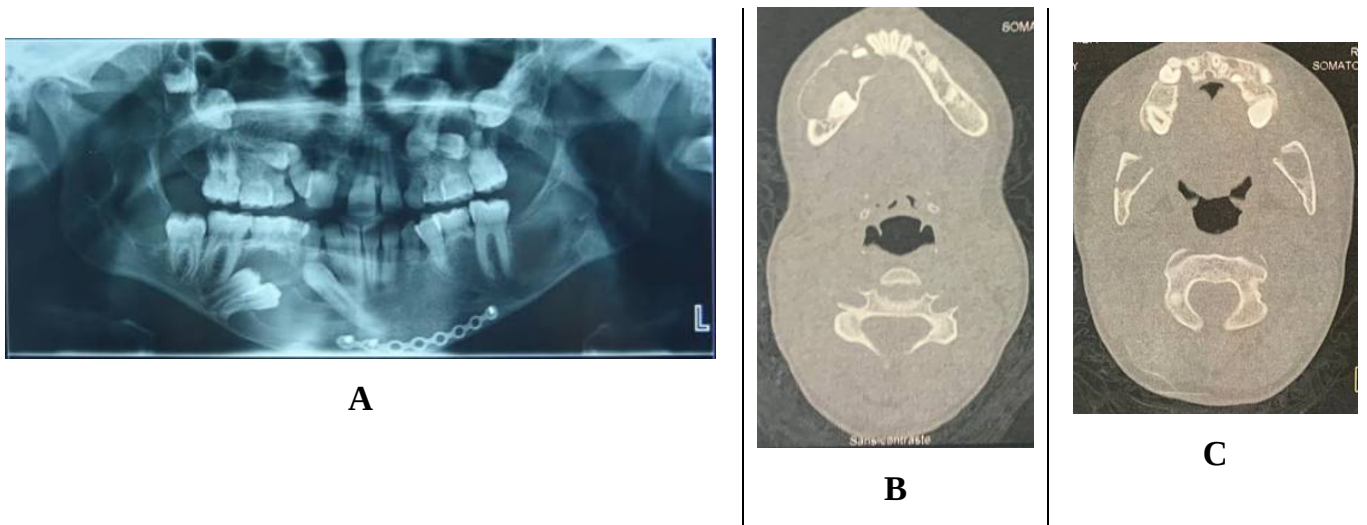


Figure 20: Orthopantomogramme et images tomodensitométriques

- (A) Orthopantomogramme montrant de multiples kystes maxilo-mandibulaire. Une ostéosynthèse par mini-plaque en titane a été réalisée pour renforcer le bord basilaire de la mandibule et prévenir le risque de fracture.
- (B) TDM maxillo-faciale en coupe axiale d'une formation kystique mandibulaire droite soufflant la corticale.
- (C) TDM maxillo-faciale montrant des kystes des branches montantes droite et gauche de la mandibule.

4. Observation N°4 :

Il s'agit d'une patiente âgée de 10ans, sans antécédents personnels ni histoire familiale de nævomatose basocellulaire.

Elle avait consulté pour des malpositions dentaires et une tuméfaction jugale droite. À l'examen exobuccal, la tuméfaction était ferme, mesurant approximativement 5 cm. La peau en regard ne présentait pas de signes inflammatoires.

L'examen endobuccal retrouvait plusieurs malpositions dentaires : les incisives centrales étaient protrusives avec une dentition de classe II selon la classification d'Angle. Il y avait deux tuméfactions vestibulaires inférieures droite et gauche, faisant protrusion dans la cavité buccale. La muqueuse buccale correspondante était saine et ne présentait ni fistulisations ni ulcérations.

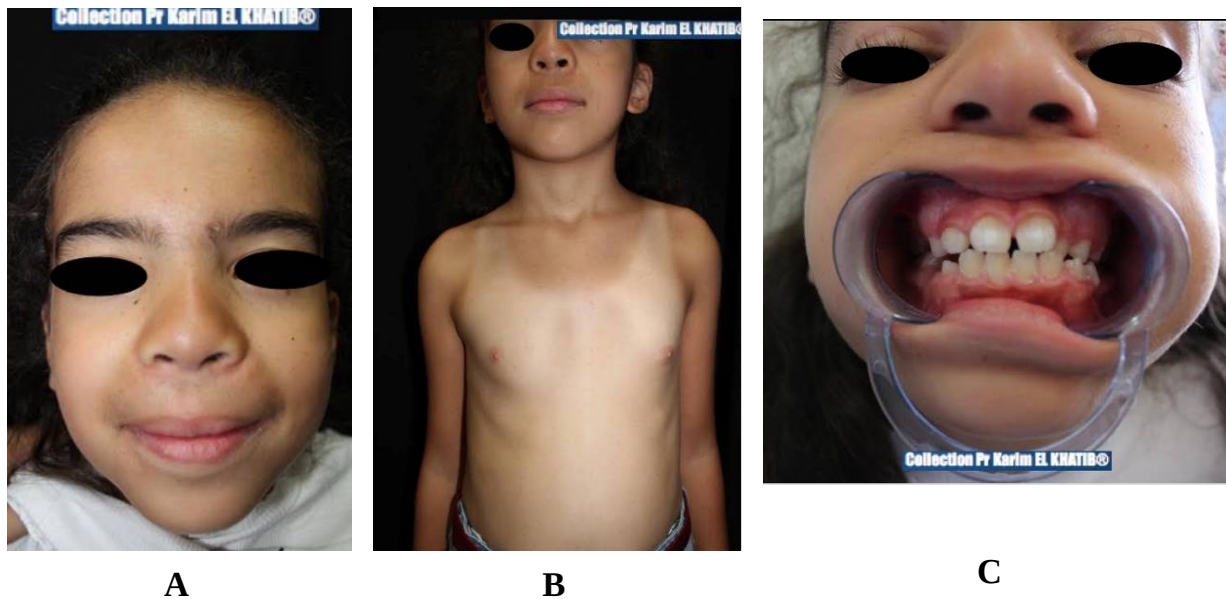


Figure 21: Patiente atteinte du syndrome de Gorlin avec une tuméfaction jugale droite (A). L'examen du tronc a révélé un pectus excavatum, des déformations costales et de multiples nævi cutanés (B). L'examen endobuccal montre une hypertrophie gingivale et des malpositions dentaires (C).

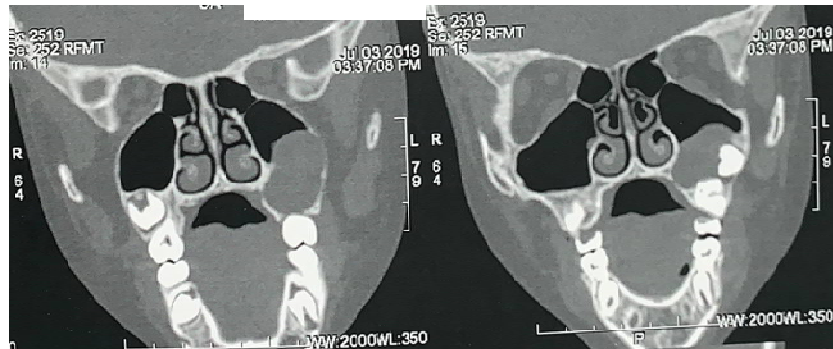
Un orthopantomogramme avait révélé deux lésions radio-claires au niveau des angles mandibulaires (droit et gauche) étendus aux branches montantes, entourées d'un liseré d'ostéosclérose, refoulant les canaux mandibulaires inférieurs. La dentition est de type mixte.



Figure 22: Orthopantomogramme montrant de multiples kystes maxillo-mandibulaires avec germes dentaires inclus.

Le complément tomodensitométrique a montré de multiples formations kystiques maxilo-mandibulaires uniloculaires :

- Deux étaient localisés au niveau des angles mandibulaires droit et gauche et s'étendaient aux ramus (Fig. 23-A). Ils mesuraient respectivement 3 cm et 2,5 cm en moyenne.
- Le kyste maxillaire gauche était de grande taille (4 cm de grand axe), envahissait le sinus maxillaire. On notait aussi la présence d'une dent incluse intra sinusale gauche (Fig. 23- B).



A



B

Figure 23: TDM Maxillo-faciale de la patiente

La coupe coronale met en évidence un kyste maxillaire gauche s'étendant au sinus, avec présence d'une dent intrasinusale (A). Il est à noter que ce kyste réalise l'aspect d'un niveau liquidien. La coupe axiale quant à elle montre des images kystiques au niveau des ramus mandibulaires avec des dents incluses à droite et à gauche (B). Ces formations soufflent les corticales osseuses.

Le geste opératoire, s'est effectué par voie endobuccale, sous anesthésie générale et intubation nasotrachéale. Une incision vestibulaire avec décollement sous périoste et fraisage cortical ont permis d'exposer et d'extraire les kystes et les germes dentaires inclus. Le geste chirurgical s'est achevé par une régularisation des infractuosités osseuses.

Les suites post-opératoires immédiates étaient simples, mis à part un œdème jugal qui s'est résorbé spontanément.

Au total 3 pièces opératoires ont été adressées au laboratoire d'analyse anatomopathologique (Fig. 24). L'examen histologique a porté sur des fragments kystiques : les parois étaient faites d'un revêtement malpighien régulier kératinisé, sous tendu d'un tissu conjonctif siège par endroit d'un infiltrat inflammatoire non spécifique. L'aspect général était compatible avec des kératokystes odontogéniques avec des cellules **orthokératosiques**. Il n'y avait pas de signes histologiques de malignité.

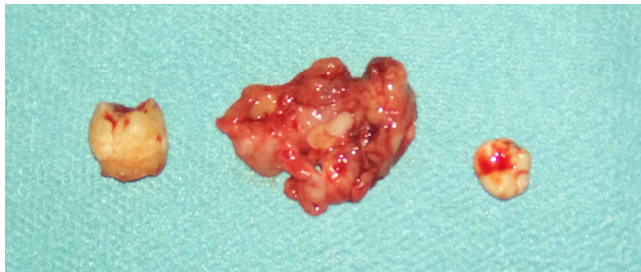


Figure 24: Vue macroscopique de la pièce opératoire. Kyste excisé en monobloc avec ses germes dentaires.
- Iconographie du service de chirurgie maxillo-faciale de l'HMIMV-

Les kératokystes odontogéniques nous ont permis d'évoquer le diagnostic de syndrome de Gorlin. Un examen clinique orienté a donc été réalisé révélant :

- Des malformations morphologiques : hypertélorisme, une base d'implantation nasale large.

- Des nævi cutanés localisés au niveau du visage et du tronc. De petite taille, leur nombre était d'environ de dix. Aucun ne présentaient des signes de malignité à la dermatoscopie.

La présence de deux critères majeurs (les kératokystes odontogéniques et les nævi cutanés) ont permis de retenir le diagnostic de nævomatose basocellulaire.

La consultation oncogénétique et un bilan malformatif (échographie pelvienne, bilan ophtalmologique) sont prévus pour cette patiente.

Le suivi post-opératoire pendant une année (patiente prise en charge en 2019) n'a pas révélé de récurrence kystique ni de transformation maligne.

5. Observation N°5 :

Il s'agit d'une patiente âgée de 16ans, sans notion de consanguinité familiale, et sans antécédents familiaux particuliers, ayant comme antécédents personnels :

- Hypotonie néonatale avec canal artériel persistant.
- Hydrocéphalie ayant régressé spontanément.
- Rachischisis au niveau du rachis cervical (absence de soudure des arcs vertébraux postérieurs).
- Et une hexadactylie (présence anormale d'un sixième doigt).

Elle s'est présentée à la consultation pour des malpositions dentaires et une asymétrie faciale due à des tuméfactions maxillo-mandibulaires.

À l'examen endobuccal, les incisives centrales et latérales, droites et gauches étaient protrusives. On notait également la présence d'une tuméfaction à proximité du voile du palais. La muqueuse buccale était néanmoins saine sans signes inflammatoires.

La panoramique dentaire et la tomодensitométrie maxillo-faciale ont montré :

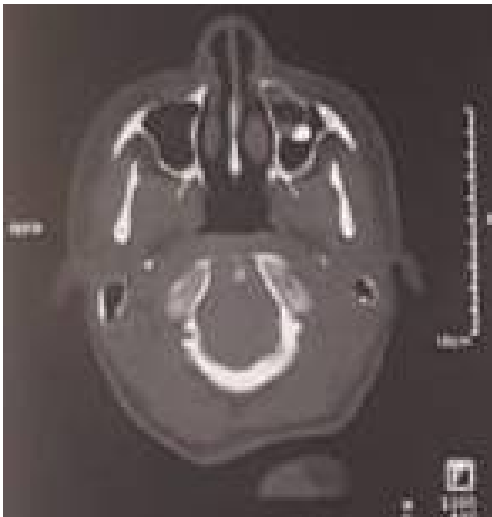
- Une image d'ostéolyse géographique maxillaire gauche, soufflant la corticale osseuse sans la rompre, responsable d'un déplacement des incisives centrales et latérales. Le kyste contenait lui-même des dents incluses (Fig. 25 -A).
- Le sinus maxillaire gauche était partiellement comblé, siège d'une formation hypodense, comportant elle aussi une dent intra sinusale en son sein (Fig. 25-B-C).
- L'os mandibulaire lui était le siège de formations kystiques monogéodiques, bien limitées, comportant des dents incluses, localisées au niveau des ramus mandibulaires. Les corticales osseuses étaient amincies à droite et rompues à gauche (Fig. 25-D).



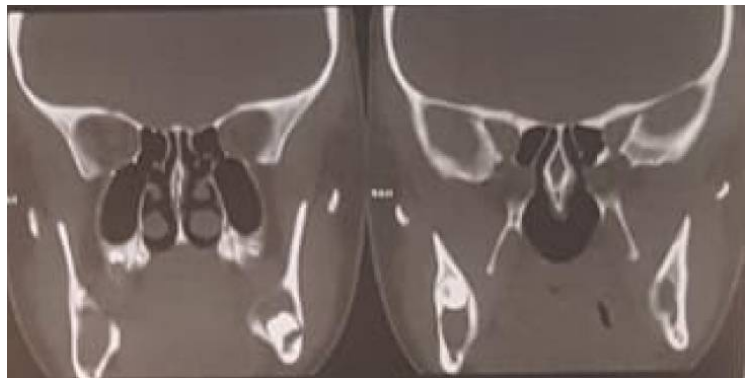
A



B



C



D

Figure 25 : Coupes tomodensitométriques maxillo-faciales

(A) Coupe axiale du massif facial mettant en évidence de multiples formations kystiques intéressant les deux branches de la mandibule, avec présence d'une autre formation kystique au niveau maxillaire gauche.

(B) Vue coronale montrant une image kystique maxillaire gauche, hypodense, soufflant les corticales osseuses, avec inclusion dentaire intra-sinusale.

(C) Coupe axiale objectivant un kyste intra-sinusal avec une dent incluse.

(D) Formations kystiques au niveau des angles mandibulaires avec des dents intrasinusales.

Sur le plan thérapeutique la patiente sous anesthésie générale, intubation nasotrachéale, et incision vestibulaire d'une chirurgie conservatrice. Le geste opératoire a consisté en une énucléation des kystes avec curetage de la cavité osseuse résiduelle. Les suites post-opératoires étaient simples

Les pièces opératoires adressées pour analyse anatomopathologique ont analysé 3 formations kystiques :

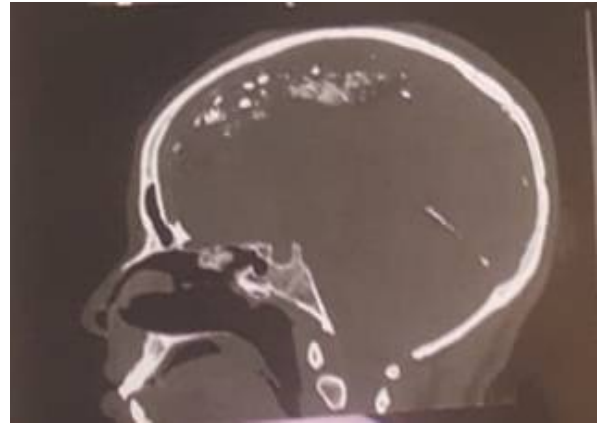
- Les kystes des ramus mandibulaires droit et gauche étaient des formations bordées par un épithélium stratifié pavimenteux kératinisant avec des cellules **parakératosiques** en surface.
- Le kyste maxillaire gauche était en réalité un pseudo-kyste inflammatoire, sa paroi renfermait un infiltrat inflammatoire polymorphe, et elle était bordée par un tissu fibro-inflammatoire.
- Il n'y avait pas de signes histologiques de malignité dans aucun des kystes.
- Devant la suspicion du syndrome de Gorlin, un examen clinique orienté avait montré :
 - Une kératose pilaire au niveau palmoplantaire et au niveau du dos ;
 - Des nævi cutanés localisés au niveau du tronc, sans signes de dégénérescence en dermatoscopie ;
 - Et une dysmorphie faciale.

Il a été complété par un bilan malformatif radiologique :

- Une radiographie du crâne et une tomodensitométrie cérébrale ont montré des calcifications diffuses de la faux du cerveau, de la tente du cervelet, et méningées au niveau de la convexité fronto-pariétale, sans aucune anomalie parenchymateuse (Fig. 26).
- Une échographie pelvienne avait objectivé un utérus antéfléchi antéversé, d'écho-structure normale, un endomètre fin et une ligne de vacuité médiane libre. Les ovaires étaient de taille et d'écho-structures normales.



A



B

Figure 26: Radiographie du crâne et TDM cérébrale

(A) Radiographie du crâne de profil montrant des calcifications de la ligne médiane.

(B) Coupe sagittale en fenêtre osseuse montrant des calcifications cérébrales.

Devant l'association de critères majeurs (quatre au total) et mineurs (quatre critères aussi), critères définis par Kimonis, le diagnostic de nœvomatose basocellulaire a été retenu.

Comme complément de prise en charge, la patiente a bénéficié d'une consultation oncogénétique (Annexe 3). L'étude moléculaire de la mutation du gène PTCH n'a pas été réalisée, mais il a été fourni à la patiente les informations relatives au Syndrome de Gorlin, son mode de transmission et le risque relatif de récurrence dans sa descendance.

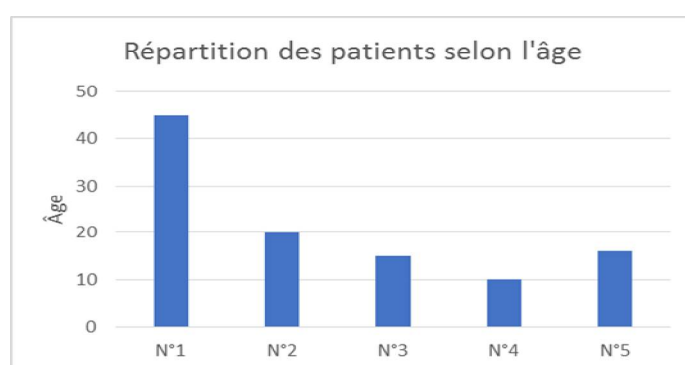
Au cours de son suivi (période ayant duré 1 an) la patiente n'a pas présenté de récurrence kystique ni de dégénérescence maligne.

II. RECAPITULATIF DES RESULTATS :

Dans ce chapitre nous allons étudier statistiquement les données recueillies grâce à l'exploitation des dossiers, afin de pouvoir les comparer aux données de la littérature dans le chapitre de la discussion.

A. Age et sexe :

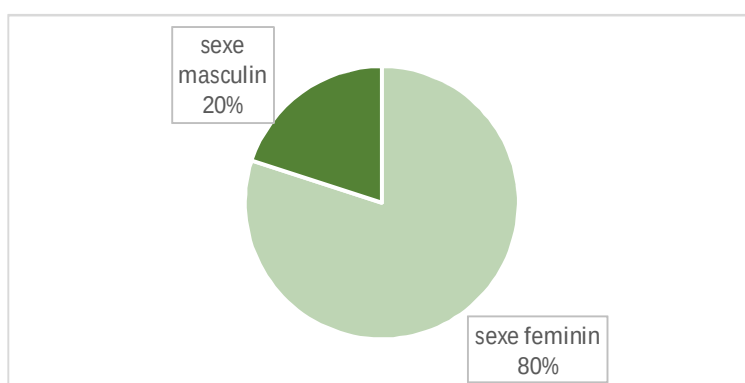
L'âge de nos patients a été compris entre 10 et 45 ans avec une moyenne d'âge de 21,2. Les âges extrêmes notés dans notre série étaient 10ans comme âge minimal et 45ans comme âge maximal.



Graphique 1: Répartition des patients selon l'âge.

Le sex-ratio était de 4F :1H. Quatre des patients sur les 5 sont des femmes.

Notre étude ne rapporte le cas que d'un seul homme.



Graphique 2 : Répartition des patients selon le sexe.

B. Antécédents personnels et médicaux :

Soixante pourcents des patients présentaient des antécédents médicaux ou chirurgicaux. Pour les antécédents médicaux seule une patiente avait souffert de souffrance et hypotonie néonatales, avec la découverte d'un canal artériel persistant.

Concernant les antécédents chirurgicaux, ils se répartissent comme suit : une amygdalectomie chez une patiente, et dans 40% des cas des antécédents de résection de kystes maxillo-mandibulaires avaient été rapportés.

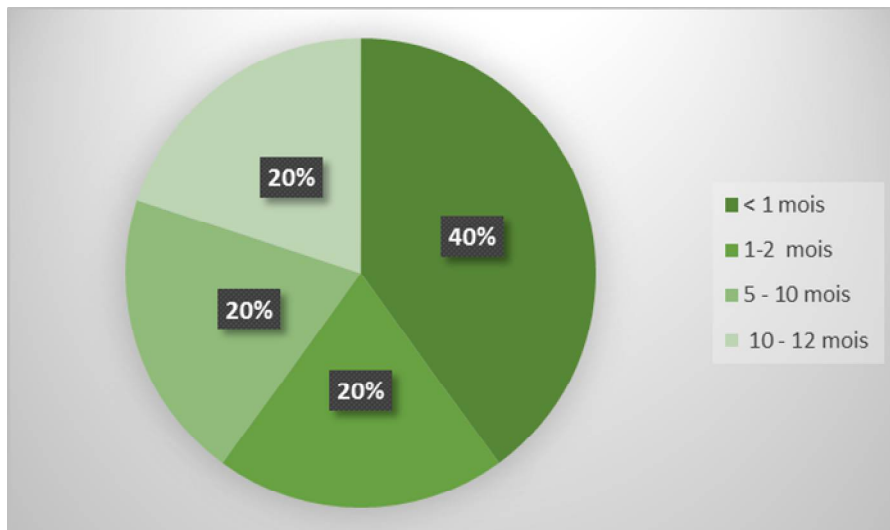
Tableau I: Antécédents médicaux et chirurgicaux des patients

N° du dossier des patients	Antécédents médicaux	Antécédents chirurgicaux
N°1	-	-
N°2	-	Résection d'un kyste de la mâchoire 3 ans auparavant
N°3	-	Amygdalectomie
N°4	-	-
N°5	Souffrance et hypotonie néonatale Plusieurs malformations congénitales : rachischisis, hydrocéphalie, et hexadactylie.	-

C. Symptomatologie Clinique :

Le délai de consultation était relativement court, près de la moitié des patients consultaient moins d'un mois après l'apparition des signes cliniques.

Le motif de consultation le plus fréquent était une asymétrie faciale retrouvée chez tous les patients. Celle-ci était due à une tuméfaction maxillaire dans 33,3% des cas et mandibulaire dans 73,3% des cas. En additionnant le nombre total des kératokystes odontogéniques présentés par les patients lors de la première consultation, un total de 16 a été retrouvé, dont 5 étaient maxillaires et 11 mandibulaires.



Graphique 3 : Répartition selon le délai de consultation.

La tuméfaction de la mâchoire rapportée dans tous les cas était ferme, régulière, fixe et indolore, mesurant entre 3 et 5 cm en moyenne. Des signes inflammatoires locaux n'ont pas été rapportés dans aucune des observations (fistulisation, ulcération).

Les kystes maxillaires provoquaient dans 40% des cas une sinusite réactionnelle, objectivée par la douleur provoquée à la pression du sinus.

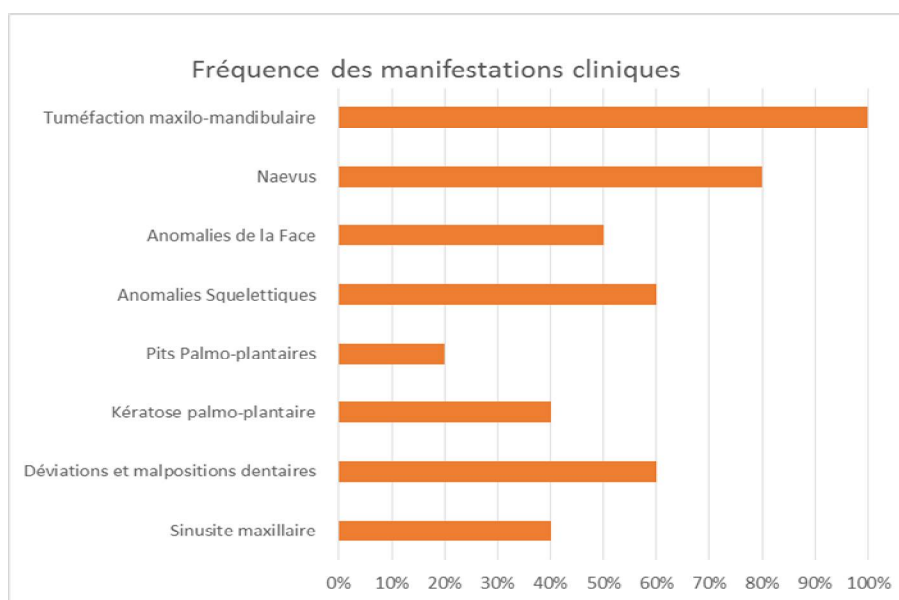
Des signes bucco-dentaires étaient associés dans 60% des cas : il s'agissait de malpositions dentaires ou de retard de dentition.

Les nævi cutanés étaient présents dans 80% des cas. Leur nombre était variable : 10-15 (dans 40%) et plus de 15 (dans 20%). Chez tous les patients, leur aspect était typique, seule une seule patiente présentait un nævus atypique évoquant un carcinome basocellulaire.

Lorsqu'ils étaient présents, les nævi cutanés étaient presque toujours localisés au niveau du visage (70%), et accessoirement au niveau du torse du dos et de l'abdomen.

Les anomalies de la face (de type hypertélorisme, bosses frontales et base du nez élargie) étaient présentes dans 50% des cas. Les anomalies squelettiques : anomalies costales, déformations des métacarpes, syndactylie, anomalies de fusion des corps vertébraux, étaient retrouvés chez trois patients sur cinq.

Dans une proportion plus faible les « pits » palmaires n'ont été retrouvés que chez une seule patiente.



Graphique 4 : Fréquence des manifestations cliniques chez nos patients.

D. Paraclinique :

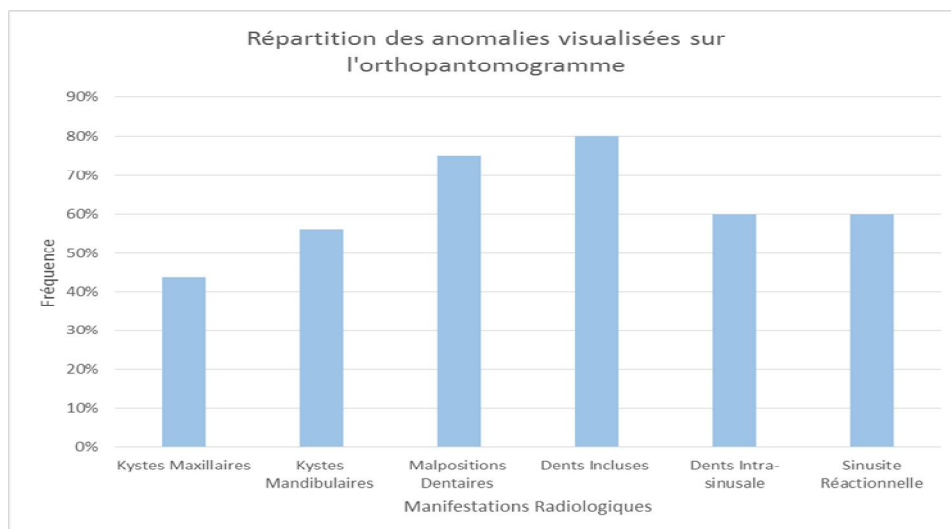
1. Orthopantomogramme :

Réalisé chez tous les patients, il a objectivé des formations radio-claires uniloculaires dans 43,75 % des cas (7 parmi les 16 kystes étudiés) et pluriloculaires dans 56,25% des cas.

Les localisations les plus fréquentes : la portion horizontale de la mandibule (70%), les branches mandibulaires (60%) et l'angle mandibulaire (40%).

Les malpositions dentaires ont été retrouvées dans 75% des cas, parmi celles-ci, 80% étaient incluses dans les formations kystiques. On a noté la présence d'une dent intra-sinuale chez trois patients parmi cinq.

Une sinusite réactionnelle se manifestant par un comblement de la lumière sinusale et l'épaississement de sa paroi a été retrouvé dans 60% des cas.



Graphique 5: Répartition des anomalies visualisées sur l'orthopantomogramme.

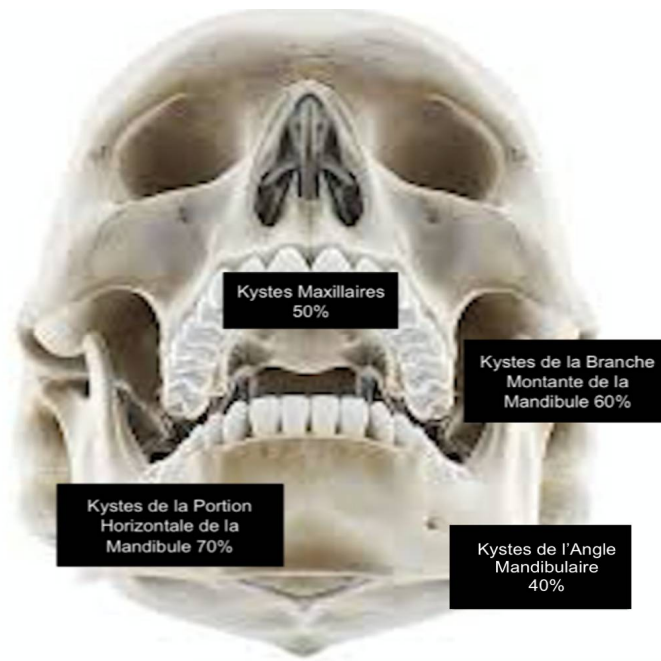


Figure 27: Les localisations des kystes odontogéniques.

2. Scanner maxillo-facial :

Il a permis une meilleure caractérisation des kystes maxillo-mandibulaires, notamment les rapports qu'entretiennent ces kystes avec les structures avoisinantes.

Les kystes odontogéniques exerçaient un effet de masse sur les structures osseuses, ainsi la corticale maxillo-mandibulaire était amincie dans 20% des cas, soufflée dans 50% des cas et rompue dans 30% des cas.

À l'étage cérébral, des calcifications méningées ont été retrouvées dans 60 % des cas. Aucune anomalie parenchymateuse n'a été détectée chez aucun des patients.

3. Autres examens paracliniques :

La radiographie thoracique a été réalisée chez tous les patients, elles sont toutes revenues normales.

L'échographie pelvienne a été réalisée chez 2 patients parmi 4, et dans les deux cas elle est revenue normale.

L'échocardiographie n'a pas été réalisée. L'examen ophtalmologique n'a pas été retrouvé.

4. Étude anatomopathologique :

Réalisée sur des kystes ou des fragments kystiques, elle est revenue en faveur de kératokystes odontogènes dans 90% des cas. Dans les 10% restant il s'agissait de kystes inflammatoires et de kystes dentigères.

La kératinisation était de type **parakératosique** dans **62,5%** des cas. Il n'a été mentionné aucun signe de malignité histologique. L'examen histologique des tumeurs cutanées était en faveur de carcinomes basocellulaires. Le sous type histologique nodulaire a été retrouvé dans 75% des cas. Les sous types superficiel et infiltrant étaient moins fréquents.

5. Examens génétiques :

La recherche de la mutation du gène PTCH1 a été pratiquée chez une seule patiente. Elle était de type duplication et concernait la région c.2298 du bras long du chromosome 9. La consultation oncogénétique a été réalisée chez deux patients (Annexes 2 et 3). Elle a renseigné les familles quant aux probabilités d'avoir un autre enfant atteint, et la probabilité pour que l'enfant atteint (dit proband) transmette la mutation génétique à sa descendance.

Les conseils génétiques réalisés sont revenus à la conclusion que la probabilité pour que les parents sains du proband aient un autre enfant atteint est de 4%. La probabilité pour que le proband transmette la mutation à sa descendance est de 50%, vu que la transmission se fait selon le mode autosomique dominant.

E. Traitement :

Le traitement des kératokystes odontogéniques a été chirurgical chez tous les patients, il a consisté en une intervention conservatrice pratiquée par voie endobuccale sous anesthésie générale avec une intubation nasotrachéale.

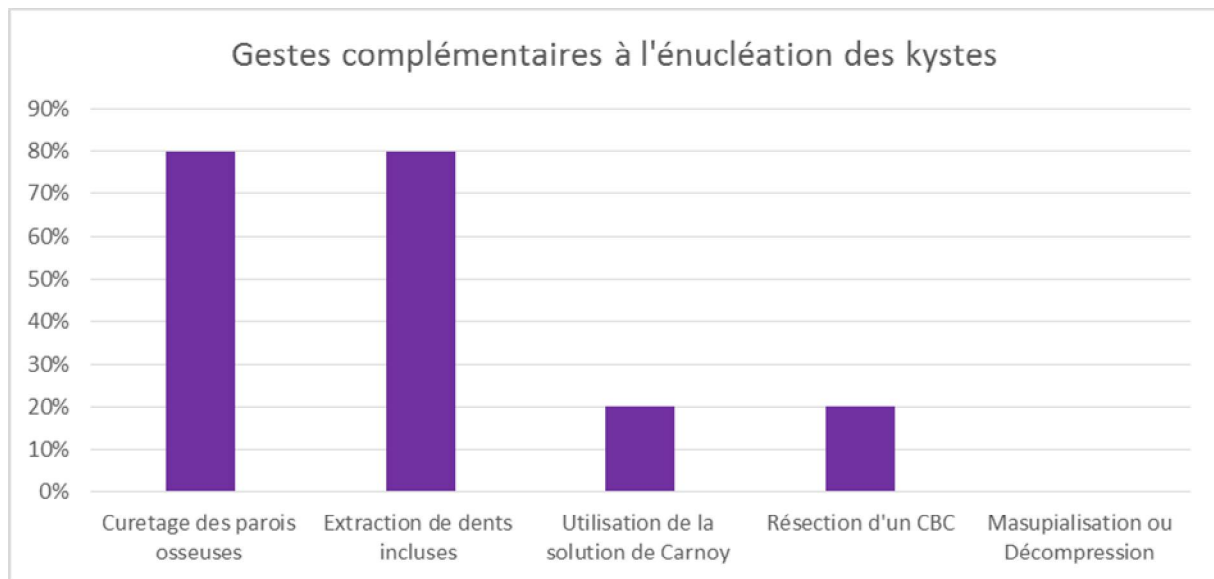
L'énucléation des kystes a été réalisée chez tous les patients, elle a été complétée par :

- Un curetage appuyé des parois osseuses : 80% des cas,
- Une application de la solution de Carnoy dans la cavité osseuse résiduelle : 20% des cas
- Une extraction des dents incluses : dans 80% des cas.
- Une exérèse de tumeurs cutanées a été réalisée dans 40% des cas.
- Aucun cas n'a été traité par marsupialisation ou décompression kystique.

A noter qu'une résection marginale non interruptrice a été nécessaire chez une patiente (n° 3), elle a été pratiquée lors des récurrences de ses kystes maxillo-mandibulaires, et non pas en première intention.

L'examen anatomopathologique extemporané n'a pas été nécessaire. La pièce opératoire a été conservée et adressée pour examen histologique.

Concernant les techniques de reconstruction, une ostéosynthèse par mini-plaques en titane a été nécessaire dans 20 % des cas, afin de pallier au déficit osseux. La réalisation d'une réhabilitation dentaire (type prothèse ou implant) n'a pas été mentionnée.



Graphique 6: Gestes complémentaires pratiqués après énucléation.

F. Évolution :

Les suites postopératoires immédiates étaient simples pour la majorité des malades opérés. Chez une seule patiente nous avons noté la survenue d'un œdème jugal, qui a évolué favorablement de façon spontanée. Sinon, il n'a pas été mentionné la survenue ni d'infection, ni d'hématomes.

Le suivi post opératoire est en moyenne de 4 ans, avec une durée de 9 ans comme valeur maximale et 1 an comme valeur minimale. Au cours de cette période de suivi une récurrence des kystes a été notée dans 40% des cas. Le délai de leur récurrence était en moyenne de 2 ans, et leur nombre était de 5 en moyenne pour les KCOT. Il n'a été mentionné aucun cas de transformation maligne des kystes odontogéniques tout le long du suivi des patients.

Une récurrence des CBC a été notée chez la patiente n°2. Chez un seul patient (N°1), ils ont été découverts au cours de la période de suivi.

Tableau II: Récapitulatif des récurrences kystiques selon la technique chirurgicale employée.

Patient	Type Histologique/ Nombre de kystes analysés	Technique chirurgicale	Survenue de récurrence	Délais de récurrence/ période de suivi	Localisation de la récurrence	Nombre total de récurrence
N°1	Parakératosique (3)	Énucléation avec Solution de Carnoy	NON	-/ 9ans	-	-
N°2	Orthokératosique (3)	Énucléation avec Curetage	OUI	2ans/ 5ans	Mandibulaire	4
N°3	Parakératosique (4)	Énucléation avec Curetage	OUI	2ans/ 4ans	Maxillo- mandibulaire	6
N°4	Orthokératosique (3)	Énucléation avec Curetage	NON	-/ 1an	-	-
N°5	Parakératosique (3)	Énucléation avec Curetage	NON	-/1an	-	-

DISCUSSION

I. RAPPELS ANATOMIQUES :

1. La Face :

La face est anatomiquement décrite entre la ligne capillaire en haut et la tangente à la pointe du menton.

Elle se divise en trois étages : l'étage inférieur constitué par la mandibule, l'étage moyen correspondant au massif facial, enfin l'étage supérieur avec le bandeau frontal il constitue la zone frontière entre la voûte du crâne en haut et l'étage antérieur de la base du crâne en arrière.

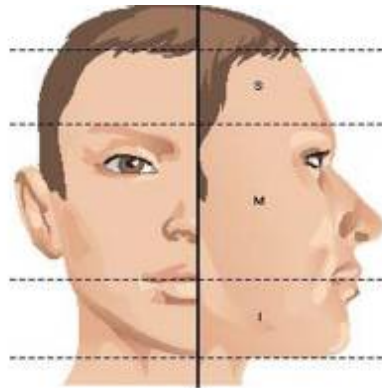


Figure 28: Les trois étages de la face : Supérieur, Moyen et Inférieur.(2)

Le massif facial ou étage moyen de la face est compris entre le rebord orbitaire supérieur en haut et la ligne occlusale en bas.

Il est constitué de treize os, dont un impair et médian, le **vomer** et douze pièces osseuses paires et symétriques (**maxillaire, palatin, os zygomatique, os nasal, inguis , cornet nasal inférieur**). Ces os sont unis entre eux et intimement soudés à la partie antérieure de la base du crâne. Ils forment le squelette du massif facial. (3)

Les os de la face dérivent du mésenchyme et se développent à partir du viscérocrâne. La croissance de la face est longue et l'aspect définitif n'est atteint que vers l'âge de 25 ans.

1.1 L'os Maxillaire :

Il constitue avec son homologue controlatéral l'essentiel du massif facial supérieur. Bien qu'étant l'os le plus volumineux de la face, il est proportionnellement le plus léger, car il est creusé d'une cavité pneumatique importante : le sinus maxillaire.

1.1.1 Situations et rapports :

L'os maxillaire est en relation directe avec les os du massif facial supérieur (palatin, zygomatic, nasal, lacrymal, cornet nasal inférieur et vomer) et les os de l'étage antérieur de la base du crâne comme l'os frontal et l'os ethmoïde. Il est en relation avec le sphénoïde par l'intermédiaire du palatin au niveau des processus ptérygoïdes.(4)

Cet os participe à la formation des cavités orbitaires, nasales et des fosses infratemporales et ptérygo-palatines. Il participe, par son processus palatin qui s'articule avec la lame horizontale du palatin, à la formation du palais osseux.

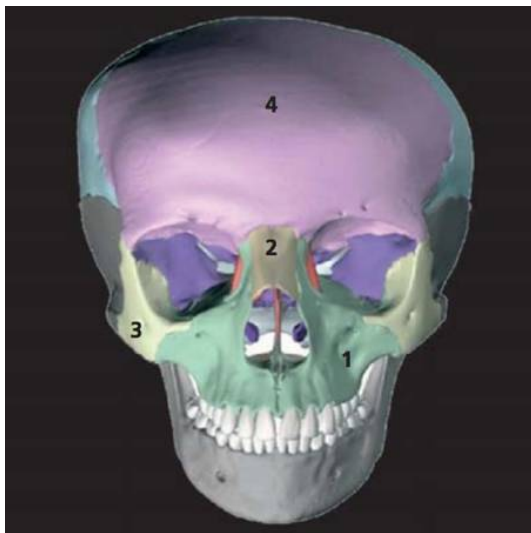


Figure 29: (2) Situation et rapports de l'os maxillaire Le maxillaire (1) est l'élément central du massif facial supérieur. Il participe, en s'articulant avec les os nasaux (2), l'os zygomatic (3) et l'os frontal (4), à la formation des cavités nasales et orbitaires.

1.1.2 Morphologie générale :

La forme de l'os maxillaire est celle d'une pyramide triangulaire assez irrégulière, dont le sommet tronqué, orienté en dehors, s'articule avec l'os zygomatique. Sa base répond à la paroi latérale de la cavité nasale correspondante.

Il présente trois faces : supérieure ou orbitaire, antéro-latérale ou jugale et postéro-latérale ou infratemporale

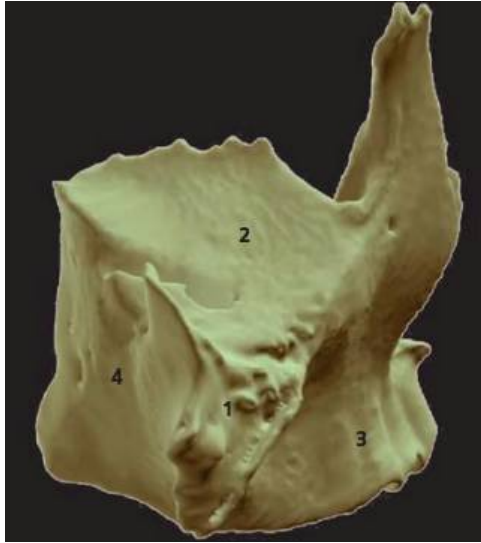


Figure 30: (2) Anatomie descriptive de l'os maxillaire: 1 : sommet ; 2 : face orbitaire ; 3 : face jugale ; 4 : face infra-temporale

1.1.2.1 Face supérieure ou orbitaire :

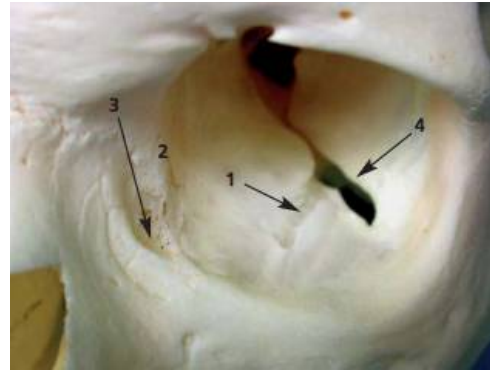
Très fine et souvent translucide, elle forme la majeure partie de la paroi inférieure de la cavité orbitaire. Elle regarde légèrement en bas, en avant et en dehors. Elle est lisse et triangulaire.

Elle est poursuivie en arrière par le processus orbitaire du palatin qui complète cette face. Sa moitié postérieure est marquée par le sillon infra-orbitaire qui se poursuit ensuite par le conduit infra-orbitaire, et se termine au niveau du foramen infra-orbitaire.

C'est dans le conduit infra-orbitaire que naissent les nerfs alvéolaires supéro-antérieur et moyen.



A



B

Figure 31: Anatomie descriptive de l'os maxillaire (4)

(A) : Coupe frontale du maxillaire et de la cavité orbitaire.

(B) : 1 : Sillon infra-orbitaire. 2 : Os lacrymal. 3 : Gouttière lacrymo-nasale. 4 : Fissure orbitaire inférieure.

1.1.2.2 Face antéro-latérale ou jugale :

Orientée en avant et en dehors, cette face est légèrement concave.

Elle est facilement palpable sous la peau. Elle est marquée par une saillie au niveau de la racine de la canine : le jugum de la canine. Celui-ci sépare la face en deux champs : antérieur ou incisif donnant insertion au muscle abaisseur du septum nasal ; et postérieur donnant insertion au releveur de la lèvre supérieure et de l'aile du nez et le releveur de l'angle oral.

1.1.2.3 Face postéro-latérale ou infra-temporale :

Cette paroi se subdivise en deux portions :

- L'une, antérieure et latérale, est légèrement concave, forme avec l'os zygomatique la fosse maxillo-zygomatique et répond à la partie antérieure du corps adipeux de la joue ;

- L'autre, postérieure, correspond à la tubérosité maxillaire qui sépare le sinus maxillaire de la fosse infra-temporale, en arrière et en dehors, et de la fosse ptérygo-palatine en arrière.

Cette paroi contient les vaisseaux et nerfs alvéolaires supéro-postérieurs dont les branches osseuses pénètrent par les foramens alvéolaires postérieur et supérieur.

Dans sa partie postéro-supérieure, la tubérosité est marquée par le coude que fait l'artère maxillaire avant de pénétrer dans la fissure ptérygo-maxillaire.

Les muscles ptérygoïdiens, latéral et médial, viennent s'insérer sur la partie postéro-inférieure de la tubérosité et les insertions maxillaires du muscle buccinateur sur la face latérale du rempart alvéolaire en regard des molaires.

1.1.2.4 Sommet :

D'orientation supéro-latérale, il constitue le processus zygomatique dont l'extrémité tronquée s'articule avec l'os zygomatique. Le processus zygomatique constitue le prolongement latéral des trois faces de l'os maxillaire.

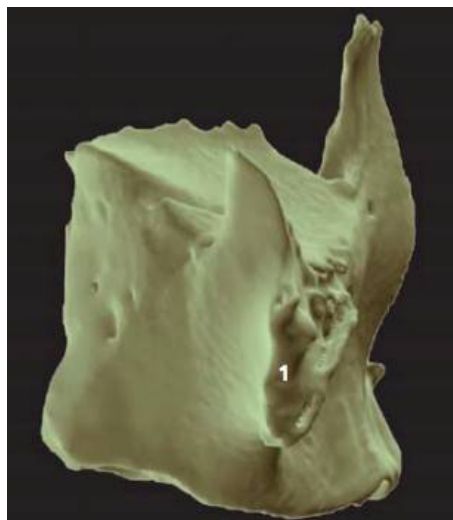


Figure 32: (2) Vue latérale de l'os maxillaire : son sommet (1) a la forme d'un triangle à la base supérieure dont la surface est irrégulière.

1.1.2.5 Face médiale ou nasale :

Dite aussi base, elle se présente sous forme d'un quadrilatère irrégulier divisé en deux champs par le processus palatin : un champ nasal et un champ oral.

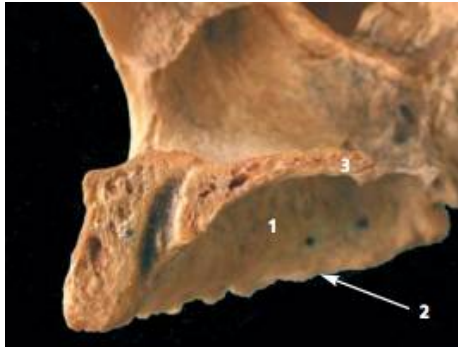


Figure 33: (2) Face médiale de l'os maxillaire montrant le processus palatin (3), constituant la limite supérieure du champ oral (1), lui-même limité en bas par les alvéoles dentaires (2).

Le champ oral est une surface étroite et rugueuse, comprise entre le processus palatin et le bord alvéolaire. Il est courbe à concavité postéro-latérale. Le champ nasal : est une surface plane, qui contribue à former la paroi latérale de la cavité nasale. Cette paroi est centrée par un orifice triangulaire : le hiatus maxillaire.

1.1.2.6 Sinus maxillaire :

Il occupe la paroi centrale du maxillaire. Il a la forme d'une pyramide triangulaire. Son sommet se prolonge souvent dans le malaire. Sa base s'ouvre dans les fosses nasales par le hiatus maxillaire qui est rétréci par l'apophyse unciforme de l'ethmoïde, le cornet inférieur, le palatin et l'unguis. Ses dimensions sont très variables suivant les sujets.

La muqueuse du sinus maxillaire est peu épaisse à l'état normal. Elle est formée par un épithélium cilié, et par une couche conjonctive riche en glande à mucus.

Le canal maxillaire fait communiquer la cavité sinusale avec la fosse nasale.

1.1.3 Vascularisation et innervation :

La vascularisation artérielle du maxillaire est assurée par les artères alvéolaires supéro-postérieure et infra-orbitaire ; branches collatérales de l'artère maxillaire.

La vascularisation veineuse est tributaire des veines maxillaires, elles naissent du plexus ptérygoïdien, accompagnent l'artère maxillaire et acheminent le sang vers la jugulaire externe.

Le maxillaire est innervé par trois branches collatérales du nerf maxillaire :

- Le nerf alvéolaire supéro-postérieur, naît dans la fosse ptérygoïdien et pénètre dans la fosse infra-postérieure. Il chemine sous la muqueuse du sinus maxillaire où il se divise en plusieurs rameaux alvéolaires supéro-postérieurs
- Le nerf alvéolaire supéro-moyen prend naissance dans le sillon infra- orbitaire et se dirige dans la paroi latérale du sinus maxillaire. Il se termine en un rameau supéro-moyen.
- Le nerf alvéolaire supéro-antérieur naît dans le canal infra-orbitaire et se dirige dans la paroi antérieure du sinus maxillaire, puis se divise en rameaux alvéolaires supéro-antérieurs

Les rameaux alvéolaires supéro-postérieur, supéro-moyen et supéro- antérieur participent à la constitution du plexus dentaire supérieur.

1.2 La mandibule :

1.2.1 Anatomie descriptive :

La mandibule est un os impair, médian et symétrique. Il s'agit du seul os mobile de la face. Il s'articule avec les os temporaux en formant l'articulation temporo-mandibulaire (ATM).

À lui seul, il constitue le squelette de l'étage inférieur de la face. L'os mandibulaire a une forme de fer à cheval dont les extrémités se redressent vers le haut, et comprend trois parties : un corps ou corpus et deux branches montantes ou ramus ; unis par deux angles mandibulaires.

1.2.1.1 Le corps de la mandibule :

Incurvé en forme de fer à cheval ouvert en arrière, il présente une face externe, une face interne, un bord supérieur et un bord inférieur.

Chez l'adulte, le bord alvéolaire possède sur son bord supérieur huit alvéoles de largeur croissante d'avant en arrière de chaque côté. Elles portent les racines dentaires.

Le bord inférieur ou basilaire, épais et arrondi, présente à sa partie postérieure le sillon de l'artère faciale.

La face externe présente : la symphyse mentonnière. De part et d'autre de la symphyse mentonnière, sous la deuxième prémolaire, s'ouvre l'orifice antérieur du canal dentaire : le foramen mentonnier. Il livre passage aux vaisseaux et nerfs mentonniers.

La face interne, un peu inclinée en bas et concave en arrière, elle présente un relief irrégulier : les apophyses géni supérieure et inférieure, la ligne mylo-hyoïdienne, le sillon mylo-hyoïdien. Ils sont respectivement la zone d'insertions musculaires que sont les génioglosses et génio-hyoïdien et le mylo-hyoïdien.

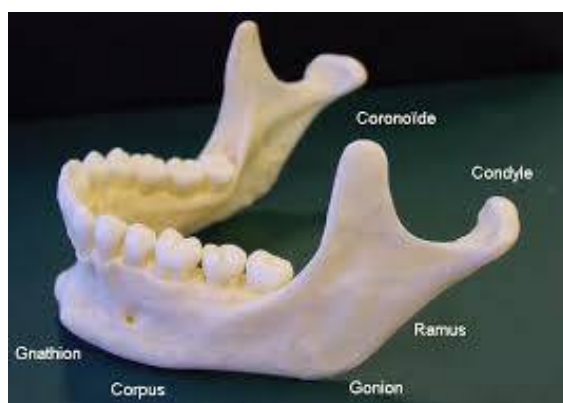


Figure 34: (4) Vue latérale de l'os mandibulaire.

1.2.1.2 Les ramus de la mandibule :

Ils se détachent de chaque côté de l'extrémité postérieure du corps. Ce sont des lames quadrilatères, aplaties de dehors en dedans, obliques en haut, et en arrière.

Ils présentent deux faces et quatre bords. Le bord inférieur est mince, concave en bas. Il se réunit avec le bord postérieur en formant un angle arrondi, l'angle de la mâchoire ou gonion.

Le bord supérieur présente l'apophyse coronoïde en avant, le condyle en arrière, séparés par l'échancrure sigmoïde.

- L'apophyse coronoïde est située à l'angle antéro-supérieur de la branche montante et donne insertion au muscle temporal.
- Le condyle est une éminence oblongue, horizontale à grand axe oblique en arrière et en dedans. Le col du condyle unit le condyle à la branche montante.
- L'échancrure sigmoïde est concave en haut.

1.2.2 Vascularisation et innervation :

- La vascularisation artérielle de la mandibule est assurée par l'artère alvéolaire inférieure, une branche collatérale de l'artère maxillaire, elle-même branche terminale de l'artère carotide externe. C'est une vascularisation du type termino-terminal.

Le sang veineux de la mandibule est recueilli et drainé par les veines maxillaires vers la veine jugulaire externe et la veine faciale.

La mandibule est innervée par le nerf alvéolaire inférieur : branche terminale du nerf mandibulaire, il naît dans la fosse infra-temporale et chemine entre les muscles ptérygoïdiens médial et latéral. Il pénètre par le foramen mandibulaire dans le canal mandibulaire qu'il parcourt jusqu'au foramen mentonnier et devient nerf mentonnier et innerve les téguments du menton, la muqueuse et la peau de la lèvre inférieure.

2. La dent :

2.1 Embryologie de la dent :

L'odontogenèse est un processus régulé par des interactions épithélio-mésenchymateuses.

Elle débute au cours de la 6-7^{ème} semaine de gestation, après la migration des cellules des crêtes neurales et la formation des arcs mandibulaire et maxillaire.

Le développement des ébauches des dents lactéales se réalise, puis il se poursuit par une période où les ébauches des dents lactéales et dents permanentes coexistent. Au cours de ce processus, plusieurs stades se succèdent avant l'obtention des odontoblastes, cellules responsables de la dentinogenèse. L'odontogenèse se termine vers 18-25 ans par l'éruption des 3^{ème} molaires.

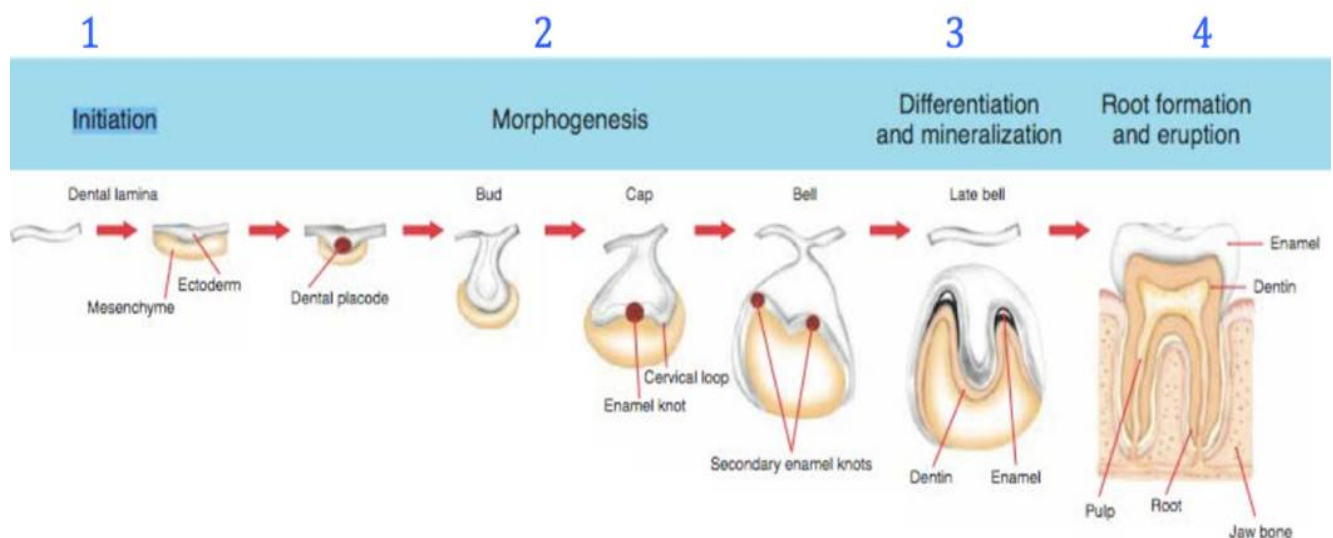


Figure 35 : Les différentes étapes de l'odontogenèse (5)

1 : Stade de l'initiation

Suite à l'apparition de l'épithélium odontogène, une prolifération épithélio-mésenchymateuse conduit à la formation de la lame dentaire. Au niveau de chaque lame dentaire, l'accroissement du nombre de cellules épithéliales induit le développement de bourgeons dentaires (lame épithéliale entourée d'une condensation de cellules ecto-mésenchymateuses). Chaque bourgeon formé correspond à l'ébauche d'une dent lactéale.

2 : Stade de morphogenèse

La poursuite de la prolifération épithéliale conduit à la formation du capuchon dentaire. Ce stade est marqué par l'apparition progressive de trois parties qui sont : l'organe de l'émail (structure épithéliale dérivant de la lame épithéliale). Il est constitué lui-même de plusieurs parties : la papille primitive qui donnera la pulpe et les follicules fibreux desquels dérivent le desmodonte et le ciment.

3 : Stade de différenciation

Les processus de croissance et de réactions épithélio-mésenchymateuses se poursuivent aboutissant à la formation de la cloche dentaire. Les pré-odontoblastes apparaissent, ils sont issus de la papille primitive alors que les pré-améloblastes sont issus de l'épithélium-adamantin-interne. Ils donneront les améloblastes et les odontoblastes, cellules à l'origine respectivement de l'émail et de la dentine.

4 : Stade de formation de la racine

La couronne se forme, puis la racine, avec la mise en place des tissus de soutien parodontaux et l'éruption de la dent.

2.2 Caractéristiques générales :

Les dents sont des organes de consistance dure, de coloration blanche, implantées sur les bords alvéolaires des maxillaires.

Deux séries de dents se succèdent au cours de la vie : les dents temporaires ou dents de lait, et les dents définitives ou dents permanentes. La transition dents de lait dents permanentes est appelée dentition mixte.

La dentition temporaire ou dents de lait apparaît entre 6 mois et 30 mois. À 3 ans en général, la dentition lactéale est complète et comprend 20 dents. La dentition permanente comportera 32 dents.

Les dents définitives sont divisées en 4 groupes par hémi-arcade. Dans chaque hémi-arcade il y a 2 incisives, 1 canine, 2 prémolaires, et 3 molaires. Elles se nomment : Incisive centrale - incisive latérale- canine- première prémolaire- deuxième prémolaire- première molaire- deuxième molaire- troisième molaire (ou dent de sagesse).

Chaque dent est composée de trois parties :

- La racine incluse dans l'alvéole,
- La couronne qui fait saillie hors du bord alvéolaire,
- Le collet par lequel la racine s'unit à la couronne.

La dent est creusée d'une cavité centrale, appelée cavité pulpaire. Elle contient la pulpe de la dent : c'est un tissu conjonctif rougeâtre qui porte les ramifications des vaisseaux et des nerfs.

La cavité pulpaire est entourée par une substance dure, de couleur jaune appelée dentine ou ivoire. L'ivoire est lui-même recouvert sur la couronne par un tissu transparent, plus dur encore appelé l'émail. Sur la racine, l'ivoire est recouvert par un tissu résistant, jaune opaque appelé le ciment.

L'odonte constitue la structure propre de la dent (émail, ivoire, pulpe). Le parodonte est l'ensemble des tissus de soutien de la dent (gencive, désmodonte, cément).

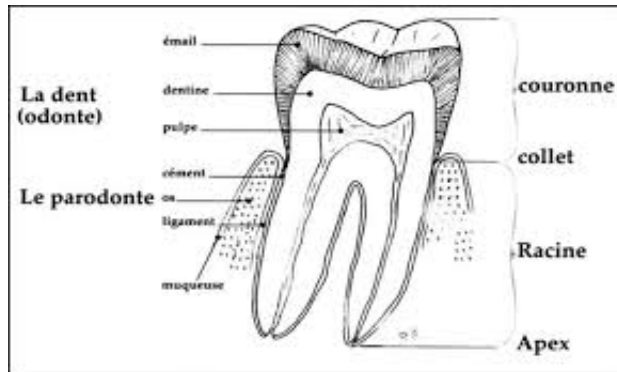


Figure 36 : Schéma montrant les éléments constitutifs d'une dent (6)

2.3 Nomenclature des dents :

On divise les deux arcades dentaires en deux quadrants symétriques et on numérote les quadrants de 1 à 4 en commençant en haut à droite (Annexe 4). (7)

Une dent dans le quadrant supérieur droit sera dans le quadrant 1, une dent supérieure gauche sera dans le quadrant 2 etc...

Ensuite on numérote les dents dans chaque quadrant de 1 à 8, l'incisive centrale portant le numéro 1 et la dent de sagesse le numéro 8.

Ainsi l'incisive centrale droite est identifiée par le numéro 11, la dent de sagesse supérieure gauche par le numéro 28.

2.4 Vascularisation et innervation

Les artères proviennent de l'artère alvéolaire et du rameau dentaire de l'artère infra orbitaire pour le maxillaire, de l'artère dentaire inférieure pour la mandibule.

Les dents du maxillaire sont innervées par les nerfs dentaires postérieur, moyen et antérieur, branches du nerf maxillaire. Celles de la mandibule, par le nerf dentaire inférieur, branche du nerf mandibulaire.

II. RAPPELS HISTORIQUES :

Dans la littérature de multiples cas de patients présentant des anomalies squelettiques dermatologiques et oro-faciales similaires à celles décrites dans le syndrome de Gorlin ont été rapportés.

En 1969, Satinoff et al. rapporte les cas de 2 patients d'Égypte Antique avec des kystes mandibulaires, des côtes bifides et d' autres anomalies squelettiques (8) .

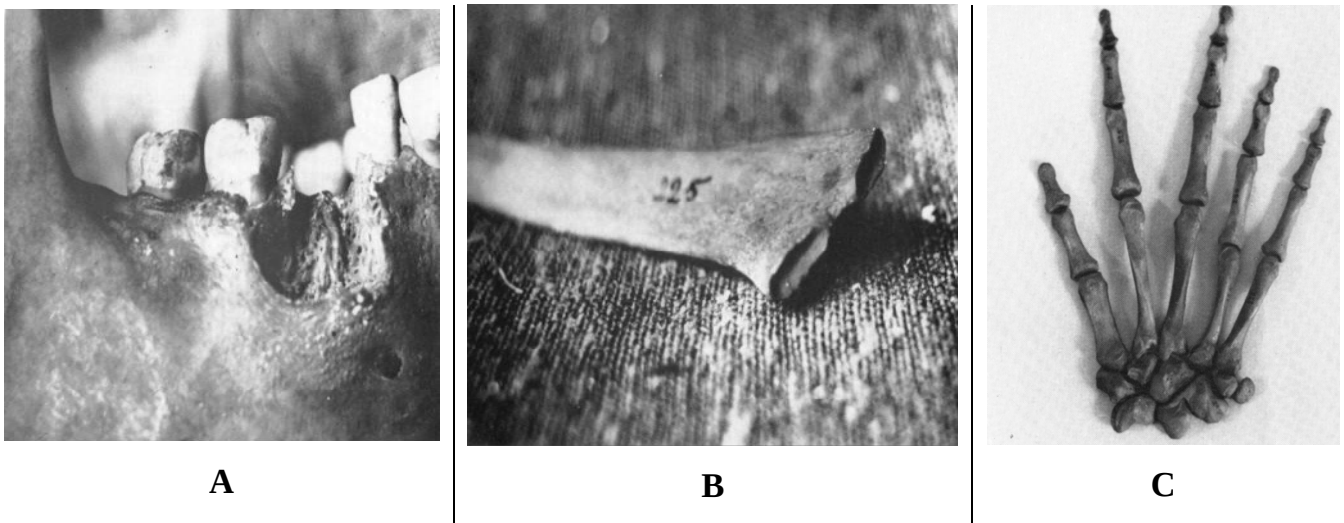


Figure 37: (9) Différentes photographies montrant les 1^{ères} manifestations cliniques rattachées au syndrome de Gorlin. (A) : empreintes osseuses des kystes odontogéniques. (B) : côtes bifides. (C) : rétrécissement du 4^{ème} métacarpien.

En **1894**, Jarisch décrit brièvement l'association de carcinomes basocellulaires (CBC) et d'anomalies squelettiques chez un patient atteint de scoliose. Il ne fait aucune mention des autres caractères de l'affection (10).

Puis en 1951 que deux dermatologues, Binkley et Johnson décrivent à la fois les CBC, les kystes des maxillaires et les anomalies cérébrales (agénésie du corps calleux) chez une patiente âgée de 31ans dont l'évolution a été marquée par la survenue d'un fibrosarcome ayant engagé son pronostic vital (11).

Et ce n'est qu'en 1960, que Gorlin RJ (dentiste diplômé de l'université de Washington en 1947) (12) ; et le Goltz RW (dermatologue diplômé de l'université du Minnesota) (13) regroupent le tout en un syndrome.

Ils lui donnent le nom de : « Syndrome des Multiples Carcinomes Basocellulaires, des Kystes de la mâchoires et des Côtes bifides » (14).

En effet ils réalisent la toute première description d'ensemble de cette entité clinique qu'ils considèrent comme un syndrome (14), en rapportant les observations de deux patientes :

- La première était une patiente 38 ans, qui présentait depuis l'âge de 7ans des kystes maxillo-mandibulaires récidivants, un carcinome basocellulaire, et des anomalies squelettiques (côtes bifides) ; associés à une symptomatologie ophtalmologique (cataracte congénitale et atrophie rétinienne secondaire à un glaucome).
- La deuxième patiente présentait uniquement une symptomatologie cutanée et oro-dentaire.

Ce syndrome sera par la suite désigné sous d'autres noms qui découlent souvent de ses symptômes : « Syndrome de Goltz et Gorlin », « Naevomatose Basocellulaire », « Cinquième phacomatose » ou encore « Syndrome des Hamartomes Basocellulaires » (15).

Tableau III: Synonymes du syndrome de Goltz et Gorlin (16)

Basal cell naevus (carcinoma) syndrome	Syndrome du carcinome basocellulaire	Multiple bifid rib syndrome	Syndrome des multiples côtes bifides
Epithelioma naevique multiple	Épithéliomatose multiple généralisée	Multiple hereditary cutaneomandibular polyoncosis	Polyoncosse cutanéomandibulaire héréditaire multiple
Fifth phakomatosis	Cinquième phacomatose	Ward syndrome II	Syndrome de Ward II

III. PHYSIOPATHOLOGIE ET GÉNÉTIQUE :

1. Généralités :

Le gène responsable de la nævomatose basocellulaire, le gène PTCH, fut découvert pour la première fois en 1996 par deux équipes de chercheurs (17).

Depuis l'ensemble des mécanismes génétiques menant à la maladie, à partir cette mutation, ne sont pas encore bien compris par la communauté scientifique, mais le rôle clé de nombreux facteurs a été précisé.

Initialement identifié chez la drosophile comme étant un gène impliqué dans sa polarité, le gène PTCH coderait pour une protéine transmembranaire qui intervient dans le développement et l'orientation de la mouche. Il agit en inhibant la transcription d'autres gènes qui codent pour des facteurs de croissance type TGF-B et d'autres protéines de signalisation type Wnt. (18)

Son homologue dans le génome humain est localisé sur le bras long du chromosome 9 et plus précisément en 9q22.3.

Mais de récentes avancées scientifiques impliquent aussi d'autres anomalies cytogénétiques localisées au niveau des régions : 6q, 1q, 13q, 8q ; retrouvées dans les formes les plus agressives du syndrome (19).

La première théorie qui tentait d'expliquer la physiopathologie du syndrome de Gorlin a été décrite dans un article de Fitzpatrick datant de 1982, qui stipulait qu'un défaut enzymatique survenant au cours du premier trimestre de gestation serait responsable des différentes manifestations du syndrome de Gorlin (20).

Au cours de l'embryogénèse ce déficit enzymatique serait responsable des anomalies squelettiques et des calcifications cérébrales, et plus tard une anomalie dans ce même mécanisme enzymatique qui contrôle l'épiderme pourrait mener à la formation des nævi, carcinomes basocellulaires, pits palmo-plantaires et des kératokystes odontogéniques(9).

Cependant cette théorie se révèle insuffisante car elle ne permet pas de comprendre l'origine des tumeurs neurologiques telles que les médulloblastomes. Depuis d'autres théories ont été explorées.

2. Théorie du double événement :

Les travaux de Knudson et sa théorie « des deux événements mutationnels » concernant le rétinoblastome ont permis de mieux comprendre les tumeurs de la nœvomatose basocellulaire (21).

Il existe deux types de rétinoblastomes : héréditaires et sporadiques. Knudson réalisa des études statistiques sur des séries de rétinoblastomes et remarqua que les rétinoblastomes hérités apparaissent à un plus jeune âge que ceux apparus sporadiquement. De plus, les enfants qui héritaient d'un rétinoblastome présentaient des tumeurs au niveau des deux yeux.

Knudson suggéra que plusieurs événements mutationnels étaient nécessaires pour provoquer la néoplasie. Dans les cas héréditaires : le premier « coups » était transmis et le second serait influencé par l'environnement. Alors que dans les cas sporadiques : les deux événements mutationnels devaient survenir pour que la tumeur apparaisse, ce qui expliquerait la différence d'âge (22).

La première mutation serait donc responsable du syndrome malformatif et prédisposerait à la survenue de tumeurs et la deuxième entraînerait l'apparition des tumeurs.

Une autre notion à rappeler est celle des proto-oncogènes et des anti-oncogènes. Les proto-oncogènes sont des gènes qui stimulent la prolifération de cellules qui échapperait au cycle de régulation et conduirait à la formation de tumeurs ; les gènes suppresseurs des tumeurs ou anti-oncogènes ont un rôle antagoniste.

Cohen développa la théorie de Knudson : afin qu'un gène suppresseur de tumeur soit inactivé, deux phénomènes sont nécessaires : le premier est la mutation d'un allèle, le second phénomène concerne la perte de l'autre allèle, connu sous le terme de perte d'hétérozygotie (23). Lorsque les deux allèles sont perdus, l'apparition de tumeurs s'effectue.

Une perte d'hétérozygotie a été démontrée pour les carcinomes basocellulaires, les kératokystes odontogéniques et les médulloblastomes, qui sont trois des caractéristiques principales du syndrome de Gorlin (24).

Ainsi, dans les formes familiales du syndrome de Gorlin, la première des mutations pourrait être présente dès la conception et se trouver dans toutes les cellules de l'organisme. Ce premier événement mutationnel, générateur d'une prédisposition à développer une naéviomatose basocellulaire dans la descendance, se transmet en dominance.

Cet événement demeure latent et ne se démasque que si un second accident survient sur le chromosome homologue au niveau du même locus, entraînant ainsi l'apparition du syndrome de Gorlin.

Pour les cas familiaux, l'individu n'a besoin que d'une seule étape mutationnelle (puisqu'il a hérité de la première dans son matériel génétique). Par contre, l'apparition du syndrome de Gorlin chez un individu sans antécédents familiaux nécessite la survenue de deux événements mutationnels successifs chez le même individu.

3. Voie de transduction Patched/Sonic hedgehog :

Le gène PTC humain est l'orthologue du gène patched chez la drosophile ; il a été identifié comme étant un gène important au cours du développement embryonnaire. Chez la mouche, le gène patched joue un rôle dans l'élaboration de l'axe antéro-postérieur des embryons et dans la polarité des segments.

Il fonctionne comme un régulateur du cycle cellulaire : en stoppant la division cellulaire en l'absence de ligand et en l'activant dès que la liaison avec le ligand s'effectue (25). Le syndrome de Gorlin provoque des atteintes au niveau des tissus cutanés, maxillo-mandibulaires, des tissus squelettiques et des membres... Patched est exprimé dans l'ensemble de ces organes.

3.1 Acteurs de la voie de transduction PTCH/Sonic Hedgehog :

3.1.1 La protéine Sonic Hedgehog (SHH)

Contrairement à la drosophile chez laquelle un seul gène Hh a été isolé, trois gènes distincts ont été isolés chez les mammifères : Shh, Indian Hedgehog (Ihh) et Desert Hedgehog (Dhh). Chez l'homme le gène Hh a été localisé en 7q36.

Les protéines de la famille Hh sont synthétisées sous la forme d'un précurseur qui subit des modifications post-traductionnelles afin d'aboutir à la forme mature et fonctionnelle de la protéine qui sera ensuite libérée hors de la cellule.

Le processus de maturation du précurseur de 45 kDA commence au niveau du réticulum endoplasmique (RE). Après une autolyse, deux polypeptides sont libérés (26) :

- Un carboxy-terminal (Hh-C) de 25 kDa
- Un autre amino-terminal (Hh-N) de 20 kD .

Le peptide Hh-C est rapidement transporté hors du RE pour être dégradé par le protéasome. Simultanément à la protéolyse un groupement cholestérol est ajouté sur l'extrémité C-terminale du Hh-N (27).

Le groupement cholestérol permet l'ancrage de la protéine du Hh-N à la membrane plasmique. Il a été montré in vitro que d'autres composés stéroïdiens peuvent remplacer le cholestérol lors de la maturation des protéines Hh. In vivo, d'autres stéroïdes endogènes peuvent se fixer en plus du cholestérol (28).

La maturation de la protéine Hh se poursuit avec l'addition d'un second groupement lipidique : un acide gras palmitique sur la cystéine N-terminale de Hh-N grâce à une enzyme l'Acyltransférase Skinny Hedgehog nommée Skn (29).

Cette modification confère à la protéine mature (Hh-Np) une activité 40 à 160 fois plus élevée que celle de la forme non palmitoylée (30).

Ces modifications participent également à la réception et à l'amplitude du signal Hh, car le groupement cholestérol permet l'ancrage du ligand à son récepteur PTCH située sur la membrane plasmique des cellules réceptrices et le groupement palmitate augmente l'internalisation de la protéine (31).

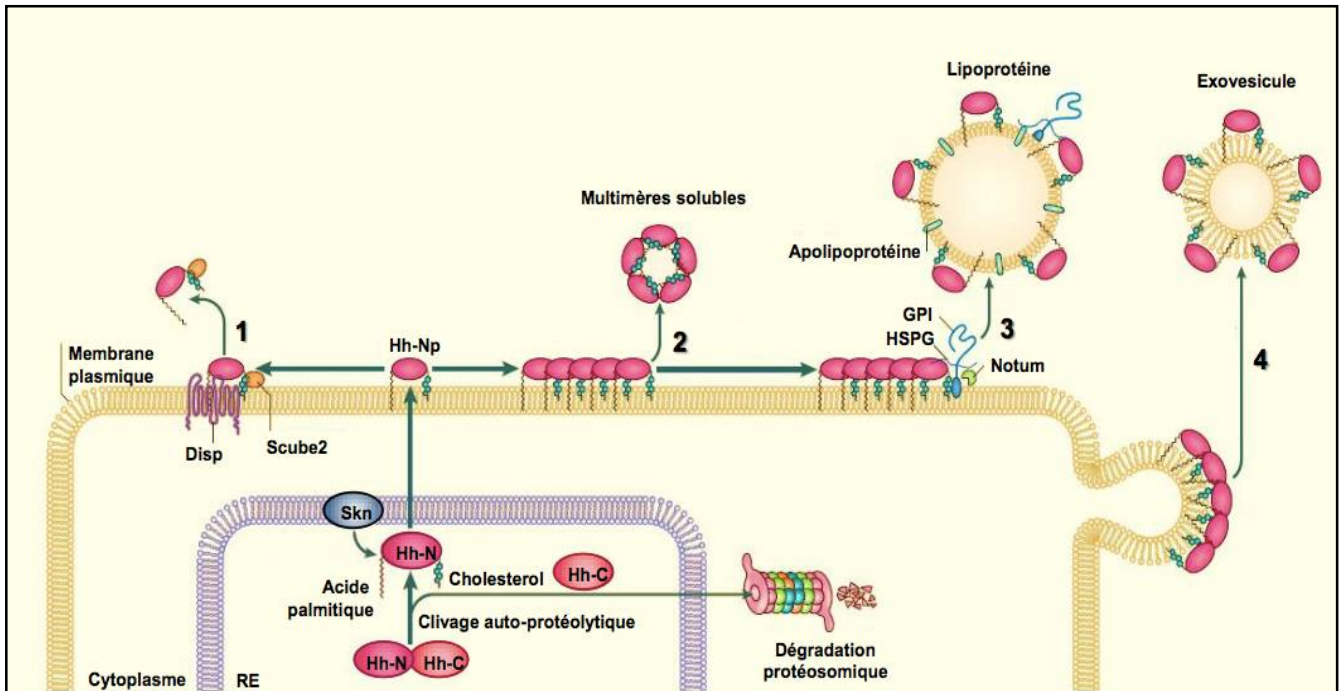


Figure 38: Schéma de la maturation de la protéine Hh (32)

La maturation post-traductionnelle de la protéine Hh se déroule dans le RE.

Après l'hydrolyse sa partie C-terminale, le précurseur (Hh-C) est libéré, et un groupement cholestérol vient s'y ajouter.

La Skn ajoute aussi un acide gras palmitique à l'extrémité N-terminale de Hh-N alors que la protéine Hh-C est envoyée hors du RE pour être dégradée par le protéasome.

La forme mature de Hh-Np peut être transportée hors de la cellule suivant différents mécanismes :

- (1) : Sécrétée sous forme lipidique grâce à la protéine transmembranaire Dispatched (Disp), et à la protéine Scube2 qui se lie à son groupement cholestérol de Hh-Np.
- (2) : Les protéines Hh-Np s'associent pour former des multimères solubles.
- (3) : Ces multimères eux-mêmes se combinent avec des héparanes sulfates protéoglycanes (HSPG). Les HSPG sont attachées à la membrane plasmique et recrutent des lipoprotéines. Les protéines Hh-Np peuvent s'insérer au sein des lipoprotéines. Une autre enzyme (Notum) intervient pour libérer l'Hh-Np.
- (4) : Alternativement, les protéines Hh-Np peuvent également être libérées à la surface grâce à des exovesicules. (33)

La protéine Hh-Np doublement lipidée est transportée par la cellule excrétrice dans le milieu extracellulaire hydrophile en faisant intervenir plusieurs protéines parmi celles-ci (Fig 35):

- **Protéine Dispatched (DISP)**, un récepteur transmembranaire qui permet de sécréter dans la protéine sous sa forme lipidique. Constituée de 12 DTM et avec un domaine dit « sensible aux stérols » (SSD ou Sterol Sensing Domain) montrant ainsi une homologie de séquence avec Patched, le récepteur des protéines HH présent en surface des cellules réceptrices du signal. Disp et une glycoprotéine Scube2 se lient directement à des parties distinctes du groupement cholestérol de Hh-Np afin de le protéger de l'environnement aqueux, et de favoriser la libération de Hh-Np à la surface de la cellule (34).

- Bien qu'étroitement associée à la membrane plasmique, la protéine Hh-Np est aussi capable d'agir à longue distance. Hh-Np s'organise autour de micro-domaines membranaires très riches en stérols et forme des oligomères capables de se déplacer sur de longues distances.

- Ces oligomères peuvent aussi s'associer avec des **héparanes sulfates protéoglycanes** (HSPG). Ces protéines sont attachées aux membranes plasmiques des cellules par une ancre **glycosyl-phosphatidyl-inositol** (GPI). Les HSPG à la surface des cellules recrutent des lipoprotéines en circulation afin de promouvoir leur association avec Hh-Np. L'ancre GPI peut être clivée de la membrane plasmique par une **protéine Notum** de type phospholipase-C, permettant ainsi la libération et la propagation de Hh-Np dans de grandes particules de lipoprotéines solubles.

- Alternativement, la protéine Hh-Np peut également être libérée à la surface d'exovésicules.

Au niveau de la cellule réceptrice, le ligand Hh se fixe sur son **récepteur PTCH**.

La présence ou l'absence de ce ligand, permet au récepteur PTCH d'exercer son rôle de régulateur de la protéine **Smoothened** (Smo), un autre intervenant dans la voie de signalisation PTCH/ SHH.

3.1.2 La protéine Patched ou PhenylThioCarbamide

Le récepteur des protéines Hh : Patched a été initialement identifié chez la drosophile en 1991. Chez les mammifères, deux gènes homologues existent : **Ptc1** et **Ptc2** (35). L'analyse des mutants pour chacun de ces gènes permet de comprendre leurs fonctions au sein de l'organisme et met en évidence leur implication dans le syndrome de Gorlin.

Les animaux hétérozygotes $Ptc1^{+/-}$ peuvent présenter des tumeurs du cervelet de type médulloblastomes, une hypersensibilité aux UV, ainsi que des défauts développementaux de type polydactylie ou croissance anormale (36). La mise en évidence de ces tumeurs a permis de caractériser $Ptc1$ comme un gène suppresseur de tumeur.

La mutation homozygote $Ptc1^{-/-}$ est létale au stade embryonnaire et s'accompagne de défauts majeurs du développement des systèmes nerveux et cardiovasculaire.

À l'inverse, les animaux $Ptc2^{-/-}$ sont viables et ne présentent pas de défaut développemental majeur. Cependant, lorsque des mutations de $Ptc1$ et $Ptc2$ sont associées, l'incidence des tumeurs est fortement accrue, suggérant un rôle de $Ptc2$ dans la régulation de la prolifération cellulaire (37).

La majorité des activités de Hh-Np passe donc par PTCH1, c'est pourquoi il est communément admis que l'abréviation PTCH fait référence à PTCH1.

Le récepteur PTCH, une glycoprotéine composée de 1447 acides aminés avec 12 segments DTM, des extrémités amino- et carboxy- terminales intracellulaires et deux larges boucles hydrophiles extracellulaires reliant les DTM 1 et 2 d'une part et 7 et 8 d'autre part (Fig. 39).

Ce récepteur comprend aussi un domaine SSD, comme DISP, toutefois, la mutation de ce domaine SSD ne semble affecter ni la liaison, ni l'internalisation des protéines Hh (38).

Le domaine de liaison de PTCH aux protéines Hh se situe au niveau des boucles extracellulaires où se trouve une large surface d'interaction entre les deux protéines.

Il a été démontré que l'une des principales cibles transcriptionnelles de la signalisation HH est le gène PTCH ce qui constitue une boucle de régulation.

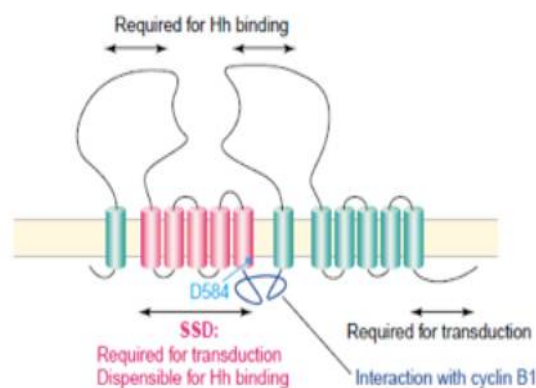


Figure 39: Topologie du récepteur membranaire Patched (39)

Il s'agit d'un récepteur à 12 DTM, caractérisé par la présence d'un domaine SSD indispensable à sa fonction ; et par 2 grandes boucles extracellulaires nécessaires pour la fixation de la protéine HH. Une mutation simple dans le résidu D584N du domaine SSD bloquerait la voie HH.

3.1.3 La protéine Smoothed (SMO),

Il s'agit d'une protéine de 115 kDa, codée par le gène Smoothed localisé en 7q31-32. Elle est organisée en 7 DTM et appartient à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) et qui présentent une homologie avec la famille des récepteurs WNT.

La protéine Smo possède un domaine amino-terminal extra-cellulaire, un domaine carboxy-terminal intra-cellulaire et deux domaines (la 3^{ème} boucle intracellulaire et le 7^{ème} domaine transmembranaire) impliqués dans la signalisation.

La protéine Smo ne lie pas directement aux protéines Hh, mais elle est responsable de la transmission du signal Hh à l'intérieur de la cellule réceptrice. Comme nous le verrons par la suite plus en détails, Smo est constitutivement inhibé par PTCH en l'absence de protéines Hh et lorsque Hh se lie à PTCH, l'inhibition est levée.

Cette activité nécessite pour Smo l'intégrité de sa troisième boucle intracellulaire et du DTM 7 qui sont généralement des régions impliquées dans le couplage des GPCR aux protéines G.

Deux mutations activatrices situées dans le DTM 7 de la protéine ont été identifiées au sein d'une forme sporadique de CBC mais aussi de médulloblastomes. Bien que capable d'interagir avec PTCH, la protéine mutée n'est pas sensible à son action inhibitrice : probablement en raison du blocage de Smo dans une conformation active (40).

3.1.4 La protéine Hip Hedgehog Interacting Protein

La protéine Hip (Hedgehog Interacting Protein) a été isolée à partir d'un criblage biochimique de banque d'ADN de souris. C'est une glycoprotéine membranaire capable de lier SHH avec une affinité comparable à celle décrite entre SHH et son principal récepteur PTCH, et constitue donc un second récepteur de la protéine Hh (41).

Le gène HIP humain est constitué de treize exons localisés sur le chromosome 4, codant pour une protéine HHIP de 700 acides aminés, homologue à 94% avec la protéine Hip de souris (42).

Comme PTCH, Hip a été proposé comme gène cible de la signalisation SHH, puisque sa transcription est induite par l'activation de la voie. Les études de surexpression et de perte de fonction chez la souris ont révélé que Hip est un antagoniste direct des protéines SHH car en se liant à ces protéines, Hip empêche leur interaction avec PTCH et par conséquent la transmission du signal à l'intérieur de la cellule cible.

Les embryons de souris Hip (-/-) meurent très tôt après la naissance, suite à une défaillance pulmonaire résultant d'une signalisation Hh hyperactive.

Cependant, l'absence d'anomalies des membres, de la tête ou de la moelle épinière chez les souris mutantes Hip (-/-), suggère que le défaut d'activité de la protéine Hip est compensé par un autre mécanisme vraisemblablement lié à l'activité de PTCH.

3.2 Fonctionnement de la voie de transduction PTCH/SHH :

3.2.1 Transduction du signal

De nombreuses études, en particulier génétiques chez la drosophile, ont démontré l'importance des deux protéines transmembranaires PTCH et SMO pour la transmission du signal HH. En effet, en absence du signal HH, PTC inhibe SMO et toute la voie est bloquée. Cependant, le mécanisme moléculaire par lequel PTC inhibe SMO en l'absence de HH n'est pas encore complètement élucidé. Il existe deux principales hypothèses concernant la nature de l'interaction entre PTC et SMO.

La première décrit une interaction physique entre les deux protéines, où une molécule de PTCH se lierait physiquement une molécule de SMO, et formerait un complexe PTCH-Smo, c'est le « modèle du récepteur hétérodimérique ».

La liaison du ligand SHH à son récepteur PTCH entraînerait un changement conformationnel de ce dernier qui se dissocie du complexe PTCH-Smo. La protéine Smo serait alors libre de transmettre le signal à l'intérieur de la cellule.

Cette hypothèse a été par la suite invalidée suite aux expériences qui ont montré qu'in vitro la protéine PTCH agissait probablement de manière catalytique sur la protéine SMO et inhibe cette dernière de manière non stœchiométrique. En effet, une môle de protéine PTC peut inhiber jusqu'à 50 môles de protéine SMO, ce qui va à l'encontre d'une interaction directe (43).

La deuxième hypothèse ou « modèle catalytique » suggère que PTCH ne s'associe pas physiquement à Smo, mais fait intervenir son activité de transporteur membranaire.

Les travaux de Taipale et ses collaborateurs en 2002 ont montré que la structure protéique de PTCH présente de nombreuses similitudes avec les transporteurs membranaires bactériens de la famille RND (Resistance Nodulation Division). PTCH serait capable d'internaliser des molécules lipidiques dans des endosomes et de réguler leur trafic ainsi que celui de Smo via son domaine SSD (44). PTCH régulerait ainsi la dégradation de Smo en agissant sur la composition lipidique des endosomes par lesquels transite Smo.

S'il est à présent communément admis que PTCH agirait de manière catalytique pour inhiber l'activité de Smo, il reste encore à identifier les molécules mises en jeu lors de l'activité de PTCH en tant que transporteur membranaire.

3.2.2 Le complexe intracellulaire :

La voie précise de transduction du signal via SMO n'est pas encore connue, cependant on sait que la cible finale est représentée par l'activation du facteur de transcription GLI (ou Ci chez la drosophile).

Pour l'activation ou l'inhibition de ce facteur « Ci », un complexe macromoléculaire intracellulaire intervient grâce à des modifications (phosphorylation, ubiquitination...). Celles-ci entraînent des changements d'activité biochimique, de demi-vie et/ou de localisation cellulaire des différentes protéines de la voie.

Le facteur Ci sous sa forme complète de 155 kDa (**Ci155**) constitue l'activateur transcriptionnel direct des gènes cibles de la voie Hh, tels que PTCH.

À l'inverse, son clivage protéolytique résultant d'une suite de phosphorylations complexes, aboutit à la libération d'une forme répressive de 75 kDa (**Ci75**). (45)

L'activation ou l'inhibition du facteur Ci passe par un complexe protéique intracellulaire de composition variable et de HPM appelé **HTC**, régulé par la voie SHH: formé par la kinase **FU**, la kinésine **Costal2**, le suppresseur de FU (**SUFU**) (46).

Chez les mammifères, trois gènes codent pour la protéine Ci. Elle est constituée de plus de 1500 AA se fixant sur des séquences spécifiques de l'ADN et qui interviennent dans le développement de nombreux organes.

Les protéines Ci se révèlent être des régulateurs transcriptionnels bi-potentiels, exerçant un contrôle à la fois positif et négatif sur l'expression des gènes cibles de la voie SHH.

3.2.3 Interaction ligand HH- Récepteur PTCH

En l'absence du ligand HH à la surface cellulaire, PTC réprime SMO qui est localisé dans des vésicules et la voie est inactivée.

Dans ces conditions, le facteur de transcription CI se retrouve séquestré dans le large complexe cytoplasmique appelé HTC (Hedgehog Transducing Complex), empêchant ainsi son entrée dans le noyau.

Il est d'abord phosphorylé par la Protéine Kinase dépendante de l'AMP cyclique (**PKA**), puis par deux autres kinases, la Caséine Kinase I (**CKI**) et la Glycogène Synthase Kinase 3 (**GSK3**).

Ces résidus phosphorylés sont reconnus par la protéine à **F-Box SLIMB**, qui va catalyser l'ubiquitination de CI et entraîne son adressage vers le protéasome et son clivage partiel en une forme appelée CI-R (CI-Répresseur).

La forme répressive du facteur de transcription est ensuite transportée dans le noyau où elle empêche l'expression de certains gènes cibles de la voie HH.

Lorsque HH se fixe à PTC, l'inhibition de SMO est levée, permettant ainsi la transduction du signal.

SMO subit des modifications conformationnelles qui seront communiquées dans le cytoplasme grâce au complexe HTC.

En effet, SMO est phosphorylée dans sa partie C-terminale intracellulaire par les kinases PKA et CK1, ce qui entraîne son accumulation à la membrane. COS2 est lui aussi phosphorylé.

Ces événements vont entraîner la libération de CI sous sa forme entière et active (CI-A). Cela va conduire à l'accumulation de CI-A dans le noyau et à l'activation de l'expression des gènes cibles de la voie HH.

CI entier n'a pas sa pleine activité de transcription. Son activation complète dans le noyau passe par un mécanisme qui n'est pas encore élucidé.

Parmi les gènes cibles de (CI-A) :

- Wingless (Wg) codant pour les membres de la famille WNT chez les vertébrés. Ce sont des glycoprotéines impliquées dans des processus développementaux tels que la différenciation, la migration, la prolifération cellulaire et leur polarité.

- Décapentaplégitic (dpp) codant pour les bone morphogénic protein (BMP) et les TFG bêta. Ils jouent un rôle dans la transmission des informations permettant la différenciation dorso-ventrale de l'ectoderme embryonnaire.

- PTCH codant pour Patched lui-même.

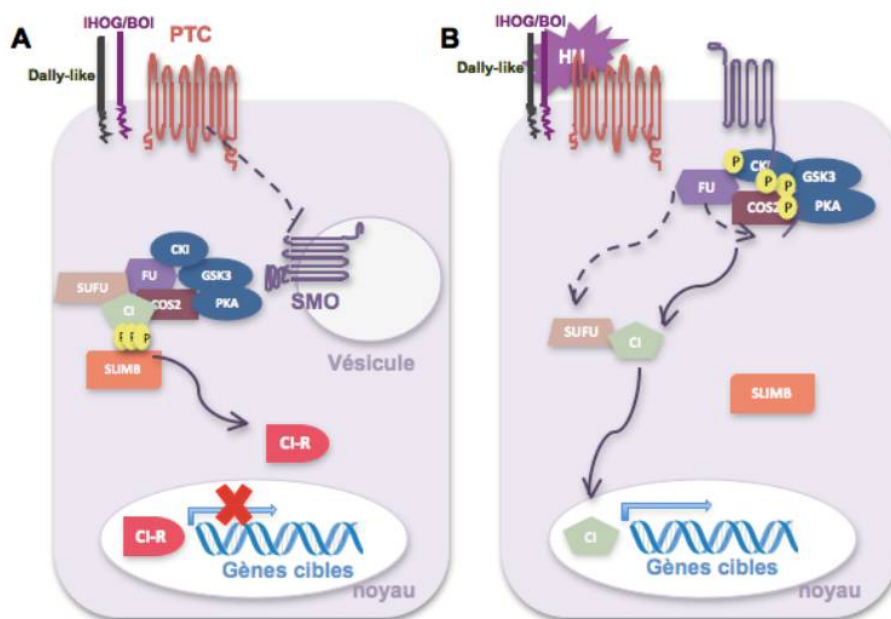


Figure 40: Représentations schématiques de la voie de signalisation Hedgehog chez la drosophile. (39)

(A) En absence de ligand HH (voie inactive), PTC inhibe SMO (flèche en pointillés).

Le facteur CI est recruté par COS2 dans le complexe HTC, il est phosphorylé par les kinases (PKA, CKI, GSK3). Le clivage de la partie C-terminale de « Ci » libère sa forme répressive.

Le CI-R sera transporté dans le noyau où il va agir comme répresseur transcriptionnel.

(B) En présence du ligand HH (voie active) : HH se fixe sur PTC, qui lève son inhibition sur SMO. Celui-ci change de conformation s'accumule à la membrane plasmique. La forme active de CI est libérée, et est transportée dans le noyau pour activer la transcription des gènes cibles de la voie.

Il est à préciser que la cascade enzymatique décrite ci-dessus concerne la voie de signalisation SHH chez la drosophile, néanmoins il a été démontré que cette voie de signalisation a de grandes similitudes de celles des mammifères. La voie a cependant gagné en complexité, et la différence majeure dans la transduction du signal reste la dépendance des mammifères de la présence de cils primaires.

Dans les cellules mammifères, la fixation de HH sur son récepteur PTC, entraîne la migration de SMO dans l'axonème du cil primaire, suivie par l'accumulation du complexe CI-SUFU au niveau du sommet du cil. Cette translocation permet de faciliter la dissociation du complexe intracellulaire en réponse à l'activation de SMO et la translocation de la forme entière active de CI dans le noyau. (47)

3.3 Rôle de de la voie de signalisation SHH :

La voie de signalisation Hh est impliquée dans le développement embryonnaire. En effet, au cours de l'embryogénèse la voie SHH est très active et participe au développement du système nerveux central, elle est également impliquée dans la morphogénèse de la tête et des yeux (48).

Au niveau du poumon, la voie SHH joue un rôle important dans la morphogénèse de l'arbre pulmonaire et dans la régulation de la prolifération mésenchymateuse. Elle est également fortement exprimée au niveau de des tissus oro-dentaires. D'ailleurs, cette expression est maintenue tout au long de la vie, ce qui pourrait expliquer la récurrence des KCOT après de longues périodes.

Chez l'adulte, la voie HH est majoritairement quiescente. Elle joue un rôle dans le maintien de l'homéostasie de certains organes et tissus et dans le renouvellement des cellules souches.

La survenue de mutations affectant les gènes impliqués dans la voie HH peut entraîner des malformations congénitales (malformations des membres type polydactylie, anomalies de fermeture du tube neural) ; mais prédispose également à de nombreuses néoplasies (carcinomes basocellulaires, fibromes, et kystes odontogéniques). Toutes ces manifestations font partie du syndrome de Gorlin (49).

3.4 Types de mutations et localisation :

Un grand nombre de mutations ont été rapportées par les auteurs. En effet, la nævomatose basocellulaire ne peut pas être attribuée à une seule et même mutation.

Il peut s'agir de mutations non-sens, faux-sens, des inversions, des délétions qui peuvent se répartir sur l'ensemble de la séquence codante du gène PTCH, elles conduisent à un codon stop et à la synthèse d'une protéine tronquée (50).

Ces mutations lèvent l'inhibition de Patched sur Smoothened, entraînant ainsi **l'activation permanente de la voie Sonic Hedgehog**. Elles sont très souvent associées à une perte d'hétérozygotie en 9q22 liée à une délétion du second allèle. Ces données ont permis de confirmer l'importance de Patched comme gène suppresseur de tumeur et de montrer que le développement du CBC obéit à la théorie de Knudson. L'inactivation du gène PTCH nécessite la survenue d'une mutation sur ses deux allèles.

Des mutations faux-sens, activatrices, du gène Smo ont été caractérisées dans 6 % à 20 % des CBC. Les mutants insensibles à l'inhibition de Patched, activent anarchiquement la voie Sonic Hedgehog.

Aucune corrélation n'a pu être établie entre la localisation de la mutation sur le gène et le phénotype observé chez les différents patients atteints du syndrome de Gorlin. Une des particularités de ce syndrome réside dans l'absence de corrélation génotype/phénotype.

Pour des individus porteurs d'une même mutation, les tableaux cliniques peuvent se révéler très variables. Ceci suggère la possibilité de l'influence d'autres facteurs, comme des facteurs environnementaux ou génétiques, dans le développement de la maladie.

IV. ÉPIDÉMIOLOGIE :

A. Fréquence :

En 1992, Farndon et Al. ont estimé qu'en Angleterre la prévalence minimale était de 1 / 57 000 (51). Une étude au nord de l'Angleterre a montré que le syndrome touchait 1 personne /55,600 (52), mais dans des publications plus récentes (2010), , Evans et Al. ont estimés ce taux a 1/30.827 naissances (53).

Alors qu'en Italie l'incidence serait de 1/256,000 (54) ; plus faible qu'en Australie où elle serait de 1/164,000 (55) et en Angleterre

Ceci pourrait être expliqué par le fait que la pathologie néoplasique cutanée moins fréquente en Angleterre est plus rapidement diagnostiquée, contrairement en Australie où les néoplasies UV induites sont fréquentes.

Deux autres études se sont intéressé à la prévalence du syndrome de Gorlin en Corée où l'incidence serait presque de 1/14,000,000, et en France (52, 53).

Il n'existe malheureusement pas de données nationales concernant l'épidémiologie du syndrome de Gorlin au Maroc.

Dans le cadre de notre étude, nous avons cherché à établir le rapport entre les patients admis pour prise en charge de kystes maxillo-mandibulaire hors NBC et les patients porteur du syndrome de Gorlin.

Au cours de l'année 2019, ce rapport était de 10%.

Trente patients ont bénéficié d'une énucléation de kystes de la mâchoire. Pour seuls trois d'entre eux, ces kystes intégraient le cadre syndromique de la nævomatose basocellulaire.

Tableau IV: (57) Tableau comparatif de la prévalence du syndrome de Gorlin dans quatre études.

Étude	Nombre de patients	Prévalence calculée
Evans et al. (52) Angleterre – 1993	84	1/56,000
Shanley et al. (55) Australie – 1994	118	1/164,000
Kimonis et al. (1) États Unis – 1997	105	NR
Lo Muzio et al. (54) Italie – 1999	37	1/256,000
Ahn SG et al. (57) Koree – 2004	33	1/13,939,393
Pruvost- Balland et al. (58) France – 2006	22	NR

B.Age :

Le syndrome de Gorlin est parfois diagnostiqué chez des patients très jeunes, mais dans la majorité des cas il s'agit de patients entre 17 et 35 ans.

Cela concorde avec les résultats de notre série, où la moyenne d'âge était de 21ans.

C. Sexe :

Les hommes et les femmes sont atteints selon les même proportions (59).

Dans notre série, nous retrouvons une nette prédominance féminine. Cela peut être expliqué par le nombre restreint de cas étudiés.

Nous pouvons aussi émettre l'hypothèse, que les patientes consultent plus rapidement pour des signes morphologiques (asymétrie faciale), d'où cette prédominance.

D. Répartition géographique :

La Nævomatose basocellulaire touche probablement tous les groupes ethniques, mais dans la majorité des cas rapportés il s'agit de blancs (60).

Selon Goldstein et al. seuls 28 cas ont été décrits dans la population noire entre 1960 et 1994, et 24 autres cas additionnels ont été décrits entre 1994 et 2012 (61)-(62).

V. DIAGNOSTIC POSITIF :

A. Clinique :

Plusieurs signes et symptômes peuvent être associés à la nævomatose basocellulaire. Ces manifestations cliniques comprennent des carcinomes basocellulaires, les kératokystes odontogéniques et d'autres anomalies cérébrales et squelettiques. Ces anomalies sont considérées comme les critères majeurs.

1. Manifestations maxillo- faciales :

1.1 Kératokystes odontogéniques :

a. Généralités :

Le kératokyste odontogénique KCOT a été décrit pour la première fois par Philipsen en 1956. La classification de l'OMS de 1992, publiée dans la revue CANCER, situe le kératokyste odontogénique dans la famille des kystes épithéliaux odontogéniques liés au développement (63).

Une mise à jour de la classification OMS en 2005 classe les kératokystes odontogéniques parmi les tumeurs bénignes au vu de leur potentiel agressif local important et de leur capacité à envahir les structures anatomiques avoisinantes (64).

Le KCOT anciennement appelé kyste primordial ou kyste épidermoïde est issu de résidus épithéliaux de la lame dentaire (4). Il peut prendre deux formes histologiques en fonction du type de kératinisation : parakératosique ou orthokératosique. Cette distinction est essentielle dans la prise en charge et le pronostic de la lésion.

Ils représentent environ 11% de l'ensemble des kystes des maxillaires (65) ; 3^{ème} après les kystes radiculaires et folliculaires (66). Ces résultats concordent avec les rapports retrouvés dans notre série. Ils apparaissent trois fois plus fréquemment à la mandibule qu'au niveau de l'os maxillaire (67). Parallèlement dans notre étude, 73,3% des KCOT étaient maxillaires, et seuls 33,3 étaient mandibulaires.

Le pic d'incidence des kératokystes odontogéniques se situe entre la 2^{ème} et la 4^{ème} décennie (68) ; ce qui est superposable aux données de notre série où la moyenne d'âge des patients se situe dans la deuxième décennie.

Les hommes sont plus touchés que les femmes pour un ratio de 1,25 :1 ; mais chez les patients atteints du syndrome de Gorlin le sexe ratio serait de 1 (69).

La présence de kératokyste odontogénique chez un jeune patient ou l'apparition de kératokystes récidivants ou multiples doit alerter le praticien et l'orienter vers un possible diagnostic de syndrome de Gorlin (70).

b. Rappels concernant les kystes maxillaires :

De nombreuses définitions des kystes ont été proposées ; nous retenons celle de Schear en 1983 : « un kyste est une cavité pathologique qui présente un contenu liquide, semi liquide ou aérique et qui n'est pas créé par l'accumulation de pus » (71). D'autres caractéristiques ont par la suite été précisées : l'épithélium bordant peut être cilié , de type respiratoire ou pavimenteux, plus ou moins stratifié, et présenter des tendances à la kératinisation (72). Le contenu kystique peut être liquide ou semi-liquide.

c. Caractéristiques physiopathologiques :

Parmi les causes pathogéniques possibles de la formation des KCOT, la plupart des auteurs évoquent en 1^{er} lieu un trouble du développement des lames dentaires (73). Après la formation des germes dentaires, les lames dentaires dans les deux maxillaires se dissolvent. Durant ce processus, des îlots et des amas de cellules épithéliales sont susceptibles de persister dans le tissu conjonctif. Ces vestiges épithéliaux, après une activation par des facteurs inconnus, semblent être à l'origine de la formation des kératokystes.

Une autre théorie suppose que des ramifications épithéliales provenant de la couche basale de la muqueuse buccale située au-dessus du kyste seraient le facteur responsable de la formation des kératokystes odontogènes(74).

Les deux théories ne sont nullement incompatibles ; puisque tant les lames dentaires que la muqueuse buccale sont des tissus ectodermiques ; influencés par des signaux provenant de l'ectomésenchyme(75).

d. Caractéristiques Cliniques :

La présentation clinique est variable. Les KCOT sont initialement asymptomatiques, de découverte fortuite au cours d'un examen dentaire ou radiologique de routine.

Ils deviennent symptomatiques en cas de croissance rapide à l'origine d'une déformation osseuse ou d'un déplacement des dents adjacentes (76) ; ou en cas de surinfection où ils peuvent être responsables d'abcès, de fistules ou de cellulites.

Les éléments nobles tels que le paquet vasculo-nerveux du canal alvéolaire inférieur sont, quant à eux, toujours respectés mais peuvent être refoulés et entraîner très rarement une paresthésie de la lèvre inférieure.

Dans notre série, la présence des KCOT se traduisait essentiellement par une asymétrie faciale, principal motif de consultation.

Leur volume est variable de quelques mm à plusieurs cm ; leur taille moyenne est de 5 cm (77), et dans notre série elle était de 4 cm.

Généralement il n'existe pas un seul mais plusieurs kystes, au cours du diagnostic et lors des récidives.

Myong et al. (78), sur une étude de 256 patients, constatent que 100 % des patients atteints de nævomatose basocellulaire avaient des kystes multiples (contre 10 % dans les formes sporadiques). Le nombre moyen des KCOT chez nos patients était de 4 au cours du diagnostic et de 6 au cours des récidives.

e. Diagnostic différentiel :

Il est difficile cliniquement de distinguer les kératokystes odontogéniques des autres formations kystiques. Seules les études radiologiques et histologiques permettent d'opérer cette différenciation.

Le diagnostic différentiel se pose avec les autres formations kystiques d'origine inflammatoire, congénitale et tumorale. Parmi cela : le kyste dentigère, le kyste radiculaire et l'améloblastome. L'aspect radiologique de ces lésions est très similaire et souvent seule l'histologie permet de les différencier (76).

▪ Améloblastome :

Est une tumeur odontogénique très invasive et récidivante, localisée le plus souvent au niveau de la mandibule.

D'un point de vue radiologique, elle est le plus souvent poly-géodique avec un aspect en « bulle de savon », à limites régulières et avec des cloisons de refend (79).



Figure 41: (72) Orthopantomogramme montrant l'aspect polygéodique d'un améloblastome de la branche horizontale de la mandibulaire.

▪ Kyste radiculaire :

C'est un kyste inflammatoire, entourant l'apex d'une dent cariée ou traumatisée. Ce kyste est symptomatique contrairement au kératokyste car il se traduit par une douleur avec des signes inflammatoires locaux.

Leur aspect radiologique est celui d'une mono-géode, arrondie ou ovalaire, en rapport avec l'apex d'une dent mortifiée et entouré d'un liseré de condensation osseuse.

▪ Kyste dentigère :

Est un kyste congénital entourant la couronne d'une dent incluse. Il intéresse essentiellement les molaires, canines et prémolaires maxillaires (80).

Il est le plus souvent asymptomatique et se découvre au cours d'un examen radiologique, où il se présente sous forme d'une ostéolyse bien limitée. La lésion peut devenir assez volumineuse et envahir la branche montante de la mandibule. Il est alors plus difficile de percevoir radiologiquement l'insertion de celle-ci au collet de la dent incluse et donc de la différencier d'un kératokyste.

De plus, il est possible d'observer une rhizalyse des dents adjacentes à la lésion, ce qui est beaucoup plus rare pour les kératokystes odontogéniques et constitue le signe radiologique distinctif principal de ces deux entités.

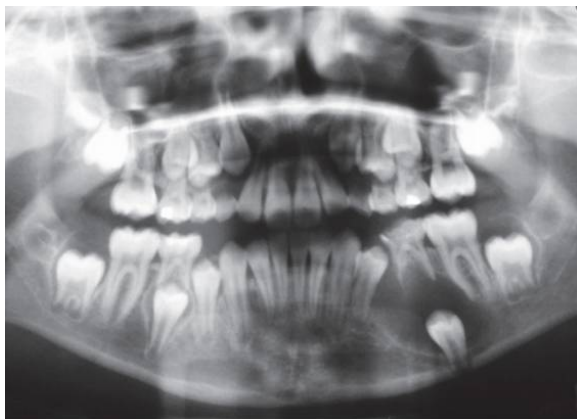


Figure 42: (73) Orthopantomogramme d'un patient présentant un kyste dentigère mandibulaire gauche.

Le diagnostic différentiel peut également se poser avec d'autres kystes tels que le fibrome odontogénique, le myxome odontogénique, le kyste solitaire, l'angiome osseux ou encore le kyste anévrysmal.

f. Évolution et pronostic :

Le développement des KCOT dans la sphère oro-faciale, engage le pronostic fonctionnel des sujets atteints. C'est une localisation où différents types d'ossification et d'organes dentaires se développent, et la présence de ces formations kystiques perturbe le développement normal de la dentition. Rappelons que dans notre série, des malpositions dentaires ont été retrouvées dans 80% des cas.

Le pronostic vital peut aussi parfois être engagé du fait de leurs récurrences multiples et leur potentiel de dégénérescence maligne. Cela peut être expliqué par : la présence d'une enzyme collagénase avec une activité collagénolytique, la sécrétion de prostaglandines E et F à l'origine d'une résorption osseuse, et par le pouvoir mitotique de la paroi kystique (qui bourgeonne et forme des kystes satellites).

Brannon dans son étude de 312 KCOT, suggère trois autres mécanismes expliquant cette capacité de récurrence (81) :

Une exérèse incomplète du kyste (adhérences avec les tissus mous adjacents ou localisation profonde) ;

Une persistance de kystes satellites ou micro kystes après l'énucléation ;

Et un développement de kystes de novo à proximité des anciennes lésions, et perçus comme une récurrence.

Ce risque de récurrence dépend aussi de plusieurs autres facteurs : les localisations postérieures, la taille du kyste et le type parakératosique sont associés à des taux de récurrence plus élevés.

Ce taux varie de 2,5 à 62,5% selon les études (82). Dans notre série il a été estimé à 40%. La plupart des récurrences sont constatées dans les 5 à 7 ans qui suivent la 1ère prise en charge. Le délai moyen de récurrence de notre série était de 2 ans, au cours d'un suivi en moyenne de 4 ans.

Des cas de récurrence ont été également rapportés dans la littérature, plus de 10 ans après le traitement, d'où l'intérêt d'un suivi régulier au long court.

Le pronostic vital est lié aussi au potentiel localement invasif et au risque de transformation maligne. Dans notre étude, aucun cas de transformation maligne n'a été rapporté. Mais ce risque est largement documenté dans la littérature : Lund a rapporté le cas d'une patiente âgée de 64ans qui présentait un KCOT maxillaire ayant détruit le plancher latéral de l'orbite et une partie de l'os zygomatique (83).

Le risque de transformation en améloblastome a été estimé à 2%, et il est plus fréquemment associé au Syndrome de Gorlin (84).

1.2 Autres manifestations maxillo-faciales :

Leur fréquence est beaucoup plus faible, et elles sont souvent directement liées au développement des KCOT et peuvent représenter un des premiers signes d'appels permettant de les mettre en évidence.

a. Dismorphies cranio-faciales :

Ces dysmorphies crâniennes bien qu'appartenant aux critères mineurs de la maladie, elles sont d'un grand intérêt diagnostique puisqu'elles sont visibles dès la naissance.

Chez ces patients, le crâne est anormalement volumineux avec des bosses frontales et pariéto-temporales très développées, les arcades sourcilières sont très également proéminentes, et la base du nez est effondrée et élargie (85).

L'hypertélorisme est très fréquent, il est rapporté chez 70% des patients (86), dans notre série sa fréquence a été estimée à 50%. Il est défini par une distance inter-orbitale supérieure à 30mm, et répond à la classification de Tessier (87). Il est le plus souvent dû à un élargissement de l'os sphénoïde.

Une déviation de la cloison nasale peut également être observée (88), mais elle n'a pas été rapportée dans notre étude.



Figure 43: (105) Enfant âgé de 4ans atteint du syndrome de Gorlin qui présente une macrocéphalie avec une bosse frontale, un hypertélorisme, une base d'implantation du nez large. À noter aussi la position proximale du pouce qui est enraidé.

b. Inclusions ou malpositions dentaires :

Le développement précoce des kystes, en juxtaposition aux éléments dentaires en formation, peut causer la dilacération des racines.

Par contre, si le kyste se forme après l'éruption dentaire, il peut être responsable de déplacements et malpositions dentaires (24).

Ces malpositions dentaires sont fréquentes, dans notre étude elles ont été retrouvées dans 75% des cas.

c. Fentes labio-palatines :

Les fentes labiales et/ou palatines sont rencontrées dans environ 5 à 7% des cas de nævomatose basocellulaire (52), mais elles n'ont été retrouvées chez aucun de nos patients.

Une étude de la littérature menée par Lambrecht (89) retrouve que parmi 719 patients atteints par le syndrome de Gorlin, 61 possèdent une fente oro-faciale, soit 8,5% des patients. Il retrouve aussi qu'elles sont plus souvent associées aux patients atteints de nævomatose basocellulaire.

Dans la population générale, la fréquence des fentes labiales est de 1/800 contre 1/14,7 chez les patients atteints du syndrome de Gorlin.

Étant donné son diagnostic immédiat ; la fente labio-palatine devrait alerter le praticien quant à la présence d'un syndrome de Gorlin chez un nouveau-né.

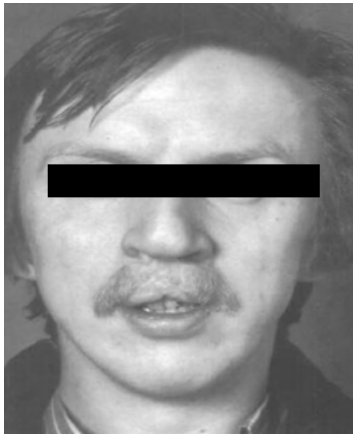


Figure 44: (41) Patient diagnostiqué atteint du syndrome de Gorlin à l'âge de 28 ans, qui présente une fente labio-palatine.

d. Prognathisme mandibulaire :

Il est estimé à 25% des cas. Il peut s'agir soit d'un vrai prognathisme, ou d'un pseudoprognathisme lié à une brachymaxillie, ou les deux.



Figure 45: (74) Prognathisme mandibulaire chez un jeune patient atteint du syndrome de Gorlin.

2. Manifestations cutanées :

2.1 Nævi et mélanomes cutanés :

Les nævi cutanés constituent l'un des critères majeurs de la nævomatose basocellulaire au même titre que les kératokystes odontogéniques. Ils possèdent un potentiel évolutif, avec un risque de dégénérescence maligne en mélanomes (85) (90), mais cela se produit rarement : 1 nævus / 20.000 se transforme en mélanome en moyenne. Dans notre série, aucun cas de mélanome n'a été rapporté.

Age d'apparition : les nævi apparaissent le plus souvent entre la puberté et l'âge de 35ans (91) ; mais des cas ont été signalés chez des enfants âgés de 3 ou 4ans (52). En général l'âge moyen d'apparition est d'environ 25ans. Ce qui concorde avec nos résultats, où l'âge moyen était de 20ans.

Nombre : Le nombre de nævi est très variable, de quelques-uns à plusieurs milliers. Dans notre série, ils étaient dans la moitié des cas entre 10-15. Et dans une proportion plus faible (20%) plus de 15.

Localisation : Il s'emblerait exister une relation entre l'exposition accrue aux rayons de soleil et ces tumeurs cutanées ; ce qui pourrait expliquer la localisation fréquente de ces lésions au niveau des zones exposées : visage, mains et avant-bras alors que les extrémités inférieures sont rarement impliquées

Notre étude de cas a également confirmé la fréquence élevée des nævi cutanés qui dans ces zones, puisqu'ils y ont été retrouvés dans 80% des cas.



Figures 46: (92) Patient atteint du syndrome de Gorlin qui présente de multiples nævi cutanés, au niveau du visage et du dos, avec une dégénérescence maligne pour certains.

Aspect clinique : Les nævi sont des petites tumeurs bénignes, qui se développent à partir de mélanocytes. Elles sont clairement délimitées et une coloration homogène proche de celle de tissu sain adjacent. Leur aspect reste inchangé, stable pendant plusieurs années (Fig. 47).

Ils peuvent être plans (s'ils se situent en dessous de la couche d'épiderme), légèrement en relief (quand ils comportent une composante épidermique et dermique), ou prendre l'aspect d'une papule (quand ils sont exclusivement dermiques).

Un nævus est dit atypique quand il est asymétrique avec une forte pigmentation ou qu'il présente plusieurs nuances de couleurs. Ses contours irréguliers et l'augmentation rapide de sa taille doivent faire craindre sa transformation maligne en un mélanome (Fig. 48).



A



B



C

Figure 47: (93) Aspects d'un nævus typique. (A) nævus plan, (B) nævus dermo-épidermique. (C) nævus sous forme de papule.



Figure 48: Nævus atypique ou dysplasique évoquant plus un mélanome.

2.2 Carcinomes basocellulaires :

a. Généralités :

Au même titre que les nævi cutanés, les carcinomes basocellulaires constituent un critère majeur du syndrome de part leur fréquence, et de part le pronostic fonctionnel et vital qu'ils engagent.

Il a été estimé qu'un patient sur 200 présentant un CBC ou plus est atteint du syndrome de Gorlin. Plus le diagnostic de CBC est réalisé tôt, plus cette proportion augmente (62).

Dans notre série, seuls deux patients ont présenté des carcinomes basocellulaires (preuve histologique à l'appui). Pour l'un, ils ont été pris en charge en même temps que les kystes maxillo-mandibulaires (patiente n°2). Pour le second, ils sont apparus plus tardivement, et ont été découverts au cours de la période de suivi (patient n°1).

Dans presque la majorité des cas, les carcinomes basocellulaires apparaissent dans les zones photo-exposées, notamment au niveau du visage et du cou. Mais certaines localisations complètement atypiques ont été décrites : comme celle rapportée par Toyonagaa au japon(95). Il s'agissait d'une patiente âgée de 41ans, suivie pour syndrome de Gorlin, qui présentait un nodule au niveau de la région périnéale. L'étude histologique est revenue en faveur d'un CBC.



Figure 49: (80) Nodule noirâtre avec ulcération au centre, au niveau de la région périnéale.

D'autres localisations peuvent égarer le diagnostic : comme le cas de cette patiente qui présentait un carcinome basocellulaire pagétoïde du mamelon et qui a été pris pour une maladie de Paget (96).

b. Physiopathologie :

▪ Influence des rayons UV/ soleil :

L'exposition aux rayons UV est connue pour être un des facteurs étiologiques majeurs du développement des cas sporadiques des CBC. Plus de 85% des CBC sporadiques se développent dans des zones cutanées photo-exposées : visage, tête, cou et bras.

Chez les patients atteints du syndrome de Gorlin, le taux des CBC dans les zones cutanées photo-exposées est estimé à 62% : ce qui suggère que l'exposition solaire jouerait un rôle moins important dans les CBC chez ces patients en comparaison à la population générale. (97)

Goldstein et al. n'ont pas réussi à établir un lien de causalité directe entre l'exposition solaire et la survenue des CBC ; en étudiant les membres de 16 familles avec le syndrome de Gorlin entre 1985 et 1992.

Cela n'exclut pas l'incrimination de l'exposition solaire, qui serait une cause nécessaire mais pas suffisante à leur développement. (98)

▪ Influence du type de peau :

L'étude menée par Kimonis en 1997 sur 105 patients atteints du syndrome de Gorlin a montré que 38% des Afro-Américains développaient des CBC contre 80% des caucasiens (1).

Aussi les caucasiens développent les CBC à un âge beaucoup plus précoce : 50% des caucasiens développent leurs 1^{ers} CBC vers l'âge de 21 ans et 90% d'entre eux en présentent à l'âge de 35ans. A contrario seulement 20% et 40% des Afro-Américains développent les CBC à ces âges respectifs (Fig. 50).

La plus faible incidence des carcinomes basocellulaires chez les Afro-Américains pourrait être due à une meilleure protection contre les rayons ultra-violets du fait de la pigmentation de leur peau.

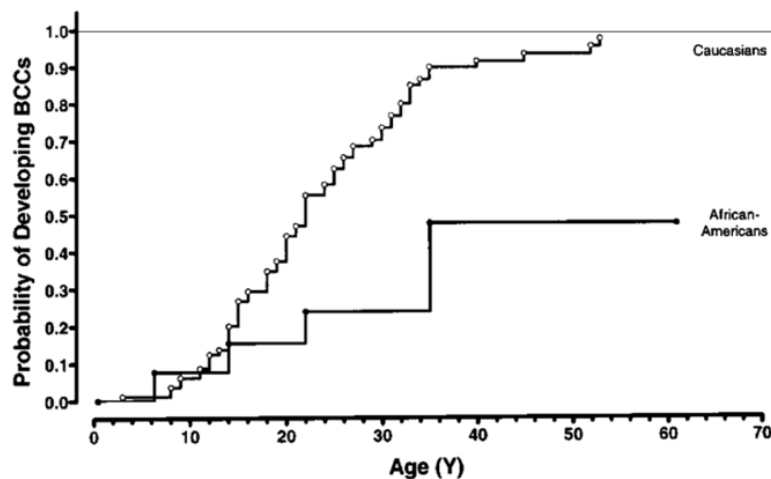


Figure 50: (46) Schéma représentant la probabilité de développer un CBC en fonction de l'âge chez les caucasiens et les Afro-Américains.

▪ Influence des radiations ionisantes :

Les radiations ionisantes ont également été mises en cause dans le développement de ces tumeurs. Les patients atteints du syndrome de Gorlin, présentent souvent des CBC radio-induits, ils apparaissent dans les zones irradiées, et sont le plus souvent agressifs.

Il faut noter qu'un des signes les plus précoces de la maladie est le médulloblastome. Or ce dernier est généralement traité par radiothérapie. Le risque de développer des CBC dans la zone irradiée est alors fortement augmenté. Pour ces raisons, un traitement chirurgical est préférable.

Les radiations ionisantes à visée thérapeutique doivent aussi être limitées autant que possible, et cette mesure peut être empiriquement étendue aux examens radiologiques dans le cadre du diagnostic et du suivi de la maladie. Ces précautions, associées à la photo-protection, seront d'autant plus efficaces pour limiter la carcinogenèse cutanée qu'elles auront été instaurées précocement (99).

c. Aspect clinique :

Le CBC est à distinguer des nævi de part son origine et son potentiel évolutif. C'est un cancer épithélial lié à la dégénérescence maligne des cellules basales de l'épiderme. Il prend classiquement la forme d'un nodule ferme, lisse, pouvant simuler une lésion kystique, avec présence de téléangiectasies (Fig. 51-A).

Il peut apparaître sous forme d'une lésion érosive, saignant facilement, recouverte d'une croûte (Fig. 51-B); pouvant être confondu avec une affection inflammatoire bénigne.

Ou alors, il peut être sous forme d'une cicatrice blanche mal limitée, parfois atrophique (sclérodermiforme) (Fig. 51-C) (100).

Les CBC apparaissant dans le cadre de la nævomatose basocellulaire ne peuvent pas être cliniquement distingués de ceux apparaissant chez un patient non atteint par ce syndrome.

Le seul élément caractéristique du syndrome de Gorlin est leur survenue en grand nombre et à un âge précoce, ainsi que leur localisation qui ne se fait pas forcément sur de zones exposées au soleil.



Figure 51-A : (101) Image classique d'un CBC nodulaire.



Figure 50-B : (100) Image d'un CBC superficiel ulcéré.



Figure 50-C : (100) Image d'un CBC sclérodermiforme

d. Évolution et pronostic :

Les CBC étant des tumeurs malignes, elles peuvent devenir métastatiques. Seuls 4 cas de CBC métastatiques ont été décrits chez les patients atteints du syndrome de Gorlin ; suggérant soit la rareté du phénomène, ou alors le manque de surveillance des patients au long terme (102). Parmi ces cas décrits : métastases pulmonaires ont été rapportées en 1991 (103) ; et même des métastases myocardiques, péricardiques et pleurales (mise en évidence au cours de l'autopsie d'un patient) (104).

La prise en charge de ces tumeurs cutanées peut être difficile, selon leur taille, leur nombre, et leur localisation. Elles sont aussi caractérisées par une fréquence élevée de récurrence, imposant des chirurgies multiples qui peuvent laisser des cicatrices disgracieuses.

Un des enjeux majeurs est donc de prévoir des reconstructions après l'excision des lésions (105).



Figure 52: (88) Photo d'un patient atteint du syndrome de Gorlin dont les carcinomes basocellulaires ont envahi les orbites. A noter la mise en place d'une épithèse médio-faciale pour combler la perte de substance due à la résection d'un CBC géant.

e. Particularité des CBC chez les patients atteints du syndrome de Gorlin :

Globalement les CBC survenant chez les patients atteints de nævomatose basocellulaire diffèrent de ceux qui surviennent chez les patients non atteints, ils sont généralement plus agressifs.

Ce tableau permet de récapituler ces différences :

Tableau V: (106) Tableau comparatif des CBC associés ou non au syndrome de Gorlin

	CBC non associés au syndrome de Gorlin	CBC associés au syndrome de Gorlin
Nombre	Généralement unique	50 à 100
Sexe	Plus fréquent chez les hommes	Sex-ratio à 1
Localisation	Visage	Visage, cou, thorax, dos, abdomen
Caractéristiques cliniques	Papule >> ulcération centrale Couleur variable Plus fréquent chez les blancs	Petites papules, plaques ou nodules Couleur variable : rose >> marron Tout types de peau
Étiologie	Irradiation solaire	Composante génétique
Traitement	Dépend de la taille et la localisation mais souvent chirurgie	Chirurgies souvent multiples et invalidantes étant donné les récives

2.3 Hyperkératoses palmo-plantaires :

Généralement décrits sous les termes de « pits », trous ou puits palmo-plantaires. Ils sont observés chez environ 50 à 60% des patients atteints de ce syndrome. Dans notre série, ils n'ont été retrouvés que chez une seule patiente, cela pourrait être expliqué par le nombre restreint de cas étudiés.

Ces pits sont le plus souvent acquis au cours de la 2^{ème} décennie de vie, leur nombre augmente avec l'âge. Ils constituent un indicateur diagnostique puissant s'ils sont retrouvés chez un enfant (107).

Une fois constitués, les pits palmo-plantaires sont permanents spécifiques et uniques.

Ils sont asymptomatiques, se présentent sous forme de petits trous punctiformes approximativement de 1 à 3 mm de profondeur et 2 – 3 mm de diamètre, isolés ou groupés, ils peuvent suivre les plis palmaires ou plantaires ou être placés indépendamment de ces lignes (Fig. 53). Leur couleur est variable, rose pâle ou rouge (mimant des télangiectasies).

Les complications sont exceptionnelles, mais nous avons retrouvé un cas de pits palmaire infecté, ayant conduit à la constitution d'un abcès de la main, chez un patient âgé de 17ans, dont la mère et le frère aîné étaient porteurs du syndrome de Gorlin (108) (Fig. 54).

L'examen histologique des pits par coloration à hématoxyline-éosine révèle une l'absence complète ou partielle de la couche cornée de la peau (109). Il existe une désorganisation de l'architecture cellulaire avec prolifération vasculaire et une prolifération des cellules basales, mais sans ligne de démarcation avec l'épithélium adjacent sain (Fig. 55).



Figure 53: (107) Hyperkératose palmaire.



Figure 54: (108) Pits palmaire compliqué d'un abcès cutané.

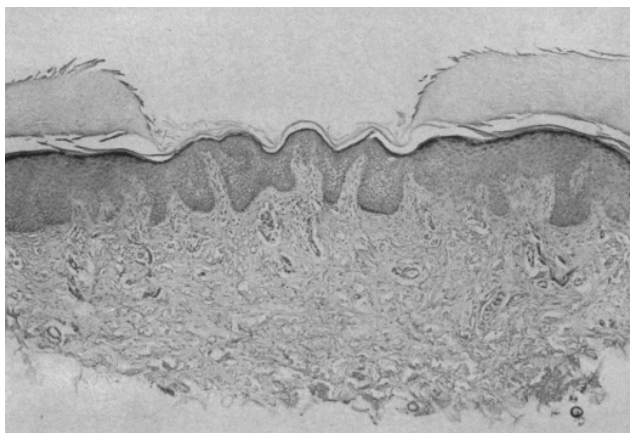


Figure 55: (92) Coupe histologique d'un pits palmaire montrant une zone bien limitée caractérisée par l'absence de la couche cornée et une prolifération irrégulière en crête de l'épiderme sous-jacent.

2.4 Kystes épidermoïdes et kératokystes cutanés :

Les premiers kératokystes décrits dans le cadre du syndrome de Gorlin ont été rapportés par Barr et al. en 1986 (110). Selon les études, leur fréquence est estimée entre 35 et 75 % (111). Dans notre série, nous n'avons pas retrouvé de kératokystes cutanés.

Les kératokystes cutanés sont le plus souvent localisés au niveau de la tête, les mains, les genoux et les pieds. Alors que les kystes épidermoïdes surviennent dans les zones pileuses et se produisent rarement dans les paumes des mains et les plantes des pieds (112). Cette localisation acrale des kystes cutanés est une caractéristique distinctive de la NBC.

Motegi (111) rapporte le cas d'un patient porteur du syndrome de Gorlin, qui présente 25 kystes cutanés. Ils sont répartis en majorité sur le tronc et les extrémités mais 14 d'entre eux, soit 56 %, ont été observés sur ses mains. Cela rappelle la nécessité d'un examen clinique minutieux afin de rechercher les signes mineurs du syndrome.



Figure 56: (111) Multiples kystes cutanés au niveau des doigts et de la face dorsale des deux mains.

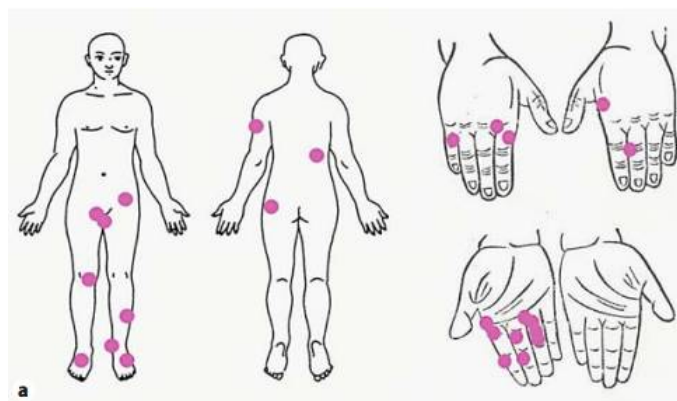


Figure 57: (111) Schémas montrant la distribution des 25 kystes cutanés au niveau du tronc et des extrémités.

Les kystes sont le plus souvent de localisation cutanée, mais d'autres localisations ont été rapportées. Levine et al. décrit chez 2 patients atteints de NBC, une localisation au niveau de la muqueuse palpébrale (113).



Figure 58: (113) Les deux paupières présentent de multiples kystes sous conjonctivaux bilatéraux.



Figure 59: (113) Kyste épithélial sous conjonctival solitaire, au niveau de la paupière supérieure droite

Histologiquement, la plupart de ces kystes montrent un mur d'épithélium pavimenteux stratifié, avec une kératinisation typique de leurs surfaces. Cet épithélium stratifié possède une épaisseur de 4 à 6 assises cellulaires ainsi qu'une couche granuleuse fine et mal définie. Cette description histologique est très similaire à celle des kératokystes odontogéniques (114).

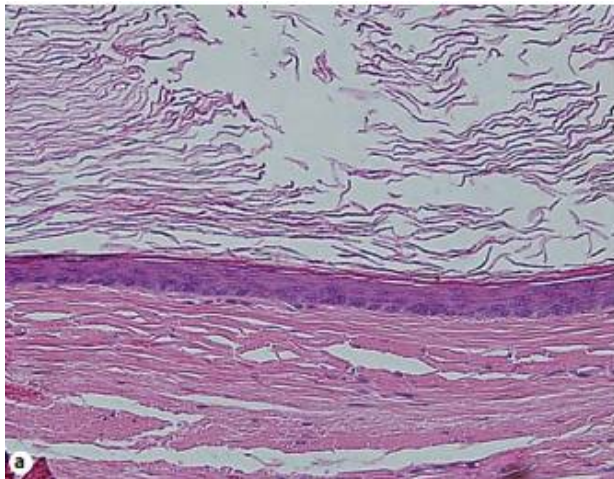


Figure 60: (97) Coupe histologique d'un kératokyste cutané : le kyste est bordé de 3 à 6 couches de cellules épithéliales aplaties stratifiées avec une fine couche de cellules granuleuses contenant de la kératine laminée.

2.5 Autres manifestations dermatologiques

D'autres manifestations dermatologiques sont citées dans la littérature mais, du fait de leur très faible fréquence d'apparition, elles ne sont pas clairement décrites.

Parmi cela : des cas de lipomes, grains de milium, taches « café au lait » ou ont été rapportés.

Les **molluscums pendulums** sont des tumeurs fibreuses et flasques de la peau. Elles peuvent être planes et étalées, déprimées au palper, ou, au contraire, saillantes et même pédiculées.

Les **tâches café au lait** (Fig. 61) sont les macules cutanées hyperpigmentées, généralement supérieures à 1 cm, et qui apparaissent le plus souvent au cours de l'enfance, et dont la taille et le nombre augmente au cours de la puberté. Elles sont localisées dans tout le corps indépendamment de l'exposition solaire (115).

Les **grains de milium** (Fig. 62) sont une affection rare de la peau caractérisée par la formation de petites élevures brillantes, translucides, de la taille d'une tête d'épingle produite par la dégénérescence colloïde (des couches superficielles du derme (116). Ils ont été retrouvés le patient N°1.

Les **zones d'hyperpilosité** (Fig. 63) sont rares, mais elles sont évocatrices. La protéine PTCH est connue pour jouer un rôle important dans la formation et le cycle des follicules pileux. Wilson et al. ont rapporté en 2006 trois cas de patients atteints du syndrome de Gorlin qui présentaient des zones d'hyperpilosité. (117)



Figure 61: (115) Un tâche café au lait chez une patiente atteinte du syndrome de Gorlin



Figure 62: (116) Grains de milium.

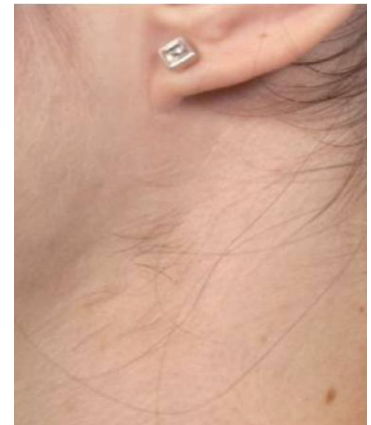


Figure 63: (117) Zones d'hyperpilosité

3. Manifestations neurologiques :

3.1 Calcifications des enveloppes du cerveau :

Elles sont fréquemment rencontrées dans la pratique quotidienne de la neuroradiologie. Elles relèvent d'étiologies diverses et variées et peuvent être physiologiques ou révéler une pathologie sous-jacente.

Physiologiques elles sont dues à la déposition de calcium cristallin dans le parenchyme cérébral. Elles sont très rares chez les enfant de moins de 9 ans (2%), et leur fréquence augmente avec l'âge (118). Leurs localisations les plus fréquentes sont : la glande pinéale (5,8%), les plexus choroïdes (5%) et les structures dures : faux du cerveau, et tente du cervelet (0,8%).

Les calcifications physiologiques ne sont presque jamais cliniquement significatives (119).

Pathologiques ont le plus souvent intraparenchymateuses, et ont été décrites en association avec des tumeurs (médulloblastomes), syndromes neuro-cutanés et troubles neurodégénératifs.

Dans la population générale, les calcifications intracrâniennes apparaissent en moyenne autour de 12 ans alors que, chez les patients porteurs du syndrome de Gorlin, elles sont visibles dès les 1^{ères} années de la vie. Elles peuvent donc être utilisées comme un indicateur précoce pour le diagnostic de nævomatose basocellulaire.

Leur fréquence chez les patients porteurs du syndrome de Gorlin se révèle assez importante, entre 65 - 85 % selon les auteurs. Ce qui concorde avec les données de notre étude, elles ont été objectivées sur les TDM cérébrales dans 60% des cas.

Leur traduction clinique est variable, elles peuvent aussi bien être asymptomatique que causer des signes neurologiques type syndrome extrapyramidal, troubles de la mémoire et de la concentration, et des mouvements anormaux (tremblements, parkinsonisme, et chorée). Rappelons qu'aucune de ces manifestations neurologiques n'ont été retrouvées chez nos patients.

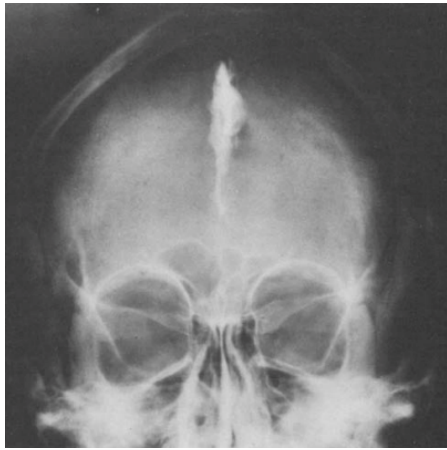


Figure66: (120) Radiographie du crâne de face montrant une importante calcification de la faux du cerveau chez une patiente âgée de 41 ans atteinte du syndrome de Gorlin

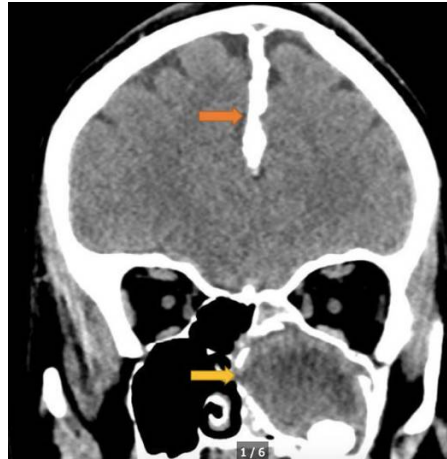


Figure 65: (121) Scannographie du crâne montrant des calcifications de la faux du cerveau (flèche orange) et un KCOT maxillaire gauche envahissant les cavités nasales.

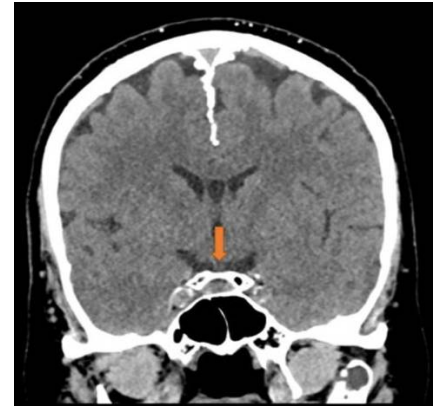


Figure: 64 (121) Calcifications du pont de la selle turcique « Bridging of the sella ».

3.2 Médulloblastomes :

Il s'agit de l'une des tumeurs les plus fréquentes de l'enfant (20%). D'origine neuroecto-dermique elle est localisée au niveau du cervelet et du 4^{ème} ventricule le plus souvent (122). Dans la majorité des cas elle est sporadique, mais dans certains syndromes, comme le syndrome de Gorlin elle peut être génétiquement prédisposée.

L'association nævomatose basocellulaire et médulloblastome a été rapportée la 1^{ère} fois par Herzberg et Wiskemann en 1963. Selon certaines auteurs 3 à 5% des patients atteints du syndrome de Gorlin développent un médulloblastome à un âge moyen de 2 ans contre 6,5ans dans la population générale, avec une nette prédominance masculine et un sex-ratio 3 :1 (123).

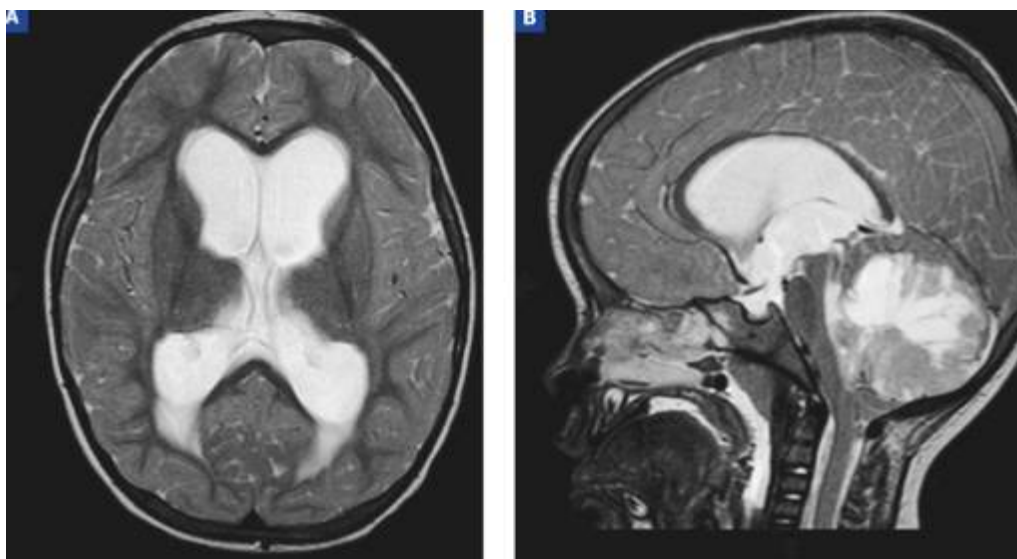
Dans notre série, aucun cas de médulloblastome n'a été retrouvé. Mais vu le pronostic vital qu'engage cette pathologie, nous avons tenu à en décrire les principales caractéristiques.

Dans la littérature, les cas de médulloblastomes rapportés chez les patients atteints du syndrome de Gorlin sont liés à deux principales mutations qui touchent les gènes PTCH1 et SUFU. Une mutation de ces gènes multiplie par 20 le risque de développer un médulloblastome (124).

Les circonstances du diagnostic sont habituellement liées à l'hypertension intracrânienne, mais celle-ci se présente rarement sous sa forme classique (céphalées matinales, vomissements et troubles visuels). La plupart du temps la présentation clinique est frustre mais elle ne doit pas faire retarder les explorations neuroradiologiques.

En cas de suspicion d'HTIC, l'examen du fond d'œil réalisé rapidement est utile s'il met en évidence un œdème papillaire. Mais, même normal, il ne doit pas empêcher ni retarder la réalisation d'une imagerie cérébrale en urgence.

L'IRM cérébrale et spinale permet de faire le diagnostic de cette tumeur de la fosse cérébrale postérieure et d'évaluer son extension.



Figures 67: (121) Coupes axiale (A) et sagittale (B) d'une IRM cérébrale en séquence T2, montrant une tumeur du 4^{ème} ventricule refoulant le tronc cérébral et entraînant une hydrocéphalie active.

L'examen histologique confirme le diagnostic de médulloblastome et permet de déterminer son type. On définit 3 grands principaux types histologiques de médulloblastome : classique, desmoplasique et anaplasique à grandes cellules.

La forme classique est la plus fréquente (72%). Les cellules sont de petite taille, arrondies parfois fusiformes, basophiles avec un rapport nucléocytoplasmique (NC) élevé et une activité mitotique intense. Organisées souvent en rosettes, ce qui témoigne de leur origine neuro-ecto-dermique.

Les médulloblastomes desmoplasiques sont constitués de nodules cellulaires séparés par des zones riches en fibres de réticuline.

La forme anaplasique à grandes cellules, moins fréquente, est caractérisée quant à elle par des cellules à gros noyaux ronds, pléiomorphes avec un gros nucléole et un cytoplasme abondant, des plages de nécrose et une activité mitotique importante (125).

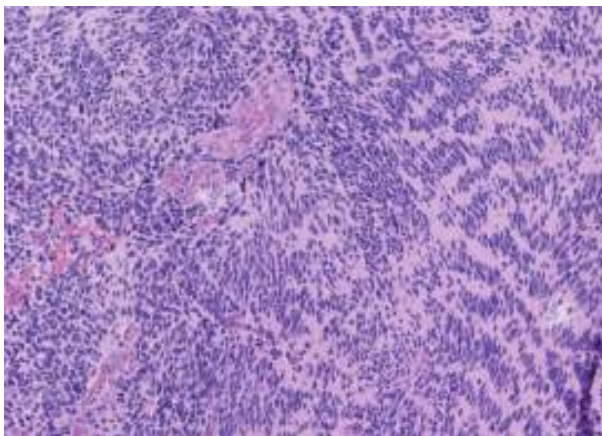


Figure 68: (125) Coupe histologique d'un médulloblastome classique avec des arrangements palissadiques

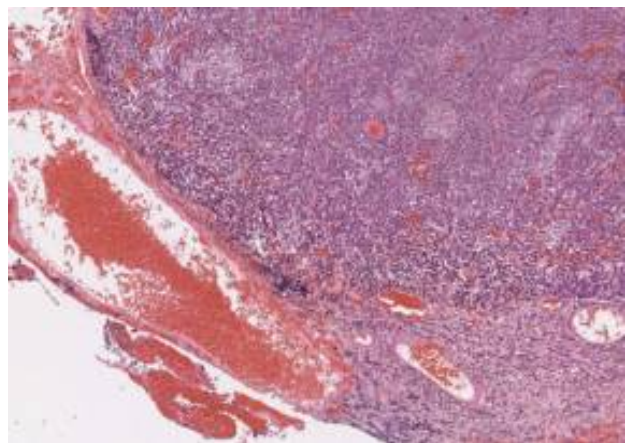


Figure 69: (125) Coupe histologique d'un médulloblastome classique avec desmoplasie périphérique.

Le type histologique de médulloblastome rapporté dans le syndrome de Gorlin est le plus souvent desmoplasique, et il serait de meilleur pronostic que les formes anaplasiques.

Pour certains auteurs, un médulloblastome desmoplasique avant 2 ans est pathognomonique du syndrome de Gorlin et impose chez tout enfant de moins de 5ans de rechercher une anomalie du gène PTCH (126).

Actuellement le traitement du médulloblastome associe la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Les différentes stratégies thérapeutiques ont pour but d'augmenter la survie tout en diminuant le risque de séquelles.

La problématique posée est la suivante : les patients atteints du syndrome de Gorlin sont prédisposés à développer de multiples CBC ainsi que d'autres tumeurs radio-induites (méningiomes, épendymomes et fibrosarcomes) dans les zones traitées. Ces néoplasies augmentent la morbidité et la mortalité chez ces patients. Pour cette raison ; il serait plus prudent de ne pas utiliser la radiothérapie comme traitement adjuvant des médulloblastomes desmoplasiques diagnostiqués chez les enfants de moins de 5ans (127).

Au-delà du risque de néoplasies radio-induites, l'irradiation crânio-spinale a des effets secondaires néfastes non négligeables (troubles de croissance et dysfonctions endocriniennes) ; d'où l'intérêt de favoriser le traitement par chimiothérapie au moins chez les patients les plus jeunes.

3.3 Autres manifestations neurologiques :

a. Méningiomes :

Dérivée des cellules arachnoïdiennes, c'est la tumeur intracrânienne la plus fréquente chez l'adulte (20% des tumeurs cérébrales). À l'inverse cette tumeur reste assez rare chez l'enfant : seuls 2% pendant l'enfance, représentant selon les séries 0,4 à 4,6% des tumeurs cérébrales en pédiatrie (128). Les méningiomes de l'enfant diffèrent de ceux de l'adulte par leur plus grande agressivité, leur tendance à la récurrences, et leur évolutivité importante malgré une histologie de bas grade (129).

Ces tumeurs sont rarement rapportées dans le syndrome de Gorlin, et jusqu'en 2019 seuls 22 cas ont été décrits dans le monde (130). Sa fréquence a été estimée par Kimonis et al. à 5% (131). Il survient chez les patients âgés de 18 à 64ans, avec un sex-ratio à 1 (132). Dans notre étude aucun cas de méningiome n'a été rapporté.

Ce sont des tumeurs radio-induites, elles peuvent survenir après le traitement d'un médulloblastome. De nombreux cas ont été rapportés dans ce sens (133).

La traduction clinique des méningiomes est très variable, et dépend de leur localisation. Ils sont souvent uniques mais peuvent aussi se développer sur plusieurs sites. La topographie de la base d'implantation des méningiomes est à l'origine de diverses classifications anatomo-cliniques dont la première a été établie par Cushing (134). Elles sont déterminées grâce à la structure anatomique la plus proche (gouttière olfactive, sinus caverneux, petite aile du sphénoïde, ou angle ponto-cérébelleux...).

Cette topographie conditionne la séméiologie neurologique et explique que le diagnostic sera d'autant plus précoce (donc la tumeur de petite taille) que la base d'implantation est au contact d'une structure neurologique à expression clinique riche.

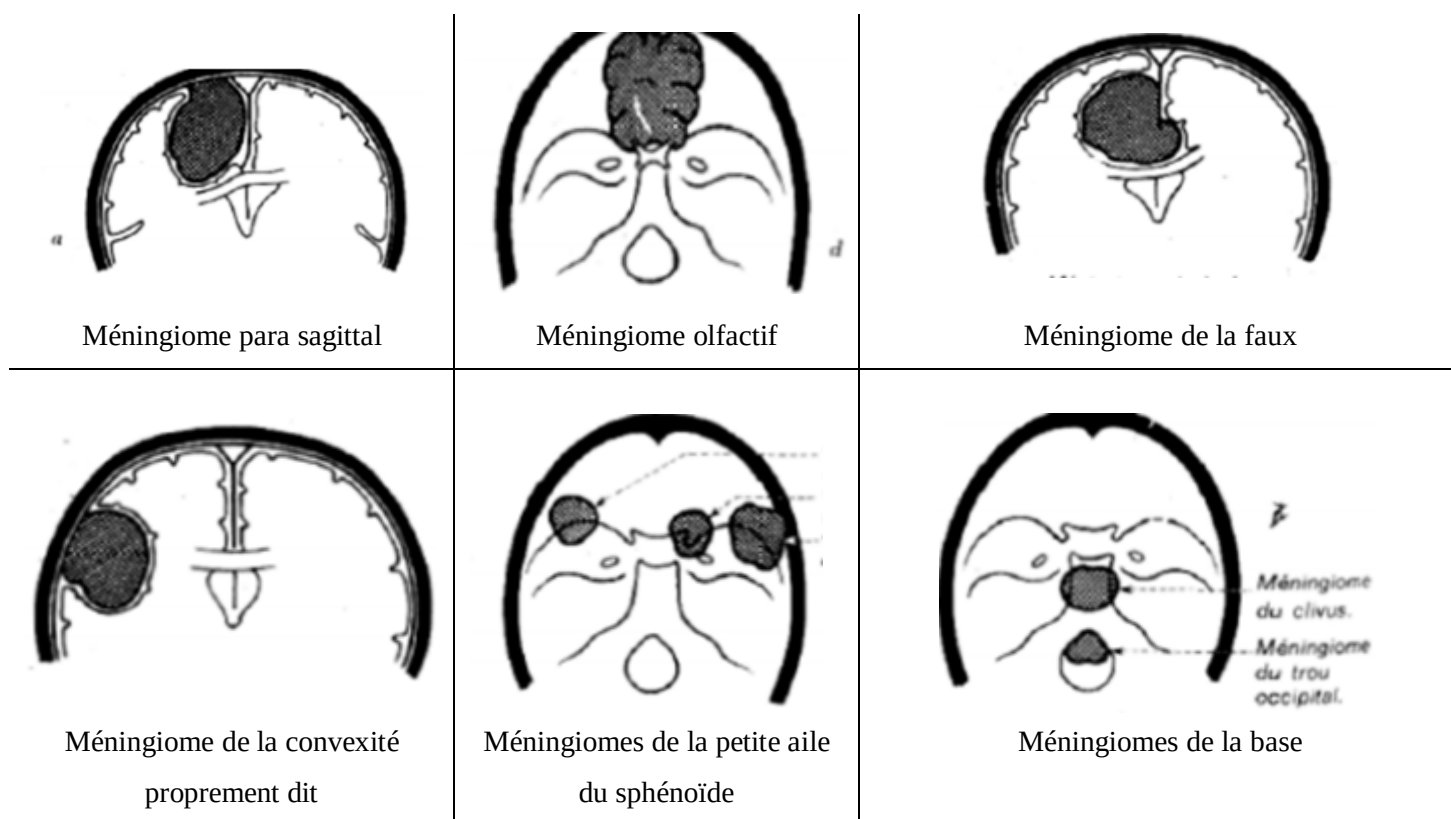


Figure 70: (135) Schémas montrant différentes localisations des méningiomes intracrâniens selon la classification de Cushing.

Les méningiomes sont à l'origine de symptômes neurologiques plus par compression que par envahissement du parenchyme cérébral. Il n'existe pas de « présentation clinique » univoque, toute la sémiologie neurologique intracrânienne peut être décrite à propos des méningiomes, celle-ci dépend de la taille de la tumeur et de son siège. Certains méningiomes sont de découverte fortuite liée à la généralisation des examens complémentaires.

Ils apparaissent au scanner cérébral non injecté, comme des lésions isodenses ou discrètement hyperdenses, et des calcifications sont présentes dans 25% des cas. Il peut exister un œdème péri-lésionnel apparaissant sous forme d'une hypodensité péri-tumorale plus ou moins importante.

À l'injection ils prennent le contraste de façon homogène, sauf pour certains méningiomes à centre nécrotique (prise de contraste de hétérogène ou en « cocarde ») (136).

L'IRM permettrait une meilleure caractérisation de l'agressivité de la tumeur puisque des corrélations ont été établies entre le coefficient de diffusion et le degré de malignité. Il semblerait que les tumeurs de haut grade aient un coefficient de diffusion bas lié à la réduction de l'eau et des espaces extra cellulaires au sein de ces tumeurs très prolifératives (137).

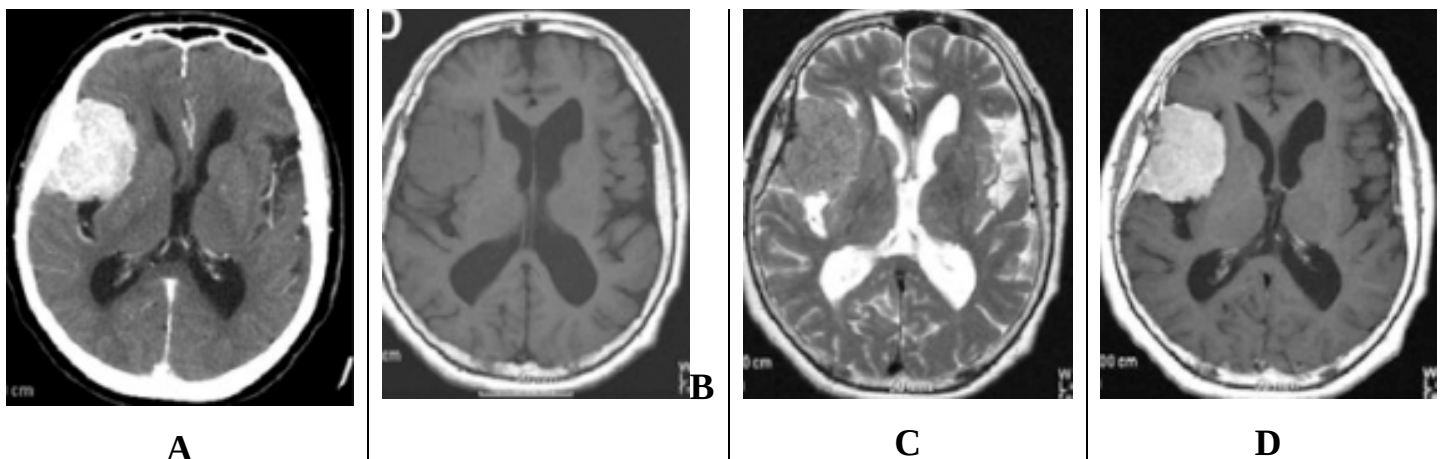


Figure 71: Aspects radiologiques d'un méningiome (138)

(A) : Image d'une TDM cérébrale en coupe axiale d'une patiente âgée de 66ans, diagnostiquée porteuse d'un syndrome de Gorlin, qui objective une masse homogène.

Le complément par IRM montre en T1 (B) une masse iso-intense, hypo-intense en T2 sans œdème péri-lésionnel avec une prise de contraste homogène à l'injection du Gadolinium (C).

La base biochimique du syndrome de Gorlin donne un aperçu sur le mécanisme moléculaire de ces tumeurs. La mutation d'un allèle du gène PTCH produit une protéine tronquée non fonctionnelle, rendant la cellule à risque de la mutation du deuxième allèle.

L'irradiation crânio-spinale pourrait fournir cette force mutagène nécessaire au deuxième évènement mutationnel et provoque une croissance cellulaire non contrôlée aboutissant à la formation de tumeur (123). (Cf. Théorie du double évènement- Physiopathologie).

b. Retard mental :

Cette symptomatologie ne bénéficie pas d'une large couverture littéraire, mais son incidence a été estimée par Gorlin à 3% (139).

c. Syndrome parkinsonien :

Chez certains patients il a été rapporté l'association de nævomatose basocellulaire et syndromes parkinsoniens (140). Dans certains cas, des calcifications méningées étaient également retrouvées.

Il semblerait que ce soit plus qu'une coïncidence, puisque de récentes études ont démontrées que les mutations des gènes PTCH1 dans les neurones dopaminergiques, et donc l'interruption de la voie signalisation SHH est responsable d'une dégénérescence progressive de ces neurones responsable de déficits moteurs rappelant ceux rencontrés dans la maladie de Parkinson (141).

4. Manifestations squelettiques :

4.1 Anomalies costales :

Considérées par certaines comme des critères mineurs, les anomalies costales seraient néanmoins d'une grande aide pour le diagnostic au même titre que les anomalies du crâne vu qu'elles sont décelables dès la naissance,

Leur utilisation serait d'autant plus intéressante vu que leur fréquence estimée de 30 à 60% s'agissant des côtes bifides, larges fusionnées ou partiellement manquantes et sous développées (107). Alors que dans la population générale ces anomalies sont estimées à 0,5 à 1% (142).

Le plus souvent ce sont les 3^{èmes} à 5^{èmes} côtes qui sont le plus atteintes, mais toutes les côtes peuvent être touchées. Ces anomalies costales peuvent entraîner des dépressions du sternum dans 30 à 40% des cas.

Dans notre série, les anomalies costales ont été suspectées cliniquement et confirmées sur les images radiologiques chez une seule patiente (patiente N°4). Néanmoins la réalisation de scanners thoraciques en fenêtre osseuse permettrait de les diagnostiquer plus souvent.



Figure 72: (143) Patient atteint du syndrome de Gorlin présentant un pectus excavatum.

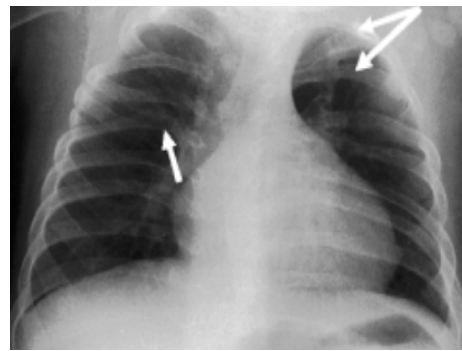


Figure 73: (142) Radiographie thoracique d'un enfant âgé de 7 ans montrant des côtes bifides.

4.2 Anomalies vertébrales :

Selon l'étude de Kimonis réalisée sur 105 patients porteurs du syndrome de Gorlin, des cas de scolioses ont été détectés de manière plus fréquente chez le groupe de personnes atteintes de nævomatose basocellulaire, et chez ces patients l'atteinte était plus sévère que dans la population générale (1). Elle a aussi été retrouvée dans notre série, chez une seule de nos patientes.

D'autres anomalies liées à un déficit de fermeture du tube neural, responsables de l'absence d'apophyses épineuses, ont été décrites. Ainsi, une de nos patientes présentait un rachischis congénital, qui est une anomalie de soudure des arcs vertébraux.

La malformation de Sprengel est quant à elle, une anomalie congénitale caractérisée par une scapula en position haute, elle apparaît plus ou moins hypoplasique et dysmorphique, plus large que haute. Cette élévation est due à un échec de la descente en position normale de cet os au cours de la vie fœtale.



Figure 74: (46) Photo d'un patient atteint de la nævomatose basocellulaire qui présente une scoliose avec une anomalie de Sprengel.

4.3 Anomalies des os des mains et des pieds :

L'hypoplasie bilatérale des pouces : est une manifestation rare, peu décrite dans la littérature chez la population générale. Elle est très invalidante sur le plan fonctionnel pour le patient. (144)

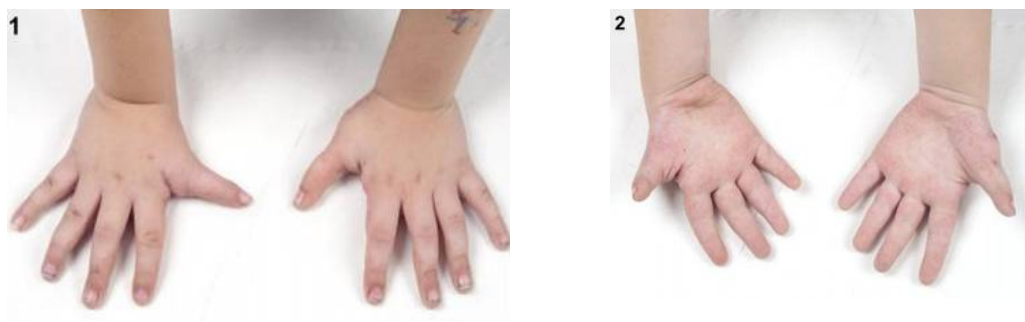


Figure 75: Hypoplasie bilatérale des pouces (144)

La polydactylie est rencontrée seulement dans 3% des cas, cependant elle est facilement décelable dès la naissance, son diagnostic est donc aisé (145). Dans notre étude, une patiente sur 5 présentait une hénadactylie.



Figure 76: (111) Enfant âgé de 11 ans, atteint du syndrome de Gorlin et qui présente une polydactylie bilatérale.

D'autres déformations, appartenant aux critères mineurs ont été décrites, dans des proportions variables selon les études. Dans notre série un raccourcissement du 5^{ème} métacarpien, et une déformation des doigts en « griffe » ont été notés chez 2 patients parmi les 5.

5. Manifestations oculaires :

Plus de 100 manifestations cliniques touchant plusieurs organes sont attribuées au syndrome de Gorlin, mais l'atteinte oculaire fait néanmoins plus l'objet d'une mention que d'une véritable description. La quasi-totalité des travaux publiés étant l'œuvre de dermatologues et de chirurgiens maxillo-faciaux. En 2003, Graeme et al. ont étudié les anomalies oculaires dans une série de 30 patients. Cela a permis de répertorier les pathologies oculaires les plus fréquentes : hypertélorisme, cataracte congénitale, glaucome, strabisme, atteinte maculaire et hamartomes rétiens (146).

5.1 Troubles de la réfraction :

La **myopie** est un trouble de réfraction de l'œil, au cours duquel celui-ci est trop convergent ou trop long par rapport à sa convergence. D'autres anomalies ont été retrouvées : **anisométrie** nystagmus, et **amblyopie**.

Cette dernière correspond à la présence d'une différence d'acuité visuelle entre les deux yeux qui ne peut être expliquée par une lésion organique, elle serait due à un trouble cortical (147). Il est important de la détecter précocement au cours de l'enfance avant que l'amblyopie ne s'installe car elle serait irréversible.

5.2 Strabisme :

Retrouvé dans 10 à 20% des cas, la prévalence la plus importante est retrouvée en Angleterre où elle est estimée à 23% (105), et elle est la plus faible en Corée (3%) (57). Les patients atteints de strabisme doivent être référés à un ophtalmologiste pédiatrique pour une évaluation plus approfondie, en particulier les enfants dans la période amblyogène où ils sont à risque de perdre de façon irréversible leur fonction visuelle.



Figure 77: (105) Enfant porteur du syndrome de Gorlin présentant un strabisme.

5.3 Myélinisation des fibres nerveuses

Décrites pour la première fois par Virchow en 1856, les fibres à myéline sont des anomalies congénitales prenant l'aspect de plaques blanchâtres finement striées, à bord flou, situées au niveau de la couche des fibres optiques, à distance ou contiguës à la papille. Leur incidence varie de 0,57% à 0,98%, et leur pathogénie reste incertaine (148).

Bénigne et non progressive, cette affection doit néanmoins être dépistée car elle est à l'origine d'une baisse de l'acuité visuelle et d'amputations du champ visuel suivant la zone de la rétine impliquée.



Figure 78: (148) Fond d'œil montrant un placard blanchâtre péri papillaire à bord festonné masquant les vaisseaux, aspect compatible avec les fibres à myélines.

5.4 Malformations congénitales

On a signalé des cas de **microphthalmie**, d'**opacités cornéennes**, de **cataracte** congénitale, de **glaucome**, de **colobome** irien ou choroïdien, d'**atrophie optique** dans 10 à 15 % des cas (107).

- La **cataracte** est une affection oculaire aboutissant à l'opacité du cristallin ou à celle de sa capsule. Elle survient dans 3 à 8% des cas, et parfois elle est associée à une dysgénésie du segment antérieur.
- Le **glaucome** est une affection de l'œil caractérisée par une augmentation de la pression oculaire, due à une gêne à l'écoulement normal de l'humeur aqueuse.
- Le **colobome** est une anomalie du développement du globe oculaire qui peut toucher l'iris, le cristallin, le nerf optique ou la région maculaire. Elle apparaît sous forme d'une encoche périphérique, unique ou multiple (149).
- Le gène PTCH1 joue un rôle dans embryogénèse, ce qui pourrait expliquer la prévalence de ces affections dans le syndrome de Gorlin, néanmoins le mécanisme exact est encore non élucidé.

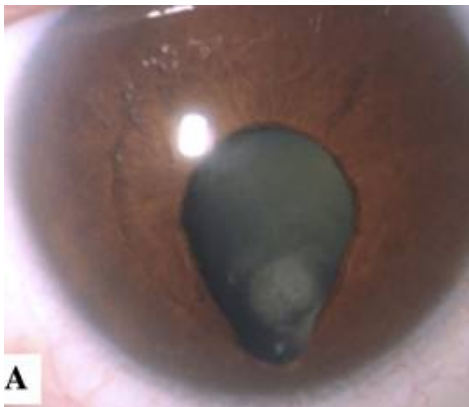


Figure 79: (107) Colobome irien complet avec cataracte

5.5 Anomalies rétinienne :

L'atteinte rétinienne a été décrite dans de nombreux articles. Ils y font mention de décollements rétiens, uni ou bilatéraux, dus à des plis fibrotiques falciforme. Ils peuvent être associés à des trous maculaires ou à un rétinoshisis (perte progressive de la vision, déterminée génétiquement) (142).

Ces anomalies seraient dues à une perturbation du cycle cellulaire responsable d'une dysplasie des photorécepteurs avec atteinte des cellules gliales de Müller (150).

5.6 Processus tumoraux du globe

Les paupières sont fréquemment le siège de nævi cutanés à risque de transformation maligne et de CBC. Ils sont en général plus difficiles à traiter et peuvent être à l'origine d'une importante mutilation faciale (Fig. 80).

Dans notre série, la patiente N°2 qui présentait plusieurs carcinomes basocellulaires, dont un localisé au niveau palpébral. Sa résection a été suivie d'une reconstruction par un lambeau de translation, dans le but de préserver les propriétés morphologiques et fonctionnelles de la paupière.



Figure 80: (142) Patient atteint du syndrome de Gorlin avec et ectropion et une déformation péri-oculaire importante, après plusieurs interventions chirurgicales d'exérèse des CBC.

5.7 Autres anomalies oculaires :

D'autres manifestations ont été rattachées au syndrome de Gorlin, notamment les kystes oculaires dans une proportion de 5 à 10%, des microphthalmies ont aussi été décrites mais seulement dans 1 à 2% des cas (151).



Figure 81: (151) Nourrisson âgé de 8 mois, avec une histoire familiale de NBC, qui présente une microphthalmie gauche.

6. Autres manifestations viscérales :

6.1 Manifestations gynécologiques : Fibromes Ovariens

Parmi les manifestations gynécologiques les plus courantes : des fibromes ovariens, des adénocarcinomes de l'endomètre et des fibrosarcomes ovariens ont été décrits (152).

Les fibromes ovariens sont des tumeurs bénignes qui se développent à partir des cellules stromales de l'ovaire, elles constituent environ 5% des néoplasies ovariennes (153).

La 1^{ère} description des fibromes ovariens dans le cadre du syndrome de Gorlin remonte à 1964, avec une fréquence de 75% mais ce taux a été largement surestimé puisqu'ils ne prenaient en considération que les patientes ayant consulté un gynécologue. Cette fréquence est d'autant plus difficile à préciser que les fibromes ovariens sont le plus souvent asymptomatiques (154).

Des études plus récentes ont montré une prévalence entre 14 et 24% (155).

L'âge moyen d'atteinte est de 30,6 ans mais peut aller de 16 à 45 ans (156). Il faut cependant noter que certaines de ces tumeurs ont été découvertes chez des patientes très jeunes. La plus jeune patiente avec un syndrome de Gorlin et des fibromes ovariens était âgée de 3,5ans (1).

Dans notre série, un examen gynécologique complétée par une échographie pelvienne, ont été pratiqués chez 2 patientes sur 4. Ils n'ont pas objectivé d'anomalies (pas fibromes ovariens, ni de masses utérines).



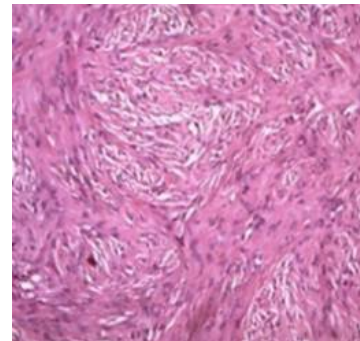
A



B



C



D

Figures 82: (153) Patiente âgée de 20ans, présentant une asymétrie faciale et des anomalies dentaires (A), une calcification de la faux du cerveau (B) et un fibrome ovarien (C). L'étude anatomopathologique a révélé une prolifération stromale sans atypies cellulaires, avec certaines zones calcifiées (D).

Les fibromes syndromiques sont le plus souvent bilatéraux (75%), calcifiés et nodulaires, se chevauchant médialement. Ils peuvent être diagnostiqués à tort comme des léiomyomes utérins calcifiés. Les fibromes non syndromiques sont le plus souvent unilatéraux, et ne sont calcifiés que dans 10% des cas avec une taille moyenne de 6cm. (157).

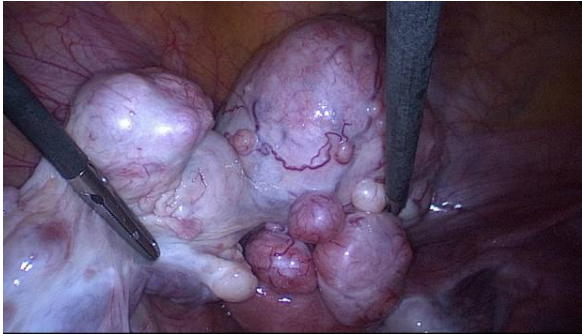


Figure 83: (155) Vue coelioscopique du pelvis d'une patiente âgée de 25ans avec de multiples fibromes utérins et ovariens dans le cadre du syndrome de Gorlin.

L'échographie est le 1^{er} moyen diagnostique utilisé dans la pathologie ovarienne. Les fibromes y apparaissent comme des masses arrondies ou ovalaires, solides, avec des limites régulières.

Elles sont hypo-échogènes avec une atténuation acoustique, mais peuvent être hyperéchogènes. L'aspect au doppler est variable, mais le plus souvent une petite vascularisation périphérique est présente (158).



Figure 84: (159) Échographie abdominale d'un fibrome ovarien bien limité.



Figure 85: (158) Aspect au Doppler typique d'un fibrome avec une vascularisation périphérique.

L'IRM est un meilleur moyen pour étudier le pelvis et permet une meilleure caractérisation des masses ovariennes et utérines (Fig. 86 – 87). En T1 ce sont des masses en hyposignal homogènes avec une rehaussement hétérogène à l'injection du gadolinium, en T2 on peut noter des zones hyperintenses en rapport avec une dégénérescence kystique ou un œdème.

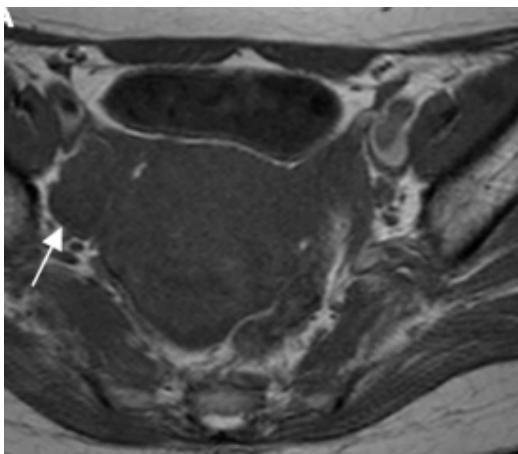


Figure 86: (160) Aspect typique à l'IRM d'un fibrome ovarien en T1 : masse ovale (flèche blanche) ovarienne droite hypointense en comparaison au reste du myomètre.

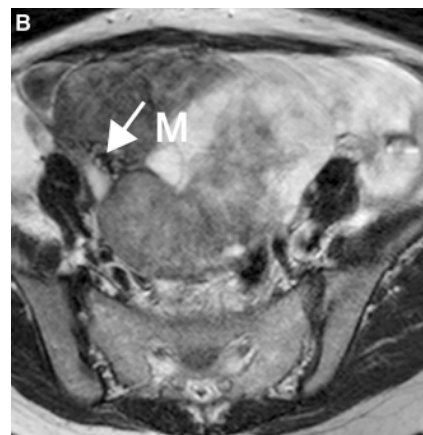


Figure 87: (160) Aspect atypique d'un fibrome ovarien qui mime une tumeur maligne : en T2 on retrouve une masse en hypersignal hétérogène avec des zones solides et des zones kystiques (M). L'ovaire droit attenant à la masse est normal (flèche).

Sur le plan biologique plusieurs articles démontrent la sécrétion de rénine par les tumeurs ovariennes. Cette sécrétion incontrôlée peut être responsable de pic hypertensif. Fox et al. décrivent le cas inédit d'une patiente âgée de 23 ans, avec une histoire familiale de NBC, qui se présente aux urgences pour une HTA réfractaire. L'échographie abdominale avait révélé une masse ovarienne lobulée solide avec des calcifications de l'ovaire droit. Le taux de rénine était supérieur à 100 ng/ml/h pour un taux normal entre 0,15 – 2,12 ng/ml/h.

Une prémédication au Captopril® (inhibiteur de l'enzyme de conversion a permis de bloquer la formation d'angiotensine, le métabolite actif de la cascade déclenchée par la rénine) et de contrôler la tension artérielle au cours de la résection de la masse. L'étude immuno-histochimique de la pièce opératoire a révélé des taux très élevés de rénine et prorénine (161).

Yoshizumi a rapporté le cas d'une patiente enceinte atteinte du syndrome de Gorlin, et a suggéré le rôle activateur ou inducteur de l'hormone chorionique gonadotrope (162). Mais des études sur un échantillon plus large de patientes est à réaliser pour conforter cette hypothèse.

Le diagnostic différentiel se pose avec les léiomyomes ovariens et utérins. La distinction entre fibromes et léiomyomes peut être parfois difficile, puisqu'ils se présentent à l'échographie comme des masses hypo-échogènes solides avec atténuation des ultrasons. Au scanner ce sont des masses hypo-denses avec un rehaussement hétérogène à l'injection. Seule l'étude histologique permet de les différencier.

Le traitement du fibrome reposerait sur une excision de celui-ci en laissant uniquement le tissu ovarien d'apparence saine. Bien qu'il n'ait pas été rapporté de transformation maligne de ces fibromes, Abel et Holtz avaient répertoriés deux fibrosarcomes ovariens au cours d'une étude sur 170 patientes avec des tumeurs ovariennes. Et d'autres cas de léiomyosarcomes ont également été décrits (163).

Pour la prise en charge thérapeutique de ces patientes, il semblerait plus sage en l'absence de signes de malignité, de préserver la fonction ovarienne chez les patientes les plus jeunes (164), d'autant plus que la fertilité ne semble pas atteinte au cours du syndrome de Gorlin (165).

Étant donné le risque de récurrence un suivi périodique est nécessaire avec la réalisation d'échographies pelviennes à un rythme régulier.

D'autres tumeurs malignes ont été décrites dans le cadre du syndrome de Gorlin : notamment les léio-myo-sarcomes utérins. Leur fréquence reste néanmoins rare : 0,1% des tumeurs ovariennes. Ils se développent à partir du muscle lisse entourant la paroi des vaisseaux du corps utérin (166).

Histologiquement cette tumeur est constituée d'une prolifération de cellules fusiformes dont l'index mitotique est élevé, avec présence de zones de nécrose et d'hémorragie.

Les études immuno-histochimiques sont essentielles et la présence d'actine intracellulaire soutient le diagnostic d'une tumeur musculaire lisse.

Le pronostic dépend du stade de la tumeur au moment du diagnostic, de sa taille et de son index mitotique. La plupart des patientes récidivent dans l'année qui suit le diagnostic, d'où l'intérêt d'un suivi rapproché.

Étant donné le nombre restreint des cas répertoriés, il est difficile de déterminer le rôle de la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie dans la prise en charge de ces tumeurs, cependant le traitement conservateur est toujours à privilégier chez les patientes les plus jeunes.

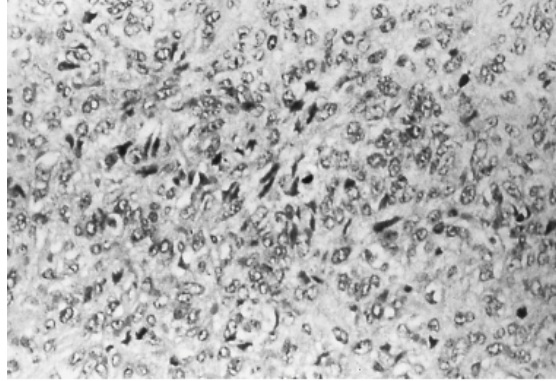


Figure 88: (166) Coupe histologique d'un léiomyosarcome ovarien : prolifération de cellules fusiformes avec atypies nucléaires et taux mytotique élevé.

6.2 Manifestations cardiaques :

Au cours de notre série, aucune échocardiographie n'a été réalisée. C'est pour cela, que nous tenions à décrire les manifestations cardiaques associées à la nævomatose basocellulaire, afin de sensibiliser les praticiens à les rechercher.

a. Fibromes cardiaques :

Les tumeurs cardiaques sont rares chez les enfants, avec une fréquence estimée à 1/ 64. 000 hospitalisations pédiatriques. Le rhabdomyome, le tératome et le fibrome sont les trois tumeurs cardiaques et péricardiques les plus fréquentes chez les nourrissons et les enfants.

Quant aux fibromes cardiaques, il s'agit de tumeurs bénignes rares, qui peuvent survenir à tout âge mais qui sont le plus souvent découverts chez les enfant avant l'âge de dix ans (167).

Le 1^{er} fibrome cardiaque associé à la NBC a été décrit par Litter en 1979 (168). Environ 3 à 5 % des patients souffrant d'un syndrome de Gorlin ont des fibromes cardiaques.

Il s'agit d'une tumeur unique, habituellement volumineuse, localisée au niveau de la paroi libre du ventricule ou dans le septum inter-ventriculaire. À l'examen macroscopique, c'est une masse blanchâtre, ferme et fibreuse avec un diamètre moyen d'environ 5cm (169). Contrairement aux autres tumeurs cardiaques primaires, les fibromes ne présentent pas de zones de transformation kystique, hémorragique ou nécrotique (170). La présence de calcifications dystrophiques est commune. (171)



Figure 89: (169) Aspect macroscopique d'un fibrome cardiaque du ventricule gauche chez un enfant âgé de 7 ans.

À l'échographie, le fibrome cardiaque apparaît comme une masse solide non contractile. Elle peut être nodulaire et discrète ou imiter une cardiomyopathie hypertrophique focale ou une hypertrophie du septum ventriculaire et passer inaperçue (172).

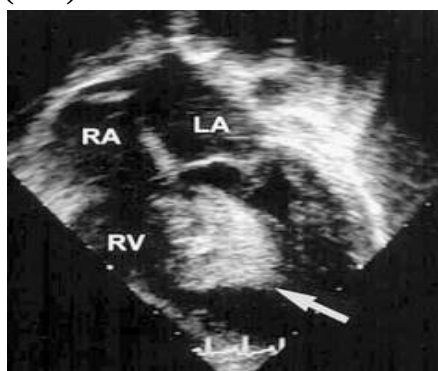


Figure 90: (169) Échographie trans-oesophagienne montrant une masse homogène (flèche) attenante au septum interventriculaire et faisant protrusion au niveau du ventricule gauche.
LA : atrium gauche ; RA : atrium droit ; RV : ventricule gauche.

L'IRM retrouve une volumineuse masse myocardique unique, homogène centrée dans les ventricules (Fig. 88). Son aspect en hypo-signal T2, en rapport avec leur composition fibreuse est évocateur. En T1, leur signal est iso-intense ou discrètement hyper-intense.

En séquences de perfusion, leur centre apparaît en hypo-signal comparativement au myocarde adjacent permettant de mieux délimiter la tumeur. Il peut exister une prise de contraste sur les séquences T1 tardives (173).

Sur le plan histologique, des fibroblastes monomorphes avec peu ou pas d'atypies composent le fibrome. Le degré de cellularité diminue souvent avec l'âge du patient et la quantité de collagène augmente (174). Les mitoses ne sont généralement présentes que dans les tumeurs survenant chez les nourrissons. La présence de calcifications est une constatation courante chez les patients de tous les âges (175).

Bien que le fibrome cardiaque soit bénin, sa croissance lente peut entraîner des complications et engager le pronostic vital : des troubles de la conduction et des arythmies responsables de morts subites dans 23% des cas (167).

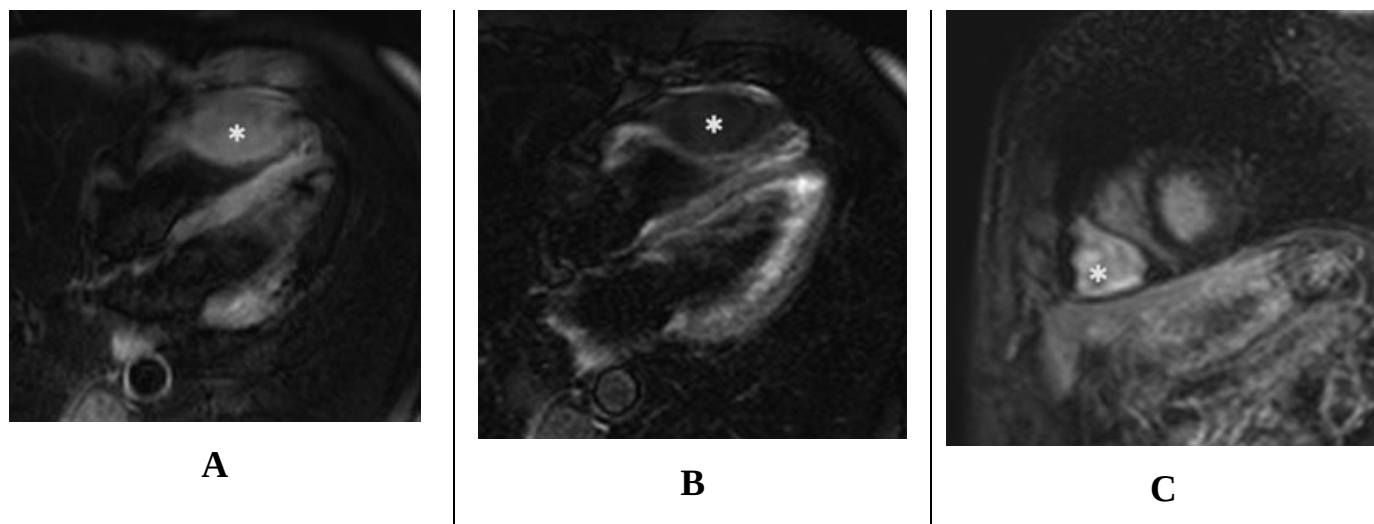


Figure 91: (173) Fibrome de la paroi libre du ventricule droit

La coupe (A) montre une masse intramyocardique régulière homogène, unique en iso-signal T1. (B) est coupe des 4 cavités avec la masse qui apparaît en hyposignal en T2. (C) : montre une prise de contraste tardive sur la séquence pondérée T1.

En raison de la rareté des fibromes cardiaques, la prise en charge n'est pas encore bien définie. Les différents moyens thérapeutiques décrits dans la littérature sont la résection chirurgicale, la transplantation cardiaque et le traitement conservateur avec les anti-arythmiques.

b. Transposition des gros vaisseaux et situs inversus :

Le situs inversus est une anomalie congénitale dans laquelle les principaux viscères et organes sont inversés dans une position en miroir par rapport à leur disposition normale.

Il est associé à des mutations génétiques notamment celles touchant le gène DNAH5 responsable de la dyskinésie ciliaire primitive, et qui est présente dans 50% des cas de situs inversus (176).

Un seul cas de situs inversus a été rapporté chez une patiente qui présente une nævomatose basocellulaire en 2011 par M. Gupta. Ils ont émis l'hypothèse que ces deux anomalies étaient liées à la voie de signalisation Sonic Hedgehog, mais les données actuelles sont insuffisantes pour l'affirmer avec certitude (177).



Figure 92: Transposition des vaisseaux et situs inversus (177)

(A) : Radiographie thoracique de la patiente donc le cas a été rapporté par M. Gupta qui montre que la 4^{ème} et 5^{ème} cotes gauches sont bifides, nous notons aussi la dextrocardie. (B) : Coupe de l'échographie abdominale avec localisation du foie au niveau de l'hypochondre gauche, et localisation de la rate au niveau de l'hypochondre droit (C).

6.3 Autres manifestations mineures :

Dans des proportions plus faibles, ont été décrits dans la littérature :

- Des anomalies rénales : retrouvées dans 5% des cas. Il peut s'agir d'agénésies rénales, kystes rénaux, duplications rénales, ou reins en « fer à cheval ». On a même rapporté chez certains malades, une association du syndrome des reins polykystiques et de la nævomatose basocellulaire (178). Ces anomalies sont donc à rechercher, car peuvent précipiter les patients, souvent très jeunes, vers une insuffisance rénale avec nécessité de moyens de suppléance.
- Kystes lympho-mésentériques : uniques ou multiples, ils mesurent en moyenne entre 2 et 10 centimètres. Généralement asymptomatiques, ils sont le plus souvent de découverte fortuite. Ils contiennent un liquide chyleux, mais peuvent être hémorragiques.

B.Conclusion Clinique :

Tableau VI: Récapitulatif des manifestations cliniques les plus fréquentes dans le syndrome de Gorlin

Manifestations cliniques		Références			Notre étude
		USA (55)	Angleterre (92)	Japon (179)	Maroc
Pathologie néoplasique	Carcinomes basocellulaires	75	90	37,8	40
	Kystes odontogéniques	75	90	86,3	100
	Kystes cutanés	51%	>50	ND	0
	Fibromes ovariens	ND	24	12,5	0
	Médulloblastome	ND	5	3,4	0
	Fibromes cardiaques	ND	2,5	2,1	0
Tête	Calcifications cérébrales	92	85	79,4	60
	Macrocéphalie	80	50	26,5	40
	Prognathisme	33	ND	25,2	0
	Hypertélorisme	6	ND	68,8	40
	Bosse fronto pariétale	66	ND	58,4	40
	Base du nez très large	59	ND	58,4	40
	Fentes labio-palatines	4	6	9	0
	Anomalies du globe oculaire	2	7	ND	0
Cerveau	Hydrocéphalie	ND	ND	16,2	20
	Retard mental	ND	ND	17,6	0
	Épilepsie	ND	ND	9	0
Squelette axial	Anomalies vertébrales	35	60	15,1	20
	Anomalies costales	45	60	36,4	20
	Déformation Sprengel	4	ND	2,7	0
Mains / pieds	Pits palmaires ou plantaires	80	65	69,2	20
	Polydactylie	4	<5	1,5	20
	4 ^{ème} métacarpien court	29	ND	10,5	0
Histoire familiale		ND	ND	48,4	0

C. Diagnostic Paraclinique :

1. Imagerie Radiologique :

Un bilan radiologique est nécessaire à la fois pour retenir le diagnostic du syndrome de Gorlin, mais aussi pour rechercher d'autres anomalies parfois occultes.

1.1 Orthopantomogramme :

Il s'agit d'un examen relativement simple, peu irradiant permettant une investigation radiologique des maxillaires et des arcades dentaires. Il est d'une grande aide pour le diagnostic des kératokystes odontogéniques.

Dans la littérature, ils sont décrits comme des images radio-transparentes uniloculaires, entourées d'un liseré de condensation (180). Ceci concorde avec les résultats de notre série, l'aspect le plus souvent rencontré est celui d'une lésion ostéolytique, monogéodique, arrondie, à contours bosselés (56% des cas).

Les formes polygéodiques fréquemment décrites dans la littérature, peuvent faire confondre un KCOT avec un améloblastome, mais cet aspect n'a pas été retrouvé dans notre étude.

La localisation mandibulaire est globalement deux fois plus fréquente, plus qu'au niveau maxillaire où le développement des KCOT est limité par les sinus. Ce qui concorde avec notre étude, où les kystes étudiés étaient mandibulaires dans 73% des cas (siégeant au niveau des branches 60% des patients, et des angles mandibulaires 40%).

Le KCOT entraîne parfois des déplacements dentaires (dans notre étude dans 75% des cas), ou plus rarement des rhizalyses (Fig. 93 - 94) (181).

Il peut refouler le canal alvéolaire vers le bas, le plus souvent sans signe neurologique associé, ou se développer dans le sinus maxillaire (anomalie constatée chez 4 de nos patients).



Figure 93: (181) Radiographie pré-opératoire, montrant l'image péri-coronaire entourant la couronne de la 13.



Figure 94: (181) Vue per-opératoire montrant l'énucléation kystique par voie palatine et l'extraction de la 13.

1.2 Tomodensitométrie :

Le scanner maxillo-facial permet une meilleure caractérisation des lésions kystiques en précisant leurs localisations et extensions et leur rapport avec les éléments anatomiques nobles. Il constitue un examen indispensable complétant l'orthopantomogramme et les techniques de radiographie intra buccale classiques.



Figure 95: (180) Orthopantomogramme montrant de multiples lésions radio claires d'aspect ostéolytique chez un patient âgé de 26 ans ; présentant une tuméfaction mandibulaire gauche.



Figure 96: (180) Coupe tomodensitométrique de la même lésion ostéolytique de 71,5 mm de longueur sur 28,7 mm d'épaisseur soufflant la corticale.

La tomodensitométrie tient une place importante dans l'évaluation préopératoire, réalisée chez tous nos patients, elle permet de :

- Déterminer le type d'intervention. Parmi les critères à prendre en considération : le respect ou non des corticales osseuses. Celles-ci étaient rompues dans 30% des cas et amincies dans 20% des cas dans notre série. L'énucléation seule est déconseillée voir contre indiquée dans ces cas, elle n'a donc été réalisée chez aucun de nos patients. Le respect ou non de la corticale osseuse est un élément clé que seul le scanner peut déterminer (Fig. 97)(84).
- Définir la voie d'abord (endo-buccale ou extra-orale), en se basant entre autre sur la localisation du kyste. Dans notre série, elle a été dans 100% des cas endo-buccale.
- Renseigner sur les rapports du kyste avec les éléments nobles (paquets vasculo-nerveux). La localisation du nerf alvéolaire inférieur est importante à préciser puisque sa lésion engendre une hypo-esthésie post opératoire (Fig.95). Aucun de nos patients n'a présenté une hypoesthésie labio-mentonnière (même le patient pour lequel la solution de Carnoy a été appliquée).

En post-opératoire l'examen tomodensitométrique est un outil indispensable pour contrôler la reconstruction osseuse à moyen terme, et guetter contre les récidives à long terme. Il a été réalisé en post-opératoire en moyenne à 2 reprises pour chaque patient.

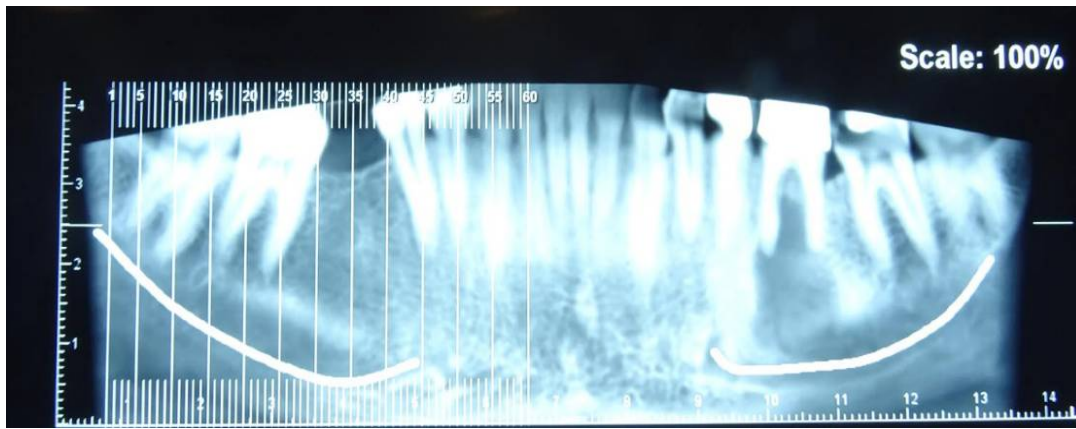


Figure 97 : : Repérage préopératoire du nerf alvéolaire inférieur par Dentascanscan.
- Iconographie du service de chirurgie maxillo-faciale de l'HMIMV -

1.3 Autres examens paracliniques :

1.3.1 Imagerie par résonnance magnétique IRM :

Bien que la tomodensitométrie soit l'examen de choix pour étudier les dysmorphies cranio-faciales associées au syndrome de Gorlin, l'imagerie par résonnance magnétique est supérieure pour étudier la composition et la structure interne des kystes odontogéniques, et leur extension aux tissus mous adjacents (182). Elle est également particulièrement intéressante pour l'étude des calcifications cérébrales et dans la prise en charge des médulloblastomes suspectés chez les enfants de nævomatose basocellulaire. Cependant la présence d'une éventuelle prothèse dentaire, limite l'utilisation de cet examen.

En raison du risque de néoplasies radio-induites, l'IRM est également préférée par rapport à la tomodensitométrie, pour le dépistage et suivi des enfants présentant un médulloblastome.

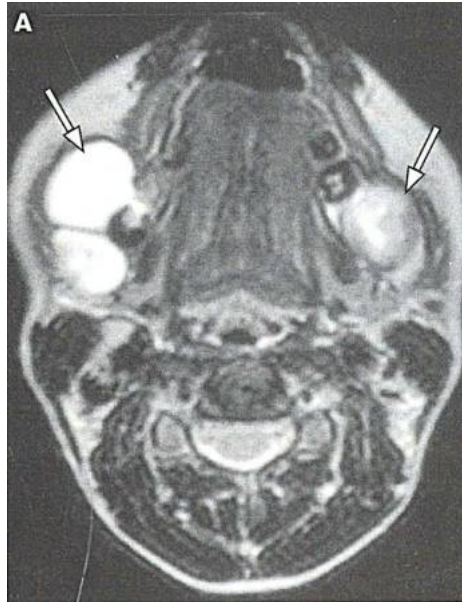


Figure 98: IRM maxillo-faciale en coupe axiale montrant des kystes mandibulaires (182)

. Coupe axiale d'une IRM en T2 maxillo-faciale montrant de multiples kystes mandibulaires, avec un contenu hétérogène en hypersignal, probablement hémorragique.

Les outils échographiques ont une place non négligeable dans la prise en charge des patients atteints de ce syndrome.

L'échographie prénatale permet de détecter des malformations congénitales : les fentes palatines, une macrocéphalie (ce qui peut imposer un accouchement par voie haute). Dans notre série elle n'a pas été réalisée, puisqu'aucun de nos patients n'avaient d'histoire familiale de NBC.

En post-natal, une échocardiographie permet aussi de détecter les fibromes cardiaques dont l'incidence est de 3% dans ce syndrome.

Puis chez les jeunes filles, une échographie pelvienne permet de dépister les fibromes ovariens ; qui sont le plus souvent asymptomatiques. Elle a été réalisée chez 2 patientes parmi 4, et dans ces cas elle était normale.

Au final cet outil non invasif, au coût accessible est important pour la prise en charge de ces patients.

2. Étude anatomo-pathologique :

Elle est indispensable pour confirmer la nature histologique des KCOT, des nævi et des CBC.

2.1 Histologie des KCOT :

L'analyse histopathologique confirme le diagnostic de KCOT, là où l'examen radiologique permet uniquement de le suspecter. Cet examen consiste en l'analyse du contenu et des parois kystiques obtenus soit après exérèse complète du kyste, soit après prélèvement d'un fragment de celui-ci au cours de son drainage ou de sa marsupialisation.

Les caractéristiques histologiques principales reprises par la plupart des auteurs sont celles de Pinborg et Hansen en 1966. La paroi kystique serait constituée :

- **D'une couche de kératocytes avec dépôts de kératine.** Elle est souvent ondulée, caractéristique que le KCOT partage avec d'autres kystes. La kératinisation est, le plus souvent, **parakératosique** dans 83 à 97% des kératokystes. Parfois, il est possible de rencontrer une kératinisation de type **orthokératosique** ou bien à la fois para- et orthokératosique. Pour certains auteurs comme Martin (77), le type orthokératosique devrait être individualisé car il serait moins agressif et moins récidivant que le type parakératosique ;
- Une fine couche de **cellules épineuses** ;
- Une couche de **cellules basales** bien définie. Cubiques ou cylindriques elles sont disposées le plus souvent selon un arrangement en palissade ;
- Une **paroi fibreuse** fine,
- Et une fine **coque conjonctive**.

Le tout constitue un **épithélium de revêtement malpighien** habituellement très fin et uniforme en épaisseur, avec une forte activité mitotique.

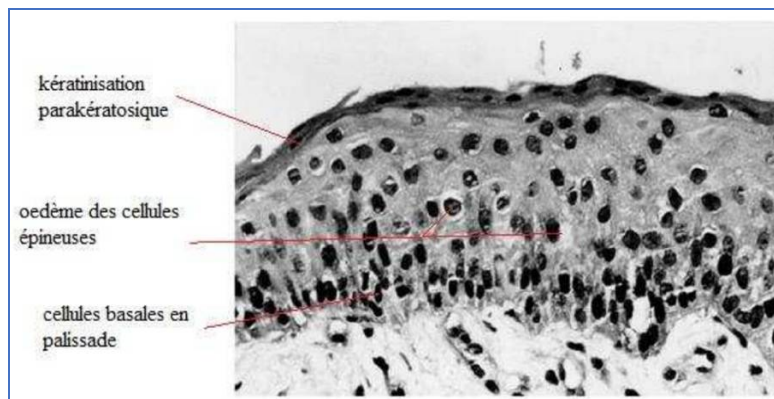


Figure 99 : Coupe histologique de l'épithélium d'un kératocyste odontogénique (31)

Dans 90% des cas, l'étude histologique des kystes- de notre série- a conclu à des kératokystes odontogéniques, et 10% des kystes étaient inflammatoires. La kératinisation était de type parakératosique dans 62,5% cas et orthokératosique dans 37,5 %. Dans son étude de cas, Brannon a retrouvé les mêmes proportions dans sa série de cas.

La détermination du type histologique a un intérêt pronostic. En effet, il a été prouvé que certaines formes parakératosiques sont associées à potentiel d'agressivité et d'envahissement des structures voisines plus élevé avec un grand taux de récurrence (183). Cela n'a pas été confirmé dans notre série, où les formes ortho et parakératosiques avaient un taux de récurrence semblables. Le nombre restreint de cas dans notre étude peut expliquer cette discordance.

Les comptes rendus histologiques n'ont pas fait mention des caractéristiques du contenu kystique. Il peut être clair contenant de la kératine en quantité variable. Sa présence constitue une aide au diagnostic. Mais en cas de réaction inflammatoire, le kyste perd progressivement sa kératinisation, et sa paroi kystique s'épaissit. Il se transforme en un épithélium non kératinisé assez similaire à celui des kystes inflammatoires banaux.

D'autres éléments, obtenus par cytoponction peuvent aider également :

- Estimation du contenu protéique du kyste. Un taux < 4 g de protéine pour 100 millilitres de liquide conforte le diagnostic de KCOT. Mais la présence d'une réaction inflammatoire augmente le contenu protéique et participe donc à la création de faux négatifs.
- Recherche de **l'antigène KAC** (keratocyst antigene) dans le liquide du kyste, et la détermination immunohistochimique de l'expression de la **cytokératine** (un marqueur des épithéliums kératinisés).

Mais ces tests ont une faible sensibilité et spécificité, c'est pour cela qu'ils ne sont pas réalisés en pratique courante, et n'ont pas été nécessaires dans l'étude de nos pièces opératoires.

2.2 Aspect histologique des nævi et des mélanomes :

L'aspect histologique des nævi est de celui de mélanocytes groupés en amas, dans le derme ou l'épiderme. Il n'y a pas d'atypies cyto-nucléaires ni de mitoses (Fig. 100).

Lorsque le nævus se transforme en mélanome, les cellules deviennent plus volumineuses, le nombre de mitoses augmente, et des atypies cytonucléaires apparaissent (Fig. 101).

Les pièces opératoires cutanées analysées n'ont pas objectivées de nævi ni de mélanomes.

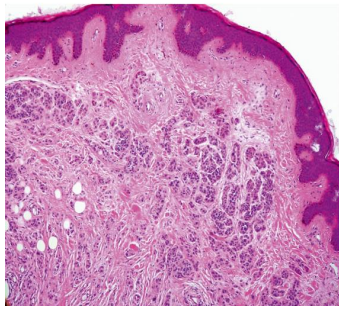


Figure 100: (184) Coupe histologique d'un nævus commun, caractérisé par cellules régulières, regroupées en petits amas, principalement dans le derme. Il n'y a pas d'atypies cytonucléaires, pas de mitose et pas d'invasion épidermique

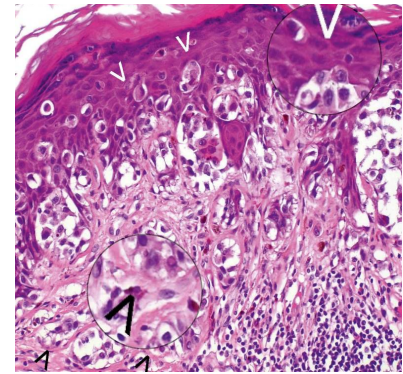


Figure 101:(184) Coupe histologique d'un mélanome extensif, caractérisé par des cellules mélanocytaires atypiques Envahissant l'épiderme (flèches blanches) et le derme (flèches noires)

2.3 Histologie des carcinomes basocellulaires :

Les CBC eux, sont formés d'amas cellulaires dermiques. Ce sont de petites cellules à disposition périphérique palissadique.

Des images de différenciation (kératinisante) sont possibles, comme celles retrouvées chez la patiente N°2. Les formes scléro-dermiques sont associées à un stroma dense et fibreux (185) . Deux carcinomes basocellulaires ont été objectivés grâce à l'étude histologique dans notre série. Le type histologique le plus fréquemment retrouvé est le type nodulaire. Dans la littérature il s'agit également du type le plus fréquent. À noter que l'aspect histologique des CBC de patients porteurs du syndrome de Gorlin n'est pas différent de ceux rencontrés chez les patients non-syndromiques.

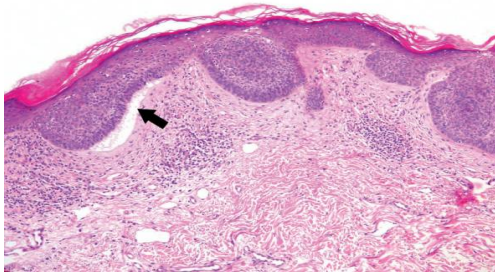


Figure 102: (185) Coupe histologique d'un CBC formé d'amas de cellules basaloïdes appendus à l'épiderme, entourés par un artéfact de rétractation (flèche).

3. E

xamens et conseil génétiques :

La recherche de la mutation du gène PTCH1 peut être réalisée à partir d'un prélèvement sanguin périphérique sur un tube anti coagulé (EDTA ou héparine). Après extraction de l'ADN et amplification par PCR à partir d'amorces, le séquençage ainsi qu'une analyse informatique permettent de rechercher les mutations (58). Cette étude a trois principales applications cliniques :

- Apporter une confirmation moléculaire du diagnostic,
- Évaluer la probabilité de récurrence dans la fratrie, et le risque de transmission à la descendance.
- Elle constitue aussi un des éléments du diagnostic anténatal, et de la planification des grossesses chez les sujets avec une histoire familiale de nævomatose basocellulaire.

Dans notre étude, le diagnostic de nævomatose basocellulaire a été retenu sur les critères cliniques chez 4 patients sur 5. Il n'a pas été nécessaire de réaliser les tests génétiques devant l'association classique de critères mineurs et majeurs. Ils ont néanmoins été réalisés chez la patiente N°2 dans un but universitaire.

Rappelons que dans le cadre du syndrome de Gorlin, les mutations des gènes PTCH et SUFU (incriminés dans ce syndrome), apparaissent de novo de 20 à 30% des cas et sont transmises dans 70 à 80% des cas (186).

La mutation du gène chez les sujets atteints (dit probands) dans notre série, est probablement survenue de novo, puisqu'aucun patient n'avait une histoire familiale de nævomatose basocellulaire. Cela est conforté par le fait que les examens cliniques et paracliniques des parents des probands n'ont pas retrouvé de signes mineurs évoquant le syndrome de Gorlin.

Le risque de récurrence dans la fratrie dépend du statut génétique des patients du proband :

- Si l'un des parents est touché le risque de récurrence dans la fratrie est de 50%.
- Si les parents ne sont pas cliniquement affectés, le risque pour la fratrie du proband semble faible. Dans ce cas, et s'il n'est pas possible de rechercher la mutation des gènes PTCH1 ou SUFU chez eux, le risque de récurrence dans la fratrie est estimé à 4% (en raison de la possibilité de mosaïque germinale parentale).

Pour les enfants du proband : chaque enfant d'un individu atteint de NBC a 50% de chances d'hériter du variant pathogène.

Concernant le diagnostic prénatal, celui-ci comporte une étude génétique à la recherche de la mutation du gène PTCH. Elle est réalisée sur les cellules fœtales extraites par amniocentèse. Elle est complétée par une échographie à 19 semaines de gestation, à la recherche d'anomalies morphologiques (fentes labiopalatines, malformations du SNC), de formations tumorales et d'anomalies squelettiques. La détection de ces anomalies à l'échographie permet une meilleure estimation de la sévérité du syndrome, que l'analyse génétique. (187)

La pratique de ces tests de dépistage comporte un enjeu éthique, parce qu'il n'existe pas de traitement curatif ni préventif pour ce syndrome. Il va de la responsabilité du praticien de donner aux futurs parents toutes les informations concernant ce syndrome, afin qu'ils puissent accompagner au mieux leur enfant.

D. Regroupement syndromique :

La complexité et le grand nombre de signes cliniques rencontrés dans la nævomatose basocellulaire rendent son diagnostic difficile. De plus, tous les patients ne présentent pas les mêmes signes. De la même manière qu'au sein d'une même famille, avec transmission de la mutation à la descendance, tous les membres ne présentent pas les mêmes manifestations.

Ainsi, afin de faciliter le diagnostic de cette maladie, ces symptômes ont été regroupés selon leur ordre de fréquence en critères majeurs et mineurs. Il n'est donc pas nécessaire de présenter l'ensemble des manifestations afin de réaliser le diagnostic de nævomatose basocellulaire. La présence de deux critères majeurs ou d'un critère majeur et deux mineurs permettent de retenir le diagnostic.

Les critères majeurs sont ceux qui sont le plus fréquemment rencontrés chez les patients atteints par le syndrome de Gorlin-Goltz. Il peut exister de légères variations suivant les auteurs, mais 3 critères sont retrouvés dans l'ensemble de la littérature :

- La présence de plusieurs carcinomes basocellulaires chez un même individu ou d'un seul chez une personne de moins de 30 ans ;
- La présence d'un ou plusieurs kératokystes odontogéniques ;
- L'existence de pits palmo-plantaires.

Certains auteurs préconisent l'adjonction de nouveaux éléments à cette liste. Selon eux certains critères majeurs tels que les CBC ou les KCOT ne sont pas présents dès la naissance, leur âge de survenue se situant plutôt à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, le diagnostic de nævomatose basocellulaire peut être retardé.

Kimonis propose de classer les anomalies costales parmi les critères majeurs de la maladie, et ce, pour deux raisons. La 1^{ère} étant leur importante fréquence (42%) chez les patients atteints par rapport à la population générale, et la 2nd étant leur présence dès la naissance et la facilité de détection de ces anomalies (1).

Selon Garrè, les médulloblastomes devraient également intégrer la liste des critères majeurs, avec les altérations osseuses, ils font partie des signes les plus précoces de la maladie (126).

Mais les critères mineurs ne doivent surtout pas être considérés comme secondaires. Ils font partie intégrante des éléments du diagnostic.

Les critères ont été érigés initialement par Evans dans le « Journal of Medical Genetics » en 1993. Ils ont été modifiés par Kimonis en 1997.

Tableau VII: (52) Critères Diagnostiques de la Nævomatose Basocellulaire selon Kimonis et al.
--

Le diagnostic de NBC peut être retenu devant la présence de deux critères majeurs ou d'un critère majeur et deux mineurs.

Critères majeurs

1. Multiples (>2) carcinomes basocellulaire, ou un CBC unique chez un patient âgé de moins de 30ans, ou plus de 10 nævi cutanés.
2. Un kératokyste odontogénique (ou plus) avec preuve histologique.
3. Pits palmo-plantaires (3 ou plus).
4. Calcifications cérébrales.
5. Histoire familiale de nævomatose basocellulaire (parent au 1^{er} degré).

Critères Mineurs

1. Anomalies squelettiques congénitales : côtes bifides, fusionnées ou manquantes ; vertèbre fusionnées ou bifides.
2. Macrocéphalie (circonférence occipito-frontale (+)2 dérivations standards), avec présence de bosses frontales.
3. Fibromes cardiaques ou ovariens.
4. Médulloblastome.
5. Autres malformations congénitales : fentes labiales et/ou palatines, polydactylie, anomalies oculaires (microphthalmie, cataracte, colobome)

Dans notre série, le diagnostic de nævomatose basocellulaire a été retenu devant la présence de 2 critères majeurs chez tous les patients. Des critères additionnels étaient présents : majeurs (2 critères en plus en moyenne), mais également mineurs (2,2 en moyenne).

Certains auteurs retiennent le diagnostic uniquement sur la base des critères cliniques, même quand la recherche de la mutation est disponible.

Bien que le PTCH ait été identifié comme le gène responsable de la NBC et que les mutations du PTCH puissent confirmer un diagnostic clinique, les tests de génétique moléculaire n'ont pas été en mesure de détecter des mutations chez toutes les personnes affectées (188).

Paradoxalement, aucune étude n'a été en mesure d'évaluer quelle combinaison de critères diagnostiques représente le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité

Pour pallier à ce dilemme, Lo Muzzio proposa en 2008 un protocole, qui peut être employé pour poser le diagnostic de nævomatose basocellulaire chez les patients suspects.

Tableau VIII: Protocole pour le diagnostic du Syndrome de Gorlin (107)

- 1. Rechercher une histoire familiale de NBC** : antécédents médicaux, chirurgicaux et dentaires compatibles.
- 2. Pratiquer un examen clinique minutieux** : bucco-dentaire, cutané, squelettique, nerveux, génito-urinaire, cardiovasculaire et respiratoire ; à la recherche des critères cliniques.
- 3. Étude génétique** à la recherche de la mutation du gène PTCH.
- 4. Étude radiologique** : radiographies standards (thorax, crâne, panoramique dentaire, rachis cervical et thoracique, membres), examens tomodensitométriques (maxillo-facial et cérébral).
- 5. Échographie** : cardiaque (fibromes cardiaques), abdominale (fibromes ovariens).

VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Comme dit précédemment, retenir le diagnostic de la nævomatose basocellulaire peut s'avérer être difficile chez certains patients qui présentent quelques manifestations cliniques.

Dans ces cas, se pose la question du diagnostic différentiel. Certains syndromes partagent avec le syndrome des hamartomes baso-cellulaires quelques signes cliniques : macrocéphalie, troubles de développement et malformations faciales.

Parmi cela : le syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS), le syndrome de Sotos et le syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRSS).

Le BWS a été décrit en 1963 par Beckwith et 1964 par Wiedemann. C'est l'un des syndromes d'excès de croissance congénitale les plus fréquents avec une incidence estimée à 1/13.700 naissances, et il est probablement sous-évalué du fait de la présence de formes modérées.

Le diagnostic est le plus souvent évoqué en post natal devant des signes majeurs (macrosomie, macroglossie, gigantisme) et des signes mineurs (anomalies de l'oreille, nævus de la face, anomalies rénales).

La biologie moléculaire permet de confirmer le diagnostic (en mettant en évidence une dysrégulation chromosomique 11q localisée sur le bras long du chromosome 15) ; mais également de distinguer les individus les plus à risque de développer dans l'enfance des tumeurs (en particulier rénales) (189).

Le syndrome de Sotos est également un syndrome d'excès de croissance avec une incidence à 1/12000 naissances. Il se caractérise par une macrocéphalie, une déficience intellectuelle, et des caractéristiques faciales distinctives (front proéminent, hypertélorisme, palais étroit et haut avec un menton pointu et un visage long). (190)

Il existe d'autres syndromes rares associés aux carcinomes basocellulaires : notamment le syndrome de Bazex. Celui-ci est caractérisé par de multiples CBC, une hypohidrose avec hypotrichose, et une atrophodermie folliculaire (affection cutanée impliquant la rupture des follicules cutanés). (191)

Plusieurs autres diagnostics peuvent être associés aux manifestations qui constituent le syndrome de Gorlin, seul un examen clinique minutieux, des examens paracliniques dirigés permettront d'infirmier ou de confirmer le diagnostic.

VII.ASPECTS THERAPEUTIQUES :

A. Buts du traitement :

La prise en charge des patients atteints du syndrome de Gorlin est une prise en charge multidisciplinaire, du fait de la multiplicité des signes et symptômes, et le grand nombre d'organes atteints.

Cette prise en charge fait intervenir : chirurgiens, dermatologues, neurologues, pédiatres, cardiologues et autres spécialistes.

Elle doit être complétée par un suivi au long court. Les manifestations cliniques apparaissant de façon différée dans le temps, les patients devront se plier à un certain nombre de consultations de contrôle et d'examens, visant à guetter l'apparition de nouveaux signes ou la récurrence d'anciens.

Globalement la prise en charge thérapeutique a pour principaux objectifs :

- Soulager le patient,
- Traiter les lésions curables,
- Éviter les récurrences et complications,
- Améliorer la qualité de vie du patient,
- Et une restitution ad integrum dans la mesure du possible,

De façon plus spécifique,

- Traiter de façon optimale les kystes odontogéniques, les naevi et les carcinomes basocellulaires, ainsi que toutes les autres manifestations qui s'y prêtent ;
- Assurer une prise en charge multidisciplinaire au long court.

B.Moyens thérapeutiques :

La littérature fait état d'innombrables travaux à propos du traitement des kératokystes odontogènes, qui est essentiellement chirurgical. La plupart décrivent les techniques chirurgicales les plus diverses qui permettent d'éliminer complètement les kystes, de sorte à essayer d'obtenir des taux de récurrence aussi faibles que possible (jusqu'à 82% chez les patients atteints du syndrome de Gorlin) (192).

Il est difficile d'opérer une comparaison directe entre les différentes formes de traitement. Il n'existe aucune modalité thérapeutique optimale qui permet de garantir, d'une part, une morbidité acceptable pour le patient et, d'autre part, un pronostic satisfaisant à long terme après l'ablation des kératokystes.

Le choix thérapeutique se fait en fonction de la topographie des kératokystes, de leur extension, leur aspect évolutif primitif ou récidivant.

1. Particularités anesthésiques :

L'incidence de l'intubation difficile et des difficultés de ventilation au masque sont importantes chez les patients atteints de nævomatose basocellulaire. La présence des kératokystes maxillo-mandibulaires et leur protrusion dans la cavité buccale font de cette procédure un geste à risque.



Figure 103: (193) Kyste mandibulaire faisant protrusion dans la cavité buccale, chez une patiente atteinte de nævomatose basocellulaire, et qui s'est présentée pour la résection de 7 kystes maxillo-mandibulaires.

L'intubation nasotrachéale se révèle être une meilleure option. Elle présente l'avantage de libérer la cavité buccale. Dans les conditions optimales elle est réalisée sous vidéo-laryngoscopie (Fig. 104). Celle-ci permet une visualisation directe de la trachée au cours du geste d'intubation, et la visualisation d'éventuelles lésions passées inaperçues. A défaut elle peut être réalisée à l'aide d'un fibroscope classique.

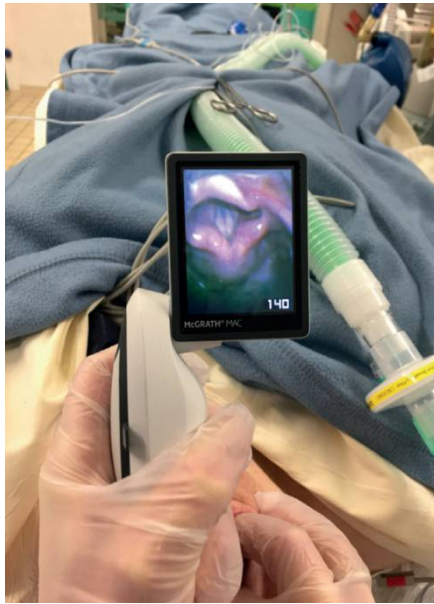


Figure 104: (194) Intubation sous video-laryngoscopie en utilisant un McGRATH® MAC

L'intubation à l'aveugle quant à elle, est associée à un risque élevé de traumatisme des voies respiratoires, d'œdème laryngé et de saignements.

Elle peut également être responsable d'une fibrose de la muqueuse des voies aériennes, compliquant le geste d'intubation chez ces patients qui présentent des récurrences kystiques multiples (et donc candidats à d'autres gestes opératoires).

Elle peut aller jusqu'à causer le décès du patient en cas de lésions passées inaperçues au cours de l'évaluation préopératoire.

Holzman et al. rapportent le cas d'une patiente atteinte du syndrome de Gorlin, dont la fibroscopie (au moment de l'intubation) a révélé une masse siégeant au niveau de l'hypopharynx, l'épiglotte était complètement recouverte sur la surface linguale par

une lésion verruqueuse saignant au contact, et les cordes de la trachée n'étaient pas visualisables (Fig. 105) (195).

À l'examen préopératoire, la base de la langue était exempte de toute lésion, et la patiente n'avait jamais présenté de difficultés respiratoires auparavant.

Il rappelle la nécessité de suspecter des lésions des voies aériennes quand les patients présentent une atteinte muco-cutanée, et d'effectuer alors une exploration plus approfondie.

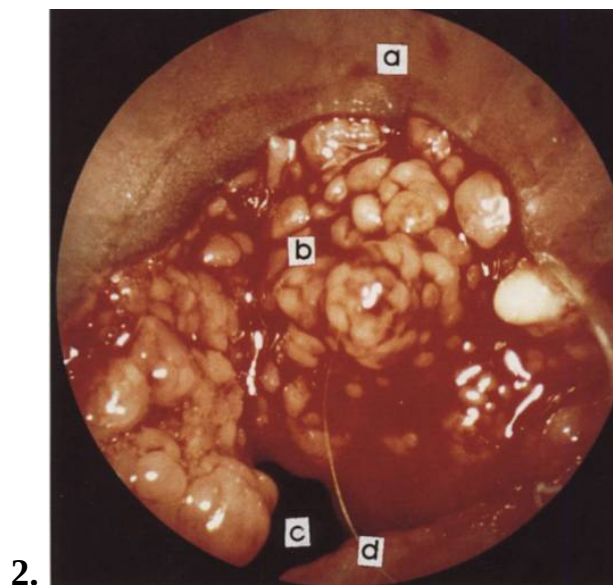


Figure 105: (195) Vue peropératoire de la sphère pharyngée obtenue à l'aide d'un fibroscope montrant une grande masse centrale (b), d'allure fongique, couvrant la partie linguale de l'épiglotte. (c) Œsophage. (d) Réflexion de la tige du laryngoscope.

Dans notre série, les cinq patients ont bénéficié d'une intubation nasotrachéale, avec l'aide d'un fibroscope. Aucun patient ne présentait de lésions au niveau de la sphère pharyngée. Et il n'a été rapporté aucun incident anesthésique.

2. Moyens chirurgicaux :

2.1 Chirurgie Tumorale osseuse :

2.1.1 Méthodes conservatrices :

2.1.1.1 Énucléation avec curetage :

Cette technique est le plus souvent réservée aux kystes de petit et moyen volume avec un bon accès chirurgical. Elle permet de les extirper en conservant au maximum le tissu osseux périphérique et les dents avoisinantes (196).

Elle nécessite une incision au collet des dents, ou lorsqu'il s'agit d'une zone édentée sur le sommet de la crête alvéolaire. Un décollement soigneux et sans pression excessive sur l'os permet une exposition du kyste.

Le décollement des parois de celui-ci se fait à l'aide d'un instrument mousse. Tout geste agressif est prohibé afin d'éviter l'effraction accidentelle d'une corticale osseuse amincie, voire du périoste, et d'exposer les parties molles avoisinantes à un essaimage tumoral. L'énucléation du kyste est complétée par un curetage méticuleux des parois osseuses afin d'éliminer les résidus éventuels de l'épithélium kystique.

Après avoir confié la totalité de la pièce opératoire à l'anatomo-pathologiste, la cavité d'énucléation doit faire l'objet d'une irrigation généreuse par du sérum physiologique.

Dans notre série, l'énucléation complétée par un curetage a été appliquée pour 4 patients parmi 5 (80%).

Dans cette cavité, laissée de préférence vacante, un caillot sanguin aseptique s'installe, et peut induire une ostéogenèse de qualité. L'abord muqueux est ensuite suturé grâce à des points souples et séparés de fil résorbable (196).

L'énucléation impose une surveillance radiographique régulière jusqu'à obtention d'une réossification complète, contrôlée grâce à la stabilité de la trame osseuse sur plusieurs clichés (197).

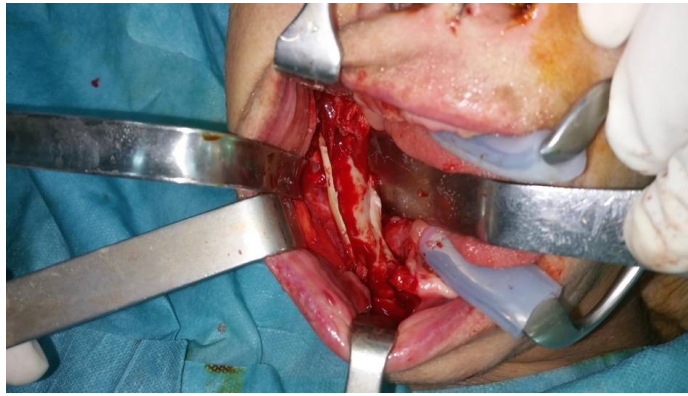


Figure 106: Vue peropératoire de la cavité osseuse résiduelle après énucléation d'un kyste mandibulaire.

- Iconographie du service de chirurgie maxillo-faciale de l'HMIMV-

L'énucléation présente de nombreux avantages : (198)

- La lésion peut être étudiée en totalité sur le plan histologique,
- La plaie est suturée en fin d'intervention et la cicatrisation est de première intention, donc il s'agit d'une technique peu délabrante,
- La gestion des suites opératoires est plus courte et sera terminée dix jours après ablation des sutures, donc il y aura moins de contraintes pour le patient au niveau du suivi post-opératoire.

Mais cette technique chirurgicale se heurte à plusieurs défis :

- Risque de rupture de la paroi du kyste quand celle-ci est mince et fragile avec un risque d'essaimage tumoral,
- Accès difficile quand le kyste est multi-loculaire ou de localisation profonde,
- Les kystes de grande taille peuvent imposer des résections plus étendues avec une fragilisation osseuse et de possibles fractures,
- Et l'expérience personnelle du chirurgien.

Cette technique est donc réservée aux kystes de petit et moyen volumes respectant les corticales osseuses (84).

2.1.1.2 Énucléation avec Agent fixant : Solution de Carnoy

Elle a été décrite la première fois en 1933 par Cutler et Zollinger, comme un traitement des lésions kystiques et des fistules. Elle se compose de 6ml d'alcool absolu, 3ml de chloroforme, 1ml d'acide acétique, 1gramme de perchlorure de fer (84).



Figure 107: Solution de Carnoy ou Mixture de Van Gehuchten (84)

Elle peut être injectée dans le kyste avant son énucléation ou plus communément elle est directement appliquée sur le lit osseux restant après l'ablation de la lésion. La pratique habituelle consiste en l'application à l'aide de gaze à ruban pendant 3 à 5 minutes, suivie d'un rinçage au sérum physiologique (Fig. 108) (199). Grâce à ses capacités de pénétration et de fixation, elle dévitalise les résidus kystiques et restes épithéliaux, sources de potentielles récives.

Elle présente comme principal risque : une toxicité vis-à-vis des structures vasculo-nerveuses, ce qui restreint son temps d'application à 3 minutes (200,201).

Par ailleurs l'exposition au chloroforme qu'elle contient, serait un facteur de risque à certaines néoplasies, et autres troubles liés à la reproduction (199). Aux États Unis la « Food and Drug Administration » a donc interdit l'utilisation de chloroforme dans la solution de Carnoy et de nombreux chirurgiens ont utilisé une version modifiée qui en est dépourvue.

Dashow et al. ont évalué l'efficacité de la solution de Carnoy modifiée par rapport à la solution d'origine en ce qui concerne le taux de récurrence des KCOT. Ce taux serait de 10% pour les KCOT traités par la solution d'origine contre 35% pour ceux traités par la forme modifiée (202).

L'application de cette solution reste néanmoins particulièrement intéressante dans les grands kératokystes.

Dans notre série, elle a été utilisée uniquement chez un seul patient (N°1), qui présentait un volumineux kyste mandibulaire ostéolytique.

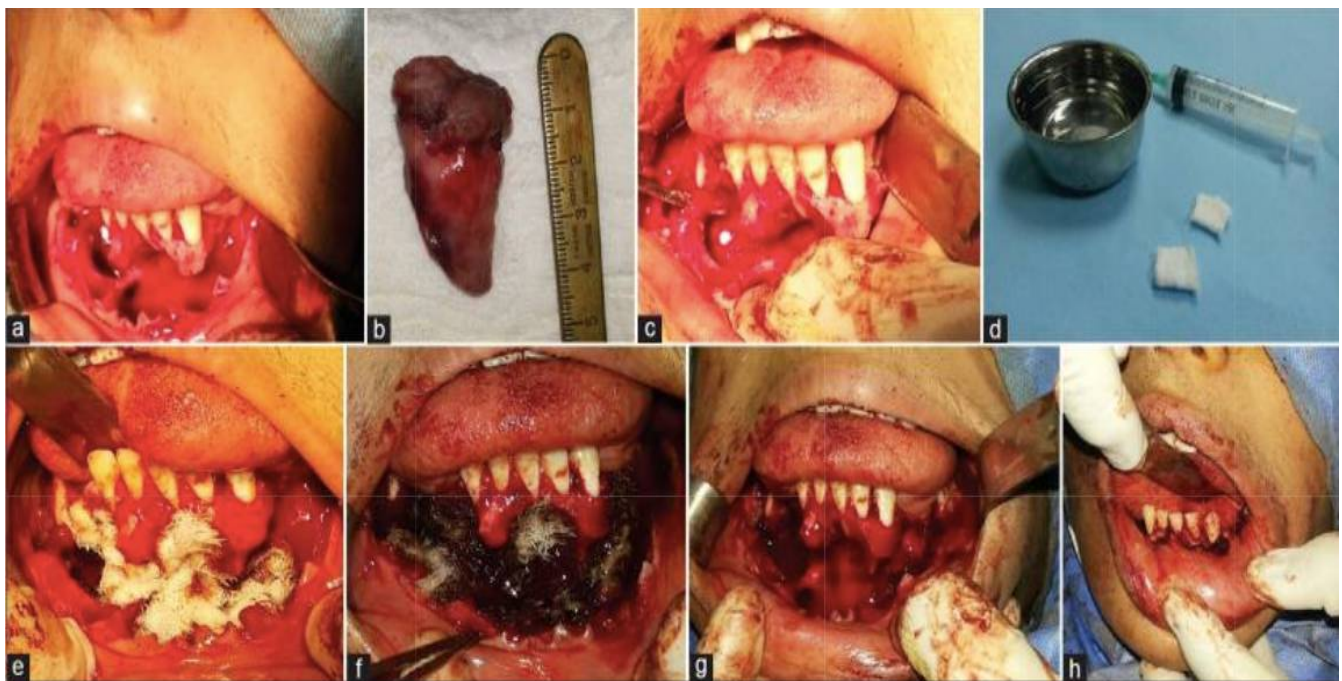


Figure 108: Vues peropératoires de l'utilisation de la solution de Carnoy (199)

- (a) Abord intra-oral, réflexion d'un lambeau mucopériosté.
- (b) Pièce opératoire du kyste odontogénique excisé.
- (c) Isolement et protection du nerf alvéolaire inférieur.
- (d) La solution de Carnoy.
- (e) Application de la solution dans le défaut osseux après ostéotomie périphérique.
- (f) lorsque les 3 minutes de l'application sont écoulées, retrait immédiat de la gaze. Changement de couleur montrant la fixation de la solution.
- (g) – (h) nettoyage et sutures.

2.1.2 Énucléation complétée par Cryothérapie :

La cryochirurgie peut être une alternative à la solution de Carnoy. Elle consiste en la vaporisation au niveau de l'os bordant la lésion d'un liquide réfrigérant (à base de nitrogène) après énucléation-curetage et protection des tissus adjacents (203).

Elle induit une dévitalisation des régions marginales et détruit résidus épithéliaux mais le risque de nécrose tissulaire et de formation de séquestres osseux est difficilement contrôlable.

2.1.2.1 Marsupialisation / Décompression :

Elles sont décrites dans la littérature comme une modalité de traitement conservatrice de certains kystes. Bien que les deux termes soient utilisés de manière interchangeable dans de nombreux articles de la littérature, ils possèdent une signification ainsi qu'une technique différente. La marsupialisation a été décrite par Partsch à la fin du 19^{ème} siècle (1892) et la décompression proposée par Thomas en 1958 (204).

La marsupialisation (technique de Partsch) tire son nom du terme latin « marsupium », poche retrouvée chez les marsupiaux tels que les kangourous. Dans cette technique, une large fenêtre chirurgicale est créée dans la paroi osseuse du kyste, le transformant en une poche communiquant avec la cavité buccale, nasale ou sinusale (Fig. 109). Cette technique permet de diminuer la pression intra-kystique ce qui favorisera le retrait de celui-ci.

La décompression est basée sur le même principe, la seule différence est l'utilisation d'un tube ou d'un stent maintenu en place qui assurera le drainage continu du kyste dans la cavité buccale (Fig. 110).



Image 109: Vue endobuccale de la marsupialisation d'un kyste odontogénique (205)

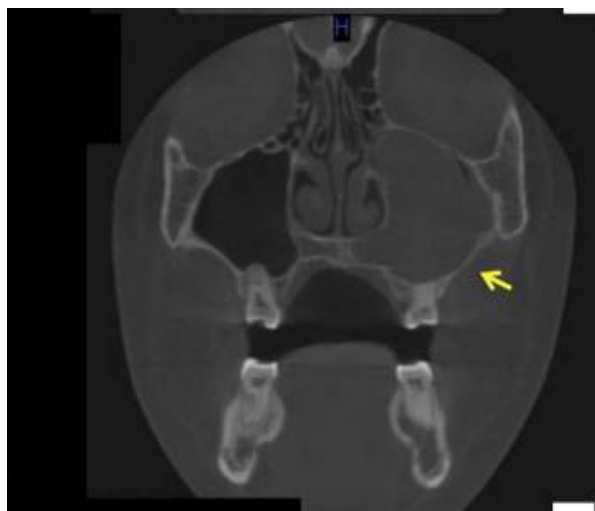


Figure 110: Traitement d'un kyste mandibulaire par décompression (206)

- (A) Vue peropératoire d'un stent de décompression au niveau de la mandibule gauche, maintenu grâce à des sutures au fil non résorbable.
- (B) : Orthopantomogramme montrant la position du stent (bande radio-opaque).
- (C) : Radiographie pré-opératoire montrant le kyste mandibulaire à traiter.
- (D) : Radiographie de contrôle montrant la résolution complète du kyste avec disparition de la zone radio-transparente (après décompression).

Ces techniques permettent de diminuer la taille d'un kyste volumineux, et comprennent deux temps opératoires :

- Le premier consiste à faire communiquer la cavité kystique avec la cavité orale le plus souvent. Directement ou grâce à la mise en place d'un drain. Au cours de l'évacuation du contenu du kyste, la paroi s'épaissit au cours de la décompression, facilitant son clivage.
- Le second temps opératoire correspond à la classique énucléation, lorsque la réduction volumétrique du kyste est suffisante et que la pression sur les structures nobles nerveuses et vasculaires est levée.



A



B

Figure 111: La décompression comme moyen de traitement des KCOT (207)

(A) Coupes coronales d'un scanner cervico-facial montrant un volumineux kyste odontogénique envahissant le sinus maxillaire gauche et le palatin

(B) : Contrôle scéno-graphique après 8mois de décompression : le kyste a nettement diminué de volume libérant le sinus maxillaire et le palatin

Parmi les avantages considérables de ces techniques c'est qu'elles sont réalisées sous anesthésie locale, peu invasives leur morbidité est moindre. Elles ont un taux de succès aussi élevé que des traitements agressifs et peuvent même permettre une guérison totale (208).

Cette technique est à privilégier donc chez les enfants en denture mixte pour préserver les germes dentaires définitifs, et en cas de kystes volumineux elle permet de les traiter sous anesthésie locale en laissant une cavité résiduelle minime et donc une morbidité moindre (209).

Cependant le patient doit se plier à des contrôles réguliers au cours de la décompression, sa coopération est indispensable. Le risque infectieux est réel notamment au cours de la marsupialisation puisque la cavité piège fréquemment des débris alimentaires.

Les kératokystes rencontrés au cours de notre série, étaient de moyen volume, survenant chez de jeunes adultes, c'est pour cela que ces techniques opératoires n'ont pas été employées.

Le traitement par décompression-marsupialisation sera contre indiqué :

- En cas de doute sur la nature histologique du kyste ou sur la possibilité d'éruption de la dent incluse ;
- Face à de petits kystes facilement éliminés par énucléation et sans risque de dommages sur les dents et structures voisines ;
- Face à un patient non coopérant.

2.1.3 Méthodes radicales :

Elles sont le plus souvent réservées aux kystes volumineux, localement invasifs envahissant le bord inférieur de la mandibule, et les structures nobles. Il s'agit de la seule méthode pour laquelle la littérature ait invariablement fait état d'un taux de récurrence de 0% (contre 25% pour la marsupialisation, 28% pour l'énucléation simple) (210).

La résection peut être segmentaire (ou interruptrice), ou marginale en bloc (non interruptrice).

2.1.3.1 Résection interruptrice ou segmentaire :

Il s'agit d'une exérèse chirurgicale d'un segment de la mandibule ou de l'os maxillaire sans maintien de la continuité de l'os, avec donc une perte de substance importante. Une chirurgie reconstructrice est nécessaire pour restaurer la fonction de la mâchoire et l'esthétique.

Les dents en continuité avec la lésion devront être extraites, et en cas de perforation de la corticale, les tissus muco-périostés sous-jacents devront être excisés.

Elle est pratiquée en cas de dégénérescence maligne (2% des cas), de transformation améloblastique, d'extension aux parties molles ou de KCOT multirécidivants.

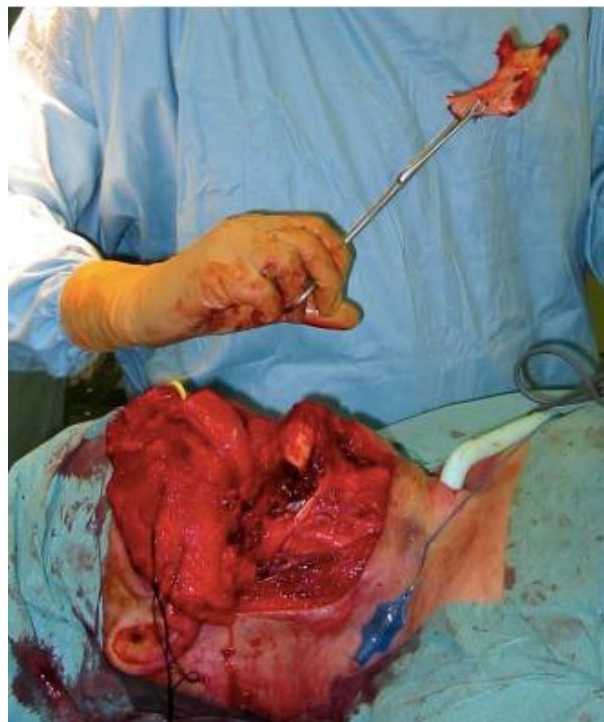


Figure 112: (211) Vue peropératoire d'une hémimandibulectomie.

2.1.3.2 Résection non interromptrice ou marginale :

Dite technique de BROSH, contrairement à la résection segmentaire, celle-ci respecte la continuité osseuse et la bordure de l'os. Elle a pour objectif de permettre l'abord global du kératokyste grâce à une ostéotomie sagittale des branches mandibulaires. L'ouverture en deux de la mandibule donne un accès direct sur le kératokyste (212).

Cependant cette technique comporte une difficulté technique majeure, avec un risque de fracture de la mandibule qui est majeur.

Elle peut être réalisée pour les grands kératokystes de l'angle, du corps ou de la branche montante de la mandibule (213).

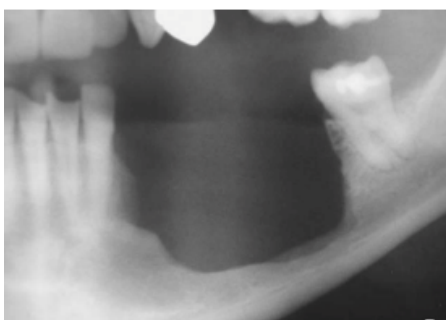


Figure 113: Radiographie montrant la résection non interromptrice de la mandibule pratiquée après récurrence d'un volumineux kyste (traité initialement par énucléation).
(196)

Même si elles ne permettent aucune récurrence, ces techniques restent extrêmes car elles entraînent une morbidité plus importante et doivent être réservées à des lésions larges et récurrentes et pour lesquelles les traitements conservateurs n'ont pas eu de succès.

A noter qu'une lésion du nerf alvéolaire inférieur qui peut survenir dans ce type d'intervention. Cela conduira à un appauvrissement des fonctions orales et une anesthésie permanente de la lèvre inférieure. Une microchirurgie du nerf alvéolaire inférieur peut être tentée immédiatement après la résection par un greffon nerveux (nerf sural).

Dans notre série, le premier traitement chirurgical a toujours été conservateur. Les techniques radicales (résection marginale) ont été réservées aux récurrences (pour les patients N°2 et 3) ; respectant ainsi les indications.

2.2 Chirurgie tumorale cutanée :

2.2.1 Généralités :

Le carcinome basocellulaire est la tumeur maligne la plus fréquente dans la population blanche et sa prise en charge a fait récemment l'objet de recommandations internationales en 2019 (192).

Le traitement de 1^{ère} intention de ces tumeurs reste chirurgical, puisqu'il permet à la fois un traitement radical de lésion, et son examen anatomopathologique ainsi que celui de ses marges. Il doit permettre l'ablation complète de la lésion tout en préservant les tissus sains environnants, ainsi que leurs fonctions anatomiques et fonctionnelles.

On distingue schématiquement la chirurgie micrographique de Mohs (CMM) de la chirurgie non micrographique ou exérèse classique. Cette dernière a été la procédure utilisée chez nos patients avec des CBC.

2.2.2 Exérèse classique :

La chirurgie de la lésion va de la simple exérèse-suture en ambulatoire à l'exérèse en deux temps avec reconstruction plastique sous anesthésie générale.

Elle est large d'emblée si le diagnostic est évident. Une biopsie préalable de la lésion pourra être pratiquée dans certaines circonstances : lorsque le diagnostic est incertain, que le traitement proposé n'est pas chirurgical ou en cas de formes cliniques de mauvais pronostic. Elle permettra dans ces cas de confirmer le diagnostic et d'adapter la prise en charge (184).

Les marges d'exérèse (ou marges de sécurité) sont standardisées et varient de 5 mm à 1 cm en fonction du type de tumeur, de sa localisation et de ses limites cliniques. En cas d'exérèse chirurgicale incomplète (exérèse passant en tissu tumoral à l'analyse histologique de la pièce opératoire), la reprise chirurgicale est indispensable.

Avant de pratiquer une exérèse, il faudra déterminer le sens et la forme de l'exérèse.

Le sens peut être dicté par la forme de la lésion mais également par les lignes de moindre tension cutanée. Ces lignes peuvent être déterminées sur un visage par l'observation des rides, ou en pinçant la peau entre le pouce et l'index.

La forme de l'exérèse est pratiquement toujours fusiforme ce qui permet d'aboutir à une cicatrice linéaire. Le fuseau doit être, suffisamment long pour éviter une concentration de tissus aux extrémités qui aboutirait à des boursoufflures permanentes. Le fuseau doit avoir, pour sa longueur totale, au moins quatre fois la longueur du diamètre de la lésion à enlever (214).



Figure 114: Exérèse d'un carcinome basocellulaire frontal par fuseau à grand axe vertical et fermeture directe dans un axe horizontal (215).

L'incision franche doit entamer toute l'épaisseur du tégument jusqu'à l'hypoderme. Après exérèse, une hémostase rigoureuse est appliquée à l'aide d'une pincette de l'électro-coagulateur, celui-ci est à éviter au niveau des berges pour ne pas entraîner de nécrose dermo-épidermique.

2.2.3 Chirurgie micrographique de Mohs :

Les carcinomes basocellulaires sont des cancers infiltrant les tissus sains. Il existe souvent une extension tumorale infraclinique, qui se fait en profondeur tout en étant invisible à la surface de la peau. Au cours de l'exérèse chirurgicale classique, l'ignorance de l'extension réelle de la tumeur impose une marge de sécurité responsable d'une morbidité importante.

La chirurgie micrographique de Mohs permet grâce à une analyse microscopique et topographique de la pièce d'excision de réduire les marges d'exérèse tout en assurant une excision complète de la lésion (216).

Sa réalisation nécessite un bloc chirurgical doté d'un cryomicrotome, d'un microscope et d'une équipe composée d'un opérateur ayant les compétences nécessaires pour lire les lames histopathologiques.

Au début de l'intervention, la tumeur est délimitée cliniquement puis excisée avec une marge de 1 à 2 mm. Les bords de la pièce sont colorés avec trois à quatre couleurs différentes sur 360 degré (Fig. 115-A). La pièce est alors placée sur un support de cryosection et congelée dans le cryomicrotome, puis coupée tangentiellement à la surface cutanée : en partant de la profondeur (derme ou hypoderme) et en remontant vers la superficie (épiderme) (Fig. 115.B).

À la fin, selon l'épaisseur du prélèvement de 5 à plus d'une vingtaine de coupes par pièce sont observées au microscope par le chirurgien.

Cette technique de section horizontale et en série permet de visualiser la totalité de la profondeur et des bords de la pièce d'exérèse, et d'apprécier l'aspect tridimensionnel de la tumeur.

Lorsque la tumeur a été excisée incomplètement, on peut localiser les nodules tumoraux grâce au code de couleurs, et repérer la zone devant être réexcisée. Les prélèvements ultérieurs seront analysés de la même façon jusqu'à obtenir du tissu sain tant en profondeur que sur les bords.

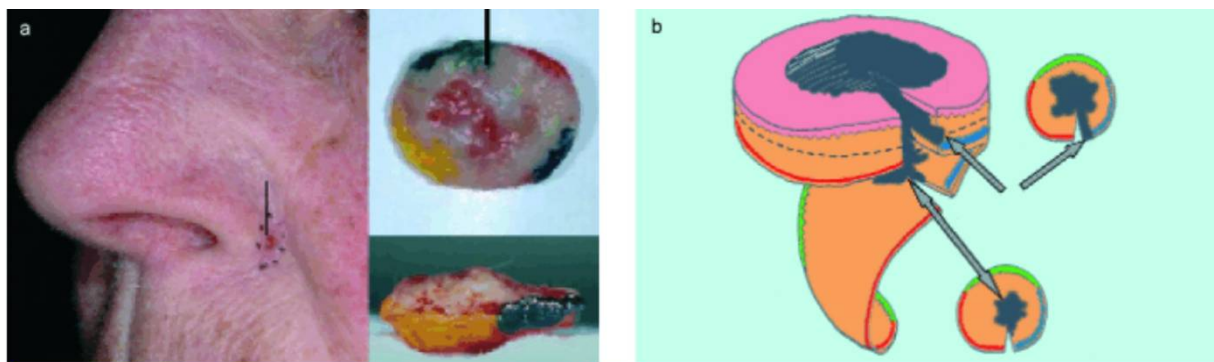


Figure 115: Traitement d'un CBC du sillon nasogénien : (216)

(A) L'excision est limitée à la zone cliniquement suspecte. La pièce est colorée en se basant sur un repère topographique (trait noir).

(B) Cette pièce est ensuite coupée horizontalement de la profondeur à la surface. Les flèches indiquent les zones de carcinomes résiduels qui seront vues sur les coupes congelées et localisées à partir du code couleur. À noter que dans ce cas l'exérèse est incomplète en profondeur et à proximité de l'incision d'orientation.

2.3 Chirurgie réparatrice :

2.3.1 Chirurgie réparatrice osseuse :

Le tissu osseux a la capacité de se régénérer. Cette régénération va reposer sur la présence d'un caillot sanguin riche en cytokines et facteurs de croissance ainsi que sur les cellules ostéogéniques et les cellules angiogéniques qui proviennent du périoste et des parois osseuses adjacentes.

Selon la nature et l'étendue des kystes, une chirurgie reconstructrice peut être nécessaire après le premier geste opératoire. L'objectif est l'obtention d'un produit de cicatrisation rapide et de qualité comparable à celui obtenu par un processus physiologique. Il existe d'un côté les greffes osseuses et de l'autre les biomatériaux de comblement.

2.3.1.1 Greffes osseuses :

Il s'agit le plus souvent d'autogreffes : le prélèvement osseux est effectué sur le patient lui-même au niveau d'un site donneur et qui est placé dans le même temps opératoire au site receveur où le comblement est nécessaire. Elles peuvent être vascularisées ou non vascularisées :

- Autogreffes non vascularisées proviennent de l'os iliaque principalement.
- Vascularisées elles sont caractérisées par une meilleure trophicité du greffon.

Plus rarement il s'agit d'allogreffes (où le donneur appartient à la même espèce que le receveur mais ne porte pas le même code génétique).

On distingue deux principaux types de greffons (217) :

- Les greffons osseux libres. Les principaux sites de prélèvement sont la crête iliaque, les côtes et l'os claviculaire (Fig. 116).
- Le transfert osseux libre vascularisé. C'est le transfert microchirurgical d'un segment osseux vascularisé par un pédicule artério-veineux. Ainsi la vascularisation du greffon est assurée par l'anastomose entre le pédicule greffé et les vaisseaux du site receveur. Ces lambeaux osseux permettent une reconstruction osseuse de qualité, avec une résistance et plasticité semblables à l'os original. Le site de prédilection est la fibula (Fig. 117).

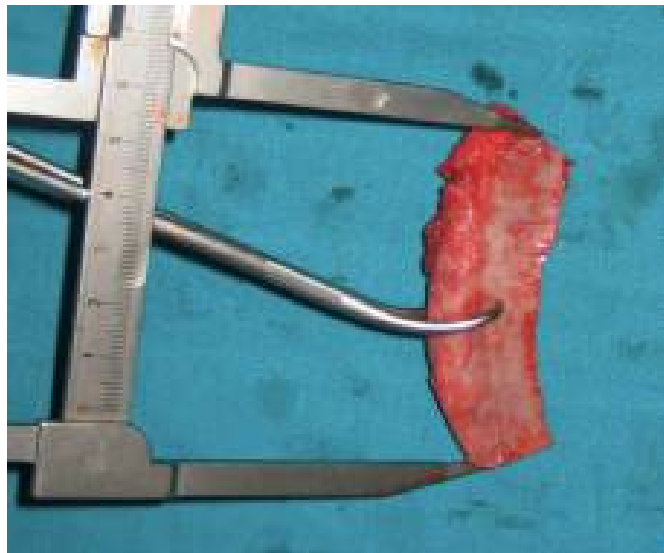


Figure 116: Greffon osseux iliaque de 7cm de longueur.



A



B



C



D

Figure 117: Technique de reconstruction par transfert osseux libre de péroné : prélèvement du lambeau avec son pédicule vasculaire (A-B). Des ostéotomies du lambeau sont effectuées pour lui donner la forme anatomique désirée (C).
Contrôle radiographique (D).

- Iconographie du service de chirurgie maxillo-faciale de l'HMIMV-

2.3.1.2 Biomatériaux métalliques :

Anciennement réalisés à partir d'acier inoxydable et de vitallium, actuellement ces prothèses sont faites à partir de titane. Leur résistance sur le plan mécanique et leur inertie sur le plan allergique en font des matériaux de choix pour la reconstruction osseuse post résection.

Ils sont organisés en différents dispositifs :

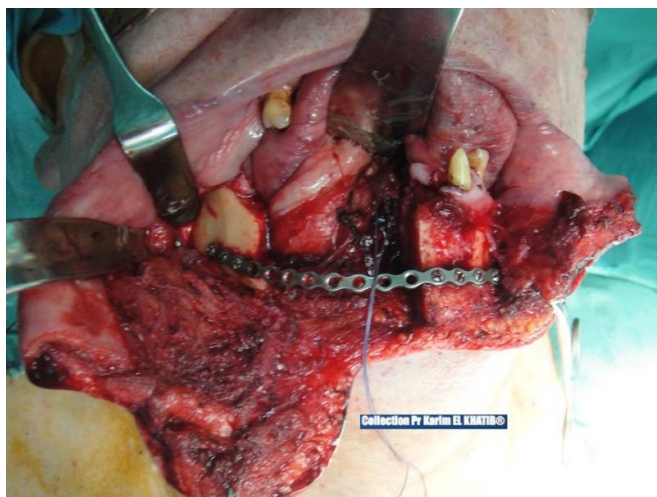
- Broches : fixées à l'os par leurs extrémités, elles restent l'un des moyens classiques employés par les équipes chirurgicales. Mais elles ont comme inconvénients leur potentiel migratoire et le manque de stabilité dans le temps.

- Plaques en titane : elles sont moulées à la forme de l'os réséqué, et sont scindées aux moignons osseux restants. Ces plaques sont simples et rapides à mettre en place avec de bons résultats esthétiques.

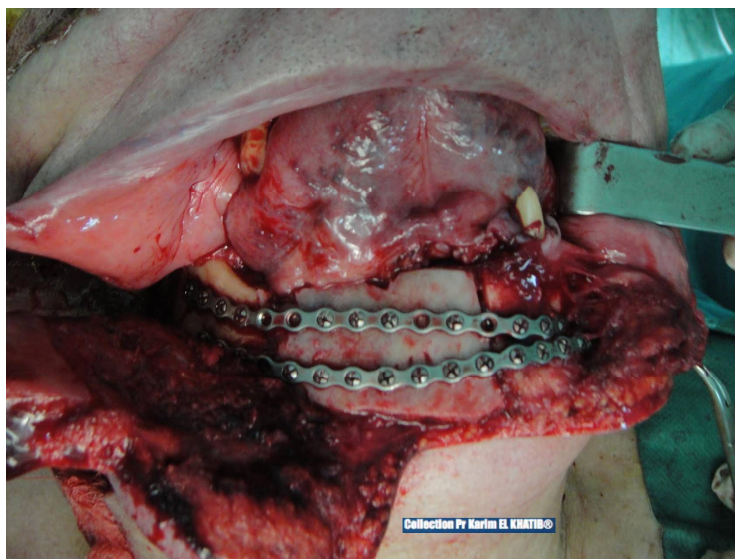


Figure 118: Plaque de reconstruction mandibulaire en titane, par voie cervicale.
- Iconographie du service de chirurgie maxillo-faciale de l'HMIMV-

Dans certaines situations, plusieurs techniques de reconstruction sont combinées pour pallier au déficit osseux. Dans notre série, la technique de reconstruction osseuse la plus employée a été l'utilisation de plaques en titane associées à des greffons osseux libres.



A



B

Figure 119: Résection interrompue de la mandibule, suivie d'une reconstruction à l'aide d'un greffon osseux iliaque (B) stabilisé par deux plaques en titanes (A).
- Iconographie du service de chirurgie maxillo-faciale de l'HMIMV-

2.3.2 Chirurgie réparatrice cutanée :

La reconstruction après exérèse tumorale vise à restaurer fidèlement autant que possible l'anatomie et la fonction de la région reconstruite. Cette réparation doit être la plus esthétique possible. Il existe plusieurs types de réparation (218).

La cicatrisation dirigée est une méthode qui peut être indiquée lorsque la perte de substance (PDS) n'est pas suturable mais que son sous-sol est correctement vascularisé, sans exposition d'organe noble. Le chirurgien a pour mission de surveiller le processus de cicatrisation tout en guettant les complications infectieuses.

La suture directe après l'exérèse des lésions tumorales permet de couvrir la PDS sans tension excessive et sans atteinte des organes de voisinage, et d'avoir le meilleur résultat morphologique. Elle nécessite des points séparés à nœuds inversés, intradermiques et sous épidermiques, réalisés en fil résorbable blanc, ou incolore de préférence.

Lorsque la suture directe est impossible, la perte de substance peut être couverte par une greffe de peau. Elle doit être adaptée à la zone d'exérèse.

Les lambeaux cutanés, quant à eux, d'utilisation fréquente au niveau du visage, ne peuvent être pratiqués qu'après l'obtention des résultats anatomopathologiques pour ne pas méconnaître une exérèse incomplète des CBC. Ils permettent de combler la PDS cutanée créée par l'exérèse chirurgicale. Il en existe différents types :

- Les lambeaux d'avancement et lambeaux en « îlot » qui sont déplacés selon un glissement linéaire direct vers la PDS qu'ils viennent combler ;
- Alors que les lambeaux de rotation et lambeaux de transposition sont déplacés selon un mouvement circulaire, soit de glissement pour les premiers, soit de translation pour les seconds.

Si le lambeau est bien conçu, à la fois dans son choix, dans son tracé et dans son orientation, il est positionné sans tension cutanée sur son site récepteur et le résultat final pourra être de bonne qualité esthétique.

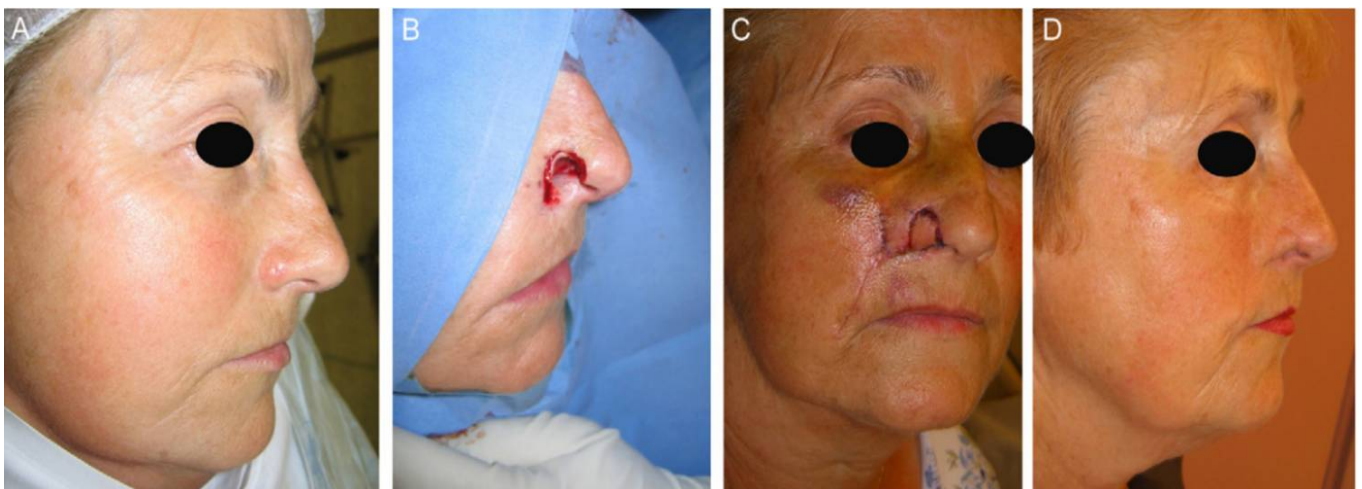


Figure 120: Prise en charge chirurgicale d'un CBC (218)

- (A). Patiente de 63 ans, présentant un carcinome basocellulaire nodulaire de l'aile nasinaire droite.
(B). Premier temps avec exérèse transfixiante de l'aile nasinaire droite avec marges de 4 mm.
(C). Deuxième temps avec reconstruction par lambeau nasogénien droit.
(D). Contrôle à un an du deuxième temps.

Dans notre série, la chirurgie réparatrice s'est faite à l'aide de lambeaux cutanés d'avancement ayant permis de combler la PDS générée par l'excision des carcinomes basocellulaires.

3. Moyens Non chirurgicaux :

3.1 Techniques endoscopiques :

Elles peuvent constituer une alternative pour le traitement de certains kystes maxillaires s'étendant aux sinus. Elles offrent les mêmes possibilités thérapeutiques (décompression -marsupialisation de KCOT), mais nécessitent des gestes complémentaires : l'antrostomie maxillaire qui consiste en l'agrandissement de l'ostium du sinus maxillaire, pour aborder les lésions à traiter (Fig.121).

L'équipe de M. Marino a réalisé en 2018 une revue de littérature, en étudiant toutes les séries de cas qui traitent des techniques endoscopiques (entre le 1^{er} janvier 1950 et le 1^{er} Octobre 2016), en s'aidant de plusieurs bases de données de la littérature médicale (219). Au total 45 patients ont été retenus à partir de 16 revues étudiées. La conclusion était que le traitement endoscopique des KCOT peut constituer une alternative thérapeutique.

Ces techniques ont pour avantage de réduire la morbidité associée aux méthodes radicales chirurgicales, puisqu'aucune récurrence ni complication majeure n'a été rapportée pour un suivi moyen de 29 mois chez ces malades.

Mais des études comparatives avec un temps de suivi plus long permettrait de mieux définir les indications spécifiques de ces techniques.

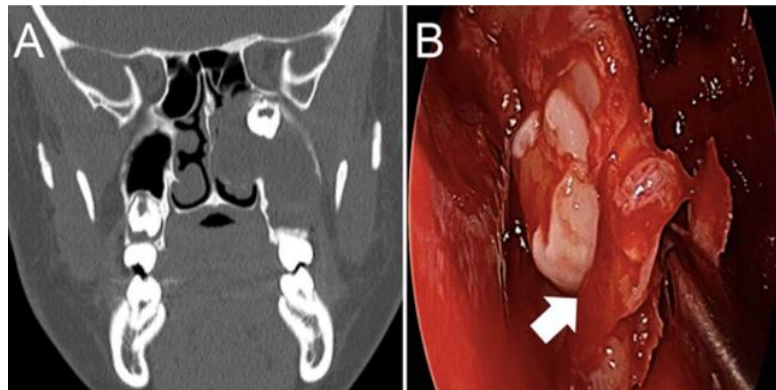


Figure 121: Traitement de KCOT par voie endoscopique (220)

(A) Volumineux kyste odontogénique s'étendant au sinus maxillaire, sur coupe scanographique.
(B) Vue endoscopique du sinus maxillaire gauche au moment de la résection du KCOT. La flèche montre le KCOT avec une dent ectopique.

3.2 Traitement médical :

De nouvelles thérapeutiques agissant sur le plan moléculaire ont été développées, grâce à la connaissance de la physiopathologie du syndrome. Les principaux acteurs sont les inhibiteurs de la voie de signalisation SHH qui peut être bloquée à différents niveaux. (221)

La cyclopamine a été le premier inhibiteur de la protéine Smo décrit. Il a été découvert en 1963, suite à la naissance d'agneaux présentant des malformations oculaire (cyclopie), et mis au monde après ingestion de maïs type genre « *Veratrum californicum* ».

L'analyse des plantes de maïs a permis d'isoler la molécule responsable de ce phénotype : la cyclopamine (222). Des études expérimentales ont montré que le traitement des cellules issues de KCOT par la cyclopamine entraînerait la diminution de la viabilité cellulaire, mais en raison de son effet inhibiteur modéré de la voie SHH et ses propriétés pharmacocinétiques peu intéressantes, les essais cliniques sur cette molécule n'ont pas été concluants (223).

Depuis, l'industrie pharmaceutique a développé un criblage de molécules à grande échelle à la recherche d'autres inhibiteurs de la voie SHH. Le Vismodegib ou GDC-0449 est la molécule la plus avancée. C'est un agent antinéoplasique qui exerce un effet inhibiteur direct sur Smo (224). Depuis janvier 2012, la US Food and Drug Administration (FDA) a autorisé sa commercialisation. En 2013 il a obtenu l'AMM dans le traitement des CBC métastatiques et les CBC localement invasifs (pour lesquels un traitement chirurgical n'est pas envisageable) (225,226).

Des preuves récentes suggèrent que le Vismodegib (GDC-0449), semble être efficace dans le traitement des KCOT. Il diminuerait l'activation de la voie SHH de façon dose-dépendante par l'inhibiteur (227). Son injection intrakystique serait la procédure la plus appropriée (228) .

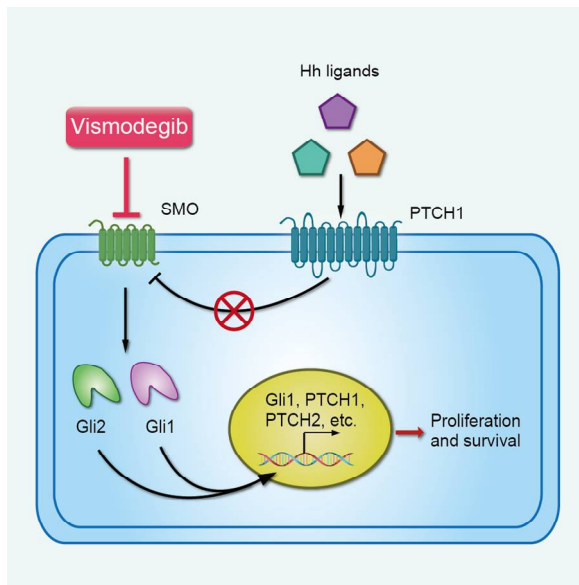


Figure 122: Mécanisme d'action du Vismodegib (229)

Il comporte néanmoins de nombreux effets indésirables (spasmes musculaires, alopecie, perte de poids, et fatigue). C'est également un médicament tératogène, au même titre que tous les inhibiteurs de la voie Hh qui sont des molécules embryotoxiques du fait de leur mécanisme d'action. Mais il reste la molécule la plus aboutie jusqu'à présent.

Actuellement le traitement des KCOT reste principalement chirurgical, mais ces thérapeutiques pourraient révolutionner la prise en charge des patients atteints du syndrome de Gorlin.

3.3 Autres moyens thérapeutiques :

3.3.1 Autres traitements des kystes odontogéniques :

La radiothérapie n'est utilisée qu'en traitement palliatif car la plupart des kystes ne sont pas radiosensibles.

De plus cette technique expose au risque de radionécrose et de transformation maligne du kyste. La chimiothérapie n'est plus utilisée dans le traitement des kystes maxillaires.

3.3.2 Autres traitements des carcinomes basocellulaires :

Mis à part la chirurgie, d'autres méthodes de traitement des CBC sont réservées aux malades inopérables ou pour certaines localisations, après une biopsie de confirmation diagnostique (230) :

- **Chimiothérapie** de « réduction tumorale » pour réduire la masse tumorale avant l'intervention.

- **Radiothérapie** : très utilisé mais il est confronté au problème d'identification des marges tumorales. Elle n'est recommandée comme traitement de première intention que si l'exérèse chirurgicale ne peut pas être réalisée.

- **Cryochirurgie** qui consiste en la destruction des tumeurs par le froid, entraînant une cristallisation de l'eau tissulaire complétée par des thromboses vasculaires. L'agent cryogène le plus utilisé est l'azote liquide. Elle donne des résultats satisfaisant en termes de récides ; mais nécessite une biopsie préalable pour confirmer le diagnostic de CBC.

- **Photothérapie dynamique** est une technique relativement récente, consistant en des séances de photothérapie localisée utilisant une lumière à longueur d'onde de 630 nm sur des CBC préalablement traités avec un agent photosensibilisant : l'acide aminolévulinique. En 2008, l'acide aminolévulinique a l'AMM en France dans le traitement des CBC superficiels non récidivants.

- **Imiquimod** est une molécule immuno-modulatrice qui stimule la réponse immunitaire et l'apoptose. Les résultats thérapeutiques dans les CBC superficiels rapportés par la littérature sont encourageants mais le recul n'est pas encore suffisant pour pouvoir recommander systématiquement ce traitement.

- Les **thérapies ciblées** sont en cours d'évaluation ou font l'objet d'une commercialisation récente dans les carcinomes basocellulaires inopérables.

Dans notre série, deux patients ont présenté des CBC. Ils ont été traités par une exérèse chirurgicale, qui a pu être réalisée au cours du même temps opératoire que l'énucléation des kystes odontogéniques (pour la patiente n°2).

C. Indications :

1. Indications des kératokystes odontogéniques :

Le traitement actuel des kératokystes est uniquement chirurgical, mais du fait de leur potentiel récidivant, de l'agressivité locale, et de leur possible transformation maligne ou améloblastique, les choix thérapeutiques sont multiples et variés et font l'objet de controverses. Le choix de la technique dépendra de :

- Age et opérabilité du malade,
-  tude radiologique : taille, localisation, et rapports avec les structures avoisinantes (dents, sinus maxillaire, ou nerf alvéolaire),
- Caractère uni ou plurifocal de la lésion,
- Et extension au sein du tissu osseux.

Ces choix vont de la simple énucléation jusqu'à la résection maxillaire interruptrice, en passant par l'énucléation avec curetage, l'application de la solution de Carnoy, la cryochirurgie, la marsupialisation / décompression, et la résection en bloc sans chirurgie interruptrice (84).

Plusieurs auteurs s'accordent à dire que le traitement conservateur est le traitement de 1 re intention des KCOT (231). Le choix des techniques complémentaires se fait selon le patient et les caractéristiques du kyste.

Pogrel a publié une revue de 10 cas d'OKC, traités de manière conservatrice avec décompression et énucléation, aucune récidive n'a été rapportée (207). Dans son étude, Voorsmit a prouvé que la marsupialisation suivie d'une énucléation n'a pas de taux de récidive significatif. De plus, dans cette même étude de 1981, il a retrouvé que l'énucléation avec la solution de Carnoy a un taux de récurrence de 2,7% contre 13,5% pour une énucléation isolée (82).

Il est certain que le faible taux de récurrence des KCOT après traitement radical fait qu'il constitue un moyen thérapeutique attrayant, mais la morbidité associée à ces gestes est telle que l'on restreint ces méthodes à certaines indications :

- Les lésions multiloculaires agressives (232)
- Et les kystes odontogéniques récurrents après un traitement conservateur.

En 2019, Fidele et al. ont proposé un protocole thérapeutique (Fig. 123) (233). Néanmoins des études multiparamétriques sur grande échelle, permettrait standardiser la prise en charge et préciser la conduite à tenir, et aboutir à des recommandations internationales.

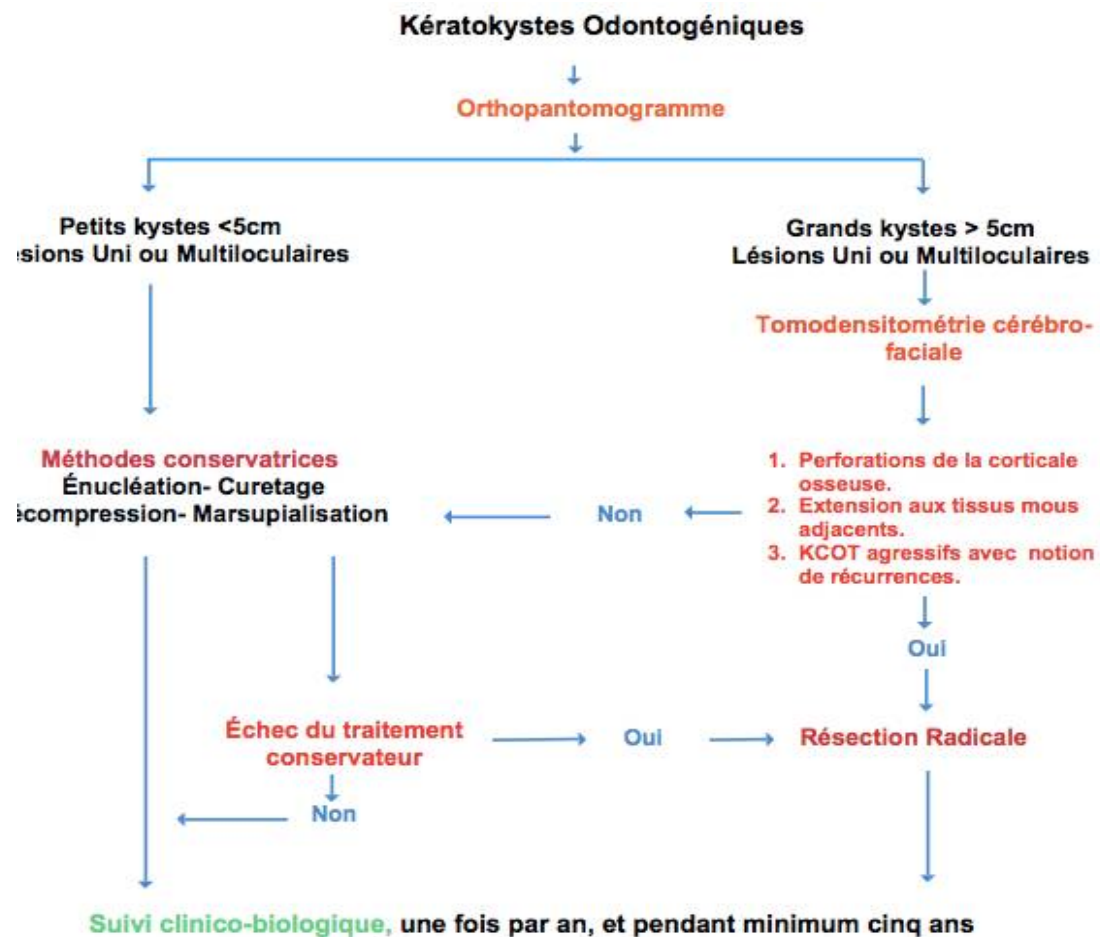


Figure 123 : Protocole de prise en charge des kystes odontogéniques. (233)

Les techniques de reconstructions des pertes de substances osseuses quant à elles, sont multiples et extrêmement variables, susceptibles d'évoluer rapidement au cours des prochaines années grâce au développement des techniques de planification et impression 3D.

Une reconstruction idéale vise à obtenir à restaurer les fonctions masticatoire, phonatoire, et esthétique du complexe maxillo-mandibulaire. Les paramètres qui conditionnent le choix du procédé de reconstruction sont fonction de la perte de substance (taille, localisation) et du patient (âge, état général).

Tableau IX: Comparaison des indications des différentes techniques opératoires (84)

Techniques	Avantages	Inconvénients	Indications
Énucléation simple	Technique peu délabrante.	Récidive possible si persistance de reliquats kystiques.	Kératokyste à paroi épaisse dont le clivage est facile.
Énucléation et curetage	Diminue le taux de récurrence.	Difficile à réaliser si la paroi osseuse est fine.	Kératokyste de petit et moyen volume uni ou polylobé.
Énucléation avec agent fixant : solution de Carnoy	Facilite l'énucléation par coloration du kyste. Détruit les reliquats épithéliaux résiduels.	Lésion du nerf alvéolaire si contact supérieur à 5 minutes.	Grand kératokystes.
Marsupialisation/ Décompression	Facilite le clivage du kyste. Réalisée sous anesthésie locale.	Absence de diagnostic histologique complet. Suivi régulier du patient.	Kératokystes associés à une denture mixte ou lactéale. / Grand kératokyste s'il existe une contre-indication à l'anesthésie générale.
Résection en bloc non interruptrice	Préserve la continuité osseuse.	Difficulté technique majeure.	Grand kératokyste de l'angle, du corps et de la branche mandibulaires.
Résection interruptrice	Réduit le taux de récurrence des grands kératokystes.	Perte de substance importante. Nécessité d'une chirurgie reconstructrice.	Dégénérescence maligne ou transformation améloblastique. Extension dans les parties molles. Kératokyste Multi récidivant.

Tableau X: Comparaison du taux de récurrence des KCOT traités par différentes techniques chirurgicales selon 5 séries de cas. (231)

	Zhao et al. Chine (234)	Kolokythas et al. USA (235)	Tagesen et al. Danemark (236)	Manzoor et al. (237)	Morgan et al. USA (238)	Notre étude
Nbre de patients	255	22	22	82	40	5
Énucléation simple	17.79%		36%	50%	54,5%	-
Énucléation avec curetage	-	-	-	-	-	40%
Énucléation avec application de la solution de Carnoy	6.70%	-	0%	-	50%	0%
Énucléation suivie de Cryothérapie	-	-	38%	-	-	-
Marsupialisation ou décompression suivie d'énucléation	0%	2%	-	100%	-	-
Résection non interruptrice		0%	-	10%	18,2%	0%
Résection interruptrice	0%	0%	-	0%	-	-

2. Indications des carcinomes basocellulaires :

La résection des formes primaires des carcinomes basocellulaires relève le plus souvent d'une chirurgie classique avec des marges de 4mm. Elle représente la technique employée pour le traitement des CBC des patients (n°1 et n°2).

En cas d'exérèse incomplète, il est recommandé une reprise thérapeutique immédiate car le taux de récurrence après exérèse incomplète est d'environ 50% et le pronostic des formes récidivantes moins bon que celui des formes primaires. Cela n'a pas été le cas dans notre série, puisque toutes les marges contrôlées histologiquement étaient saines.

Pour les formes récidivantes, deux options se présentent : la chirurgie classique avec des marges de sécurité élargies (5 à 10mm), ou la chirurgie micrographique de Mohs qui y trouve tout son intérêt.

Les techniques de reconstruction après résection dépendent de la localisation et de l'importance de la perte de substance. S'agissant des reconstructions palpébrales, les lambeaux locaux sont les plus utilisés. Cela a été le cas, pour une de nos patientes qui a bénéficié de la résection d'un CBC palpébral.

D. Suivi post-opératoire :

Le suivi post-opératoire est à la fois clinique et radiologique. Une visite de contrôle tous les 6 mois est recommandée avec un contrôle radiologique au bout de 18 mois à la recherche de récurrences des kystes odontogéniques.

La cicatrisation osseuse est contrôlée sur l'orthopantomogramme mais seule la tomodensitométrie permet une évaluation précise. Il faut environ 12 à 18 mois pour que cette cicatrisation soit optimale. La persistance d'une image radioclaire ainsi que des marges parfaitement définies font supposer l'existence d'une lésion résiduelle (84).

La durée du suivi clinique et radiologique ne doit pas être inférieure à 5 ans, au risque d'ignorer la majorité des récurrences. Un suivi sur une dizaine d'années semble idéal afin de pouvoir diagnostiquer la quasi-totalité des récurrences à un stade précoce. Pour autant, il ne permet pas d'exclure toutes les possibilités de récurrences puisque des kératokystes récidivent 20 à 40 ans après le traitement initial. Au cours de notre série, la durée moyenne de suivi est de 4 ans.

Concernant les néoplasies cutanées, la surveillance est double :

- Effectuée par le patient lui-même par l'examen de son revêtement cutané. L'autosurveillance n'est possible que si l'on sensibilise les patients aux lésions suspectes et aux signes d'alerte ;
- Et une surveillance médicale régulière (au moins 1 fois par an pendant 5 ans, idéalement à vie) est recommandée pour dépister les récurrences locales, l'apparition de nouveaux carcinomes basocellulaires.

VIII.ASPECTS EVOLUTIFS ET PRONOSTIQUES :

A. Kystes odontogéniques :

L'histoire naturelle des kératokystes odontogéniques est caractérisée par un taux élevé de récurrences, c'est l'une de leur principale caractéristique clinique. Ce taux de récurrence est estimé selon les études à 5 - 65% des cas, avec une moyenne entre 25 et 50% (239). Dans notre série, le taux de récurrence est de 40% (2 patients parmi 5).

Il existe plusieurs mécanismes expliquant ces taux de récurrence : (240)

1. Caractéristiques inhérentes au kyste lui-même :

- Morphologiques : des contours polylobés, une paroi kystique mince et friable, une perforation de la corticale osseuse avec adhérence du kyste aux tissus mous adjacents, ou une localisation profonde (ramus et angles mandibulaires).
- Histologiques : type parakératosique.

2. Caractéristiques inhérentes au geste opératoire : (241)

- Une exérèse incomplète du kyste, ou présence d'un kyste satellite d'un microkyste ou de restes odontogéniques non réséqués ;
- Et le choix de la technique chirurgicale (conservatrice / radicale).

Il peut aussi tout simplement s'agir d'un nouveau kératokyste qui se développe à proximité des anciens, et qui est pris à tort comme une récurrence.

La plupart des récurrences sont constatées dans les 5 à 7 ans suivant la chirurgie initiale, et un certain nombre de récurrences se manifestent plus de 10 ans après la procédure chirurgicale d'origine.

Crowley et al. ont même rapporté des récurrences après 30 à 40ans (242). L'incidence de récurrence augmente considérablement les cinq premières années après l'opération puis diminue ensuite.

Le délai moyen dans notre série était de 2 ans après le premier traitement chirurgical.

Nous avons aussi constaté que le nombre moyen de récurrence était de 5. Cela pourrait être expliqué par l'emploi de techniques conservatrices, qui certes ne sont pas associées à une morbidité importante, mais qui seraient moins efficaces que les techniques radicales (où le taux de récurrence décrit est de 0%).

Ce taux élevé de récurrence engage le **pronostic fonctionnel** des patients, qui sont sujet à des chirurgies de plus en plus agressives et délabrantes.

Le **pronostic vital** est lui aussi engagé, vu la possibilité de transformation maligne des kératocystes et la proximité parfois des lésions avec la base du crâne. Ils peuvent dégénérer en carcinomes épidermoïdes aussi connus sous le nom de carcinomes épidermoïdes intra-osseux primaires (210, 211). Ces lésions se développent à partir de l'épithélium odontogène et n'ont aucune relation avec la muqueuse orale.

Selon les articles les plus récents, le nombre total de cas signalés de carcinomes épidermoïdes serait autour de 16, avec un âge moyen de 60,2ans, et un sex-ratio de 2,2 hommes pour 1 femme. Leur taux d'occurrence serait estimé entre 0,1 et 1,8% (244).

B. Néoplasies cutanées :

Le risque de transformation maligne concerne également les nævi. Ils peuvent dégénérer en mélanomes quand ils sont en grand nombre, de grande taille (>5mm), atypiques ou s'il existe des antécédents familiaux de mélanome (245). Mais cela se produit rarement : 1 nævus / 20.000 de transforme en mélanome en moyenne.

Parallèlement, le risque de récurrences des carcinomes basocellulaires varie entre 2 et 12% selon les séries et selon le type de résection effectué. Dans notre série, parmi les deux patients ayant présentés des CBC, un seul a présenté une récurrence après deux ans.

Ainsi, un suivi au long terme est donc indiscutable, une dizaine d'années semble idéal pour pouvoir diagnostiquer les récurrences à un stade précoce et guetter d'éventuelles transformations malignes.

CONCLUSION

La nævomatose basocellulaire est une maladie héréditaire due à la mutation du gène PTCH, qui est localisé sur le bras long du chromosome 9. Elle est responsable d'un nombre important de malformations congénitales qui engagent le pronostic fonctionnel, et d'une prédisposition aux tumeurs qui engagent le pronostic vital.

Parmi ces manifestations, trois constituent la triade classique du syndrome : les kératokystes odontogéniques, les nævi et carcinomes basocellulaires, ainsi que les malformations costales.

Elles apparaissent de façon différée dans le temps, en association à d'autres signes (médulloblastome, calcifications cérébrales et anomalies vertébrales) qui peuvent égarer le diagnostic ou retarder la prise en charge de ces patients.

À travers l'étude de nos cinq observations, nous avons tenté de présenter les manifestations qui doivent faire évoquer le syndrome, dont la fréquence n'est pas négligeable et qui est probablement sous-estimé.

Les examens paracliniques, radiologiques et histologiques, sont d'une aide précieuse en cas de forte suspicion. L'étude génétique peut apporter une confirmation moléculaire. Mais selon plusieurs écrits, les critères cliniques sont plus performants que les tests génétiques, dont les techniques sont encore à développer.

L'annonce du diagnostic est un moment important. Il est important de fournir au patient et à sa famille toutes les informations relatives au syndrome de Gorlin, d'insister sur un suivi régulier, et de les orienter vers une consultation oncogénétique.

L'absence de suivi au long court n'est pas sans conséquences, elle est tributaire d'une augmentation de la morbi-mortalité. Le patient peut développer de nombreux kératokystes, présenter une dégénérescence maligne de ses lésions, ou être victime de graves troubles de rythme qui compromettent son pronostic vital.

La diversité des signes cliniques rend indispensable une prise en charge multidisciplinaire, faisant intervenir plusieurs spécialistes. Dans cette prise en charge, la chirurgie est la thérapeutique fondamentale.

Elle comporte cependant une comorbidité importante, ce qui a conduit au développement d'un traitement médical, mais dont l'usage est tout récent.

Certes, le nombre de cas de notre série est restreint, mais elle a permis néanmoins de définir le syndrome, d'étudier ses mécanismes physiopathologiques, de décrire ses manifestations cliniques, et de préciser ses aspects thérapeutiques et pronostiques.

RÉSUMÉS

RÉSUMÉS

Titre : Le syndrome de Goltz-Gorlin, revue homogène à propos de cinq cas.

Directeur de thèse : Pr Karim El Khatib.

Auteur : Salma El Manir.

Mots clés : Syndrome de Gorlin, Kératokystes odontogéniques, Nævi - Carcinomes basocellulaires, Voies de signalisation Sonic Hedgehog.

Le **syndrome de Gorlin** est une maladie héréditaire génétiquement prédisposée, due à la mutation du **gène suppresseur de tumeur PTCH**. Ses manifestations cliniques sont variables, mais les **kératokystes odontogéniques**, les **nævi** et **carcinomes basocellulaires** ainsi que les **anomalies costales et vertébrales** sont les plus fréquentes.

Matériels et méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service de **Chirurgie Maxillo-Faciale de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V** de Rabat incluant les patients opérés pour kystes maxillo-mandibulaires s'intégrant dans le cadre de la nævomatose basocellulaire.

Résultats : Cinq cas ont été colligés. L'âge moyen était de 21 ans, avec une nette prédominance féminine (80%). Les kératokystes odontogéniques étaient responsables d'asymétrie faciale chez tous les patients. Ils étaient localisés deux fois plus au niveau de la mandibule. Les autres critères majeurs et mineurs étaient associés variablement aux KCOT. Le diagnostic a été retenu grâce aux **critères définis par Kimonis**, mais une patiente a bénéficié en plus de la recherche de la mutation du gène PTCH.

La prise en charge thérapeutique était chirurgicale. **L'énucléation** avec curetage a été réalisée chez 80% des patients. L'application de la **solution de Carnoy** a complété l'énucléation chez un seul patient. Des récives ont été constatées dans 40% des cas, dans un délai moyen de 2 ans. La durée moyenne de suivi était de 4 ans.

Conclusion :

Il faut savoir évoquer le Syndrome de Gorlin devant la survenue de **KCOT récidivants** chez des sujets jeunes, et programmer sur un **suivi multidisciplinaire au long court** afin d'accompagner au mieux ces patients.

ABSTRACT

Title: Goltz-Gorlin Syndrom, a homogeneous review of five cases

Director of thesis: Pr Karim El Khatib.

Author: Salma El Manir.

Keywords: Gorlin Syndrom, Odontogenic Kératocysts, Basal cell Carcinoma, Sonic Hedgehog Signaling Pathway.

Gorlin syndrome is an inherited genetically predisposed disease caused by the mutation of the **tumor suppressor gene PTCH**. Its clinical manifestations are variable, but **odontogenic keratocysts**, **nevi** and **basal cell carcinomas** as well as **costal and vertebral anomalies** are the most frequent. These constitute the major criteria for the syndrom. The search of the mutation of the PTCH gene brings molecular confirmation.

Materials and method: This is a retrospective study carried done at the **Maxillofacial Surgery Department of the Teaching Armed Forces “Mohammed V ”** in Rabat, including patients operated for maxillomandibular cysts which are a part of the nevoid basal cell carcinoma syndrom.

Results: Five cases were collected. The average age was 21.2 years, with a clear female predominance (80%). KCOTs were responsible for facial asymmetry in all patients. They were located twice more in the mandible than in the maxillary bone. The other major and minor criteria were variably associated with KCOT. The diagnosis was retained considering the **criteria defined by Kimonis**, but a patient benefited in addition from the research of PTCH gene mutation.

The therapeutic management was surgical. **Enucleation** with curettage was performed in 80% of patients. The application of **Carnoy's solution** completed the enucleation in a single patient. Recurrences were found in 40% of cases, within an average of 2 years. The average duration of follow-up was 4 years.

Conclusion: Gorlin syndrome must be brought up in the presence of **recurrent odontogenic keratocysts**. And it's necessary to program a **long-term multidisciplinary follow-up** to support these patients.

ملخص

العنوان : المتلازمة لجورلين-جورلين من خلال دراسة خمس حالات

المقرر: الأستاذ كمال الخطيب

المؤلف: سملى المنير

الكلمات الأساسية: متلازمة جورلين؛ كيسات الفك؛ سرطان الخلايا القاعدية؛ طفرة الجين PTCH

المتلازمة لجورلين هو مرض وراثي مهياً جينيا، بسبب طفرة الجينات PTCH، مظاهرها السريرية متغيرة حسب حالات المريض، لفكن **كيسات الفك** و**سرطان الخلايا القاعدية** وأيضا **التشوهات الضلعية** و**تشوهات العمود الفقري** هي الأكثر شيوعا.

تعد هاته المعايير من الأساسية للتشخيص، والبحث عن طفرة الجين PTCH ، يعطي التأكد الجزيئي للمرض. **المواد والطرق:** هذه الدراسة تمت بأثر رجعي أجريت في قسم جراحة الوجه والفكين بالمستشفى العسكري محمد الخامس للتعليم العالي بالرباط، بما في ذلك المرضى الذين أجريت لهم عمليات جراحية لأكياس فكية والتي هي جزء من داء الخلايا القاعدية.

النتائج: من خلال دراسة هذه الحالات الخمس التي تم جمعها كان متوسط عمرهم 21.2 سنة، مع وجود أغلبية واضحة لجنس الإناث ب نسبة 80% .

كيسات الفك هي المسؤولة عن عدم تناسق الوجه لدى جل المرضى وكان وجودها متمركزا مرتين أكثر في منطقة الفك السفلي على عكس الفك العلوي، فكانت المعايير الرئيسية والثانوية الأخرى مرتبطة بشكل مختلف بكيسات الفك.

يتم التشخيص لمرض سرطان الخلايا القاعدية بفضل المعايير التي حددها الطبيب الجراح "كيمونس"، ما عدا مريضة واحدة التي استفادت إضافيا للبحث عن طفرة جين PTCH خارج هذه المعيير.

كان العلاج جراحيا تم إجراء استئصال الكيس مع الكشط النهائي عند 80% من الحالات. أكمل هذا العلاج باستعمال محلول "كاروني" عند مريض واحد، فتبين رجوع الكيس عند 40% من الحالات في غضون مدة متوسطة لا تتعدى سنتين.

استنتاج : يتعين استحضار متلازمة جورلين في حالة وجود كيسات الفك المتكررة لدى حالات من فئة الشباب . يجب برمجة على المدى الطويل متابعة متعددة الاختصاصات من أجل هؤلاء المرضى على أحسن وجه.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de recueil des données

FICHE D'EXPLOITATION

IDENTITÉ :

- Nom et prénom :
- Age : < 10ans 11 – 20 ans 21- 30 ans 31- 40 ans > 40ans
- Sexe : Masculin Féminin

MOTIF DE CONSULTATION :

- Tuméfaction : Mandibulaire Oui [....] Non [....] Maxillaire Oui [....] Non [....]
- Signes Associés :
 - Douleur : [....]
 - Signes dentaires : Saignement [....] Névralgie [....]
- Découverte fortuite : Oui [....] Non [....]
- Délai de consultation (en mois) : < 6mois [....] > 6mois [....]

ANTECEDENTS :

- Personnels :
 - Médicaux : Oui [....] Non [....]
 - Chirurgicaux : Oui [....] Non [....]
 - Toxiques : Oui [....] Non [....]
- Familiaux :
 - Cas similaires : Oui [....] Non [....]
 - Degrés de parenté :

EXAMEN CLINIQUE :

1. Examen cutané

- Nævi cutané : Oui [...] Non [...]
 - Localisation :
 - Nombre :
- Autres anomalies :
 - Hyperkératose palmo-plantaire : Oui [...] Non [...]
 - Pits palmo-plantaires : Oui [...] Non [...]
 - Grains de milium : Oui [...] Non [...]
 - Autres.....

2. Examen maxillo-Facial :

- Tuméfaction: Oui [...] Non [...]
 - Maxillaire [...] Mandibulaire [...]
 - Droite [...] Gauche [...] Bilatérales [...]
 - Taille : < 2cm [...] 2- 4cm [...] > 4cm [...]
 - Consistance : Dure [...] Molle [...]
 - Limites : Régulières [...] Irrégulières [...]

- Sensibilité :	Douloureuse [.]	Indolore [...]
- Mobilité :	Mobile [.]	Fixe [...]
▪ Ulcération :	Oui [...]	Non [...]
▪ Inflammation :	Oui [...]	Non [...]
▪ Fistulisation :	Oui [...]	Non [...]
▪ Examen endobuccal :		
- Etat buccodentaire :	Bon [...]	Mauvais [...]
- Muqueuse :	Saine [...]	Pathologique [...]
- Signes dentaires :		
3. Reste de l'examen clinique		
▪ Aires ganglionnaires : adénopathies cervicales :	Oui [...]	Non [...]
o	Homo-lat [...]	Contro-lat [...]
		Bilat [...]
▪ Autres Anomalies :		
<u>EXAMENS PARA CLINIQUES</u>		
▪ Données Biologiques :		
▪ Orthopantomogramme :	Oui [...]	Non [...]
		Anomalie [.....]
▪ Radio Thorax :	Oui [...]	Non [...]
		Anomalie [.....]
▪ TDM maxillo – faciale :	Oui [...]	Non [...]
		Anomalie [.....]
▪ IRM cérébrale :	Oui [...]	Non [...]
		Anomalie [.....]
▪ Échographie pelvienne :	Oui [...]	Non [...]
		Anomalie [.....]
▪ Étude génétique :	Oui [...]	Non [...]
		Anomalie [.....]
<u>TRAITEMENT</u>		
▪ Chirurgie :	Conservatrice [...]	Radicale [...]
▪		Anesthésie : Locale [...]
▪	Générale [...]	
▪		Abord chirurgical :
▪		Technique chirurgicale :
▪		Examen Histologique de la pièce
▪	opératoire :	
<u>SUIVI ET EVOLUTION</u>		
▪ Suites opératoires :	Simple[s] [...]	Complications [...]
▪		Récidives : Oui [...]
▪	Non [...]	
▪		Délais de récidence :
▪		Transformation maligne : Oui [...]
▪	Non [...]	
▪		Réhabilitation dentaire : Prothèse
▪	[...] Implant [...]	Non réalisée [...]

ANNEXE 2 : Compte rendu de la consultation oncogénétique de la patiente N°2

ROYAUME DU MAROC
Ministère de la Santé
Institut National d'Hygiène

المملكة المغربية
وزارة الصحة
المعهد الوطني للhygiène

Compte rendu de consultation de [REDACTED]

[REDACTED]

Génétique médicale

Nous avons vu en consultation de génétique médicale le 03.03.2015, Mademoiselle [REDACTED] adressée pour suspicion du syndrome de Gorlin.

Médecins généticiens

A. Sefiani (chef de service)
I. Ratbi
S. Chafai Elalaoui
I. J. Cherkaoui
Y. Doubaj

[REDACTED] est née en 1994, non consanguine, 5ème d'une fratrie de huit, sans histoire familiale particulière.

[REDACTED] présente une kératodermie palmoplantaire, des kératokystes maxillo-mandibulaires et une naevomatose basocellulaire.

PhD et Ingénieurs en génétique

J. Lyahyaï
F. Elkerch
A. Sbiti
A. Natiq
Y. Benbouchta
F.Z. Laarabi

Devant son tableau clinique, le syndrome de Gorlin-Goltz a été suspecté chez [REDACTED]. Dans ce sens, une étude moléculaire du gène *PTCH1* a été réalisée chez elle, en collaboration avec le laboratoire de génétique moléculaire de l'institut Bergonié de Bordeaux, et a permis de confirmer ce diagnostic. [REDACTED] est porteuse de la mutation c.2298dupT du gène *PTCH1* à l'état hétérozygote.

Responsable qualité

L. Belmahi

Résidents en Génétique

W. Jdioui
W. Smail
S. Amasdi
M. Zerkaoui
H. Merhri
M. Ouhenach
M. Sahli

Le syndrome de Gorlin-Goltz est une maladie rare de transmission autosomique dominante, à pénétrance complète et à expressivité variable. Le risque de récurrence chez ce couple lors des grossesses ultérieures est faible mais non nul (4% en raison du mosaïcisme germlinal).

[REDACTED] nécessite une prise en charge multidisciplinaire, en particulier par des dermatologues, neurologues et odontologues.

Nous souhaitons revoir [REDACTED] dans une année pour suivi.

I. CHERKAOUI JAOUAD

ANNEXE 3 : Compte rendu de la consultation oncogénétique de la patiente N°5

ROYAUME DU MAROC
Ministère de la Santé
Institut National d'Hygiène

المملكة المغربية
وزارة الصحة
المعهد الوطني للhygiène

Genétique médicale

Compte rendu de consultation de [REDACTED]

Médecins généticiens

A. Sefiani (chef de service)

I. Ratbi

S. Chafai Elalaoui

I. J. Cherkaoui

Y. Doubaï

PhD et Ingénieurs en génétique

J. Lyahyai

F. Elkerch

A. Sbili

A. Natiq

Y. Benbouchta

F.Z. Laarabi

Responsable qualité

L. Beirahi

Technicien de laboratoire

N. El Kassimi

Résidents en Génétique

M. Sahli

M. Ouhenach

Nous avons vu en consultation de génétique médicale le 06.08.2019, Mademoiselle [REDACTED], adressée pour suspicion du syndrome de Gorlin.

Doha est née en 2004, non consanguine, sans histoire familiale particulière.

[REDACTED] présente une kératodermie palmoplantaire et des kératokystes maxillomandibulaires.

La TDM cérébro-faciale a montré des calcifications diffuses méningées, de la faux du cerveau et de la tente du cervelet, une lésion ostéolytique mandibulo-maxillaire gauche. Devant l'association de ces signes cliniques et paracliniques, le premier diagnostic que nous évoquons est celui du syndrome de Gorlin-Goltz.

Le syndrome de Gorlin-Goltz est une maladie rare de transmission autosomique dominante, à pénétrance complète et à expressivité variable. Le risque de récurrence chez ce couple lors des grossesses ultérieures est faible mais non nul (4% en raison du mosaïcisme germlinal).

[REDACTED] nécessite une prise en charge multidisciplinaire, en particulier par des dermatologues, neurologues et odontologues.

Nous souhaitons revoir [REDACTED] dans une année pour suivi.

I. CHERKAoui JAOUAD

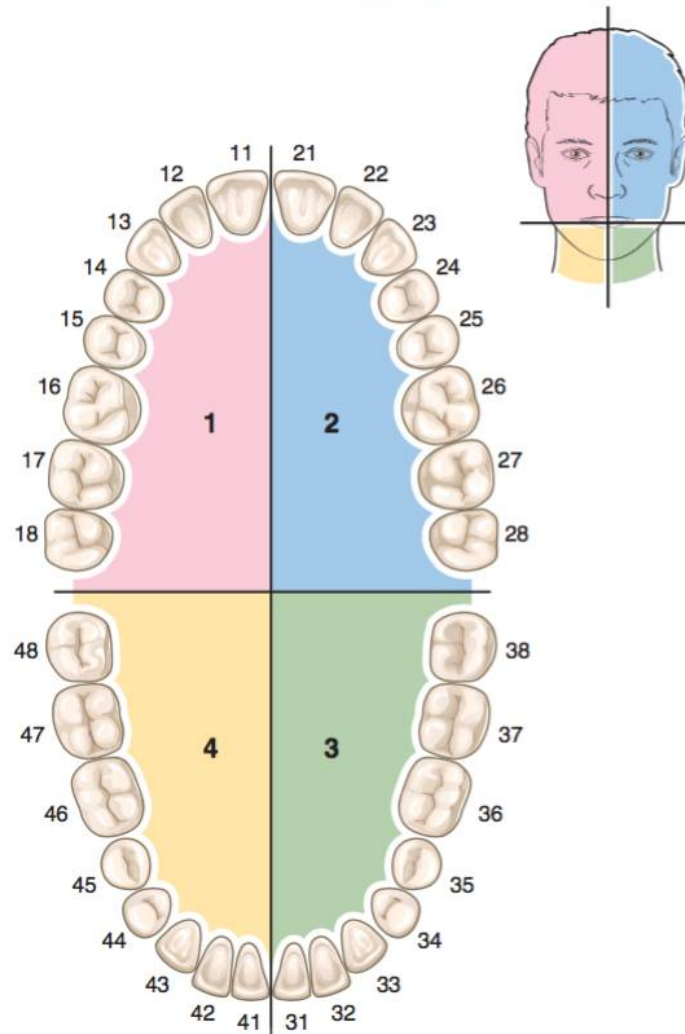
Dr. CHERKAoui JAOUAD
Généraliste Médicale
Institut National d'Hygiène
Rabat

Fait à Rabat, le 08.10.2019

Département de génétique médicale, Institut National d'Hygiène, 27 avenue Ibn batouta, B.P. 769 Rabat, Maroc
Tél : 00 212 537 77 21 62, Fax : 00 212 537 77 20 67 Courriel : smgm@yahoo.fr

ANNEXE 4 : Nomenclature internationale des dents (7)

Nomenclature internationale (FDI) – Dents permanentes



Quadrant 1 : maxillaire droit.
Quadrant 2 : maxillaire gauche.
Quadrant 3 : mandibulaire gauche.
Quadrant 4 : mandibulaire droit.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **V.E. Kimonis,** Clinical Manifestations in 105 Persons With Nevroid Basal Cell Carcinoma Syndrome. J Med Genet. 31 mars 1997;4604.
- [2] **Saban Y, Polselli R, Ruvolo V.** Anatomie de la face. In: Chirurgie Plastique Réparatrice De la Face et du Cou - Volume 1 [Internet]. Elsevier; 2011 [cité 6 mai 2020]. p. 3-17. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978229471189300001X>
- [3] **Masson E.** Os des maxillaires et de la mandibule [Internet]. EM-Consulte. [cité 6 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1055003/os-des-maxillaires-et-de-la-mandibule>
- [4] **Gaudy J-F, Gorce T.** Os maxillaire. In: Atlas D'anatomie Implantaire [Internet]. Elsevier; 2011 [cité 6 mai 2020]. p. 3-29. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294713798000019>
- [5] **Goldberg M, Gaucher C.** Embryologie de la dent. Datatraitesmb28-53654 [Internet]. 23 déc 2016 [cité 30 mai 2020]; Disponible sur: <http://emvmsa1a.jouvehdi.com/article/1098230>
- [6] **Goldberg M, Gaucher C.** Embryologie de la dent. Datatraitesmb28-53654 [Internet]. 23 déc 2016 [cité 6 mai 2020]; Disponible sur: <http://emvmsa1a.jouvehdi.com/article/1098230>
- [7] **Hauteville DA.** La dentition, la poussée des dents et la nomenclature [Internet]. Conseil Dentaire Dr.Hauteville. 2011 [cité 9 juin 2020]. Disponible sur: <https://conseildentaire.com/la-dentition/>
- [8] **Satinoff MI, Wells C.** Multiple Basal Cell Naevus Syndrome in Ancient Egypt. Med Hist. juill 1969;13(3):294-7.
- [9] **Fitzpatrick PJ, Thompson GA.** Gorlin's syndrome, or nevoid basal cell carcinoma syndrome. Can Med Assoc J. 15 sept 1982;127(6):46570.

- [10] **Jarisch: Zur** lehre von den hautgeschwulsten - Google Scholar [Internet]. [cité 1 juin 2020]. Disponible sur:
https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Archiv+f%C3%BCr+Dermatologie+und+Syphilis&title=Zur+lehre+von+den+hautgeschwulsten&author=W+Jarisch&volume=28&publication_year=1894&pages=163-5&
- [11] **Binkley GW. EPITHELIOMA ADENOIDES CYSTICUM: BASAL CELL NEVI, AGENESIS OF THE CORPUS CALLOSUM AND DENTAL CYSTS: A Clinical and Autopsy Study.** AMA Arch Dermatol Syphilol. 1 janv 1951;63(1):73.
- [12] **Balci S.** To the memory of Robert J. Gorlin. Genet Med. mars 2007;9(3):195195.
- [13] **Burgdorf WHC, Padilla RS, Hordinsky M.** In memoriam: Robert W. Goltz (1923–2014). J Am Acad Dermatol. oct 2014;71(4):e163–5.
- [14] **Gorlin RJ, Goltz RW.** Multiple Nevoid Basal-Cell Epithelioma, Jaw Cysts and Bifid Rib: A Syndrome. N Engl J Med. 5 mai 1960;262(18):908–12.
- [15] **Kiwilsza M, Sporniak-Tutak K.** Gorlin-Goltz syndrome – a medical condition requiring a multidisciplinary approach. Med Sci Monit. 2012;18(9):RA145–53.
- [16] **Pierro VS da S, Marins MR, Borges de Oliveira RC, Cortezzi W, Janini ME, Maia LC.** Clinical and oral findings in an Afro-Brazilian family with Gorlin-Goltz syndrome: case series and literature review: AFRO-BRAZILIAN FAMILY WITH GORLIN-GOLTZ SYNDROME. Spec Care Dentist. janv 2015;35(1):43–50.
- [17] **Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, Gailani MR, Shanley S, Chidambaram A, et al.** Mutations of the Human Homolog of Drosophila patched in the Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. Cell. 14 juin 1996;85(6):841–51.
- [18] **Johnson RL, Rothman AL, Xie J, Goodrich LV, Bare JW, Bonifas JM, et al.** Human Homolog of patched, a Candidate Gene for the Basal Cell Nevus Syndrome. Science. 14 juin 1996;272(5268):1668–71.

- [19] **Jin Y, Martins C, Salemark L, Persson B, Jin C, Miranda J, et al.** Nonrandom karyotypic features in basal cell carcinomas of the skin. *Cancer Genet Cytogenet.* 1 déc 2001;131(2):109 19.
- [20] **Fitzpatrick PJ, Thompson GA.** Gorlin's syndrome, or nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Can Med Assoc J.* 15 sept 1982;127(6):465-70.
- [21] **Knudson AG.** Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci.* 1 avr 1971;68(4):820 3.
- [22] **Knudson AG. Mutation and Cancer:** Statistical Study of Retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci.* 1 avr 1971;68(4):820 3.
- [23] **Bale AE.** The hedgehog pathway and basal cell carcinomas. *Hum Mol Genet.* 1 avr 2001;10(7):757 62.
- [24] Naevomatose basocellulaire ou Syndrome de Gorlin - Goltz: role de l'odontologiste [Internet]. [cité 15 févr 2020]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_TD_2010_DAGOSTINO_CARINE.pdf
- [25] **Basset-Seguin N, Soufir N.** Voie Patched/Sonic Hedgehog et carcinomes basocellulaires. *médecine/sciences.* oct 2004;20(10):899 903.
- [26] **Porter JA, von Kessler DP, Ekker SC, Young KE, Lee JJ, Moses K, et al.** The product of hedgehog autoproteolytic cleavage active in local and long-range signalling. *Nature.* mars 1995;374(6520):363 6.
- [27] **Chen X, Tukachinsky H, Huang C-H, Jao C, Chu Y-R, Tang H-Y, et al.** Processing and turnover of the Hedgehog protein in the endoplasmic reticulum. *J Cell Biol.* 7 mars 2011;192(5):825 38.
- [28] **Mann RK, Beachy PA.** Novel Lipid Modifications of Secreted Protein Signals. *Annu Rev Biochem.* juin 2004;73(1):891 923.
- [29] **Chen M-H.** Palmitoylation is required for the production of a soluble multimeric Hedgehog protein complex and long-range signaling in vertebrates. *Genes Dev.* 15 mars 2004;18(6):641 59.

- [30] **Pepinsky RB, Zeng C, Wen D, Rayhorn P, Baker DP, Williams KP, et al.** Identification of a Palmitic Acid-modified Form of Human Sonic hedgehog. *J Biol Chem.* 29 mai 1998;273(22):14037 45.
- [31] **Ingham PW.** Hedgehog signaling in animal development: paradigms and principles. *Genes Dev.* 1 déc 2001;15(23):3059 87.
- [32] **Hoch L.** Etudes moléculaires et pharmacologiques du récepteur Smoothened. :213.
- [33] **Briscoe J, Théron PP.** The mechanisms of Hedgehog signalling and its roles in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* juill 2013;14(7):41629.
- [34] **Burke R, Nellen D, Bellotto M, Hafen E, Senti K-A, Dickson BJ, et al.** Dispatched, a Novel Sterol-Sensing Domain Protein Dedicated to the Release of Cholesterol-Modified Hedgehog from Signaling Cells. *Cell.* déc 1999;99(7):80315.
- [35] **Carpenter D, Stone DM, Brush J, Ryan A, Armanini M, Frantz G, et al.** Characterization of two patched receptors for the vertebrate hedgehog protein family. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 10 nov 1998;95(23):13630 4.
- [36] **Goodrich LV, Milenković L, Higgins KM, Scott MP.** Altered Neural Cell Fates and Medulloblastoma in Mouse *patched* Mutants. *Science.* 22 août 1997;277(5329):1109–13.
- [37] **Lee Y, Miller HL, Russell HR, Boyd K, Curran T, McKinnon PJ.** Patched2 Modulates Tumorigenesis in Patched1 Heterozygous Mice. *Cancer Res.* 15 juill 2006;66(14):696471.
- [38] **Martín V, Carrillo G, Torroja C, Guerrero I** The sterol-sensing domain of Patched protein seems to control Smoothened activity through Patched vesicular trafficking. *Curr Biol.* avr 2001;11(8):601 7.
- [39] **Jabrani A.** Régulation de la voie Hedgehog: étude structurale et fonctionnelle de protéines de signalisation. :220.
- [40] **Murone M, Rosenthal A, de Sauvage FJ.** Sonic hedgehog signaling by the patched-smoothened receptor complex. *Curr Biol CB.* 28 janv 1999;9(2):76 84.

- [41] **Loulier K.** Etude de la voie de signalisation Sonic Hedgehog et du contrôle de la prolifération cellulaire dans le cerveau mature de rongeurs. :193.
- [42] **Bak M, Hansen C, Friis Henriksen K, Tommerup N.** The human hedgehog-interacting protein gene: Structure and chromosome mapping to 4q31.21→q31.3. Cytogenet Genome Res. 2001;92(3 4):300 3.
- [43] **Taipale J, Cooper MK, Maiti T, Beachy PA.** Patched acts catalytically to suppress the activity of Smoothened. Nature. août 2002;418(6900):892 6.
- [44] **Chen JK.** Inhibition of Hedgehog signaling by direct binding of cyclopamine to Smoothened. Genes Dev. 1 nov 2002;16(21):2743 8.
- [45] **Aza-Blanc P.** Ci: a complex transducer of the Hedgehog signal. Trends Genet. 1 nov 1999;15(11):458 62.
- [46] **Stegman MA, Vallance JE, Elangovan G, Sosinski J, Cheng Y, Robbins DJ.** Identification of a Tetrameric Hedgehog Signaling Complex. J Biol Chem. 21 juill 2000;275(29):21809 12.
- [47] **Wilson CW, Chuang P-T.** Mechanism and evolution of cytosolic Hedgehog signal transduction. Development. 1 juill 2010;137(13):2079 94.
- [48] **McMahon AP, Ingham PW, Tabin CJ.** Developmental roles and clinical significance of hedgehog signaling. Curr Top Dev Biol. 2003;53:1 114.
- [49] **Scales SJ, de Sauvage FJ.** Mechanisms of Hedgehog pathway activation in cancer and implications for therapy. Trends Pharmacol Sci. juin 2009;30(6):303 12.
- [50] **Savino M, d'Apolito M, Formica V, Baorda F, Mari F, Renieri A, et al.** Spectrum of PTCH mutations in Italian nevoid basal cell-carcinoma syndrome patients: Identification of thirteen novel alleles. Hum Mutat. nov 2004;24(5):441 441.
- [51] **Farndon PA, Del Mastro RG, Kilpatrick MW, Evans DRG.** Location of gene for Gorlin syndrome. The Lancet. mars 1992;339(8793):581 2.

- [52] **Evans DG, Ladusans EJ, Rimmer S, Burnell LD, Thakker N, Farndon PA.** Complications of the naevoid basal cell carcinoma syndrome: results of a population based study. *J Med Genet.* 1 juin 1993;30(6):460 4.
- [53] **Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, et al.** Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: Estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A.* févr 2010;152A(2):327 32.
- [54] **Lo Muzio L, Nocini PF, Savoia A, Consolo U, Procaccini M, Zelante L, et al.** Nevoid basal cell carcinoma syndrome. Clinical findings in 37 Italian affected individuals. *Clin Genet.* janv 1999;55(1):34 40.
- [55] **Shanley S, Ratcliffe J, Hockey A, Haan E, Oley C, Ravine D, et al.** Nevoid basal cell carcinoma syndrome: Review of 118 affected individuals. *Am J Med Genet.* 15 avr 1994;50(3):282 90.
- [56] **Pruvost-Balland C, Gorry P, Boutet N, Magnaldo T, Mamelie G, Margulis A, et al.** Étude clinique et recherche de mutations germinales du gène PTCH 1 dans le syndrome des hamartomes basocellulaires. *Ann Dermatol Vénéréologie.* févr 2006;133(2):117 23.
- [57] **Ahn S-G, Lim Y-S, Kim D-K, Kim S-G, Lee S-H, Yoon J-H.** Nevoid basal cell carcinoma syndrome: a retrospective analysis of 33 affected Korean individuals. *Int J Oral Maxillofac Surg.* juill 2004;33(5):458 62.
- [58] **Pruvost-Balland C, Gorry P, Boutet N, Magnaldo T, Mamelie G, Margulis A, et al.** Étude clinique et recherche de mutations germinales du gène PTCH 1 dans le syndrome des hamartomes basocellulaires. *Ann Dermatol Vénéréologie.* févr 2006;133(2):117 23.
- [59] **Evans D, Farndon P, Burnell L, Gattamaneni H, Birch J.** The incidence of Gorlin syndrome in 173 consecutive cases of medulloblastoma. *Br J Cancer.* nov 1991;64(5):959 61.

- [60] **Manfredi M, Vescovi P, Bonanini M, Porter S.** Nevroid basal cell carcinoma syndrome: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg.* mars 2004;33(2):117-24.
- [61] **Hall J, Johnston KA, McPhillips JP, Barnes SD, Elston DM.** Nevroid basal cell carcinoma syndrome in a black child. *J Am Acad Dermatol.* févr 1998;38(2):363-5.
- [62] **Goldstein AM, Pastakia B, Digiovanna JJ, Poliak S, Santucci S, Kase R, et al.** Clinical findings in two African-American families with the nevroid basal cell carcinoma syndrome (NBCC). *Am J Med Genet.* 15 avr 1994;50(3):272-81.
- [63] **Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M.** Histological Typing of Odontogenic Tumours [Internet]. 2^e éd. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1992 [cité 2 févr 2020]. (WHO. World Health Organization. International Histological Classification of Tumours). Disponible sur: <https://www.springer.com/gp/book/9783540541424>
- [64] **Kramer IR, Pindborg JJ, Shear M.** The WHO Histological Typing of Odontogenic Tumours. A commentary on the Second Edition. *Cancer.* 15 déc 1992;70(12):2988-94.
- [65] **Madras J.** Keratocystic Odontogenic Tumour: Reclassification of the Odontogenic Keratocyst from Cyst to Tumour. 2008;74(2):9.
- [66] **Bornstein MM, Filippi A, Jörg H, Lambrecht JT, Buser D.** Le kératokyste odontogène: kyste odontogène ou tumeur bénigne? 115:6.
- [67] **Taylor AM, Irigoyen ME, Franco MAD, Tejero AT.** Quistes odontogénicos. Análisis de 856 casos. *Med ORAL.* 2002;7:8.
- [68] **Oda D, Rivera V, Ghanee N, Kenny EA, Dawson KH.** Odontogenic Keratocyst: The Northwestern USA Experience. *J Contemp Dent Pract.* 2000;1(2):26-35.
- [69] **Jones AV, Franklin CD.** An analysis of oral and maxillofacial pathology found in adults over a 30-year period. *J Oral Pathol Med.* août 2006;35(7):392-401.

- [70] **Muzio LL, Nocini P, Bucci P, Pannone G, Consolo U, Procaccini M.** EARLY DIAGNOSIS OF NEVOID BASAL CELL CARCINOMA SYNDROME. J Am Dent Assoc. mai 1999;130(5):669 74.
- [71] **Shear M, Altini M.** Odontogenic and non-odontogenic cysts of the jaws. J Dent Assoc South Afr Tydskr Van Tandheelkd Ver Van Suid-Afr. sept 1983;38(9):555 60, 562 4.
- [72] **Masson E.** Kystes des maxillaires [Internet]. EM-Consulte. [cité 15 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/es/article/47821/kystes-des-maxillaires>
- [73] **Stoelinga PJW.** Etiology and pathogenesis of keratocysts. Oral Maxillofac Surg Clin N Am. août 2003;15(3):317 24.
- [74] **Bornstein MM, Filippi A, Jörg H, Lambrecht JT, Buser D.** Le kératokyste odontogène: kyste odontogène ou tumeur bénigne? 115:6.
- [75] **Persson G.** Remarkable recurrence of a keratocyst in a bone-graft. Int J Oral Surg. janv 1973;2(2):69 76.
- [76] **Goyault G, Moser T, Lutz JC, Neuville A, Buy X, Freitas R, et al.** Keratokyste odontogénique. Datarevues02210363008811-C11733 [Internet]. 30 mars 2008 [cité 29 janv 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/133312>
- [77] **Martin-Duverneuil N, Auriol M, Collectif.** Les tumeurs maxillo-faciales : Imagerie - Anatomopathologie. Montpellier: Sauramps Médical; 2004. 402 p.
- [78] **Myoung H, Hong S-P, Hong S-D, Lee J-I, Lim C-Y, Choung P-H, et al.** Odontogenic keratocyst: Review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology. mars 2001;91(3):328 33.
- [79] **Nitassi S, Boulaadass M, Tobi I, Essakali L, Kzadri M.** Améloblastome : diagnostic et traitement. A propos de 26 cas. Médecine Buccale Chir Buccale. 2009;15(2):93 100.

- [80] **Kumar Mohapatra P, Joshi N.** Conservative Management of a Dentigerous Cyst Associated with an Impacted Mandibular Second Premolar in Mixed. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2009;3(3):98 102.
- [81] **Williams TP, Connor FA.** Surgical management of the odontogenic keratocyst: Aggressive approach. J Oral Maxillofac Surg. sept 1994;52(9):964-6.
- [82] **Voorsmit RACA, Stoelinga PJW, van Haelst UJGM.** The management of keratocysts. J Maxillofac Surg. janv 1981;9:228 36.
- [83] **Lund VJ.** Odontogenic keratocyst of the maxilla: A case report. Br J Oral Maxillofac Surg. juin 1985;23(3):210 5.
- [84] **Le Toux G, Ales R-P, Mounier C.** Approche chirurgicale des kératokystes odontogènes :   propos de deux cas cliniques. Médecine Buccale Chir Buccale. 2001;7(1):33 41.
- [85] **Boutimzine N, Laghmari A, Karib H, Karmane M, Cherkaoui O, Mohcine Z.** La phacomatose de Gorlin-Goltz : aspects ophtalmologiques. J Fr Ophtalmol. 2020;23:7.
- [86] **Chen JJ, Sartori J, Aakalu VK, Setabutr P.** Review of ocular manifestations of nevoid basal cell carcinoma syndrome: What an ophthalmologist needs to know. Middle East Afr J Ophthalmol. 10 janv 2015;22(4):421.
- [87] **Tessier P. Orbital Hypertelorism: I.** Successive Surgical Attempts. Material and Methods. Causes and Mechanisms. Scand J Plast Reconstr Surg. janv 1972;6(2):135 55.
- [88] **Veenstra-Knol HE, Scheewe JH, van der Vlist GJ, van Doorn ME, Ausems MGEM.** Early recognition of basal cell naevus syndrome. Eur J Pediatr. mars 2005;164(3):126 30.
- [89] **Lambrecht JT, Kreusch T.** Examine Your Orofacial Cleft Patients for Gorlin-Goltz Syndrome. Cleft Palate Craniofac J. juill 1997;34(4):342 50.

- [90] **Bitar GJ, Herman CK, Dahmen M, Hoard MA.** Basal Cell Nevus Syndrome: Guidelines for Early Detection. *Am Fam Physician*. 15 juin 2002;65(12):2501.
- [91] **Gorlin RJ.** Nevroid basal cell carcinoma syndrome. *Dermatol Clin*. janv 1995;13(1):113 25.
- [92] **Witmanowski H, Szycha P, Blochowiak K, Jundzill A, Czajkowski R.** Basal cell nevus syndrome (Gorlin-Goltz syndrome): genetic predisposition, clinical picture and treatment. *Adv Dermatol Allergol*. 2017;4:381 7.
- [93] **Ludwig S, Mangana J, Dummer R, Kamarachev J, Hafner J, Braun R.** Le nævus. *Forum Méd Suisse*. 13 sept 2017;17(37):784 9.
- [94] **Mitchell G, Farndon PA, Brayden P, Murday VA, Eeles RA.** Genetic Predisposition to Cancer: The Consequences of a Delayed Diagnosis of Gorlin Syndrome. *Clin Oncol*. déc 2005;17(8):650 4.
- [95] **Toyonaga E, Hata H, Nakayama C, Homma E, Miyashita T, Shimizu H.** A Rare Case of a Symptomatic Tumor Found in the Groin Area: An Atypical Location Unexposed to the Known Causes. *Case Rep Oncol*. 27 nov 2015;8(3):536□9.
- [96] **Laroum C, Chehad S, Baghou S.** Carcinome basocellulaire pagétoïde du mamelon révélateur d'un syndrome de Gorlin. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 avr 2013;140:S119 20.
- [97] **Brellier F, Valin A, Chevallier-Lagente O, Gorry P, Avril M-F, Magnaldo T.** Ultraviolet responses of Gorlin syndrome primary skin cells. *Br J Dermatol*. août 2008;159(2):445 52.
- [98] **Goldstein AM, Bale SJ, Peck GL, DiGiovanna JJ.** Sun exposure and basal cell carcinomas in the nevroid basal cell carcinoma syndrome. *J Am Acad Dermatol*. juill 1993;29(1):34 41.

- [99] **Bourrat E, Salhi A, Leclerc-Mercier S, Oughanem F, Boukendakdji F, Cavelier-Balloy B.** Attention aux radiations ionisantes, cofacteurs de la carcinogenèse cutanée au cours du syndrome de Gorlin. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 déc 2014;141(12, Supplement):S344.
- [100] **Faucher N.** 5/6 Le carcinome basocellulaire du sujet âgé. /data/revues/12686034/00120065/47/ [Internet]. 18 févr 2008 [cité 4 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/85198>
- [101] **DERMATOLOGIE** carcinome basocellulaire nodulaire - [Internet]. [cité 4 juin 2020]. Disponible sur: <http://dermatologie.free.fr/cas26rep.htm>
- [102] **Zhu GA, Li AS, Chang ALS.** Patient With Gorlin Syndrome and Metastatic Basal Cell Carcinoma Refractory to Smoothed Inhibitors. *JAMA Dermatol*. 1 août 2014;150(8):877.
- [103] **Berardi RS, Korba J, Melton J, Chen H.** Pulmonary metastasis in nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Int Surg*. mars 1991;76(1):64-6.
- [104] **Winkler PA, Guyuron B.** Multiple metastases from basal cell naevus syndrome. :4.
- [105] **Taylor SF, Cook AE, Leatherbarrow B.** Review of Patients with Basal Cell Nevus Syndrome: *Ophthal Plast Reconstr Surg*. juill 2006;22(4):259-65.
- [106] **A OG de A, O GA, S ZN, A AS, Jm AU.** Gorlin-Goltz syndrome: clinicopathologic aspects. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal*. 1 juin 2008;13(6):E338-43.
- [107] **Lo Muzio L.** Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. déc 2008;3(1):32.
- [108] **Nassab R, Rayatt S, Peart F.** Infected Palmar Pits: A Rare Presentation of Gorlin's Syndrome. *J Hand Surg*. oct 2005;30(5):459-60.
- [109] **Howell JB.** Pursuit of the Pits in the Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. *Arch Dermatol*. 1 déc 1970;102(6):586.

- [110] **Barr RJ, Headley JL, Jensen JL, Howell JB.** Cutaneous keratocysts of nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Am Acad Dermatol.* avr 1986;14(4):572-6.
- [111] **Motegi S, Nagai Y, Tamura A, Ishikawa O.** Multiple Skin Cysts in Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Dermatology.* 2008;216(2):159-62.
- [112] **Fisher BK, Macpherson M.** Epidermoid cyst of the sole. *J Am Acad Dermatol.* nov 1986;15(5):1127-9.
- [113] **Levine DJ.** Familial Subconjunctival Epithelial Cysts Associated With the Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. *Arch Dermatol.* 1 janv 1987;123(1):23.
- [114] **Hamel AF, Dunnen WFA den, Suurmeijer AJH.** The Cutaneous Keratocyst: A Rare Hallmark of the Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. *Int J Surg Pathol.* janv 2003;11(1):36-36.
- [115] **Ponti G, Tomasi A, Pastorino L, Ruini C, Guarneri C, Mandel VD, et al.** Diagnostic and pathogenetic role of café-au-lait macules in nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Hered Cancer Clin Pract.* déc 2012;10(1):15.
- [116] **Bessis D.** Nævomatose basocellulaire (syndrome de Gorlin). :2.
- [117] **Wilson LC, Ajayi-Obe E, Bernhard B, Maas SM.** Patched mutations and hairy skin patches: A new sign in Gorlin syndrome. *Am J Med Genet A.* 1 déc 2006;140A(23):2625-30.
- [118] **Stavrou T, Dubovsky EC, Reaman GH, Goldstein AM, Vezina G.** Intracranial Calcifications in Childhood Medulloblastoma: Relation to Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. *Am J Neuroradiol.* 1 avr 2000;21(4):790-4.
- [119] **Sebti G, Mrani Zentar A, Alj S, Ouali Idrissi M, Cherif Idrissi N.** Les calcifications cérébrales : du normal au pathologique. *Feuill Radiol.* oct 2016;56(5):297-306.

- [120] **Dunnick NR, Head GL, Peck GL, Yoder FW. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome: Radiographic Manifestations Including Cystlike Lesions of the Phalanges.** *Radiology.* mai 1978;127(2):331-4.
- [121] **ERMAN K, Arslan G.** Gorlin-Goltz syndrome : What radiologist need to know [Internet]. ECR 2019 PosterNG. 2019 [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: https://posterng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&task=&pi=148043
- [122] **Yazigi-Rivard L, Masserot C, Lachenaud J, Diebold-Pressac I, Aprahamian A, Avran D, et al.** Le médulloblastome de l'enfant. *Arch Pédiatrie.* déc 2008;15(12):1794-804.
- [123] **Pribila JT, Ronan SM, Trobe JD.** Multiple Intracranial Meningiomas Causing Papilledema and Visual Loss in a Patient With Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome: *J Neuroophthalmol.* mars 2008;28(1):41-6.
- [124] **Smith MJ, Beetz C, Williams SG, Bhaskar SS, O'Sullivan J, Anderson B, et al.** Germline Mutations in *SUFU* Cause Gorlin Syndrome—Associated Childhood Medulloblastoma and Redefine the Risk Associated With *PTCH1* Mutations. *J Clin Oncol.* 20 déc 2014;32(36):4155-61.
- [125] **Siegfried A, Delisle M-B.** Médulloblastome. *Anatomie pathologique. Neurochirurgie.* août 2018;S0028377018300122.
- [126] **Garre ML, Cama A, Bagnasco F, Morana G, Giangaspero F, Brisigotti M, et al.** Medulloblastoma Variants: Age-Dependent Occurrence and Relation to Gorlin Syndrome--A New Clinical Perspective. *Clin Cancer Res.* 10 mars 2009;15(7):2463-71.
- [127] **Amlashi SFA, Riffaud L, Brassier G, Morandi X.** Nevoid basal cell carcinoma syndrome: Relation with desmoplastic medulloblastoma in infancy: A population-based study and review of the literature. *Cancer.* 1 août 2003;98(3):618-24.
- [128] **Gao X, Zhang R, Mao Y, Wang Y.** Childhood and juvenile meningiomas. *Childs Nerv Syst.* déc 2009;25(12):1571-80.

- [129] **Weibel-Phulpin A.** Les méningiomes pédiatriques. Etude multicentrique rétrospective sur 104 cas. 2010;127.
- [130] **Mishra P, Mahapatra M, Nayak M, Dash BP, Patra S.** Meningioma associated with Gorlin–Goltz syndrome and a short review of literature. *Neurol India*. 3 janv 2019;67(2):595.
- [131] **Kimonis VE, Mehta SG, Digiovanna JJ, Bale SJ, Pastakia B.** Radiological features in 82 patients with nevoid basal cell carcinoma (NBCC or Gorlin) syndrome. *Genet Med*. déc 2004;6(6):495 502.
- [132] **Fukushima Y, Oka H, Utsuki S, Iwamoto K, Fujii K.** Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome With Medulloblastoma and Meningioma. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2004;44(12):665 8.
- [133] **Albrecht S, Goodman JC, Rajagopalan S, Levy M, Cech DA, Cooley LD.** Malignant meningioma in Gorlin’s syndrome: cytogenetic and p53 gene analysis. *J Neurosurg*. sept 1994;81(3):466 71.
- [134] **Shrivastava RK, Segal S, Camins MB, Sen C, Post KD.** Harvey Cushing’s Meningiomas text and the historical origin of resectability criteria for the anterior one third of the superior sagittal sinus. *J Neurosurg*. oct 2003;99(4):787–91.
- [135] **Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D.** Meningiomas. *The Lancet*. mai 2004;363(9420):1535 43.
- [136] **Les méningiomes - Campus de Neurochirurgie [Internet]. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <http://campus.neurochirurgie.fr/spip.php?article367>**
- [137] **Modha A, Gutin PH.** Diagnosis and Treatment of Atypical and Anaplastic Meningiomas: A Review. *Neurosurgery*. 1 sept 2005;57(3):538 50.
- [138] **Kijima C, Miyashita T, Suzuki M, Oka H, Fujii K.** Two cases of nevoid basal cell carcinoma syndrome associated with meningioma caused by a PTCH1 or SUFU germline mutation. *Fam Cancer*. déc 2012;11(4):565 70.

- [139] **Gorlin RJ.** Nevroid Basal-Cell Carcinoma Syndrome: Medicine (Baltimore). mars 1987;66(2):98 113.
- [140] **Galati S, Städler C, Möller JC.** Parkinsonism and Gorlin-Goltz Syndrome: More Than an Incidental Association? J Neuropsychiatry Clin Neurosci. janv 2015;27(1):e83 4.
- [141] **Gonzalez-Reyes LE, Verbitsky M, Blesa J, Jackson-Lewis V, Paredes D, Tillack K, et al.** Sonic Hedgehog Maintains Cellular and Neurochemical Homeostasis in the Adult Nigrostriatal Circuit. Neuron. juill 2012;75(2):306 19.
- [142] **Ratcliffe JF, Shanley S, Chenevix-Trench G.** The prevalence of cervical and thoracic congenital skeletal abnormalities in basal cell naevus syndrome; a review of cervical and chest radiographs in 80 patients with BCNS. Br J Radiol. juin 1995;68(810):596 9.
- [143] **Fernández JMD, Cossío PI, Caro RB, Laza LR, García-Perla A, Pérez JLG.** Síndrome névico baso-celular. Presentación de seis casos y revisión de la literatura. Cir Bucal. :10.
- [144] **Kansal A, Brueton L, Lahiri A, Lester R.** Hypoplastic thumb in Gorlin's syndrome. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 1 avr 2007;60(4):440 2.
- [145] **Singh Dhull K, Acharya S, Ray P, Panda S, Sahoo RS.** Gorlin Syndrome with Bilateral Polydactyly: A Rare Case Report. Int J Clin Pediatr Dent. déc 2013;6(3):208 12.
- [146] **Moramarco A, Himmelblau E, Miraglia E, Mallone F, Roberti V, Franzone F, et al.** Ocular manifestations in Gorlin-Goltz syndrome. Orphanet J Rare Dis. déc 2019;14(1):218.
- [147] **Essentials of Ophthalmology : Neil J. Friedman : 9781416029076** [Internet]. [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.bookdepository.com/Essentials-Ophthalmology-Neil-J-Friedman/9781416029076>

- [148] **Velasque L, Mortemousque B.** Les fibres à myéline rétiniennes. Revue de la littérature à propos d'un cas. /data/revues/01815512/00230009/892/ [Internet]. 8 mars 2008 [cité 15 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/111479>
- [149] **Nakamura KM.** Incidence, Ocular Findings, and Systemic Associations of Ocular Coloboma: A Population-Based Study. Arch Ophthalmol. 10 janv 2011;129(1):69.
- [150] **Romano M, Iacovello D, Cascone NC, Contestabile MT.** Identification of a Novel Mutation in the PTCH Gene in a Patient with Gorlin-Goltz Syndrome with Unusual Ocular Disorders. Eur J Ophthalmol. juill 2011;21(4):516 9.
- [151] **Manners RM, Morris RJ, Francis PJ, Hatchwell E.** Microphthalmos in association with Gorlin's syndrome. Br J Ophthalmol. 1 avr 1996;80(4):378-378.
- [152] **Khalifa MA, Patterson-Cobbs G, Hansen CH, Hines JF, Johnson JC.** The occurrence of endometrial adenocarcinoma in a patient with basal cell nevus syndrome. J Natl Med Assoc. août 1997;89(8):549 52.
- [153] **Pirschner F, Bastos PM, Contarato GL, Bimbato ACBL, Filho AC.** Gorlin syndrome and bilateral ovarian fibroma. Int J Surg Case Rep. 2012;3(9):477-480.
- [154] **Springate JE.** The nevoid basal cell carcinoma syndrome. J Pediatr Surg. oct 1986;21(10):908 10.
- [155] **Cassar Scalia A, Farulla A, Fiocchi F, Alboni C, Torricelli P.** Imaging features of uterine and ovarian fibromatosis in Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. J Radiol Case Rep. 30 sept 2018;12(9):21 30.
- [156] **Howell CG, Rogers DA, Gable DS, Falls GD.** Bilateral ovarian fibromas in children. J Pediatr Surg. juin 1990;25(6):690 1.
- [157] **Finch T, Pushpanathan C, Brown K, El-Gohary Y.** Gorlin syndrome presenting with a unilateral ovarian fibroma in a 22-year-old woman: a case report. J Med Case Reports. déc 2012;6(1):148.

- [158] **Sayasneh A, Ekechi C, Ferrara L, Kaijser J, Stalder C, Sur S, et al.** The characteristic ultrasound features of specific types of ovarian pathology (Review). *Int J Oncol.* févr 2015;46(2):445 58.
- [159] **Parwate NS, Patel SM, Arora R, Gupta M.** Ovarian Fibroma: A Clinico-pathological Study of 23 Cases with Review of Literature. *J Obstet Gynecol India.* déc 2016;66(6):460 5.
- [160] **Chung BM, Park SB, Lee JB, Park HJ, Kim YS, Oh YJ.** Magnetic resonance imaging features of ovarian fibroma, fibrothecoma, and thecoma. *Abdom Imaging.* juin 2015;40(5):1263 72.
- [161] **Fox R, Eckford S, Hirschowitz L, Browning J, Lindop G.** Refractory gestational hypertension due to a renin-secreting ovarian fibrothecoma associated with Gorlin's syndrome. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* nov 1994;101(11):1015 7.
- [162] **Yoshizumi J, Vaughan RS, Jasani B.** Pregnancy associated with Gorlin's syndrome. *Anaesthesia.* déc 1990;45(12):1046 8.
- [163] **Kraemer BB, Silva EG, Sneige N.** Fibrosarcoma of ovary: A new component in the nevoid basal-cell carcinoma syndrome. *Am J Surg Pathol.* mars 1984;8(3):231□6.
- [164] **Seracchioli R.** Conservative treatment of recurrent ovarian fibromas in a young patient affected by Gorlin syndrome. *Hum Reprod.* 1 juin 2001;16(6):1261□3.
- [165] **Raggio M, Kaplan AL, Harberg JF.** Recurrent Ovarian Fibromas With Basal Cell Nevus Syndrome (Gorlin Syndrome). *Obstet Gynecol.* mars 1983;61(3):95S.
- [166] **Seracchioli R, Colombo FM, Bagnoli A, Trengia V, Venturoli S.** Primary ovarian leiomyosarcoma as a new component in the nevoid basal cell carcinoma syndrome: A case report. *Am J Obstet Gynecol.* avr 2003;188(4):1093 5.
- [167] **Coffin CM. Case 1** Congenital Cardiac Fibroma Associated with Gorlin Syndrome. *Pediatr Pathol.* janv 1992;12(2):255 62.
- [168] **Littler BO.** Gorlin's syndrome and the heart. *Br J Oral Surg.* janv 1979;17(2):135 46.

- [169] **Araoz PA, Mulvagh SL, Tazelaar HD, Julsrud PR, Breen JF.** CT and MR Imaging of Benign Primary Cardiac Neoplasms with Echocardiographic Correlation. *RadioGraphics*. sept 2000;20(5):1303 19.
- [170] **Laissy JP, Fernandez P, Mousseaux E, Dacher JN, Crochet D.** Tumeurs cardiaques. *J Radiol*. avr 2004;85(4):363 9.
- [171] **Herman TE, Siegel MJ, McAlister WH.** Cardiac tumor in Gorlin syndrome: Nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Pediatr Radiol*. avr 1991;21(3):234 5.
- [172] **Veinot J, Omurchu B, Tazelaar H, Orszulak T, Seward J.** Cardiac fibroma mimicking apical hypertrophic cardiomyopathy: A case report and differential diagnosis. *J Am Soc Echocardiogr*. janv 1996;9(1):94 9.
- [173] **Moskovitch G, Chabbert V, Escourrou G, Desloques L, Otal P, Glock Y, et al.** cardiovasculaire - Tumeurs cardiaques : aspects en scanner et en IRM. *Datarevues0221036300919-C1857* [Internet]. 31 août 2010 [cité 11 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/264465>
- [174] **Rajput FA, Limaïem F.** Cardiac Fibroma. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537081/>
- [175] **Yan AT, Coffey DM, Li Y, Chan W-S, Shayne AJ, Luu TM, et al.** Myocardial Fibroma in Gorlin Syndrome by Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circulation* [Internet]. 5 sept 2006 [cité 11 avr 2020];114(10). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.605832>
- [176] **Çıkı K, Türer ÖB, Hızal M, Tuğcu GD, Emiralioğlu N, Yalçın E, et al.** A rare cause of acute abdominal pain in a patient with Primary ciliary dyskinesia with situs inversus totalis. *Turk J Pediatr*. 2020;62(1):156 9.
- [177] **Gupta M, Das D, Mittal A, Kaur H, Malhotra A.** Situs inversus in a patient with nevoid basal cell carcinoma syndrome: a histogenetic relationship? *J Oral Sci*. 2011;53(2):253 6.

- [178] **Martínez MF, Mazzuocolo LD, Oddo EM, Iscoff PV, Muchnik C, Neumann HPH, et al.** Co-Inheritance of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Naevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome: Effects on Renal Progression. *Nephron*. 2018;140(4):282 8.
- [179] **Endo M, Fujii K, Sugita K, Saito K, Kohno Y, Miyashita T.** Nationwide survey of nevoid basal cell carcinoma syndrome in Japan revealing the low frequency of basal cell carcinoma. *Am J Med Genet A*. févr 2012;158A(2):351 7.
- [180] **Umana M, Piral T.** Le syndrome de Gorlin-Goltz : rapport d'un cas. *Actual Odonto-Stomatol*. nov 2014;(270):18 22.
- [181] **Affokpon B, Akerzoul N, Chbicheb S, El Wady W.** Kyste dentigère infecté associé à une inclusion de canine maxillaire : à propos d'un cas. *Actual Odonto-Stomatol*. oct 2017;(285):2.
- [182] **Palacios E, Serou M, Restrepo S, Rojas R.** Odontogenic Keratocysts in Nevoid Basal Cell Carcinoma (Gorlin's) Syndrome: CT and MRI Evaluation. *Ear Nose Throat J*. janv 2004;83(1):40 2.
- [183] **Schaer M, Lombardi T.** Kératokyste odontogène périphérique : rappel embryologique et revue de littérature. *Médecine Buccale Chir Buccale*. avr 2013;19(2):101 8.
- [184] **Cedef. Item 299 – UE 9 – Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques.** *Ann Dermatol Vénéréologie*. juin 2015;142:S201 24.
- [185] **Ortonne N.** Histopathologie des carcinomes cutanés. févr 2014;VII(1):8.
- [186] **Evans DG, Farndon PA.** Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 4 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1151/>

- [187] **Bialer MartinG, Gailani MaeR, McLaughlin JulieA, Petrikovsky B, Bale AllenE.** Prenatal diagnosis of Gorlin syndrome. *The Lancet.* août 1994;344(8920):477.
- [188] **Kimonis VE, Singh KE, Zhong R, Pastakia B, DiGiovanna JJ, Bale SJ.** Clinical and radiological features in young individuals with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Genet Med.* janv 2013;15(1):79 83.
- [189] **Le Vaillant C, Beneteau C, Chan-Leconte N, David A, Riteau A-S.** Le syndrome de Beckwith-Wiedemann : que faut-il rechercher en anténatal ? À propos d'une série de 14 cas. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* nov 2015;43(11):705 11.
- [190] **Mubungu G, Lukute G, Makay P, Songo C, Lukusa P, Devriendt K, et al.** Phenotype and growth in Sotos syndrome patient from DR Congo (Central Africa). *Am J Med Genet A.* 14 mai 2020;ajmg.a.61617.
- [191] **Pulickal JK, Kaliyadan F.** Acrokeratosis Paraneoplastica (Bazex Syndrome). In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 16 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459391/>
- [192] **Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, et al.** Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer.* sept 2019;118:10 34.
- [193] **Gosavi KS, Mundada SD.** Anaesthetic management in Gorlin-Goltz syndrome. *Indian J Anaesth.* 2012;56(4):394 6.
- [194] **Derrien A, Dovergne A, Devisse M, Herry H, Hacquard A, Lansonneur C, et al.** Complications bucco-dentaires de l'intubation trachéale : apport des vidéolaryngoscopes. *Médecine Buccale Chir Buccale.* janv 2017;23(1):65 71.
- [195] **Holzman RS.** Airway involvement and anesthetic management in Goltz's syndrome. *J Clin Anesth.* sept 1991;3(5):422 5.
- [196] **Ruhin B, Guilbert F, Bertrand J-C.** Traitement des kystes, tumeurs et pseudotumeurs bénignes des maxillaires. *EMC - Stomatol.* mars 2005;1(1):42 59.

- [197] **Volumineux kystes mandibulaires: A propos d'un cas | Cas clinique** [Internet]. Le Courrier du Dentiste, portail de formation dentaire continue francophone. [cité 21 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.lecourrierdudentiste.com/cas-clinique/volumineux-kystes-mandibulaires-a-propos-dun-cas.html>
- [198] **Singh M, Gupta KC.** Surgical treatment of odontogenic keratocyst by enucleation. *Contemp Clin Dent.* 2010;1(4):263 7.
- [199] **Alchalabi NJ, Merza AM, Issa SA.** Using Carnoy's Solution in Treatment of Keratocystic Odontogenic Tumor. *Ann Maxillofac Surg.* 2017;7(1):51 6.
- [200] **Saulacic N, Stajcic Z, Stojcev Stajcic L, Piattelli A, Iizuka T, Lombardi T.** Effects of Carnoy's solution on blood vessels of the axillary fossa of rats. *Int J Oral Maxillofac Surg.* août 2009;38(8):876 9.
- [201] **Frerich B, Cornelius CP, Wiethölter H.** Critical time of exposure of the rabbit inferior alveolar nerve to Carnoy's solution. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* juin 1994;52(6):599 606.
- [202] **Dashow JE, McHugh JB, Braun TM, Edwards SP, Helman JI, Ward BB.** Significantly Decreased Recurrence Rates in Keratocystic Odontogenic Tumor With Simple Enucleation and Curettage Using Carnoy's Versus Modified Carnoy's Solution. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* nov 2015;73(11):2132 5.
- [203] **Schmidt BL.** The use of liquid nitrogen cryotherapy in the management of the odontogenic keratocyst. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* août 2003;15(3):393 405.
- [204] **Pogrel MA.** Treatment of Keratocysts: The Case for Decompression and Marsupialization. *J Oral Maxillofac Surg.* nov 2005;63(11):1667 73.
- [205] **Themes UFO. 21:** Odontogenic and Non-odontogenic Tumors of the Jaws [Internet]. Pocket Dentistry. 2015 [cité 21 mai 2020]. Disponible sur: <https://pocketdentistry.com/21-odontogenic-and-non-odontogenic-tumors-of-the-jaws/>

- [206] **Sammut S, Morrison A, Lopes V, Malden N.** Decompression of large cystic lesions of the jaw: a case series: Decompression of large cystic lesions of the jaw. *Oral Surg.* févr 2012;5(1):13 7.
- [207] **Pogrel MA.** Decompression and marsupialization as a treatment for the odontogenic keratocyst. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* août 2003;15(3):415 27.
- [208] **Rahpeyma A, Khajehahmadi S.** Marsupialization for Treatment of Jaw Cysts: Indications and Limitations. *J Int Oral Health.* :5.
- [209] **Harada K, Nagata S, Shiraishi A, Shinonaga Y, Iseki T, Arita K.** Marsupialization is the optimal treatment for odontogenic keratocyst in pediatric patients. *Pediatr Dent J.* avr 2019;29(1):42 7.
- [210] **Blanas N, Freund B, Schwartz M, Furst IM.** Systematic review of the treatment and prognosis of the odontogenic keratocyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* nov 2000;90(5):553 8.
- [211] **Cacheux PS.** Axiographie dans les cas d'hémimandibulectomie: Étude de cas [Internet]. [Lille]: Faculté de Chirurgie Dentaire - Université Lille; 2016. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/d206d2f1-31f1-4be3-9858-fe779538f716>
- [212] **Farmand M, Makek M.** Late results following the Brosch-procedure for treating large mandibular ramus cysts. *J Maxillofac Surg.* janv 1983;11:211 5.
- [213] **Ephros H, Lee HY.** Treatment of a large odontogenic keratocyst using the brosch procedure. *J Oral Maxillofac Surg.* août 1991;49(8):871 4.
- [214] **Masson E.** Dermatologie chirurgicale des lésions bénignes inesthétiques. *EM-Consulte* [Internet]. 1 janv 2000 [cité 16 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/8063/dermatologie-chirurgicale-des-lesions-benignes-ine>
- [215] **Amici J-M.** Prise en charge chirurgicale du carcinome basocellulaire. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 1 nov 2018;145:VS12 29.

- [216] **Netgen.** La chirurgie micrographique selon Mohs : concept, technique et indications [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 16 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-63/31319>
- [217] **Daif Niamat.** Les pertes de substances mandibulaires Expérience du Service de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale de l'Hopital Militaire Moulay Ismail de Meknès (à propos de 20 cas). [Internet] [Étude retropective descriptive]. [Meknès]: Université Sidi Mohammed Ben Abdellah de Meknès; 2019 [cité 25 mai 2020]. Disponible sur: http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/88-19.pdf
- [218] **Pinatel B, Mojallal A.** Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome cutané basocellulaire – Analyse des recommandations. /data/revues/02941260/v57i2/S0294126012000210/ [Internet]. 17 avr 2012 [cité 16 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/707268>
- [219] **Marino MJ, Luong A, Yao WC, Citardi MJ.** Management of odontogenic cysts by endonasal endoscopic techniques: A systematic review and case series. Am J Rhinol Allergy. 1 janv 2018;32(1):40 5.
- [220] **Barry JY, Le CH, Baumann J, Skinker L, Chiu AG, Chang EH.** Endoscopic resection of maxillary sinus keratocystic odontogenic tumors: Endoscopic Resection of Maxillary Sinus KCOTs. The Laryngoscope. oct 2016;126(10):2216 9.
- [221] **Nayak M, Singh A, Singhvi A, Sharma R.** Odontogenic keratocyst: What is in the name? J Nat Sci Biol Med. 2013;4(2):282.
- [222] **Streicher C.** Le vismodegib: revue de la littérature et expérience dans la prise en charge du cancer basocellulaire au CHU de Bordeaux. :100.
- [223] **Taipale J, Chen JK, Cooper MK, Wang B, Mann RK, Milenkovic L, et al.** Effects of oncogenic mutations in Smoothed and Patched can be reversed by cyclopamine. Nature. août 2000;406(6799):1005 9.

- [224] **Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al.** Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 7 juin 2012;366(23):2171-9.
- [225] **M A, K L, X J, K H, J W, H Z, et al.** U.S. Food and Drug Administration Approval: Vismodegib for Recurrent, Locally Advanced, or Metastatic Basal Cell Carcinoma [Internet]. Vol. 19, *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. Clin Cancer Res; 2013 [cité 2 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23515405/>
- [226] **ERIVEDGE** (vismodegib), antinéoplasique [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 juin 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1721873/fr/erivedge-vismodegib-antineoplasique
- [227] **Zhai J, Zhang H, Zhang J, Zhang R, Hong Y, Qu J, et al.** Effect of the sonic hedgehog inhibitor GDC-0449 on an in vitro isogenic cellular model simulating odontogenic keratocysts. *Int J Oral Sci*. 5 janv 2019;11(1):1-9.
- [228] **Zhang L, Sun Z-J, Zhao Y-F, Bian Z, Fan M-W, Chen Z.** Inhibition of SHH signaling pathway: Molecular treatment strategy of odontogenic keratocyst. *Med Hypotheses*. janv 2006;67(5):1242-4.
- [229] **Rudin CM. Vismodegib.** *Clin Cancer Res*. 15 juin 2012;18(12):3218-22.
- [230] **Nseir A, Estève E.** Carcinomes basocellulaires. *Presse Médicale*. oct 2008;37(10):1466-73.
- [231] **Tolstunov L, Treasure T.** Surgical Treatment Algorithm for Odontogenic Keratocyst: Combined Treatment of Odontogenic Keratocyst and Mandibular Defect With Marsupialization, Enucleation, Iliac Crest Bone Graft, and Dental Implants. *J Oral Maxillofac Surg*. mai 2008;66(5):1025-36.
- [232] **Lahcen K, jalal H, Kamal F, Abibou N, Yassamina R, Karim E.** Odontogenic keratocysts in gorlin-goltz syndrome: how to manage? *Oral Health Care*. 1 janv 2018;3.

- [233] **Fidele NB, Bing L, Sun Y, Wu T, Zheng Y, Zhao Y.** Management of mandibular odontogenic keratocyst through radical resection: Report of 35 cases. *Oncol Lett.* juill 2019;18(1):733 41.
- [234] **Zhao Y-F, Wei J-X, Wang S-P.** Treatment of odontogenic keratocysts: a follow-up of 255 Chinese patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* août 2002;94(2):151 6.
- [235] **Kolokythas A, Fernandes RP, Pazoki A, Ord RA. Odontogenic Keratocyst: To Decompress or Not to Decompress? A Comparative Study of Decompression and Enucleation Versus Resection/Peripheral Ostectomy.** *J Oral Maxillofac Surg.* avr 2007;65(4):640 4.
- [236] **Jensen J, Sindet-Pedersen S, Simonsen EK.** A comparative study of treatment of keratocysts by enucleation or enucleation combined with cryotherapy. *J Cranio-Maxillofac Surg.* janv 1988;16:362 5.
- [237] **Manzoor A, Ahmed W, Umair M, Bukhari GA, Niaz MO.** ASSESMENT OF RECURRENCE OF ODONTOGENIC KERATOCYSTS TREATED WITH DIFFERENT SURGICAL MODALITIES — NINE YEARS FOLLOW UP OF DISEASE. 2015;35(3):4.
- [238] **Morgan TA, Burton CC, Qian F.** A Retrospective Review of Treatment of the Odontogenic Keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg.* mai 2005;63(5):635 9.
- [239] **Fidele N-B, Yueyu Z, Zhao Y, Tianfu W, Liu J, Sun Y, et al.** Recurrence of odontogenic keratocysts and possible prognostic factors: Review of 455 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* juill 2019;24(4):e491 501.
- [240] **Chemli H, Dhouib M, Karray F, Abdelmoula M.** Les facteurs de risque de récidence des kératokystes odontogéniques des maxillaires. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* sept 2010;111(4):189 92.

- [241] **Myoung H, Hong S-P, Hong S-D, Lee J-I, Lim C-Y, Choung P-H, et al.** Odontogenic keratocyst: Review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. mars 2001;91(3):328-33.
- [242] **Crowley TE, Kaugars GE, Gunsolley JC.** Odontogenic keratocysts: A clinical and histologic comparison of the parakeratin and orthokeratin variants. *J Oral Maxillofac Surg*. janv 1992;50(1):22-6.
- [243] **Tan B, Yan TS, Shermin L, Teck KC, Yoke PC, Goh C, et al.** Malignant transformation of keratocystic odontogenic tumor: Two case reports. *Am J Otolaryngol*. juill 2013;34(4):357-61.
- [244] **Bodner L, Manor E, Shear M, van der Waal I.** Primary intraosseous squamous cell carcinoma arising in an odontogenic cyst - a clinicopathologic analysis of 116 reported cases: Squamous cell carcinoma arising in odontogenic cyst. *J Oral Pathol Med*. nov 2011;40(10):733-8.
- [245] **Item 149** – Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : nævus. *Ann Dermatol Vénéréologie*. oct 2012;139(11):A158-63.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

- *Les médecins seront mes frères.*

- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*

- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 157

سنة : 2020

المتلازمة لجولتز-جورلين من خلال دراسة خمس حالات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيدة سلمى المنير

المزودة في: 09 أكتوبر 1995 بالرباط
طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط
من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: متلازمة جورلين؛ كيسات الفك؛ سرطان الخلايا القاعدية؛ طفرة الجين PTCH

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس و
مشرف

عضو

عضو

عضو

عضو

السيد محمد كريم الخطيب

أستاذ في جراحة الوجه والفكين

السيد نوفل حجيرة

أستاذ في الأمراض الجلدية و التناسلية

السيد جلال حممة

أستاذ في جراحة الوجه والفكين

السيد هشام بقال

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد محمد أوقبلي

أستاذ في علم التشريح الدقيق

السيد جواد حفيظي

أستاذ في الجراحة التجميلية و التجميلية