

Récidive tardive lors de tumeur odontogène kératokystique (TOKK)

Présentation de trois cas cliniques

Mots-clés: Tumeur odontogène kératokystique, marsupialisation, énucléation, résection, récurrence

IVAN SCHMID
KLAUS W. GRÄTZ
MICHAEL C. LOCHER

Clinique de médecine dentaire,
de stomatologie et de chirurgie
maxillaire et Policlinique de chirurgie
orale, Centre de médecine dentaire
de l'Université de Zurich

Correspondance

D^r méd. dent. Ivan Schmid
Klinik für Mund-, Kiefer- und
Gesichtschirurgie
Poliklinik für Orale Chirurgie
Zentrum für Zahnmedizin
Universität Zürich

Plattenstrasse 11
8032 Zürich

Tél. 044 634 32 90

Fax 044 634 43 28

E-mail: ivan.schmid@zzm.uzh.ch
ivanschmid@kns.ch

Traduction:

Jacques Rossier et Thomas Vauthier



Résumé Contexte: La tumeur odontogène kératokystique (TOKK) est une néoplasie bénigne odontogène présentant un taux de récurrence élevé. Différents traitements invasifs de la TOKK ont été décrits: décompression, marsupialisation, énucléation, énucléation avec traitement adjuvant (p. ex. fraisage de la cavité osseuse, injection d'une solution de Carnoy, cryothérapie ou chirurgie par laser, résection maxillaire). Il n'y a pas de consensus général quant à la meilleure forme de traitement. Dans les publications y relatives, la durée du suivi est généralement comprise entre 5 et 7 ans, mais des récurrences ont également été décrites après une durée plus longue. Cet article présente trois cas de TOKK avec récurrences tardives, traités à la Clinique de médecine dentaire, de stomatologie et de chirurgie maxillaire et Policlinique de chirurgie orale, Centre de médecine dentaire de l'Université de Zurich.

Lors du diagnostic initial, les patients étaient âgés de 19, 24,5 et 36 ans. Chez ces trois patients, la TOKK était localisée à l'angle de la mandibule, et il y avait une dent de sagesse incluse dans la région concernée. Dans le cas n° 1, le traitement

a consisté exclusivement en une fenestration de la TOKK. Les cas n°s 2 et 3 ont été traités dans une première phase par marsupialisation, suivie ultérieurement d'une énucléation avec injection de solution de Carnoy. Dans le cas n° 1, une récurrence s'est développée 13,5 ans après la première opération. Dans le cas n° 2, des récurrences se sont manifestées 9 ans, 28 ans et 31 ans après la première opération. Dans le cas n° 3, une première récurrence est apparue après 9 ans, et une deuxième 18 ans après la première intervention. Conclusion: un suivi à vie des patients atteints de TOKK est nécessaire, car des récurrences sont possibles longtemps après le traitement initial (10 ans et même davantage). En conséquence, le concept de suivi de la Clinique de médecine dentaire, de stomatologie et de chirurgie maxillaire et Policlinique de chirurgie orale, Centre de médecine dentaire de l'Université de Zurich est le suivant: un contrôle clinique et radiologique (orthopantomogramme) annuel pendant les 10 premières années suivant l'intervention initiale, et par la suite, un contrôle clinique et radiologique tous les deux ans.

Image en haut: Situation initiale: OPT
du 17.11.1992

Introduction

La tumeur odontogène kératokystique (TOKK) était anciennement connue sous le terme de kératokyste, et constitue la troisième lésion kystique des maxillaires par ordre de fréquence, après les kystes folliculaires et radiculaires (BORNSTEIN ET COLL. 2005). En 1956, Philipsen a publié la première description d'un kératokyste odontogène, caractérisé par une capsule fibreuse mince bordée intérieurement par un épithélium pluristratifié de type malpighien, avec 5 à 8 couches (ou assises) cellulaires (PHILIPSEN H P 1956) (fig. 1).

Autrefois, une distinction avait été faite entre une forme parakératosique et une forme orthokératosique du kératokyste. Aujourd'hui, la forme parakératosique est décrite en tant que tumeur odontogène kératokystique (TOKK), et la forme orthokératosique en tant que kyste odontogène (BRAUER ET COLL. 2010).

La nouvelle dénomination de «tumeur odontogène kératokystique» (TOKK) a été proposée en 2005 par l'OMS pour remplacer le terme de «kératokyste odontogène». L'une des raisons de ce changement: la mise en évidence de modifications génétiques dans le syndrome de Gorlin-Goltz. Des études ont montré qu'une mutation du gène de suppression tumorale PTCH joue un rôle dans le développement des TOKK. Lors de cas sporadiques de TOKK (chez des patients ne présentant pas le syndrome de Gorlin-Goltz), il semble bien que le gène PTCH joue également un rôle important (REICHART ET COLL. 2006).

Les TOKK se caractérisent par une croissance agressive et un taux de récurrence élevé après le traitement chirurgical (BRAUER ET COLL. 2010).

Les TOKK se développent préférentiellement dans la région postérieure de la mandibule, avec une incidence maximale chez les patients âgés de 10 à 30 ans. Radiologiquement, la lésion se présente comme une formation uni- ou pluriloculaire translucide, avec un bord sclérosé lisse ou dentelé (PITAK-ARNNOP ET COLL. 2009).

Dans une étude publiée en 2003, Stoelinga propose une explication du développement des TOKK. Deux hypothèses y sont discutées. L'hypothèse n° 1 découle du fait que les TOKK sont fréquemment localisées dans la région de l'angle de la mandibule. Cette première hypothèse est la suivante: au cours du développement embryonnaire de la crête alvéolaire, la lame dentaire se développe à partir d'invaginations de la couche basale de l'épithélium. Dans la région des molaires, la lame dentaire se prolonge postérieurement, et d'éventuelles extensions peuvent être localisées distalement par rapport aux troisièmes molaires. Ce qui peut expliquer l'émergence de quatrièmes molaires, de même que celle des kystes.

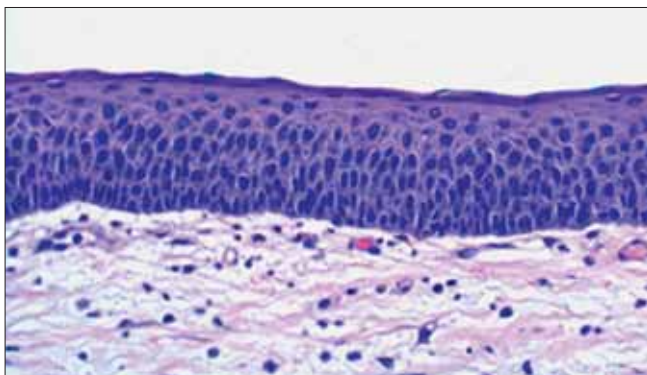


Fig. 1 Image histologique de la paroi kystique d'une TOKK (coloration HE, grossissement 200 fois)

Selon Stoelinga, les extensions de la lame dentaire dans l'os ne constituent cependant pas l'origine principale des TOKK. On en arrive dès lors à une seconde hypothèse.

L'hypothèse n° 2 a été formulée comme suit: les TOKK se forment à partir d'extensions de la couche basale de la muqueuse buccale sus-jacente.

Selon Stoelinga, cette hypothèse repose sur les faits suivants:

- 1) Lors d'exérèse de TOKK, des îlots épithéiaux et des microkystes ont été mis en évidence dans la majorité des cas, au niveau de la muqueuse sus-jacente.
- 2) On a observé des invaginations de la muqueuse ayant entraîné la formation de TOKK chez des patients atteints du syndrome de Gorlin-Goltz.
- 3) Des récurrences de TOKK ont été observées après résection partielle de la mandibule sans excision de la muqueuse et après reconstruction avec des greffes osseuses (STOELINGA 2003).

Les sources bibliographiques relatives aux TOKK décrivent plusieurs méthodes de traitement. La décompression et la marsupialisation ont été les premières méthodes de traitement des kystes de la mâchoire. Elles ont été décrites par Partsch vers la fin du XIX^e siècle. La méthode de Partsch I (appelée aussi kystostomie) consistait à marsupialiser la lésion kystique. La méthode de Partsch II, appelée aussi kystectomie, consistait à énucléer la lésion kystique, puis à fermer la plaie (PARTSCH 1892; PARTSCH 1910; POGREL 2005). Comme le taux de récurrence/réapparition des TOKK est élevé, on a cherché des méthodes de traitement plus efficaces. Les méthodes décrites à ce jour sont les suivantes: énucléation et application d'une solution de Carnoy (VOORSMIT 1985; STOELINGA 2005); énucléation et application d'azote liquide (POGREL 2005); énucléation avec ostéotomie périphérique (TOLSTUNOV & TREASURE 2008); résection maxillaire marginale ou segmentaire (CHAPELLE ET COLL. 2004).

Le schéma suivant donne un aperçu des méthodes de traitement des TOKK (fig. 2).

Lors de TOKK, le concept thérapeutique de la Clinique de médecine dentaire, de stomatologie et de chirurgie maxillaire et Policlinique de chirurgie orale, Centre de médecine dentaire de l'Université de Zurich dépend de l'extension de la tumeur et de ses relations aux structures avoisinantes. Dans la plupart des cas, on réalise tout d'abord une marsupialisation (= kystostomie [Partsch I]), afin de réduire le volume du kyste. Après contraction du kyste, on réalise une énucléation (= kystectomie [Partsch II]). Cette intervention est complétée par l'application d'une solution de Carnoy pendant 2 à 3 minutes. Lorsqu'il s'agit d'une TOKK de grande taille, déjà récidivante, une résection maxillaire segmentaire peut être envisagée. Le suivi après l'opération de la TOKK semble toutefois plus important que la méthode thérapeutique utilisée. Les contrôles devraient être réalisés pendant toute la vie du patient, chaque année au cours des 10 premières années après l'intervention, puis à intervalles

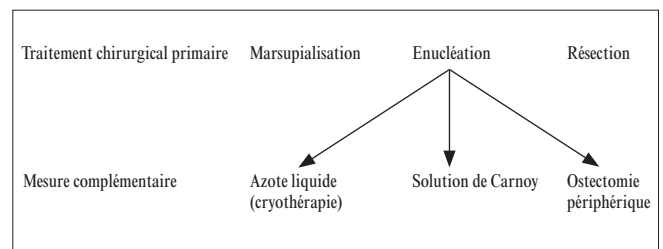


Fig. 2 Algorithme de traitement chirurgical d'après Tolstunov et Treasure 2008

de 2 ans. Dans le présent travail, nous présentons trois récurrences tardives de TOKK.

Patients, matériaux et méthodes

Cas n° 1

En raison de douleurs à la mâchoire inférieure droite, une patiente de 19 ans a été adressée par son médecin-dentiste privé au Centre de médecine dentaire de l'Université de Zurich. L'OPT du 24.1.1996 a montré une hyperclarté bien délimitée mesurant environ 30×20 mm dans l'angle mandibulaire droit, impliquant la branche montante de la mandibule, ainsi qu'une dent de sagesse incluse (48) (fig. 3). Le nerf alvéolaire inférieur ne pouvant plus être visualisé, une énucléation complète de la lésion kystique comportait un risque de provoquer une lésion nerveuse. C'est pourquoi il a été procédé à la décompression de la lésion kystique, avec prélèvement d'une biopsie et extraction de la dent 48 incluse. Une énucléation avec application d'une solution de Carnoy était prévue ultérieurement. Diagnostic histologique de janvier 1996: «Kératokyste» situé dans l'angle mandibulaire droit.

La TOKK a été maintenue ouverte par une fenestration et a régressé au cours des mois suivants. La radiographie de contrôle réalisée le 20.3.1998 a montré dans la région 48 une hyperclarté nettement réduite par rapport à l'image initiale (fig. 4). Comme la région 48 présentait une régénération osseuse pra-

tiquement complète, il a été renoncé à une deuxième intervention avec application de solution de Carnoy. La patiente a été enregistrée dans le système de rappel annuel. En raison de son mariage avec changement de nom et de domicile, la patiente n'a plus reçu les rappels et ne s'est plus présentée à la Polyclinique de chirurgie orale. En raison de douleurs dans la région de l'angle mandibulaire droit, cette patiente a consulté en septembre 2009 son médecin-dentiste privé, qui a réalisé une radiographie panoramique des dents et des maxillaires (orthopantomogramme) le 17.9.2009. L'OPT du 17.9.2009 a montré une hyperclarté bien délimitée mesurant environ 35×15 mm dans l'angle mandibulaire droit, avec implication de la branche montante de la mandibule droite (fig. 5). Une décompression de cette lésion kystique située dans la région 48 a été réalisée en anesthésie locale le 21.9.2009. Diagnostic histopathologique: récurrence d'une tumeur odontogène kératokystique (TOKK) dans l'angle et la branche ascendante de la mandibule droite. Après changement régulier du drain, un traitement par obturateur a été réalisé dans la région 48. L'orthopantomogramme de contrôle du 20.1.2001 a mis en évidence une forte contraction de la TOKK. Il ne restait qu'une petite cavité résiduelle dans la région 48 (fig. 6). L'énucléation de la TOKK résiduelle a été réalisée en anesthésie locale le 25.3.2011. Les contrôles ultérieurs ont montré une cicatrisation normale de la plaie dans la région 48. Le prochain contrôle radiologique est prévu une année après l'intervention.

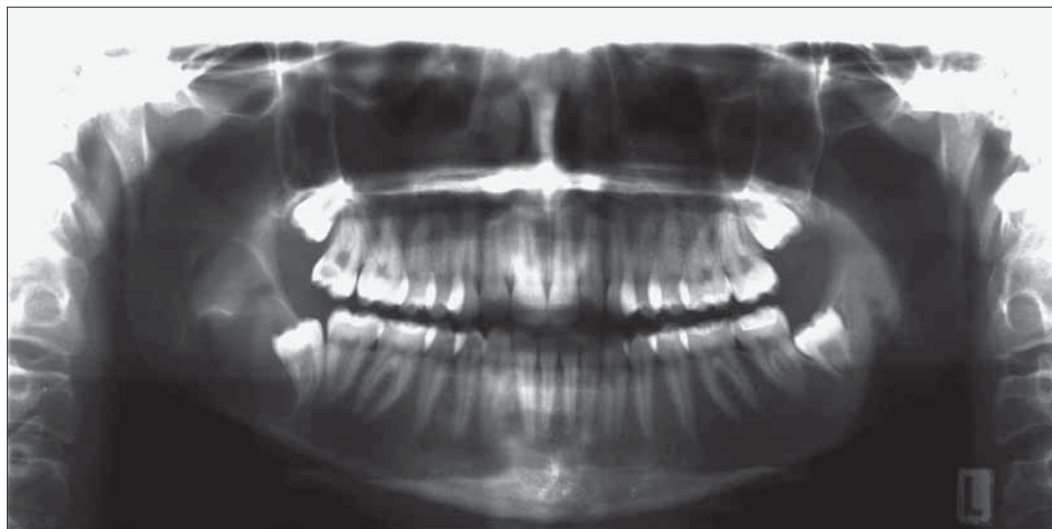


Fig. 3 Situation initiale: OPT (24.1.1996)



Fig. 4 Contrôle 2 ans après la fenestration du kyste (2.3.1998)

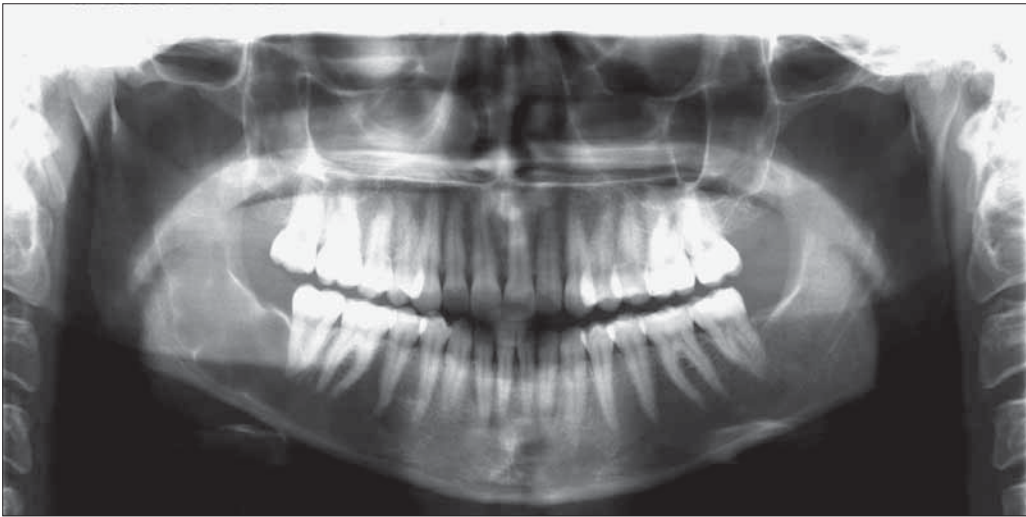


Fig. 5 OPT environ 13,5 ans après la première opération (17.9.2009): récidive!



Fig. 6 OPT environ 15 ans après la première opération (20.1.2011)

Cas n° 2

Ce patient de 25 ans a été adressé par son médecin-dentiste privé le 9.7.1971 à la Clinique de médecine dentaire, de stomatologie et de chirurgie maxillaire et Policlinique de chirurgie orale, Centre de médecine dentaire de l'Université de Zurich. Motif de cette consultation: la découverte fortuite d'une lésion kystique dans la mâchoire inférieure gauche. Les radiographies

avaient montré une tuméfaction anormale de la mâchoire inférieure gauche, avec une molaire incluse dans la branche horizontale de la mandibule gauche, ainsi qu'une hyperclarté multiloculaire étendue comprenant le corps et l'angle de la mandibule gauche, de même que la branche montante et la région du condyle (fig. 7). En juin 1971, une fenestration préopératoire de la lumière du kyste a été réalisée, avec prélève-

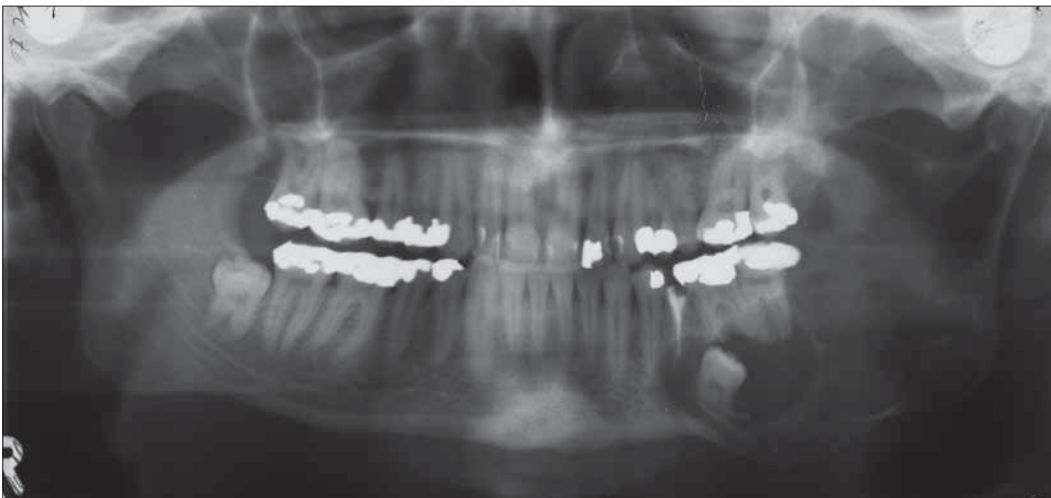


Fig. 7 Situation initiale: OPT (9.7.1971)

ment d'une biopsie de la paroi du kyste pour examen histopathologique. Diagnostic histopathologique: kyste odontogène du maxillaire inférieur revêtu d'un épithélium pavimenteux orthokératosique. En mars 1972, une décortication de la paroi osseuse latérale a été réalisée sous narcose, avec extraction de la dent 38 incluse et énucléation du kyste (avec préservation du nerf alvéolaire inférieur) (fig. 8). En raison de l'apparition de symptômes locaux, une révision du maxillaire inférieur gauche a été réalisée deux mois plus tard sous narcose.

Lors d'un contrôle en août 1973, le patient était asymptomatique et il n'a pas été prévu d'autres traitements. Les contrôles ultérieurs ont été réalisés par son médecin-dentiste privé. Les dents 35 et 37 ont été extraites *alio loco*. En avril 1981, lors d'un contrôle à la Clinique de chirurgie maxillo-faciale de l'Université de Zurich, un orthopantomogramme a mis en évidence une hyperclarté bien délimitée dans le corps de la mandibule gauche (fig. 9). En décembre 1981, l'énucléation du kyste du corps de la mandibule gauche a été réalisée sous anesthésie locale. Diagnostic histopathologique: Récidive d'un kératokyste. Les contrôles radiologiques réalisés en septembre 1982

et en décembre 1985 ont été sans particularité. Pendant la période comprise entre décembre 1985 et décembre 2000, le patient ne s'est pas présenté aux rappels annuels. En janvier 2001, le nouveau médecin-dentiste de ce patient l'a adressé à la Clinique de médecine dentaire, de stomatologie et de chirurgie maxillaire et Policlinique de chirurgie orale, Centre de médecine dentaire de l'Université de Zurich en raison de douleurs à la mâchoire inférieure gauche. L'orthopantomogramme a mis en évidence une ostéolyse qui s'étendait de la région de la 36 à l'incisure semi-lunaire droite (fig. 10). En février 2001, une énucléation partielle de la lésion kystique a été réalisée, avec application d'une solution de Carnoy dans la lumière du kyste pendant une durée de 5 minutes. Le processus de guérison s'est déroulé sans complication. Lors du contrôle en décembre 2002, l'orthopantomogramme a montré trois petites lésions kystiques dans la branche montante gauche de la mandibule. Le patient a été adressé à la Policlinique de chirurgie maxillo-faciale du Centre de médecine dentaire de l'Université de Zurich. En février 2004, l'énucléation de trois kératokystes a été réalisée à la Clinique de chirurgie maxillo-faciale de l'Hôpital uni-

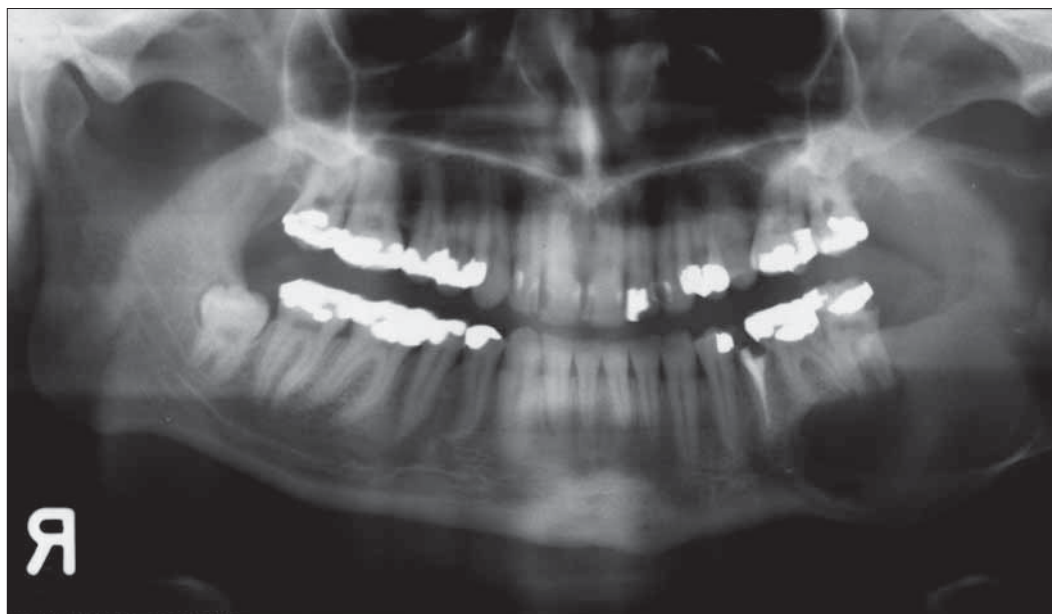


Fig. 8 OPT après extraction de la 38 et énucléation du kyste (11.3.1972)

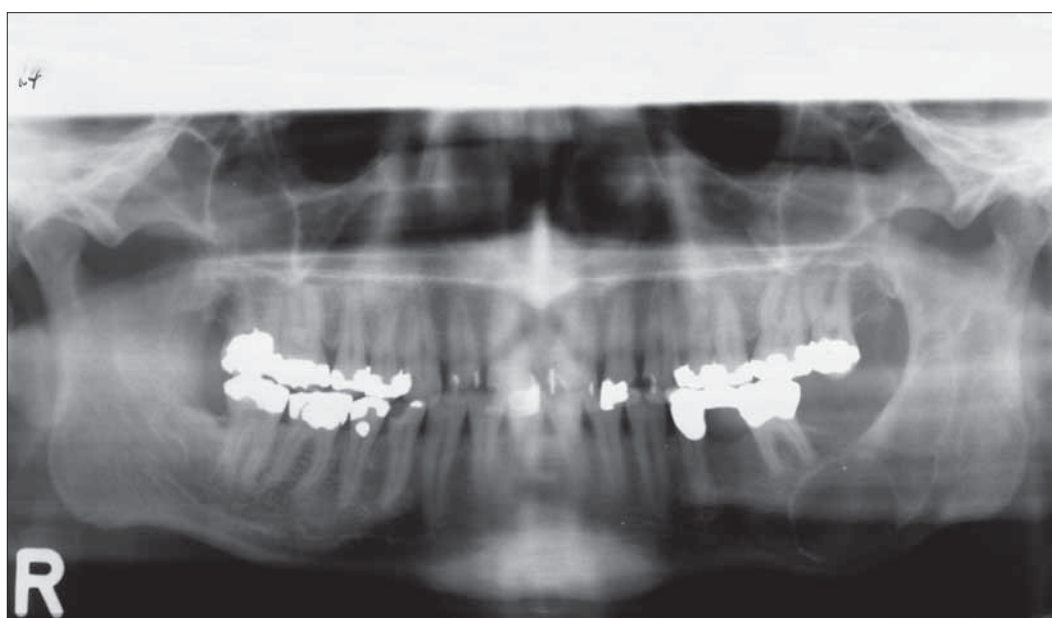


Fig. 9 OPT environ 9 ans après l'intervention initiale (10.12.1981): récidive!

versitaire de Zurich, avec application de solution de Carnoy. Lors du contrôle réalisé le 23.2.2005, l'orthopantomogramme n'a montré aucun indice de récurrence. De même, lors des

contrôles suivants réalisés le 5.5.2006 (fig. 11), le 14.8.2008 et le 22.10.2009, l'orthopantomogramme n'a montré aucun signe de récurrence (SCHULTZ ET AL. 2005).

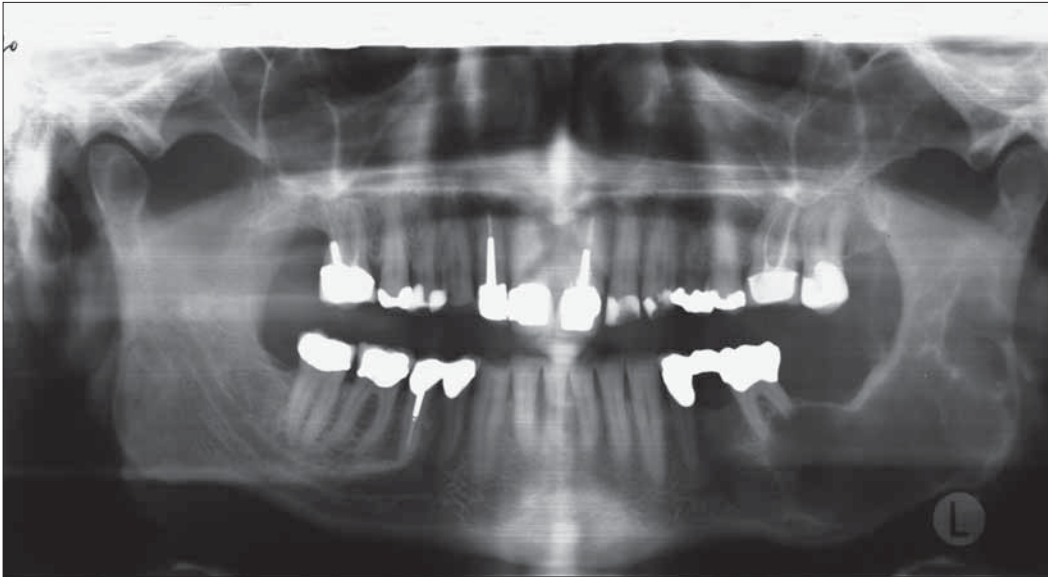


Fig. 10 OPT environ 28 ans après l'intervention initiale: deuxième récurrence!

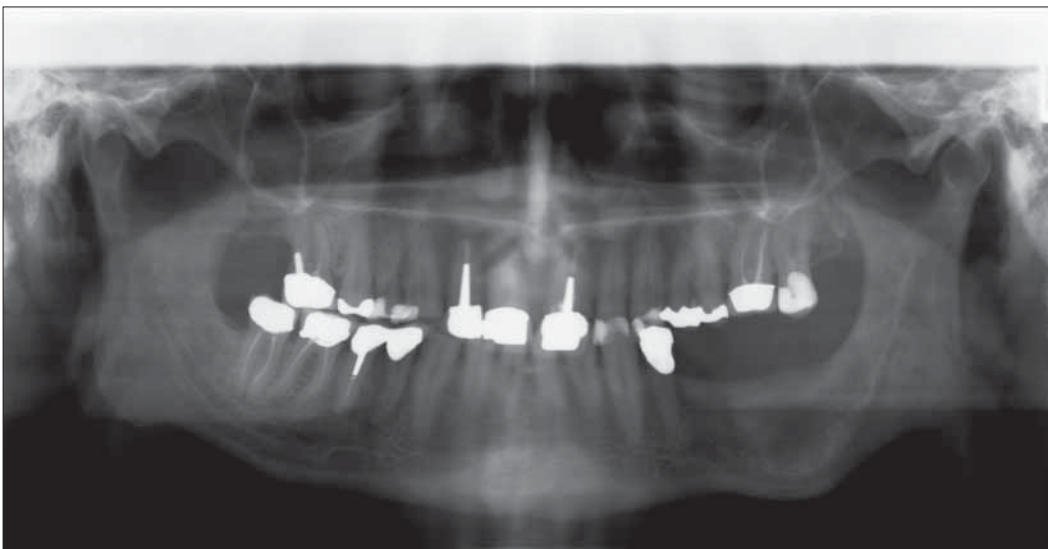


Fig. 11 OPT environ 34 ans après l'intervention initiale (5.5.2006)

Cas n° 3

Un patient de 36 ans s'est présenté à la consultation le 17.11.1992 en raison d'une tuméfaction accompagnée de légères douleurs dans la région de la mâchoire inférieure droite. L'orthopantomogramme a montré une hyperclarté étendue pluriloculaire et bien délimitée dans la mandibule droite. Cette hyperclarté comprenait le corps, l'angle, la branche montante et le condyle de la mandibule droite. De plus, le patient présentait une dent 48 incluse (fig. 12). Le patient a été traité à la Clinique de chirurgie maxillo-faciale de l'Hôpital universitaire de Zurich. Dans un premier temps, une fenestration du kyste a été réalisée le 17.11.1992, avec prélèvement d'une biopsie de la lésion kystique dans la région de l'angle mandibulaire droit. Diagnostic histopathologique: kératokyste. Le 15.2.1994, une fenestration supplémentaire a été réalisée, et la dent 48 incluse a été extraite. L'orthopantomogramme du 11.12.1996 a montré un haut degré de régénération osseuse dans la région de l'angle, de la branche montante et du condyle de la mandibule droite (fig. 13). Le 3.8.2001, le patient s'est présenté avec une tuméfaction de la

joue droite, accompagnée à nouveau de douleurs dans la mandibule droite (fig. 14). Le 7.8.2001, une fenestration du kyste a été réalisée à la Clinique de chirurgie maxillo-faciale de l'Hôpital universitaire de Zurich, avec biopsie de la lésion kystique dans la région de la branche montante de la mandibule droite. Diagnostic histopathologique: récurrence du kératokyste. Le 21.2.2002, une énucléation du kyste a été réalisée sous narcose à la Clinique de chirurgie maxillo-faciale de l'Hôpital universitaire de Zurich, avec application d'une solution de Carnoy et reconstruction osseuse subséquente avec Grafton®. Le 10.9.2003, l'orthopantomogramme de contrôle a montré une régénération osseuse complète dans la région de la branche montante de la mandibule (fig. 15). La tomographie volumétrique numérisée (TVN ou Cone Beam-CT) du 29.9.2010 (fig. 16) a mis en évidence une effraction antérieure et postérieure de la lésion à travers la corticale. La lésion s'étendait sur l'ensemble du processus musculaire et la partie crânienne de la branche mandibulaire droite. Le 16.11.2010, la résection du processus musculaire a été réalisée, avec énucléation, ostéotomie et application de solution de

Carnoy. Le contrôle le plus récent du patient date du 17.3.2011. La TVN (CB-CT) n'a montré aucun signe de récurrence (fig. 17).

Discussion

Au moment du diagnostic initial, les 3 patients présentés étaient âgés de 19, 24,5 et 36 ans. Ils avaient en commun la localisa-

tion de la TOKK dans la région de l'angle et de la branche mandibulaire, et la présence d'une dent de sagesse incluse. Dans les cas n^{os} 2 et 3, le concept de traitement était basé sur une approche d'abord conservatrice, à savoir la fenestration de la lésion kystique, suivie ultérieurement d'une énucléation avec curetage et application de la solution de Carnoy. Dans le cas n^o 1, seule la fenestration a été réalisée, sans énucléation

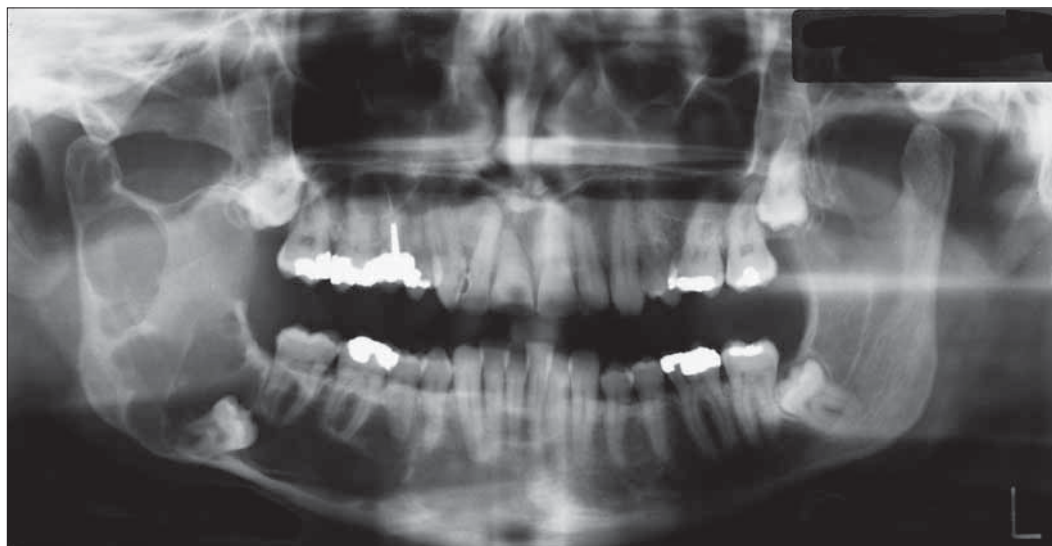


Fig. 12 Situation initiale: OPT du 17.11.1992

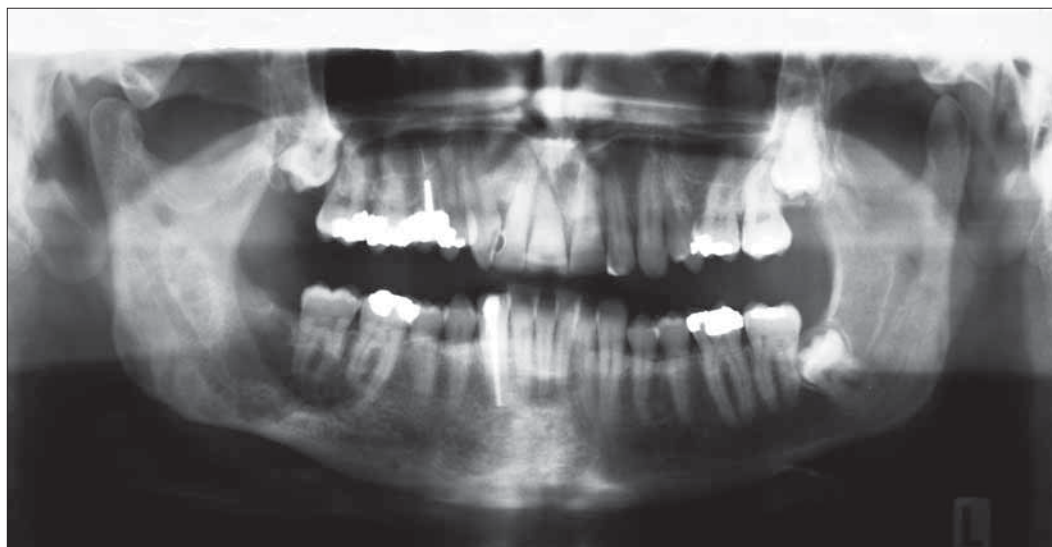


Fig. 13 OPT environ 4 ans après la première opération (11.12.1996)



Fig. 14 OPT environ 9 ans après la première opération (21.8.2001): récurrence!

suivie de l'application de la solution de Carnoy, car lors du contrôle 2 ans après l'intervention initiale, la lésion kystique n'était plus objectivable. Les patients n° 2 et 3 présentaient des lésions kystiques multiloculaires étendues, comprenant le corps, l'angle, la branche ascendante et la région du condyle mandibulaire, du côté droit ou gauche. Dans le cas n° 1, la récurrence s'est manifestée 13,5 ans après la première interven-

tion. Dans le cas n° 2, une première récurrence s'est manifestée 9 ans après l'intervention initiale, une deuxième récurrence après 28 ans, et une 3^e récurrence après 31 ans. Dans le cas n° 3, la première récurrence est apparue 9 ans après la première intervention, et la deuxième récurrence, après 18 ans.

Parmi les publications relatives aux TOKK, certaines rapportent les délais enregistrés avant l'apparition des récurrences.



Fig. 15 OPT environ 11 ans après la première opération (10.9.2003)



Fig. 16 OPT environ 18 ans après la première opération (29.9.2010): deuxième récurrence!

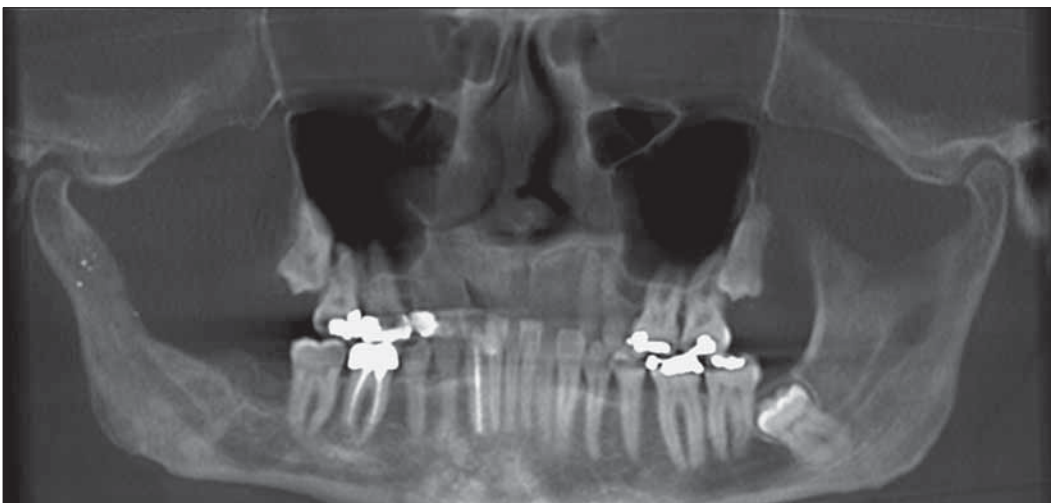


Fig. 17 TVN/CB-CT du 17.3.2005

De nombreux auteurs indiquent que les récurrences sont plus fréquentes au cours des 5 ans qui suivent la première opération (WOOLGAR ET COLL. 1987; EL HAJJ & ANNEROTH 1996; CHAPPELLE ET COLL. 2004; STOELINGA 2005; TOLSTUNOV & TREASURE 2008; PITAK-ARNNOP ET COLL. 2009).

Crowley et coll. ont réalisé une étude rétrospective de la période allant de 1970 à 1989. Au total, 449 kératokystes ont été répertoriés et caractérisés en ce qui concerne la localisation et la récurrence. Parmi ces 449 kératokystes, 86,2% étaient de type parakératinisant, correspondant selon la nouvelle nomenclature à des tumeurs odontogènes kératokystiques (TOKK); 12,2% étaient de type orthokératinosant, une nouvelle dénomination pour les kystes odontogènes, et 1,6% étaient des formes mixtes. Parmi les 387 TOKK, 112 ont été exclues en raison de données manquantes. Le taux de récurrence des 275 TOKK restantes était de 42,6%. Les récurrences sont survenues en moyenne après 6,7 ans. De plus, 25% de toutes les TOKK ont récidivé 9 ans ou plus après le traitement initial. Dans un cas, une TOKK a récidivé 41 ans après la première intervention chirurgicale (CROWLEY ET COLL. 1992)! Des cas similaires de récurrences tardives ont été rapportés dans les études de Gonzalez-Alva et Pitak-Arnноп.

Dans une étude de Gonzalez-Alva et coll., une TOKK a récidivé 23 ans après la première intervention (GONZALEZ-ALVA ET COLL. 2008), et dans une étude de Pitak-Arnноп, une TOKK a récidivé après 15 ans, alors que deux autres cas récidivaient après 19 et respectivement 23 ans (PITAK-ARNNOP ET COLL. 2009).

Voorsmit a étudié les théories relatives aux origines des récurrences de TOKK et en est arrivé aux explications suivantes:

- 1) Il peut s'agir d'une TOKK persistante après énucléation incomplète.
- 2) La TOKK récurrente s'est développée à partir de kystes filles de la TOKK primitive ou des tissus avoisinants.
- 3) La TOKK peut se former *de novo* à partir de la couche de cellules basales de l'épithélium oral (VOORSMIT 1985).

Les publications sur les meilleures formes de traitement des TOKK proposent différentes méthodes. Il s'agit d'une part d'éliminer la TOKK et de limiter le plus possible le risque de récurrence, et, d'autre part, le traitement doit entraîner une morbidité minimale pour le patient.

Pogrel et Jordan ont étudié le taux de récurrence de 10 TOKK après marsupialisation (kystostomie). La période de suivi était comprise entre 1,8 et 4,8 ans. Les 10 TOKK étaient toutes en rémission complète, et l'épithélium du kyste avait été remplacé par un épithélium de type oral. Le taux de récurrence après marsupialisation (kystostomie) était de 0% dans cette série (POGREL & JORDAN 2004). Selon Ninomiya, la marsupialisation inhibe l'expression d'interleukine-1 alpha (IL-1 α), responsable de la prolifération des cellules épithéliales lors de TOKK. Ce phénomène explique la réduction de la taille des TOKK après marsupialisation (NINOMIYA ET COLL. 2002).

Le taux de récurrence de 0% après marsupialisation doit cependant être considéré avec prudence, car la période de suivi n'était que de 1,8 à 4,8 ans. Deux ans plus tard, Pogrel a corrigé sa recommandation de traitement. Après traitement par marsupialisation de 42 patients présentant une TOKK, avec un suivi maximal d'une durée de 5 ans, 5 patients ont présenté des récurrences. A ce moment, le taux de récurrence était de 12%, mais il était susceptible d'augmenter encore par la suite. En conséquence, le concept thérapeutique a été modifié. Après marsupialisation et réduction significative de la taille de la TOKK, un curetage a été réalisé, suivi par l'application d'azote liquide (POGREL 2006).

Voorsmit a analysé l'effet de la solution de Carnoy sur diffé-

rents tissus. La solution de Carnoy est composée d'alcool (6 ml), de chloroforme (3 ml), d'acide acétique glacial (1 ml) et de chlorure de fer (1 g). Après 5 minutes, la profondeur de pénétration du liquide de Carnoy était de 0,51 mm dans la muqueuse, de 0,75 mm dans la paroi du kyste, de 1,54 mm dans le tissu osseux et de 0,15 mm dans le paquet vasculo-nerveux. Par ailleurs, une étude a été réalisée avec 101 patients opérés pour une TOKK. 51 TOKK ont été traitées par énucléation seule (kystectomie), alors que 50 TOKK ont été traitées par instillation intrakystique de liquide de Carnoy, suivie d'une énucléation avec excision de la muqueuse sus-jacente. Le taux de récurrence après énucléation seule a été de 13,7% (pour un suivi de 13,3 ans), et de 0% lors d'enucléation après application de liquide de Carnoy (pour un suivi de 7,4 ans) (VOORSMIT 1985).

L'enucléation avec application supplémentaire de liquide de Carnoy est également recommandée par Stoelinga. Sur des coupes histologiques de TOKK, des kystes filles ont été découverts dans la muqueuse sus-jacente. C'est pourquoi l'enucléation devrait s'accompagner de la résection de la muqueuse sus-jacente (STOELINGA 2005).

Gosau et coll. ont réalisé une étude rétrospective avec 36 patients opérés pour TOKK. La durée du suivi a été de 2 à 10 ans. 22 cas de TOKK ont été traités exclusivement par énucléation. Le taux de récurrence a été de 50%. Dans 14 cas de TOKK, du liquide de Carnoy a été instillé dans la cavité avant l'enucléation; puis l'enucléation a été réalisée après un délai de 3 minutes. Dans ce groupe, le taux de récurrence a été de 14,3%. C'est pourquoi Gosau et coll. recommandent de traiter les TOKK par application de liquide de Carnoy avant de réaliser l'enucléation (GOSAU ET AL. 2010).

Le taux de récurrence des TOKK traitées exclusivement par énucléation a été analysé dans une étude de Pitak-Arnноп et coll. Sur 120 TOKK opérées, le taux de récurrence a été de 26%. La période de suivi a été de 1,5 à 12,5 ans. Pitak-Arnноп et coll. recommandent de réaliser si possible l'enucléation des TOKK en une seule pièce. Un protocole de suivi «d'attente» devrait ensuite être réalisé. L'application de liquide de Carnoy n'est pas recommandée en raison de possibles lésions des tissus et nerfs avoisinants, et d'éventuelles atteintes systémiques (PITAK-ARNNOP ET COLL. 2009).

Zecha et coll. ont investigué le taux de récurrence des TOKK après traitement conservateur, en l'absence de traitement adjuvant. 68 cas ont été évalués. L'une des méthodes de traitement utilisées était l'enucléation seule (58 cas). L'autre méthode thérapeutique utilisée était la marsupialisation (10 cas). Après énucléation seule, le taux de récurrence a été de 20,7% (durée moyenne du suivi: 4 ans), et après marsupialisation, le taux de récurrence a été de 40% (durée moyenne du suivi: 5 ans). Selon Zecha et coll., le taux de récurrence élevé après marsupialisation pourrait être rapporté à la taille exceptionnellement grande de ces TOKK ou à leur comportement biologique (ZECHA ET COLL. 2010).

Chapelle et coll. ont présenté leurs expériences sur le traitement des améloblastomes et des TOKK. Les lésions kystiques ont été subdivisées en 3 groupes:

- Groupe 1: lésions kystiques uniloculaires du maxillaire et du corps de la mandibule.
- Groupe 2: lésions kystiques uniloculaires de l'angle et de la branche montante de la mandibule.
- Groupe 3: lésions kystiques multiloculaires.

Trois «arbres décisionnels» ont été élaborés. Pour les TOKK du groupe 1, l'enucléation seule est recommandée, avec un pro-

tocone de suivi «d'attente». Pour les TOKK du groupe 2, l'énucléation avec excision de la muqueuse sus-jacente est recommandée, ainsi que l'application de liquide de Carnoy ou d'azote liquide. Pour les TOKK du groupe 3, la procédure appliquée au groupe 2 est également recommandée, avec prélèvement préalable d'une biopsie par aspiration (CHAPELLE ET AL. 2004).

La comparaison des différentes méthodes de traitement des TOKK et de la fréquence des récurrences est difficile. La durée du suivi varie d'une étude à l'autre. Le nombre de cas investigués est également très variable dans les différentes études. En outre, dans la plupart de ces études, les kystes odontogènes, n'ont pas été exclus des TOKK. Ainsi, le taux de récurrence réel des TOKK est vraisemblablement encore plus élevé.

La fréquence de récurrence des TOKK dépend non seulement de la méthode chirurgicale, mais aussi de la nature de la lésion (GONZALEZ ALVA ET COLL. 2008).

De nombreuses études ont investigué les marqueurs de la prolifération et les marqueurs antiprolifératifs tels que p53, Ki-67, PCNA, Bcl-2 et Bax en rapport avec le potentiel biologique de ces lésions (SHEAR 2002). Kuroyanagi et coll. ont observé dans leurs études que l'expression de la protéine Ki-67 dans les TOKK au moment du diagnostic pourrait être utile pour choisir le type d'intervention chirurgicale. Sur 32 patients opérés en raison d'une TOKK, 4 ont présenté une récurrence. Parmi les 4 patients présentant une récurrence, 3 avaient une expression élevée de la protéine Ki-67 dans les cellules basales, versus seulement 4 patients dans le groupe des 28 patients sans récurrence ($p=0,025$). Ainsi, les TOKK avec une expression élevée de la protéine Ki-67 pourraient être traitées par des méthodes un peu plus invasives. La protéine Ki-67 pourrait donc être utilisée en tant que marqueur pronostique (KUROYANAGI ET COLL. 2009).

Une relation entre la taille des TOKK et la fréquence des récurrences a été observée dans l'étude de Gosau et coll. (GOSAU ET COLL. 2010). Ces auteurs rapportent que les récurrences sont plus fréquentes lors de TOKK de grande taille, par rapport aux TOKK de petite taille. Dans leur étude, par contre, Kuroyanagi et coll. n'ont pas trouvé de corrélation entre la taille des TOKK et la fréquence des récurrences (KUROYANAGI ET COLL. 2009).

Certains auteurs ont tenté de trouver des corrélations entre le syndrome de Gorlin-Goltz et les récurrences, et entre la localisation des TOKK et les récurrences. Shear et Myoung et coll. ont signalé que les récurrences sont plus fréquentes chez les patients atteints du syndrome de Gorlin-Goltz et lorsque les TOKK sont localisées dans la mandibule (MYOUNG ET COLL. 2001; SHEAR 2002).

Habibi et coll. ont réalisé une étude rétrospective de 10 ans, dans un groupe de la population iranienne, sur 83 cas de TOKK opérées. Les résultats ont montré que les récurrences ont été plus fréquentes dans la mandibule que dans le maxillaire. Par contre, les récurrences n'ont pas été plus fréquentes chez les patients atteints du syndrome de Gorlin-Goltz (HABIBI ET AL. 2007).

Tolstunov et Treasure estiment que la résection maxillaire est indiquée dans les cas suivants:

- 1) Récurrence de TOKK après énucléation et traitement adjuvant.
- 2) Récurrence de TOKK après marsupialisation suivie d'énucléation avec traitement adjuvant.
- 3) TOKK multiloculaire agressive.
- 4) TOKK multiples, syndromiques ou non syndromiques.

- 5) Croissance agressive et invasive avec destruction de structures importantes (TOLSTUNOV & TREASURE 2008).

Dans une étude de Zhang et coll., différentes méthodes de thérapie moléculaire des TOKK ont été discutées:

La voie de signalisation «Sonic Hedgehog» (SHH) joue un rôle important dans le développement des dents. La protéine «Patch» (PTCH) est le récepteur du ligand SHH. La protéine PTCH est un récepteur transmembranaire, qui désactive la protéine «smoothed» (SMO). La fonction de la protéine SMO consiste à activer une voie de signalisation responsable de la prolifération cellulaire. Lorsque le ligand SHH se lie à la protéine PTCH, la protéine SMO est activée, ce qui induit une prolifération cellulaire (par exemple pour la formation de dents). Une activation anormale de la voie de signalisation SHH chez l'adulte entraîne la formation de tumeurs. Lorsque la protéine PTCH est défectueuse, elle ne peut pas inhiber la protéine SMO, ce qui conduit à une activation anormale de la voie de signalisation SHH et à une prolifération cellulaire aboutissant à la formation d'une TOKK. Zhang et coll. ont présenté dans leur étude trois stratégies possibles.

Stratégie N° 1: Infiltration d'une protéine PTCH de type «sauvage», qui bloque la protéine SMO.

Stratégie N° 2: Introduction d'antagonistes de la protéine SMO.

Stratégie N° 3: Blocage de facteurs de transcription de la voie de signalisation SHH.

Selon Zhang et coll., la stratégie n° 2 semble la meilleure. Il serait donc possible de traiter les TOKK, par exemple par injection intrakystique d'un antagoniste de la protéine SMO (ZHANG ET COLL. 2006).

Dans la Clinique de médecine dentaire, de stomatologie et de chirurgie maxillaire et Polyclinique de chirurgie orale, Centre de médecine dentaire de l'Université de Zurich, le choix de la méthode de traitement dépend de la taille de la TOKK. Lors de TOKK de grande taille, une marsupialisation est réalisée. Après diminution de la taille de la TOKK, l'énucléation est réalisée, avec application de liquide de Carnoy (2×3 minutes). Lors de récurrence, des approches thérapeutiques plus invasives sont utilisées: par exemple nouvelle énucléation avec application de liquide de Carnoy, ostéotomie partielle ou résection maxillaire. Mais la décision thérapeutique doit toujours tenir compte de la morbidité liée à un traitement plus invasif. Une résection avec interruption de la continuité peut généralement être évitée.

Conclusion

Le suivi à vie des patients atteints de TOKK est nécessaire, car des récurrences tardives peuvent se manifester, même après 10 ans ou davantage. Dans le cadre de la Clinique de médecine dentaire, de stomatologie et de chirurgie maxillaire et Polyclinique de chirurgie orale, Centre de médecine dentaire de l'Université de Zurich, le concept de suivi des tumeurs odontogènes kératokystiques (TOKK) prévoit donc un contrôle clinique annuel pendant les 10 premières années postopératoires avec réalisation d'un orthopantomogramme, puis un contrôle identique à intervalle de 2 ans.

Bibliographie voir texte allemand, page 413.