UNIVERSITÉ DE NANTES

UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2020

N° 3630

LE GRANULOME CENTRAL À CELLULES GÉANTES : PRISE EN CHARGE ACTUELLE

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR
EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement par

ROZEC Adélaïde Soledad

Née le 14/12/1995

Le mercredi 10 juin 2020 devant le jury ci-dessous :

Président : M le Professeur Philippe LESCLOUS
Assesseur : Mme le Docteur Alexandra CLOITRE
Assesseur : Mme le Docteur Fabienne JORDANA

Directeur de thèse : M le Docteur Grégoire HUGUET

UNIVERSITE DE NANTES

Président

Pr LABOUX Olivier

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Doyen

Pr GIUMELLI Bernard

Assesseurs

Dr RENAUDIN Stéphane
Pr SOUEIDAN Assem
Pr WEISS Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.

Mme ALLIOT-LICHT Brigitte
M. AMOURIQ Yves
M. BADRAN Zahi
M. GIUMELLI Bernard
M. LE GUEHENNEC Laurent
M. LESCLOUS Philippe
Mme PEREZ Fabienne
M. SOUEIDAN Assem
M. WEISS Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. BOULER Jean-Michel

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme VINATIER Claire

PROFESSEURS EMERITES

M. JEAN Alain

ENSEIGNANTS ASSOCIES

M. GUIHARD Pierre (Professeur Associé)
Mme LOLAH Aoula (Assistant Associé)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.

M. AMADOR DEL VALLE Gilles
M. ARMENGOL Valérie
Mme BLERY Pauline
M. BODIC François
Mme CLOITRE Alexandra
Mme DAJEAN-TRUTAUD Sylvie
M. DENIS Frédéric
Mme ENKEL Bénédicte
M. GAUDIN Alexis
M. HOORNAERT Alain
Mme HOUCHMAND-CUNY Madline
Mme JORDANA Fabienne
M. KIMAKHE Saïd
M. LE BARS Pierre
Mme LOPES-CAZAUX Serena
M. NIVET Marc-Henri
M. PRUD'HOMME Tony
Mme RENARD Emmanuelle
M. RENAUDIN Stéphane
Mme ROY Elisabeth
M. STRUILLOU Xavier
M. VERNER Christian

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES DES C.S.E.R.D.

M. ALLIOT Charles
Mme ARRONDEAU Mathilde
Mme BARON Charlotte
M. BOUCHET Xavier
Mme CLOUET Roselyne
M. FREUCHET Erwan
M. GUIAS Charles
Mme HASCOET Emilie
Mme HEMMING Cécile
M. HIBON Charles
M. HUGUET Grégoire
M. KERIBIN Pierre
M. OUVRARD Pierre
M. RETHORE Gildas
M. SARKISSIAN Louis-Emmanuel
M. SERISIER Samuel

PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme DUPAS Cécile (Praticien Hospitalier)
Mme BRAY Estelle (Praticien Hospitalier Attaché)
Mme LEROUXEL Emmanuelle (Praticien Hospitalier Attaché)
Mme QUINSAT Victoire (Praticien Hospitalier Attaché)
Mme RICHARD Catherine (Praticien Hospitalier Attaché)
Mme HYON Isabelle (Praticien Hospitalier Contractuel)

Mise à jour le 12/03/2020

Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Philippe LESCLOUS

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Docteur de l'Université de Paris Descartes

Habilité à diriger des recherches

Chef du Département de Chirurgie Orale

- NANTES -

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury

Pour l'enseignement clinique et théorique que vous m'avez transmis

Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance

A Monsieur le Docteur Grégoire HUGUET

Assistant Hospitalier Universitaire des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Département de Chirurgie Orale

- NANTES -

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse

Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, vos lectures attentives ainsi que vos conseils bienveillants

Pour votre soutien, votre disponibilité et votre gentillesse qui m'ont permis de mener à bien ce travail

Pour votre enseignement de qualité et le partage de vos connaissances tout au long de vos vacations cliniques

Veuillez accepter l'expression de mes sincères remerciements et de ma plus grande gratitude

A Madame le Docteur Alexandra CLOITRE

Maitre de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Docteur de l'Université de Nantes

Département de Chirurgie Orale

- NANTES -

Pour avoir accepté de siéger au sein de ce jury

Pour votre accompagnement et votre disponibilité tout au long de mes études

Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements

A Madame le Docteur Fabienne JORDANA

Maitre de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Docteur de l'Université de Bordeaux

Département de Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie

- NANTES -

Pour avoir accepté de siéger au sein de ce jury

Pour votre bienveillance, votre bonne humeur et votre gentillesse infaillibles

Pour votre soutien et votre disponibilité au cours de ma scolarité et lors de la rédaction de mon mémoire de travail d'étude et de recherche

Pour l'étendue de votre savoir que vous mettez à notre disposition

Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect

Table des matières

Introduction 9

1. Le granulome central à cellules géantes : présentation d'une pathologie rare 10
1.1 – Définitions 10
1.1.1 Définition et épidémiologie du granulome central à cellules géantes 10
1.1.2 Granulome central à cellules géantes et granulome périphérique à cellules géantes 11
1.1.3 Granulome central à cellules géantes agressif et granulome central à cellules géantes non agressif 12
1.1.4 Tumeurs et pseudo-tumeurs à cellules géantes 13
1.2 – Diagnostic 14
1.2.1 Diagnostic clinique 14
1.2.2 Examens complémentaires 14
1.2.2.1 Diagnostic radiologique 14
1.2.2.2 Diagnostic histologique 15
1.2.3 Tableau comparatif entre un granulome central à cellules géantes non agressif et un granulome central à cellules géantes agressif 17
1.3 – Diagnostics différentiels 17
1.3.1 Cellulite chronique odontogène 17
1.3.2 Tumeurs et pseudo-tumeurs à cellules géantes 18
1.3.2.1 Chérubisme 18
1.3.2.2 Kyste anévrismal 19
1.3.2.3 Tumeur brune de l'hyperparathyroïdie 21
1.3.2.4 Tumeur vraie à cellules géantes 22

2. Analyse de la littérature concernant les modalités thérapeutiques 24
2.1 – Bibliométrie 24
2.1.1 Mots clés 24
2.1.2 Critères d'inclusion et critères d'exclusion 25
2.1.3 Analyse descriptive 28
2.2 – Discussion autour des thérapeutiques non-chirurgicales 30
2.2.1 Traitement par corticoïdes 30
2.2.2 Traitement par calcitonine 32
2.2.3 Traitement par interféron α-2a 36
2.2.4 Traitement par dénosumab 38
2.2.5 Limites de l'analyse de la littérature 42
2.3 – Arbre décisionnel concernant la prise en charge du granulome central à cellules géantes agressif 43

3. Cas clinique 46

Conclusion 55

Bibliographie 56

Table des illustrations 65

Liste des abréviations 68

Introduction

Parmi les tumeurs ostéolytiques des maxillaires, on retrouve le granulome central à cellules géantes (GCCG). Cette entité clinique fut décrite pour la première fois en 1953 par Jaffe qui la nomma alors « granulome réparateur à cellules géantes » (1). Le terme « réparateur » n'est aujourd'hui plus utilisé étant donné la nature destructrice du GCCG ainsi que son potentiel agressif. Il s'agit d'une tumeur bénigne rare, touchant les maxillaires et dont le comportement est imprédictible. Son étiologie est inconnue et son évolution peut causer de grandes plages ostéolytiques. Il en existe deux types : les formes agressives et les formes non-agressives.

Sans signes cliniques et radiologiques pathognomoniques, le diagnostic de certitude est posé grâce à un examen histologique approfondi.

Le GCCG est une pathologie qu'il convient de savoir identifier car dans sa forme agressive, son évolution est rapide, éventuellement accompagnée de douleurs, de mobilités dentaires, de résorptions radiculaires et d'une asymétrie faciale.

Le traitement est habituellement chirurgical. Il peut consister en un curetage conservateur (les récidives sont alors très fréquentes) ou en une résection en bloc. Cette dernière engendre des comorbidités importantes (avulsions multiples, mandibulectomie, maxillectomie, dysesthésie…) et nécessite une réhabilitation fonctionnelle et esthétique de l'ordre prothétique voire maxillo-facial. Ces conséquences provoquent donc un préjudice à la fois psychologique et social pour le patient et représentent un coût élevé pour la société.

L'invasivité des traitements chirurgicaux de première intention a poussé les professionnels de santé à étudier d'autres alternatives thérapeutiques, moins mutilantes pour le patient. Depuis les années 1980, l'idée qu'un traitement pharmacologique puisse traiter le GCCG, seul ou en combinaison avec une énucléation, est largement décrit dans la littérature. L'utilisation de corticoïdes, de calcitonine, d'interféron-α-2a et plus récemment de dénosumab a été étudiée dans le but de préserver au maximum les structures vitales du patient et d'améliorer à long terme les taux de succès. A l'heure actuelle, il n'existe cependant pas de recommandations claires concernant la prise en charge du GCCG.

Une revue de littérature sur les différents traitements pharmacologiques utilisés actuellement dans le traitement du GCCG a donc été réalisée afin de les comparer, d'observer leurs taux de succès et d'analyser leurs avantages et inconvénients respectifs dans l'objectif de proposer un arbre décisionnel pour la prise en charge thérapeutique du GCCG.

1. Le granulome central à cellules géantes : présentation d'une pathologie rare

1.1- Définitions

1.1.1 Définition et épidémiologie du granulome central à cellules géantes

Le granulome central à cellules géantes (GCCG) est une tumeur intra-osseuse des mâchoires, bénigne et proliférative. Il représente 7 % des tumeurs à cellules géantes.

Il s'agit d'une pathologie rare. Aucune donnée épidémiologique concernant le GCCG dans le monde n'étant disponible, une étude a évalué son incidence à 0,00011% au sein de la population néerlandaise de 1990 à 1995 (2). Cette donnée a été généralisée et est régulièrement reprise pour décrire l'incidence dans la population mondiale (3,4).

Le GCCG survient généralement avant 30 ans, les femmes sont en moyenne plus atteintes que les hommes et il est deux fois plus souvent localisé à la mandibule qu'au maxillaire (5–9).
Il peut aussi bien siéger au niveau postérieur qu'au niveau antérieur de la mandibule ou du maxillaire et croise parfois la ligne médiane. La plupart des lésions situées au maxillaire apparaissent dans la région antérieure tandis que les lésions mandibulaires sont réparties de manière égale entre les régions antérieure et postérieure (10).

L'étiologie du GCCG est encore inconnue à l'heure actuelle. Plusieurs hypothèses étiologiques ont cependant été évoquées telles qu'une lésion inflammatoire, des facteurs hormonaux ou encore un traumatisme local comme une lésion vasculaire à l'origine d'une hémorragie intramédullaire et d'une fibrose intra-osseuse ou encore un site post-extractionnel par exemple (11). D'autres auteurs évoquent une prédisposition génétique (12,13).

Le GCCG, toutes formes confondues, possède un fort taux de récidive, estimé entre 11 et 49% après traitement chirurgical (6,14–16). Des taux supérieurs à 70% ont été reportés chez les patients atteints de formes agressives (14,17,18).
Une étude de Chrcanovic indique qu'il y aurait des facteurs cliniques associés à la récidive du GCCG (19). Selon lui, les tumeurs ayant entrainé des déplacements dentaires, des résorptions radiculaires et ayant été traitées par curetage ont significativement plus de risque de récidiver. Il s'agirait des seuls critères cliniques en corrélation avec une augmentation du risque de récidive.

Le GCCG est une lésion ostéolytique, généralement localisée et unilatérale. Elle peut toutefois être multiple, le plus souvent lorsqu'elle est associée à un syndrome ou une maladie systémique tels que le syndrome de Noonan ou la neurofibromatose de type I (NF1).

Le syndrome de Noonan est un syndrome d'origine génétique dû à une mutation *de novo* du gène PTPN11 dans près de la moitié de cas. Des mutations d'autres gènes ont été identifiées tels que SOS1, RAF1, RIT1, KRAS, NRAS, BRAF, MAP2K1 (20). Le syndrome de Noonan peut aussi être dû à une transmission autosomique dominante. L'expressivité est très variable d'un individu à l'autre. Les personnes affectées possèdent des critères communs caractéristiques : petite taille, déformation thoracique, anomalie cardiaque congénitale et face atypique (cou large, oreilles basses et angulées en arrière, ptose, hypertélorisme, yeux inclinés vers le bas) (21). La plupart des GCCG diagnostiqués chez des personnes atteintes du syndrome de Noonan sont multiples et agressifs. Ainsi, ils seront systématiquement recherchés chez les patients atteints de ce syndrome et présentant des lésions osseuses ostéolytiques.

La NF1 est une maladie neurogénétique engendrant des troubles multi-systémiques. La transmission est autosomique dominante mais les néomutations sont également possibles. Les manifestations habituelles incluent des macules café-au-lait, des taches de rousseur au niveau des plis cutanés, des neurofibromes, des tumeurs cérébrales, des hamartomes de l'iris, des retards mentaux et des lésions osseuses caractéristiques (22).
Les GCCG font partie des caractéristiques rares mais connues de la NF1, ils sont alors le plus souvent multiples (23,24).

1.1.2 Granulome central à cellules géantes et granulome périphérique à cellules géantes

Le granulome à cellules géantes des maxillaires est cliniquement et radiologiquement reconnu sous deux formes : d'une part, le granulome central à cellules géantes (GCCG) survenant dans le tissu osseux de la mandibule et/ou du maxillaire et d'autre part, le granulome périphérique à cellules géantes (GPCG) impliquant la gencive ou les crêtes alvéolaires édentées. Ce dernier est également connu sous le nom d'épulis à cellules géantes.

Le GCCG est une lésion intra-osseuse non-proliférative dont l'étiologie est inconnue tandis que le GPCG est une lésion extra-osseuse, réactive et exophytique résultant généralement de facteurs locaux irritants tels que la plaque bactérienne, les bourrages alimentaires, les infections et irritations chroniques, les forces occlusales inadaptées ou encore la stomatite prothétique (25).

Histologiquement, le GCCG et le GPCG sont relativement similaires. Ils présentent des cellules géantes multinucléées en grande quantité avec, en parallèle, de nombreuses cellules mononucléées dans le stroma fibreux du tissu conjonctif (Figures 1A et 1B) (26).

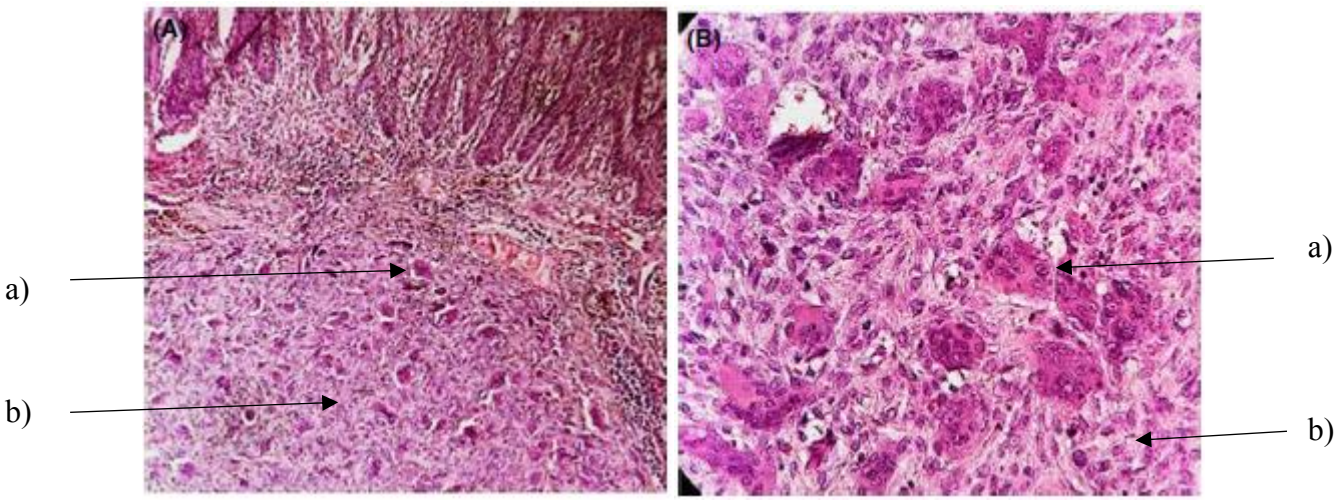


Figure 1.A : Coupe histologique d'un GPCG (HE x 100)
Figure 1.B : Coupe histologique d'un GCCG (HE x 400)

- a) Cellules géantes multinucléées
- b) Stroma fibreux composé de cellules mononucléées

Zargaran M, Explanation for different behavior of peripheral and central giant cell granuloma by CD44 and CD34 immunostaining. J Invest Clin Dent. 2019 (27)

Cependant, leurs comportements diffèrent en termes d'agressivité. Le taux de récidive du GPCG est faible lorsque la cause traumatique est éliminée et la résorption osseuse est rare. Le GCCG est généralement plus invasif.

	GCCG	GPCG
Localisation	Intra-osseuse	Extra-osseuse
Etiologie	Inconnue	Facteurs irritants locaux
Histologie	Similaire	Similaire
Agressivité	+	-
Résorption osseuse	Modérée à importante	Rare, superficielle
Taux de récidive	Elevé	Faible

Tableau 1 : Caractéristiques comparatives entre un GCCG et un GPCG

1.1.3 Granulome central à cellules géantes agressif et granulome central à cellules géantes non agressif

Il existe deux types de GCCG, le granulome central à cellules géantes agressif et le granulome central à cellules géantes non-agressif, qui présentent des signes cliniques et radiologiques différents.

D'après les critères établis par Chuong en 1986 à partir d'études cliniques rétrospectives, une lésion agressive doit comporter au moins une des caractéristiques suivantes (17) :

- Taille de la tumeur supérieure à 5 cm
- Développement rapide
- Récidive après curetage chirurgical
- Amincissement ou perforation de la corticale osseuse
- Déplacement(s) ou résorption(s) dentaire(s)

Le potentiel agressif et le taux de récidive étant largement supérieurs dans le cas d'un GCCG agressif, la prise en charge est généralement différente.

En 2002, cette classification a été légèrement modifiée par Kaban (28). Pour lui, au moins trois des caractéristiques suivantes doivent être présentes pour qualifier un GCCG d'agressif :

- Développement rapide
- Résorption radiculaire
- Déplacement dentaire
- Amincissement de la corticale osseuse
- Perforation de la corticale osseuse

En revanche, une lésion supérieure à 5 cm ou une récidive après curetage sont des critères suffisants pour déterminer l'agressivité d'un GCCG, même en l'absence des autres caractéristiques.

La récidive est ainsi utilisée dans les deux classifications pour la définition de l'agressivité ou de la non-agressivité des lésions. Cependant, il s'agit d'un critère non prédictible, il ne peut donc être utilisé pour connaître le comportement clinique du GCCG lors du diagnostic initial.

1.1.4 Tumeurs et pseudo-tumeurs à cellules géantes

La tumeur vraie à cellules géantes (TCG) appartient à la famille des tumeurs et pseudo-tumeurs à cellules géantes, dont fait également partie le GCCG. Il s'agit d'un groupe de lésions osseuses hétérogènes, non odontogènes, bénignes ou malignes dont l'évolution varie d'un individu à l'autre.

Une tumeur, par définition, correspond à une prolifération cellulaire excessive donnant naissance à un nouveau tissu appelé néoplasme tandis qu'une pseudotumeur ressemble macroscopiquement à une tumeur sans en avoir les spécificités ; elle n'engendre pas de multiplication cellulaire anormale.

La TCG affecte davantage les personnes de 20 à 40 ans et se développe majoritairement au niveau des os longs tandis que le GCCG atteint les maxillaires chez des personnes pouvant être très jeunes. Hormis ces caractéristiques les différenciant, la TCG et le GCCG sont similaires d'un point de vue clinique, radiologique et histopathologique, ce qui a amené certains auteurs à se demander si elles ne formaient pas une seule et même entité pathologique, uniquement modifiée par l'âge des patients et la localisation des lésions (29). Ce concept a été largement discuté et plusieurs études ont récemment montré que la TCG et le GCCG étaient bel et bien des entités tumorales distinctes et non le *continuum* d'un seul processus pathologique (26,30). Toute la difficulté réside donc dans le diagnostic de la TCG et du GCCG.

De plus, il existe trois autres pathologies appartenant à la famille des tumeurs et pseudo-tumeurs à cellules géantes :

- Le chérubisme
- Le kyste anévrismal
- Les tumeurs brunes de l'hyperparathyroïdie

Leurs caractéristiques cliniques sont variables, elles peuvent être unilatérales, bilatérales ou disséminées. En revanche, l'analyse radiologique met presque toujours en évidence une ostéolyse limitée, uniloculaire.

Les tumeurs et pseudo-tumeurs à cellules géantes possèdent également des caractéristiques histologiques semblables. Elles sont composées de cellules géantes multinucléées dans une matrice de cellules fusiformes mésenchymateuses (31). Histopathologiquement, un stroma fibro-vasculaire d'allure réactionnelle est retrouvé, avec en son sein, des zones de tissu fibreux dense, des cellules géantes multinucléées et des dépôts d'hémosidérine. Des travées de tissu ostéoïde ou osseux sont parfois présentes. Ces éléments sont retrouvés en proportion et en organisation variables, sans spécificité vraie (32).

Le diagnostic est problématique en raison des ressemblances cliniques et radiologiques de ces entités tumorales. Seule la biopsie permet de le confirmer avec certitude. La TCG, le chérubisme, le kyste anévrismal et les tumeurs brunes de l'hyperparathyroïdie sont donc des diagnostics différentiels du GCCG.

1.2- Diagnostic

1.2.1 Diagnostic clinique

Dans la majorité des cas, le GCCG est asymptomatique. Les patients atteints rapportent une tuméfaction intraorale, évoluant de manière progressive, plus ou moins rapidement. La tuméfaction peut parfois se développer au point de devenir visible en exobuccal.

Cliniquement, une tuméfaction de consistance dure est retrouvée au niveau jugal, gingival et/ou palatin lorsque les corticales osseuses restent épaisses. Elle peut cependant être fluctuante si les corticales sont amincies et être sensible à la palpation. La muqueuse paraît généralement saine, il est rare de constater des signes inflammatoires locaux et la présence d'adénopathie. Les patients ne rapportent pas de signes d'altération de l'état général. En fonction de sa taille et de son développement, la tuméfaction peut être responsable d'une déformation intra-buccale voire exobuccale et d'une asymétrie faciale (Figures 2.A et 2.B).

D'autres entités cliniques peuvent entrainer une modification progressive de la symétrie du visage telles que la dysplasie cémento-osseuse, la dysplasie fibreuse, le fibrome ossifiant ou encore l'ostéosarcome des maxillaires. Il est donc essentiel d'approfondir l'examen clinique par des examens radiologiques et une étude anatomopathologique afin d'établir le diagnostic et d'éliminer une pathologie maligne.

Lorsqu'il a un potentiel agressif, le GCCG peut être douloureux et son développement plus rapide. Des déplacements dentaires ainsi qu'une soufflure des corticales osseuses sont possibles. Les troubles de la sensibilité du nerf trijumeau font partie des critères d'agressivité du GCCG mais restent rares (3%) (4).

Figures 2.A et 2.B : Photographies extra et intra-orales d'une patiente de 12 ans atteinte d'un GCCG

De Mendonça RP, Central Giant Cell Granuloma Treated with Intralesional Corticosteroid Injections and Bisphosphonates: A Long-Term Follow-Up Case Study. Head Neck Pathol, 2019 (33)

Figure 2.A

Figure 2.B

1.2.2 Examens complémentaires

1.2.2.1 Diagnostic radiologique

Une radiographie panoramique est souvent réalisée en première intention. Ensuite, un examen d'imagerie tridimensionnelle tel que le *Cone Beam Computer Tomography* (CBCT) ou la tomodensitométrie sera toujours effectué afin de connaître les limites anatomiques de la tumeur ainsi que sa proximité avec les structures environnantes.

Une grande diversité des critères radiographiques existe. Effectivement, la taille de la lésion peut varier, allant d'une radioclarté localisée à de larges plages d'ostéolyse impliquant presque en totalité la mandibule ou le maxillaire (10). La radioclarté est plus ou moins bien délimitée selon les cas.

L'aspect radiographique du GCCG n'est pas pathognomonique, il peut être uniloculaire ou multiloculaire (Figure 3). L'apparence multiloculaire, correspondant à une lésion cloisonnée par des septa osseux, est plus fréquemment retrouvée dans les GCCG de vaste étendue (9,34). Des déplacements dentaires, des résorptions radiculaires, un amincissement ou une perforation de la corticale osseuse sont également possibles et doivent évoquer le caractère agressif du GCCG.

Lorsque la lésion est multiloculaire avec un aspect en bulles de savon et située dans l'angle mandibulaire, elle peut évoquer un améloblastome. L'examen histologique est donc primordial, lui seul permet d'établir un diagnostic de certitude.

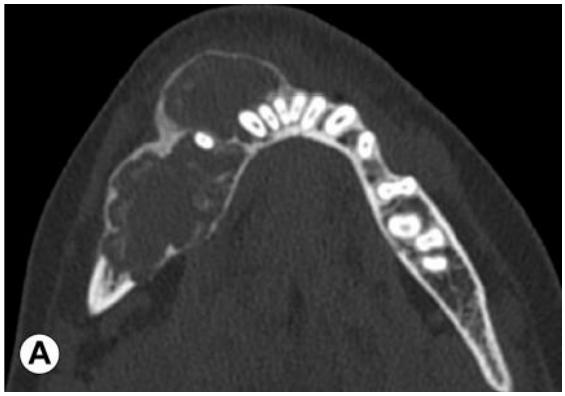


Figure 3 : GCCG multiloculaire avec une large plage ostéolytique située dans le corps mandibulaire droit

Pogrel AM. The diagnosis and management of giant cell lesions of the jaws. Ann Maxillofac Surg. 2012 (35)

1.2.2.2 Diagnostic histologique

- Biopsie

La biopsie est l'examen de certitude pour différencier le GCCG d'une autre tumeur osseuse bénigne et affirmer le diagnostic. L'aspect macroscopique est très hémorragique, mou et grumeleux. La tumeur oscille entre le brun et le rouge (Figure 4) (4).

Figure 4 : Pièce anatomique après exérèse montrant l'aspect macroscopique du GCCG

Ahossi Victorin, Granulome réparateur à cellules géantes du maxillaire : à propos d'un cas, Rev Odont Stomat (36)

- Analyses histologique et immunohistochimique

Histologiquement, le GCCG est caractérisé par une prolifération dense de cellules mésenchymateuses mononucléées ovales et fusiformes et par la présence de cellules géantes multinucléées, agrégées ou non, dispersées dans le stroma fibreux (Figure 5.A).
Des macrophages, des dépôts d'hémosidérine, de l'os trabéculé sont également retrouvés (Figure 5.B). Des calcifications dystrophiques et une ossification métaplasique sont souvent observées en périphérie de la lésion (37). La densité vasculaire est élevée et la mitose des cellules fusiformes est accentuée, sans caractère anormal (38). Les cellules géantes multinucléées sont de taille variable et contiennent 4 à 20 noyaux. Elles sont souvent localisées autour des zones hémorragiques.

Le GCCG est une tumeur ostéolytique caractérisée par la présence de cellules mononucléaires et de cellules géantes multinucléées. Itonaga a étudié la nature et le rôle de ces deux composantes cellulaires (39,40). Il est apparu que les cellules géantes multinucléées se comportaient comme des ostéoclastes et étaient capables de créer des lacunes de résorption. Quant aux cellules mononucléaires, en majorité des cellules fusiformes, elles ont montré des caractéristiques ostéoblastiques. Cependant, associées à des macrophages, elles exprimaient RANK-L *(receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)* qui est une protéine dont le rôle principal est de stimuler la différenciation et la maturation des ostéoclastes.
Ainsi, les cellules géantes sont dérivées de précurseurs macrophagiques qui se différencient en ostéoclastes sous l'influence de RANK-L exprimé par des cellules stromales mononucléaires. Ceci leur confère un pouvoir ostéoclastique (4,14,25,41).

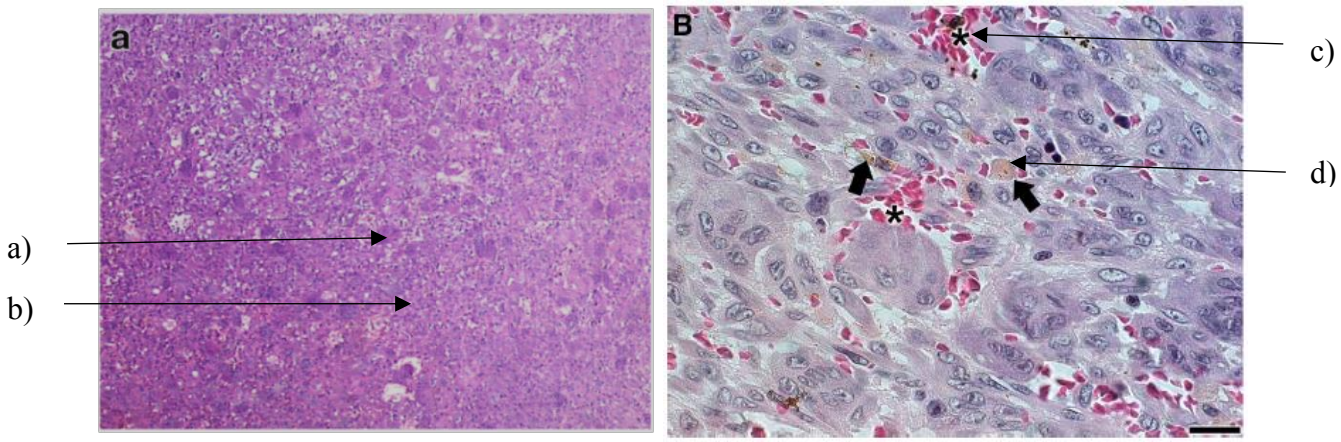


Figure 5.A : Coupe histologique d'un GCCG montrant des cellules géantes multinucléées dans une matrice de cellules fusiformes (HE x 100)

- a) Cellule géante multinucléée
- b) Stroma fibreux

Dolanmaz D, Management of central giant cell granuloma of the jaws with intralesional steroid injection and review of the literature. Oral Maxillofac Surg, 2016 (3)

Figure 5.B : Coupe histologique révélant les caractéristiques histopathologiques du GCCG (coloration HE, échelle = 20 µm)

- c) Zone hémorragique (*)
- d) Dépôt d'hémosidérine (→)

De Mendonça RP, Central Giant Cell Granuloma Treated with Intralesional Corticosteroid Injections and Bisphosphonates: A Long-Term Follow-Up Case Study. Head Neck Pathol, 2019 (33)

En plus de déterminer le diagnostic, les analyses histologiques et immunohistochimiques permettent d'étudier les GCCG et de prédire leurs comportements cliniques. Les lésions de grande taille avec une densité importante en cellules géantes ont un potentiel agressif plus développé que les autres lésions (4,7,37).

De plus, la glycoprotéine CD34, exprimée dans un précurseur hématopoïétique et dans les capillaires des cellules endothéliales, a été étudiée. Un haut niveau d'expression de CD34 serait associé à une lésion agressive, ce qui ferait de la glycoprotéine un marqueur biologique intéressant permettant de distinguer un GCCG agressif d'un GCCG non agressif (42,43).

1.2.3 Tableau comparatif entre un granulome central à cellules géantes non agressif et un granulome central à cellules géantes agressif

		GCCG non agressif	GCCG agressif
Critères cliniques	Symptômes	Asymptomatique Absence de douleur	+/- Symptomatique Douleur
	Développement	Lent	Rapide
	Asymétrie faciale	Rare	Possible
	Mobilités et/ou déplacements dentaires	Non	Possible
	Récidive	Variable	Très fréquente
	Paresthésie dans le territoire du V	Non	Possible
Critères radiographiques	Taille	<5 cm	>5 cm
	Aspect	Uni ou multiloculaire	Uni ou multiloculaire
	Résorptions radiculaires	Non	Possible
	Amincissement et/ou perforation de la corticale osseuse	Non	Possible
Critère immuno-histochimique	Niveau de densité de coloration au CD34	Bas < 2.5%	Haut >2.5%

Tableau 2 : Caractéristiques comparatives entre un GCCG non agressif et un GCCG agressif

1.3- Diagnostics différentiels

1.3.1 Cellulite chronique odontogène

La cellulite constitue l'inflammation du tissu celluleux péri-maxillaire, c'est-à-dire des joues, des sillons pelvi-linguaux ou de la langue. Ces tissus mous communiquent avec les différentes régions anatomiques cervico-faciales par voies vasculaires et nerveuses. Une cellulite peut donc engendrer des complications cérébrales, musculaires et vasculaires.

Bien que l'origine dentaire soit la plus fréquente, les cellulites non odontogènes existent (traumatisme loco-régional, infection d'un organe à proximité).

La forme chronique résulte d'une cellulite aiguë suppurée mal ou non traitée. Une voie de drainage endobuccale ou exobuccale a été assurée, limitant le risque de diffusion. L'évolution est lente tant que le drainage est assuré, sinon elle peut donner lieu à une cellulite diffuse ou une ostéite.

Cliniquement, la douleur est très modérée voire absente. Il faut rechercher un antécédent de cellulite aiguë lors de l'anamnèse. A l'examen endo-buccal, une tuméfaction mal limitée recouverte d'une muqueuse érythémateuse est constatée. Une fistule permettant le drainage est fréquemment retrouvée.

Radiologiquement, une radioclarté péri-radiculaire autour de la dent causale est visible. La lésion est de taille variable, bien délimitée et uniloculaire.

Le diagnostic différentiel est donc relativement aisé, la cellulite disparaît après avulsion de la dent causale et mise sous antibiothérapie prolongée.

1.3.2 Tumeurs à cellules géantes

1.3.2.1 Chérubisme

Le chérubisme est une maladie génétique à transmission autosomique dominante rare qui se déclare pendant l'enfance. Aussi appelé maladie kystique multiloculaire familiale des maxillaires, il s'agit d'une dysplasie fibro-osseuse bénigne atteignant le plus souvent la mandibule.

Elle est caractérisée par un développement excessif bilatéral progressif de la mandibule donnant un aspect joufflu à l'enfant (Figure 6). L'os atteint est résorbé et laisse place au développement d'un tissu fibreux à l'origine de l'aspect facial gonflé caractéristique. Les condyles sont toujours épargnés (4).

Figure 6 : Patiente de 10 ans atteinte de chérubisme avec un aspect joufflu typique

Ducours J-L, Chérubisme : à propos d'un cas suivi pendant 18 ans, Annales de chir plastique esthétique, 2013 (44)

Radiologiquement, des radio-clartés polykystiques bilatérales sont constatées, en forme de nids d'abeille (Figure 7).

Figure 7 : Radiographie montrant une mandibule polykystique avec un aspect en bulles de savon

Ducours J-L, Chérubisme : à propos d'un cas suivi pendant 18 ans, Annales de chir plastique esthéthique, 2013 (44)

Ueki a montré que la mutation du gène SH3BP2 sur le chromosome 4p16.3 était responsable du chérubisme (45). Le GCCG et le chérubisme comportent des similitudes sur les plans cliniques et radiologiques et ne peuvent être distingués microscopiquement.

Bien que le GCCG soit généralement unilatéral et le chérubisme bilatéral, des cas de GCCG multiples sans syndrome de Noonan, NF1 ou hyperparathyroïdisme associés ont été reportés dans la littérature (46–49). De la même façon, plusieurs cas de chérubisme unilatéral ont été décrits (50–52).

De Lange et Idowu ont donc cherché à savoir si le chérubisme et le GCCG partageaient la même anomalie génétique (53,54). Dans leurs études respectives, aucune mutation génétique n'a été recensée dans les analyses ADN des patients atteints de GCCG. Ainsi, le GCCG et le chérubisme sont deux pathologies génétiquement distinctes.

La thérapeutique du chérubisme reste controversée. Certains auteurs ont décrit des régressions spontanées à l'adolescence et sont donc en faveur d'une abstention thérapeutique (55,56). Cependant, aucune preuve scientifique ne vient confirmer cette évolution positive du chérubisme. D'autres auteurs préfèrent réaliser un traitement chirurgical conservateur grâce à un remodelage osseux et à l'ablation des kystes présents (57,58). Dans la majorité des cas de chérubisme, les inclusions et malpositions dentaires sont nombreuses. Une thérapeutique précoce permettrait selon eux de mettre en place un traitement orthodontique dès le plus jeune âge. Ces auteurs prônent ainsi le rétablissement des préjudices fonctionnel, esthétique, psychologique et social induits par le chérubisme. Des cas de récidive ont tout de même été reportés après intervention chirurgicale (44,59).

1.3.2.2 Kyste anévrismal

Le kyste anévrismal est une lésion osseuse pseudo-kystique dont les cavités contiennent habituellement du sang. Cependant, il arrive qu'elles soient constituées d'une masse plus solide, évoquant le GCCG.

Bien qu'il puisse atteindre des personnes de tout âge, il se développe avant 20 ans dans 80% des cas (60). Il semble exister une légère prédominance féminine.

Lorsqu'il atteint les mâchoires, il siège principalement au niveau postérieur mandibulaire (61). Il est cependant plus fréquent de le retrouver au niveau des métaphyses des os longs (62). Dans la majorité des cas, le kyste anévrismal apparait de manière spontanée, il s'agit d'une lésion

primitive de l'os, il est alors appelé kyste anévrismal primaire. Dans les autres cas, il est secondaire à une lésion préexistante bénigne (tumeur brune de l'hyperparathyroïdie, tumeur vraie à cellules géantes) ou maligne (ostéosarcome, chondroblastome).

Les patients se plaignent d'une tuméfaction qui s'étend progressivement et qui peut être douloureuse (Figure 8). Les dents restent vitales mais peuvent se déplacer, des résorptions radiculaires peuvent également avoir lieu.

Figure 8 : Kyste anévrismal du ramus gauche entraînant une asymétrie faciale

Rousseau A, Kyste osseux anévrismal de la mandibule, Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale (63)

Radiographiquement, le kyste anévrismal présente des lésions ostéolytiques multilobulées, le plus souvent localisées, qui peuvent contenir des septa osseux (Figure 9).

Figure 9 : Coupe sagittale issue d'une TDM montrant un kyste anévrismal multiloculaire du ramus gauche

Rousseau A, Kyste osseux anévrismal de la mandibule, Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale (63)

Sur le plan histologique, les pseudo-kystes du kyste anévrismal contiennent des cellules mononucléées polygonales et des cellules géantes multinucléées en proportions variables. Des dépôts d'hémosidérine et la présence d'os bleuté nouvellement formé, aussi appelé *« blue bone »,* peuvent également être retrouvés (64).

Une étude cytogénétique a montré que la translocation chromosomique t(16;17)(q22;p13) était une anomalie récurrente dans le kyste anévrismal primaire (65).
D'autres auteurs ont montré que cette translocation entrainait une fusion entre le gène de la protéine cadhérine-11 (CDH11) et l'ubiquitine protéase (USP6). La dérégulation de la transcription de l'oncogène USP6 résulterait de sa juxtaposition avec CDH11, qui jouerait le rôle d'un promoteur actif (66). Ces résultats confirment que le kyste anévrismal est de nature tumorale. Cependant, les différents réarrangements chromosomiques ont uniquement été constatés dans des kystes anévrismaux primaires. Les mutations somatiques semblent donc fortement contribuer à la formation du kyste anévrismal primaire même si leurs rôles précis restent inconnus à l'heure actuelle (64,67).

Le traitement du kyste anévrismal est habituellement chirurgical. Un curetage conservateur est souvent suffisant mais en cas d'atteinte du condyle ou de récidive, une résection avec des marges osseuses saines est réalisée. Des traitements pharmacologiques ont également fait leurs preuves, seuls ou associés à un curetage, comme la sclérothérapie percutanée ou la cryothérapie.

1.3.2.3 Tumeur brune de l'hyperparathyroïdie

Les tumeurs brunes sont des lésions ostéolytiques disséminées, non néoplasiques, rares, dues à une anomalie du métabolisme osseux causée par une hyperparathyroïdie primaire, secondaire à une insuffisance rénale chronique ou tertiaire. Elles sont l'une des complications osseuses de l'hyperparathyroïdisme et résultent d'une résorption osseuse dans un contexte d'augmentation du taux d'hormones parathyroïdiennes (PTH).

Elles se manifestent le plus souvent dans le cadre de l'hyperparathyroïdie primaire, elle-même liée à un adénome parathyroïdien dans 80 % des cas (68). Cependant, l'hyperparathyroïdie primaire reste rare chez l'enfant. En pédiatrie, la tumeur brune de l'hyperparathyroïdie est généralement associée à une hyperparathyroïdie secondaire à une insuffisance rénale chronique.

Les localisations les plus fréquentes sont les os longs, les côtes et le bassin. L'atteinte de la sphère maxillo-faciale est plus rare mais lorsqu'elle est touchée, c'est la localisation mandibulaire qui a la prévalence la plus importante.

Généralement asymptomatiques, les tumeurs brunes sont le plus souvent découvertes de manière fortuite (Figures 10 et 11). Elles peuvent aussi se manifester par des douleurs osseuses voire des fractures pathologiques. Elles se présentent comme des GCCG multiples et en sont d'ailleurs histologiquement indistinguables.

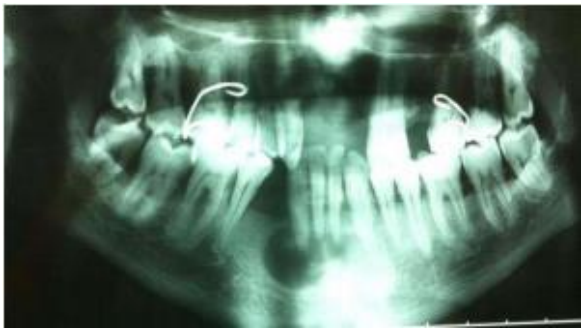


Figure 10 : Radiographie panoramique de contrôle montrant une lésion radioclaire en regard des apex des dents 31, 41 et 42

Farouk M, La tumeur brune due à une hyperparathyroïdie secondaire, Med Buccale Chir Buccale (69)

Figure 11 : Photographie montrant l'absence de tuméfaction endobuccale

Farouk M, La tumeur brune due à une hyperparathyroïdie secondaire, Med Buccale Chir Buccale (69)

Pour différencier cette tumeur des autres TCG, un bilan phosphocalcique ainsi qu'un dosage de la PTH sont toujours réalisés. En cas d'hyperparathyroïdie primaire, une hypercalcémie, une hypophosphorémie et une hyperparathormonémie sont observées. Des taux chroniquement accrus de créatinine sérique et d'azote uréique sanguin sont également remarqués chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (70).

L'hyperparathyroïdie et les tumeurs brunes évoluent en parallèle. Le traitement de l'hyperparathyroïdie par parathyroïdectomie entraine un retour à la normale du dosage phosphocalcique ainsi que la régression des tumeurs brunes. Une reminéralisation des lésions ostéolytiques est observée lors du suivi des patients, la chirurgie des tumeurs brunes n'est donc pas indiquée en première intention (71–73). Cependant, dans de rares cas avancés, l'étendue des lésions est trop vaste pour offrir une possibilité de remodelage osseux. Une intervention chirurgicale reste alors nécessaire malgré une normalisation de la calcémie (74,75).

1.3.2.4 Tumeur vraie à cellules géantes

La tumeur vraie à cellules géantes est une tumeur bénigne, ostéolytique qui apparaît en moyenne entre 20 et 40 ans (76). Elle touche principalement les épiphyses des os longs, plus rarement les os des mâchoires (77).

Contrairement au GCCG, la TCG a 10 à 30 % de risque de transformation maligne. Elle peut évoluer en ostéosarcome, fibrosarcome ou en tumeur à cellules géantes avec des cellules stromales malignes. Dans de très rares cas, elle peut métastaser dans les poumons (78).

Cliniquement et radiologiquement, la tumeur vraie à cellules géantes se présente comme un GCCG agressif : tuméfaction douloureuse, fracture osseuse pathologique, lésion ostéolytique localisée uni ou multiloculaire pouvant souffler les corticales osseuses (4). La TCG est plus agressive que le GCCG et donc plus difficile à traiter. Le taux de récidive est estimé de 20 à 50% (79).

Au niveau histologique, la tumeur vraie à cellules géantes est composée d'un stroma avec des cellules fusiformes, des cellules géantes multinucléées et d'un réseau vasculaire dense. Il peut y avoir des zones hémorragiques au sein de la tumeur ainsi que des mitoses accentuées dans les cellules fusiformes, sans que celles-ci ne prennent un caractère anormal (18). La seule différence histologique notable entre la TCG et le GCCG est le plus grand nombre de noyaux dans les cellules géantes de la TCG (29).

	GCCG	Chérubisme	Kyste anévrismal	Tumeur brune de l'hyperparathyroïdie	Tumeur vraie à cellules géantes
Genre	F > H	Aucun	F > H	F > H	F > H
Age	< 30 ans	Enfant, < 10 ans	< 20 ans	Tout âge	20 à 40 ans
Localisation	Localisation gnathique exclusive Md* > mxr** Lésion unilatérale	4 quadrants de la md et du mxr Md > mxr Lésions bilatérales	Métaphyses des os longs++ Md > mxr Lésion unilatérale	Os longs, côtes et bassin++ Md > mxr Lésions disséminées	Epiphyses des os longs++ Md > mxr Lésion unilatérale
Critères cliniques	Non spécifiques	Tuméfaction bilatérale engendrant une déformation faciale symétrique	Non spécifiques	Non spécifiques	Tuméfaction douloureuse, fracture pathologique
Critères radiographiques	-Lésion ostéolytique uni ou multiloculaire de taille variable, souvent localisée -Amincissement de la corticale, déplacements dentaires et résorptions radiculaires possibles	-Lésions ostéolytiques bilatérales, polykystiques en forme de nids d'abeilles	-Lésions ostéolytiques multilobulées, souvent localisées -Cloisons osseuses possibles -Amincissement de la corticale mandibulaire dans les cas avancés	-Lésions ostéolytiques disséminées	-Lésion ostéolytique uni ou multiloculaire de taille variable, souvent localisée -Amincissement de la corticale, déplacements dentaires, résorptions radiculaires possibles
Histologie	-Cellules fusiformes -Cellules géantes multinucléées -Cloisons fibreuses -Dépôts d'hémosidérine	Identique au GCCG	-Cellules mononucléées polygonales -Cellules géantes multinucléées -Dépôts d'hémosidérine -*« Blue bone »*	Identique au GCCG	Nombre de noyaux augmenté dans les cellules géantes multinucléées par rapport au GCCG
Génétique	Inconnu (excepté lorsque le CGCG est en relation avec un syndrome)	Mutation du gène SH3BP2	Réarrangements USP6 et CDH11 chez certains patients	Inconnu	Inconnu
Diagnostic	Histopathologique	-Histopathologique -Analyse ADN pour rechercher une mutation de SH3BP2	Histopathologique	-Histopathologique -Bilan phosphocalcique et dosage de la PTH	Histopathologique
Pronostic	Taux de récidive important Pas de transformation maligne	Régression spontanée possible après la puberté Pas de transformation maligne	Récidive possible après traitement conservateur Risque de transformation maligne très faible	Disparition des tumeurs brunes si normalisation de la calcémie, de la phosphorémie et du taux de PTH Pas de transformation maligne	Taux de récidive important Transformation maligne dans 10 à 30% des cas

*Md = mandibule, **mxr = maxillaire

Tableau 3 : Comparaison des diagnostics différentiels du GCCG

2. Analyse de la littérature concernant les modalités thérapeutiques

Le traitement historique du GCCG consiste en une chirurgie, plus ou moins mutilante selon l'étendue de la tumeur, sa proximité avec les structures avoisinantes et sa forme (agressive ou non-agressive). L'intervention peut aller d'un curetage conservateur à une résection en bloc entraînant des conséquences esthétiques et fonctionnelles importantes.

Bien que la chirurgie semble suffire à traiter les GCCG non-agressifs, le taux de récidive pour les formes agressives est tel que les auteurs ont étudié la possibilité d'une alternative thérapeutique pharmacologique. En effet, avec la même thérapeutique, des taux de récidive variant de 37.5% à 70% sont observés pour les GCCG agressifs (37).

Les taux de récidive diminuent de manière considérable avec la résection en bloc mais entraînent souvent des séquelles irréversibles dues à des avulsions multiples, des mandibulectomies et maxillectomies partielles ou totales, des paresthésies ou encore des dysesthésies (80,81).

Les traitements pharmacologiques paraissent donc intéressants pour réduire la morbidité chirurgicale. Dans le meilleur des cas, ils peuvent éradiquer la tumeur sans avoir recours à une intervention chirurgicale. Pour les autres situations, ils peuvent diminuer la taille du GCCG et par conséquent, éviter la résection en bloc. Si elle s'avère nécessaire, la chirurgie réalisée est alors une énucléation ou un curetage conservateur permettant la préservation des structures vitales. Le but est d'une part, de diminuer les comorbidités relatives à une chirurgie mutilante et d'autre part, de réduire le risque de récidive.

Les différents traitements pharmacologiques existant dans la littérature scientifique sont, par ordre chronologique d'apparition, les injections intra-lésionnelles de corticoïdes, la calcitonine, l'interféron α-2a et le dénosumab. Ils ont tous été utilisés avec un succès variable, c'est pourquoi il a paru intéressant de réaliser une revue de littérature sur ces différentes modalités thérapeutiques afin d'actualiser l'état des connaissances et d'essayer de systématiser leur utilisation.

2.1- Bibliométrie

2.1.1 Mots clés

Une recherche bibliographique a été effectuée sur la base de données Medline-PubMed. Elle a été complétée par une recherche manuelle à partir des références bibliographiques des articles sélectionnés. Les critères de sélection *« english »* et *« from 2003 to 2019 »* ont été ajoutés.

Les recherches avec les mots-clés suivants ont permis d'affiner les résultats sur la plateforme PubMed, dans la rubrique *« Title »* :
*« central giant cell granuloma » OR « giant cell tumor of the jaws » OR « central giant cell lesion » OR « giant cell reparative granuloma » AND « **calcitonin** » NOT « orthopedic* »*

*« central giant cell granuloma » OR « giant cell tumor of the jaws » OR « central giant cell lesion » OR « giant cell reparative granuloma » AND « **steroid** » NOT « orthopedic* »*

*« central giant cell granuloma » OR « giant cell tumor of the jaws » OR « central giant cell lesion » OR « giant cell reparative granuloma » AND « **corticosteroid** » NOT « orthopedic* »*

*« central giant cell granuloma » OR « giant cell tumor of the jaws » OR « central giant cell lesion » OR « giant cell reparative granuloma » AND « **triamcinolone** » NOT « orthopedic* »*

*« central giant cell granuloma » OR « giant cell tumor of the jaws » OR « central giant cell lesion » OR « giant cell reparative granuloma » AND « **interferon** » NOT « orthopedic* »*

*« central giant cell granuloma » OR « giant cell tumor of the jaws » OR « central giant cell lesion » OR « giant cell reparative granuloma » AND « **denosumab** » NOT « orthopedic* »*

2.1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Articles en anglais
- Articles parus entre 2003 et 2019
- Etudes cliniques prospectives contrôlées ou non contrôlées, randomisées ou non randomisées, études de cohorte prospectives
- Etudes cliniques rétrospectives
- Séries de cas > 1 patient
- Nature du granulome précisée : GCCG agressif ou GCCG non-agressif
- Etudes portant sur les GCCG des os de la mâchoire : GCCG maxillaire ou GCCG mandibulaire

Les critères d'exclusion étaient :

- Patients atteints d'hyperparathyroïdie, de chérubisme, de NF1 ou du syndrome de Noonan
- Articles dont le contenu ne pouvait être trouvé en entier
- Etudes cliniques animales ou *in vitro*
- Etudes incluant les granulomes périphériques à cellules géantes
- Etudes portant sur les TCG

Les critères étudiés dans les articles étaient le type de traitement pharmacologique utilisé, la voie d'administration et la dose, le taux de succès, les complications et effets secondaires liés au traitement, la durée moyenne de suivi après traitement ainsi que le pourcentage de récidive.

La recherche peut être résumée par l'organigramme ci-dessous (Figure 12). Ainsi, 13 articles ont été retenus pour cette analyse de la littérature (Tableau 4).

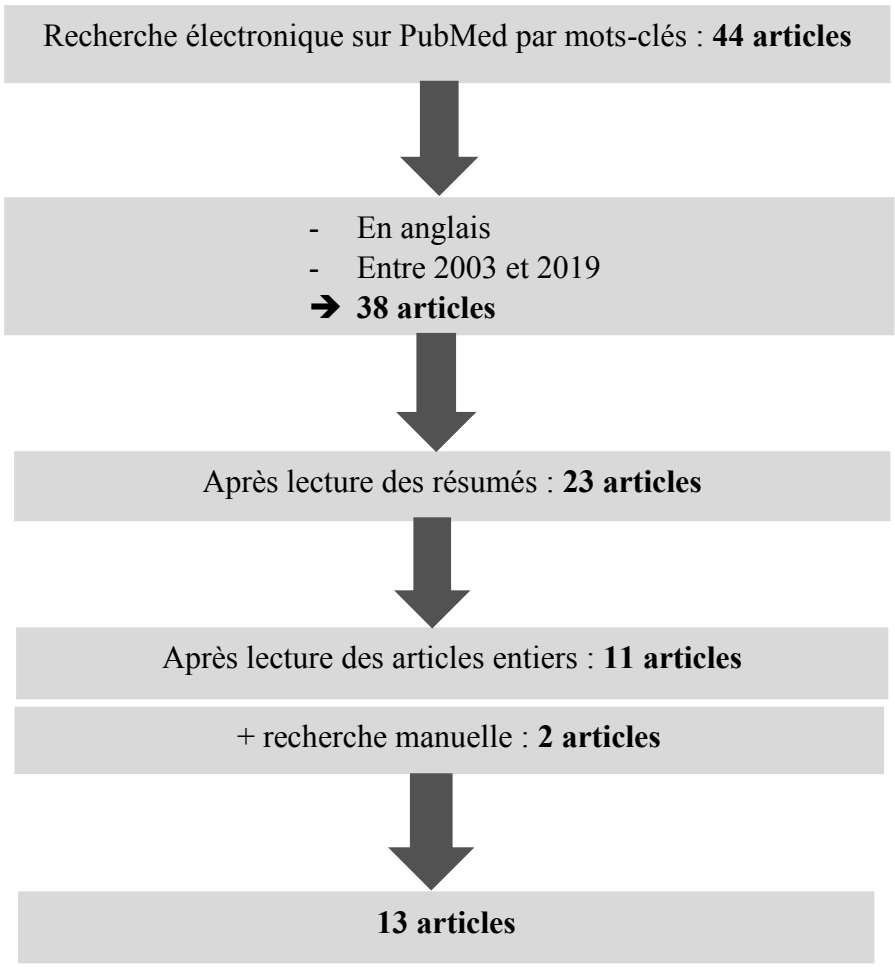


Figure 12 : Organigramme représentant la dynamique de recherche

Auteur	Année	Titre	Type d'étude	Niveau de preuve	Type de CGCG	Localisation du CGCG	Sexe patients	Traitement choisi
Bredell	2017	*Denosumab as a Treatment Alternative for Central Giant Cell Granuloma: A Long-Term Retrospective Cohort Study*	Etude de cohorte rétrospective	4	5 agressifs	1 au maxillaire 3 à la mandibule 1 multiple (maxillaire et mandibule)	3 F 2 M	Dénosumab
De Lange	2005	*Limited regression of central giant cell granuloma by interferon alpha after failed calcitonin therapy: a report of 2 cases*	Etudes de cas	4	2 agressifs	1 au maxillaire 1 à la mandibule	1 F 1 M	Interferon α-2a

De Lange	2006	*Calcitonin therapy in central giant cell granuloma of the jaw: a randomized double-blind placebo-controlled study*	Etude randomisée et contrôlée en double aveugle	2	4 agressifs 10 non-agressifs	6 au maxillaire 8 à la mandibule	8 F 6 M	Calcitonine
Kaban	2007	*Adjuvant Antiangiogenic Therapy for Giant Cell Tumors of the Jaws*	Etude rétrospective	4	26 agressifs	6 au maxillaire 20 à la mandibule	17 F 9 M	Interferon α-2a
Mohanty et Jhamb	2009	*Central giant cell lesion of mandible managed by intralesional triamcinolone injections. A report of two cases and literature review*	Etude pilote	4	2 agressifs	Mandibule	1 F 1 M	Corticoïde
Naidu	2014	*Management of central giant cell granuloma with subcutaneous denosumab therapy*	Etude rétrospective	4	2 agressifs	2 à la mandibule	2 F	Dénosumab
Nogueira	2010	*Intralesional injection of triamcinolone hexacetonide as an alternative treatment for central giant-cell granuloma in 21 cases*	Etude rétrospective	4	10 agressifs 11 non-agressifs	8 au maxillaire 13 à la mandibule	10 F 11 M	Corticoïde
O'Connell et Kearns	2012	*Aggressive giant cell granuloma of the jaws treated with interferon alpha: a report of two cases*	Etudes de cas	4	2 agressifs	1 au maxillaire 1 à la mandibule	2 F	Interferon α-2a
Osterne	2013	*Intralesional corticosteroid injections in the treatment of central giant cell lesions of the jaws: a meta-analytic study*	Méta-analyse	2	23 agressifs 18 non-agressifs	12 au maxillaire 29 à la mandibule	21 F 20 M	Corticoïde
Pogrel	2003	*Calcitonin therapy for central giant cell granuloma*	Etude rétrospective	4	9 GCCG sans distinction	9 à la mandibule	5 F 4 M	Calcitonine
Rytkönen	2018	*Denosumab Treatment for Aggressive Multiple Recurrent Familial Central Giant-cell Granulomas*	Etude rétrospective	4	2 agressifs	2 multiples	2 F	Dénosumab

Tabrizi	2016	*Can calcitonin nasal spray reduce the risk of recurrence of central giant cell granuloma of the jaws? A double-blind clinical trial*	Essai clinique randomisé en double aveugle	2	24 agressifs	14 au maxillaire 10 à la mandibule	13 F 11 M	Calcitonine
Vered	2007	*Calcitonin nasal spray for treatment of central giant cell granuloma: clinical, radiological, and histological findings and immunohistochemical expression of calcitonin and glucocorticoid receptors*	Série de cas	4	5 agressifs	1 au maxillaire 4 à la mandibule	2 F 3 M	Calcitonine

Tableau 4 : Récapitulatif des articles inclus dans la revue de littérature

2.1.3 Analyse descriptive

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Figure 13 : Niveaux de preuve scientifique et grades de recommandation selon l'ANAES

Selon l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), la littérature est classée en niveaux allant de 1 à 4 selon qu'elle apporte ou non une preuve scientifique.

Parmi les 13 articles inclus dans la revue de littérature, 1 est une méta-analyse, 2 sont des études contrôlées et randomisées (RCT), 1 est une étude prospective, 6 sont des études rétrospectives et 3 sont des séries de cas (Figure 14).

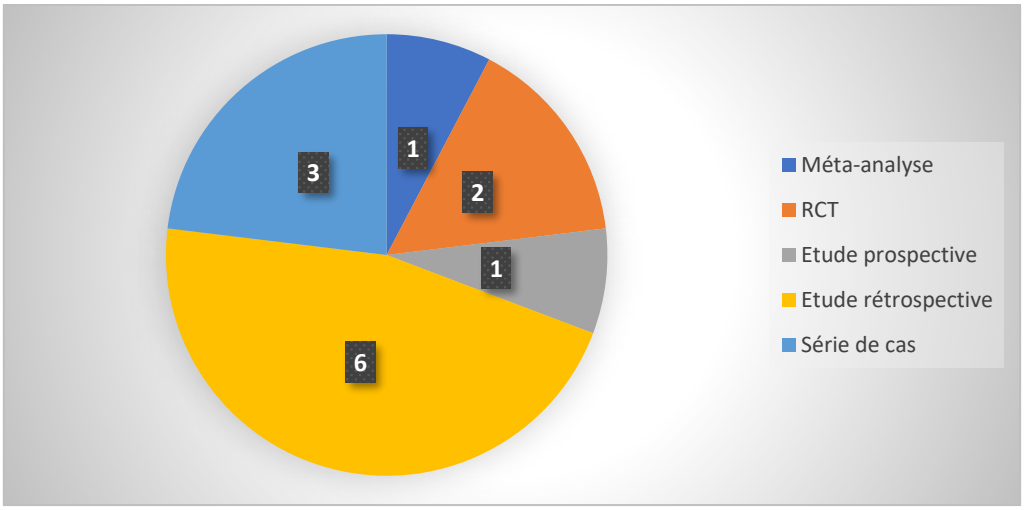


Figure 14 : Répartition graphique selon les types d'articles inclus

En se basant sur les niveaux de preuve définis par l'ANAES, 3 articles sont de niveau 2 (23%) correspondant à une présomption scientifique et 10 articles sont de niveau 4 (77%), ce qui indique qu'ils ont un faible niveau de preuve scientifique (Figure 15).

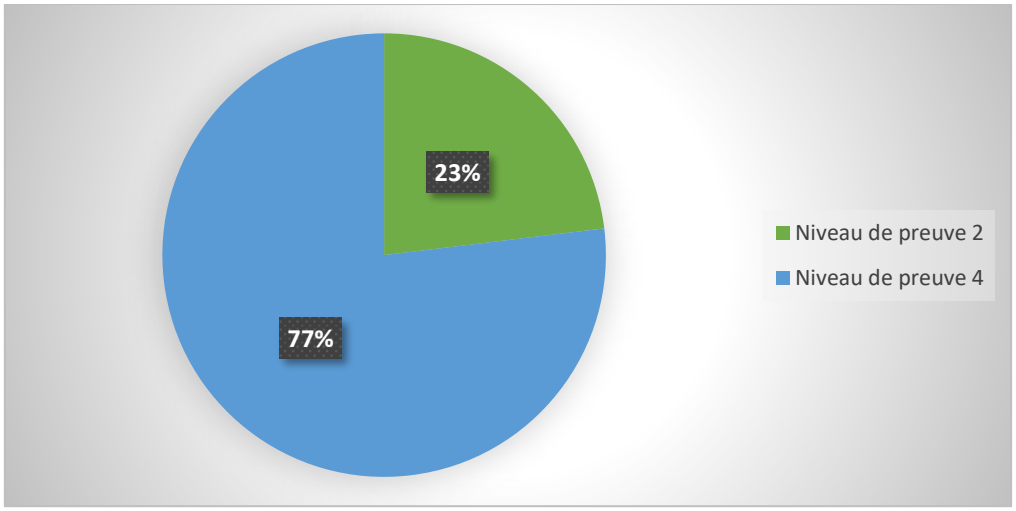


Figure 15 : Répartition graphique selon les niveaux de preuve définis par l'ANAES

2.2- Discussion autour des thérapeutiques non-chirurgicales

2.2.1 Traitement par corticoïdes

Auteur par année	Type d'étude	Nombre de patients	Traitement	Voie d'administration et dose	Résultat, taux de succès	Complications, effets secondaires	Durée moyenne de suivi	Récidive après traitement
Mohanty et Jhamb, 2009	Etude pilote	2	Triamcinolone acétonide	5 à 6 injections intra-lésionnelles hebdomadaires (dose totale de 85 à 180mg)	Rémissions complètes. Absence de symptômes, ossification, plus d'asymétrie, difficulté d'injection à la fin du traitement	Aucun effet secondaire	15.5 mois	Aucun signe de récidive
Nogueira, 2010	Série de cas	21 (10 GCCG agressifs, 11 GCCG non agressifs)	Triamcinolone héxacétonide	6 injections intra-lésionnelles bi-hebdomadaires	**71.5% réponses positives** au traitement : stabilisation ou régression de la taille de la lésion + absence de symptômes + ossification + difficulté accrue d'injection → 54% pas de chirurgie post-traitement, 46% ostéoplasties à visée esthétique **19% réponses modérées** : 2 ou 3 des critères ci-dessus ont été remplis → 50% ostéoplasties, 50% curetage conservateur **9.5% réponses négatives** : 1 ou aucun critère rempli → résection en bloc	Aucun effet secondaire	5.3 ans	Pas de signe de récidive
Osterne, 2013	Méta-analyse descriptive	41 (23 GCCG et 18 GCCG non agressifs)	Triamcinolone acétonide, Triamcinolone héxacétonide	3 à 20 injections intra-lésionnelles hebdomadaires ou bi-hebdomadaires	**78% réponses positives** au traitement selon les critères de Nogueira cités ci-dessus → pas de chirurgie ou ostéoplasties à visée esthétique	Aucun des articles inclus dans la méta-analyse ne rapporte d'effets secondaires	4 ans	Non évoqué
				Injections selon le protocole de base (= injection hebdomadaire pendant 6 semaines) dans 57% des cas	**14.7% réponses modérées** → ostéoplasties ou curetages conservateurs **7.3% réponses négatives** → résections en bloc			

Tableau 5 : Littérature concernant le traitement par injections de corticoïdes

Historiquement, le traitement du GCCG par injections intra-lésionnelles de corticoïdes apparaît dans les années 1980 (82). Les auteurs supposent alors que le GCCG est une tumeur d'origine inflammatoire et donc que les corticostéroïdes vont pouvoir entraver et mettre fin au développement de la tumeur. Les résultats de cette thérapeutique seraient dus à l'inhibition de la production extracellulaire de protéases lysosomales, à l'action apoptotique sur les cellules se comportant comme des ostéoclastes et à l'inhibition de la prolifération intracellulaire (grâce à l'inhibition des facteurs de transcription). Ces mécanismes seraient à l'origine de l'arrêt de la résorption osseuse.
Il existe aujourd'hui de nombreux cas reportés dans la littérature dont les résultats sont variables.

Mohanty, en 2009, fait état d'une étude pilote dans laquelle deux patients atteints d'un GCCG agressif ont été traités par 5 à 6 injections intra-lésionnelles hebdomadaires, recevant ainsi une dose totale de 85 à 180mg de triamcinolone acétonide (83). L'article rapporte que les rémissions ont été complètes en se basant sur les critères cliniques et radiographiques suivants : absence de symptomatologie, retour à une symétrie faciale normale, difficulté d'injection à la fin du traitement (résistance de l'aiguille à la pénétration dans la lésion), reminéralisation osseuse.

Aucun effet secondaire n'a été rapporté et après 15.5 mois de suivi, aucun signe de récidive n'a été constaté. Cependant, aucune biopsie n'a été réalisée, ni en fin de traitement ni lors des contrôles, pour démontrer l'absence de tissu pathologique résiduel.

Une série de cas comptant 21 patients atteints de GCCG a fait l'objet d'un article écrit par Nogueira en 2010. Le protocole est quelque peu différent de celui mis en place par Mohanty ; il consiste en 6 injections intra-lésionnelles bi-hebdomadaires.
Des paramètres définissant le degré de réponse au traitement ont été établis par Nogueira, selon un score de 1 à 4 (84) :

- 1 : stabilisation de la taille de la lésion ou régression évaluée par critères cliniques et radiographiques
- 2 : absence de symptômes
- 3 : augmentation de la radio-opacité radiographique représentant la reminéralisation osseuse
- 4 : augmentation de la difficulté à infiltrer la lésion durant les séances d'injection

Si le patient remplit les 4 critères, la réponse au traitement est considérée comme bonne. Une chirurgie n'est pas nécessaire ou seulement une ostéoplastie à visée esthétique.
Si le score est seulement de 2 ou 3, la réponse au traitement est modérée : un curetage conservateur ou une ostéoplastie sont mis en place.
Lorsqu'aucun critère n'est rempli, la réponse au traitement est négative et cela implique d'intervenir chirurgicalement par une résection en bloc.
Dans cette étude, 71.5% de réponses positives, 19% de réponses modérées et 9.5% de réponses négatives au traitement ont été recensées. Aucun effet secondaire dû aux corticoïdes ni aucun signe de récidive durant les 5.3 ans de suivi n'ont été rapportés. Le traitement du GCCG par corticostéroïdes semble prometteur compte tenu de son taux de succès important mais doit néanmoins être interprété avec prudence. En effet, les formes agressives (10 cas) et non agressives (11 cas) sont traitées de la même manière et les résultats sont globaux, ce qui compromet leur analyse et le véritable taux de réussite pour chaque forme.

Concernant la méta-analyse d'Osterne, elle inclut 41 patients traités par injections intra-lésionnelles hebdomadaires ou bi-hebdomadaires de triamcinolone acétonide ou hexacétonide (85). Les résultats ont été analysés selon les critères proposés par Nogueira et rapportent 88.9% de réponses positives pour les GCCG non-agressifs sans aucune réponse négative. Quant à eux, les GCCG agressifs ont eu un taux de succès égal à 69.6% et ont comptabilisé 13% de résultats négatifs. Aucun test n'a apparemment été effectué afin de savoir s'il y avait une différence significative concernant la réponse au traitement entre les deux groupes. L'étude n'évoque pas les potentiels effets secondaires dus au traitement, ni les éventuelles récidives.

Le traitement par injections de corticoïdes paraît donc présenter un taux de rémission important ainsi que de multiples avantages. Cette thérapeutique est peu invasive, a un faible coût (comparé à une réhabilitation fonctionnelle et esthétique post-chirurgicale), est facile à mettre en œuvre et le temps de traitement est relativement court (6 semaines en moyenne). Le mode d'injection en intra-lésionnel permet d'augmenter le taux de concentration et de diminuer le risque d'effets secondaires comparativement à des injections systémiques. Les doses étant plus faibles que par voie systémique, le risque d'altération des fonctions des glandes surrénaliennes est anecdotique. De plus, en cas d'échec, d'autres alternatives restent possibles (pharmacologique ou chirurgicale).

Cependant, le mécanisme d'action des corticoïdes sur le GCCG reste mal connu et leur administration est basée sur le postulat d'une étiopathogénie inflammatoire or cette dernière n'a jamais été démontrée. Les résultats, bien que globalement positifs, restent très variables.

De nombreuses études de cas sont disponibles dans la littérature mais à notre connaissance, aucune étude randomisée n'existe concernant les traitements par corticoïdes dans le cadre de GCCG. Enfin, un suivi au long terme est indiqué pour vérifier l'absence de récidive.

Le protocole d'administration est semblable entre les articles. Chaque injection est composée de 20 mg/mL de triamcinolone hexacétonide ou 10 mg/mL de triamcinolone acétonide diluée dans une solution anesthésique. 1 mL de cette solution est injecté tous les cm^3 formant la zone radioclaire. L'injection est hebdomadaire le plus souvent, parfois bi-hebdomadaire et a lieu à 6 reprises en moyenne. Il est possible d'arrêter le traitement avant la fin si les critères de Nogueira sont remplis. Par exemple, plusieurs cas recensés dans la littérature ont nécessité seulement 3 injections : après cela, une résistance trop importante à l'introduction de l'aiguille dans la lésion était constatée (86,87). De la même manière, il est possible de prolonger le traitement de quelques semaines si la réponse est modérée afin d'espérer constater une amélioration.

2.2.2 Traitement par calcitonine

Auteur par année	Type d'étude	Nombre de patients	Traitement	Voie d'administration et dose	Résultat, taux de succès	Complications, effets secondaires	Durée moyenne de suivi	Récidive après traitement
Pogrel, 2003	Rétrospective	9	Traitement par calcitonine de saumon sans curetage chirurgical	Injections sous-cutanées de 100 UI/j pendant 19 à 26 mois	89% rémission (résolution radiographique après 18 mois)	Non évoqué	35 mois	11% (1 cas sur 9 après 26 mois) Nouveau traitement par calcitonine et curetage chirurgical mis en place, sans récidive après 33 mois
De Lange, 2006	Prospective Premier essai clinique randomisé Double aveugle	14 (4 GCCG agressifs, 10 GCCG non agressifs)	Administration de calcitonine de saumon par voie intranasale sans curetage chirurgical 1er groupe : placebo (spray nasal de solution saline) pendant 3 mois puis début de traitement par calcitonine pendant 1 an 2ème groupe : administration de calcitonine pendant 1 an	Spray nasal, 200 UI/j pendant 12 mois	A 3 mois : pas de différence significative entre le groupe placebo et le groupe calcitonine A la fin du traitement pour les deux groupes : Pas de rémission complète Réduction du volume tumoral dans 50% des cas (diminution de 38% en moyenne par rapport à la taille initiale) Pas de différence significative entre les 2 groupes	Effets secondaires minimes : nausées, étourdissements, bouffées de chaleur et diarrhées. Le seul effet secondaire directement lié au mode d'administration était des épistaxis au début de la thérapie Traitement bien toléré dans l'ensemble	6 mois	Pour 69% des patients, la taille de la tumeur était stable après un suivi de 6 mois 31% : augmentation de la taille de la tumeur après la fin du traitement et après le suivi

Vered, 2007	Série de cas	5	Traitement par calcitonine pendant 4 à 40 mois puis curetage chirurgical tout en continuant la prise de calcitonine pendant 5 à 24 mois	Spray nasal, 200 à 400 UI/j pendant 13 à 64 mois	Avant traitement chirurgical : -Epaississement de la corticale osseuse -Faible reminéralisation osseuse -Absence de diminution de taille de la tumeur voire augmentation Après traitement chirurgical : Ré-ossification et diminution de la taille du GCCG dans 100% des cas dès 2 mois après le curetage CCL : Spray nasal moins efficace en comparaison avec les injections sous-cutanées (analyse de la littérature) Le mode utilisé de traitement par pulvérisation nasale et la dose de calcitonine n'ont pas donné suffisamment de résultats favorables pour épargner aux patients une opération chirurgicale Même si les tumeurs n'ont pas diminué significativement en taille, l'épaississement des corticales et le faible degré de reminéralisation ont permis une chirurgie plus conservative sans dommage fonctionnel important	Aucun	15.7 mois	80% pas de récidive 20% des cas : un deuxième curetage a été réalisée 22 mois après le premier car une petite lésion résiduelle restait visible sur la crête alvéolaire du corps mandibulaire
Tabrizi, 2016	Essai clinique randomisé en double aveugle	24	1er groupe : Administration de calcitonine de saumon par voie intranasale après curetage chirurgical 2eme groupe : Administration d'un placebo après curetage chirurgical	1er groupe : Spray nasal, 200 UI/j pendant 3 mois après la chirurgie	9.1% de récidive durant les 5 années de suivi dans le groupe calcitonine 53.8% de récidive durant les 5 années de suivi dans le groupe placebo → résection en bloc Différence significative entre les 2 groupes (P = 0.033) Réduction de la fréquence de récidive des GCCG agressifs après administration de calcitonine intra-nasale post-chirurgicalement	Non évoqué clairement (sous entend qu'il n'y en a pas eu)	5 ans	Tous les patients ayant eu une récidive ont subi une résection en bloc → aucune seconde récidive

Tableau 6 : Littérature concernant le traitement par calcitonine

L'utilisation de la calcitonine comme traitement du GCCG a été suggérée pour la première fois en 1993. Depuis, de nombreux cas existent dans la littérature. Pour rappel, la calcitonine est une hormone polypeptidique qui régule le calcium et freine l'activité des ostéoclastes.

Le GCCG étant histologiquement identique à la tumeur brune de l'hyperparathyroïdie et bien que la plupart des patients avec un GCCG ne soient pas atteints d'hyperparathyroïdisme, l'idée a été émise qu'une hormone commune pourrait être la cause de ces lésions. Cette hormone, si elle existe, n'a pas été identifiée à ce jour. Le mode d'action de la calcitonine est donc purement spéculatif.

Elle est normalement sécrétée par les cellules-C de la thyroïde. Lors des premières études, la calcitonine utilisée était de la calcitonine humaine de synthèse, qui n'est plus commercialisée depuis quelques années et a été remplacée par de la calcitonine de saumon.

Elle a d'abord été utilisée sous forme d'injections sous-cutanées à raison de 100 UI par jour pendant de nombreux mois. Progrel, en 2003, rapporte un taux de rémission de 89% chez 9 patients après l'instauration d'un traitement par calcitonine pendant 19 à 26 mois, sans curetage chirurgical préalable (88). Les 11% d'échec correspondent à un cas de récidive, rapporté après

26 mois. Le patient a alors été traité par d'autres injections de calcitonine ainsi que par un curetage chirurgical conservateur. Aucune autre récidive n'a été constatée pendant la durée moyenne de suivi de 35 mois. Les complications et effets secondaires ne sont pas évoqués dans cette étude rétrospective.

Plus récemment, des traitements par calcitonine avec une voie d'administration nasale ont été effectués. De Lange a réalisé le premier essai clinique randomisé en double aveugle dans lequel il a inclus 14 patients (4 GCCG agressifs, 10 GCCG non agressifs) et a formé deux groupes (89) :

- un groupe placebo ayant reçu un spray nasal de solution saline pendant 3 mois puis ayant continué le traitement par un spray nasal contenant de la calcitonine pendant 1 an
- un groupe ayant directement débuté le traitement par un spray nasal composé de calcitonine pendant 1 an

A 3 mois, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe placebo et le groupe calcitonine. En fin de traitement (après 15 mois pour le groupe placebo et 12 mois pour le groupe calcitonine), une réduction du volume tumoral était constatée chez 50% des patients mais aucune rémission n'était rapportée. Il n'y avait toujours pas de différence significative entre les deux groupes. Pour 69% des patients, la taille de la tumeur était stable après un suivi de 6 mois alors qu'elle avait continué d'augmenter pour les 31% de patients restants.
Quelques effets secondaires minimes ont été décrits tels que des nausées, des bouffées de chaleur, des étourdissements et des épisodes de diarrhées. Le seul effet secondaire directement lié au mode d'administration était la survenue d'épistaxis au début de la thérapie. Le traitement par spray nasal n'a finalement pas montré de bénéfice. La suite de la prise en charge n'est pas mentionnée dans l'article et la durée de suivi est extrêmement courte puisqu'égale à 6 mois.

Vered a publié une série de cinq cas dans laquelle les GCCG ont également été traités par calcitonine intra-nasale (90). Après 4 à 40 mois d'administration de calcitonine, seul un épaississement de la corticale osseuse était constaté chez tous les patients. La reminéralisation restait très modérée et la diminution de la taille de la tumeur n'était pas constatée. Au contraire, cette dernière avait grossi dans 20% des cas. Des curetages conservateurs ont alors été planifiés, tout en demandant aux patients de poursuivre la prise de calcitonine. Dès deux mois après l'intervention chirurgicale, une ré-ossification et une diminution de la taille du GCCG étaient notables pour les 5 patients. Le suivi moyen a été de 15.7 mois au cours duquel 100% des tumeurs avaient disparu. Aucun signe de récidive n'a été rapporté sauf pour un patient qui a dû bénéficier d'un second curetage. Les patients ne se sont pas plaints d'effets secondaires dus au traitement.

Le mode utilisé de traitement par pulvérisation nasale n'a pas donné suffisamment de résultats favorables pour éviter aux patients une opération chirurgicale. D'après une analyse de la littérature issue du même article, le spray nasal reste moins efficace pour le traitement des GCCG que les injections sous-cutanées de calcitonine.

Les résultats après traitement unique par calcitonine intra-nasale ne sont donc pas probants. Néanmoins, en y adjuvant un curetage conservateur en début de traitement, il semblerait que la calcitonine diminue le risque de récidive des GCCG agressifs. C'est ce qu'a démontré Tabrizi en 2016, lors d'un essai clinique randomisé en double aveugle (91). Un curetage conservateur a été réalisé en première intention chez 24 patients puis un spray nasal contenant de la calcitonine a été donné à un premier groupe tandis qu'un deuxième groupe recevait un placebo. Les patients devaient s'administrer des pulvérisations nasales pendant 3 mois. Après 5 ans, 9.1% de récidive ont été prises en charge dans le groupe calcitonine contre 53.8% dans le groupe placebo. La différence est donc significative entre les deux groupes ($p = 0.033$) ; le traitement par calcitonine intra-nasale après curetage conservateur permet de réduire la fréquence de récidive des GCCG agressifs. A noter que tous les patients ayant récidivé ont dû bénéficier d'une résection en bloc.

Ainsi, les résultats du traitement des GCCG par injections sous-cutanées de calcitonine sont variables dans la littérature et peu prévisibles. Quant à l'administration intra-nasale, bien qu'elle ait l'avantage d'être peu invasive et convienne donc tout particulièrement aux enfants, elle semble peu efficace et ne suffit pas, seule, à éliminer les tumeurs. De plus, avec ce type de voie d'administration le taux d'absorption n'est pas prédictible et les concentrations plasmatiques maximales sont inférieures à celles obtenues par injections sous-cutanées. Selon certains auteurs, les différences pharmacocinétiques des deux voies d'administration seraient compensées par la dose appliquée. En effet, la dose usuelle pour une injection sous-cutanée est de 100 UI/j tandis qu'elle est de 200 UI/j pour la pulvérisation nasale. Cependant, l'absorption est généralement plus faible et surtout extrêmement variable lors des pulvérisations nasales (de 20 à 100%), ce qui constitue un biais patient-dépendant et ne permet pas d'avoir des résultats reproductibles. Le traitement par calcitonine est également bien plus long que celui par corticoïdes. Plutôt qu'en traitement de première intention, la calcitonine paraît intéressante après un curetage chirurgical afin de réduire le risque de récidive.

Toutefois, des études récentes mettent en évidence un lien de causalité entre l'utilisation de calcitonine de saumon et l'incidence de cancers (92,93). Le risque accru de néoplasmes, principalement de cancer de la prostate et de carcinome basocellulaire, est en corrélation avec la durée du traitement. Un rapport de la HAS datant de 2019 indique d'ailleurs que le service médical rendu par le traitement à base de calcitonine de saumon est insuffisant pour les indications suivantes : ostéoporose, maladie de Paget et hypercalcémie d'origine maligne (94). Ce rapport évoque également « la preuve d'un risque accru de cancers lors de l'utilisation de longue durée de la calcitonine ». Ces données doivent absolument être prises en considération et l'utilisation de la calcitonine doit être limitée.

2.2.3 Traitement par interféron α-2a

Auteur par année	Type d'étude	Nombre de patients	Traitement	Voie d'administration et dose	Résultat, taux de succès	Complications, effets secondaires	Durée moyenne de suivi	Récidive après traitement
Delange, 2006	Etudes de cas	2	Traitement par interferon α-2a après échec de traitement par calcitonine. Pas de chirurgie au préalable.	Injections sous-cutanées 3 x 10^6 UI/j (puis 6 x 10^6 UI/j pour le cas 1 et 9 x 10^6 UI/j pour le cas 2) pendant 14 mois pour le premier cas, 10 mois pour le second	Diminution de 20 à 40% de la taille de la tumeur, pas de rémission complète. Thérapeutique alternative nécessaire → chirurgie	Fatigue, malaises, douleur et raideur articulaire, perte de poids, augmentation des enzymes hépatiques, ralentissement de la croissance squelettique Sévérité des effets secondaires en corrélation avec l'augmentation des doses journalières	12 mois	Non évoqué
Kaban, 2007	Etude rétrospective	26	Enucléation préservant les structures vitales suivie de la mise en place d'un traitement par interferon α-2a ou α-2b	Injections sous-cutanées 3 x 10^6 UI/j 48 à 72 h après la chirurgie pendant en moyenne 7.3 mois	100% de diminution de la tumeur pour tous les patients 100% de rémission complète pour les 16 patients ayant fini le traitement (6 en rémission et 4 en phase active de traitement) Protocole uniquement altéré par les nombreux effets secondaires	88.4% : fièvre, fatigue, symptômes grippaux 46.1% : nausée, fièvre, perte de poids, rash cutané, neutropénie → diminution de la dose ou arrêt temporaire du traitement 15.3% des patients ont dû arrêter le traitement : -3.8% : dépression → changement pour le zoledronate -3.8% : développement d'anticorps antithyroïdiens → changement pour le zoledronate	2,9 ans	Aucun signe de récidive après 2,9 ans pour les 16 patients ayant fini le traitement
						-3.8% : paralysie du plexus brachial → a refusé toute autre alternative pharmacologique → résection en bloc -3.8% : épisode psychotique après 5 mois de traitement → arrêt, pas d'autre traitement nécessaire pour le GCCG (mais traitement antidépresseur mis en place)		
O'Connell et Kearns, 2012	Etudes de cas	2	Enucléation suivie de la mise en place d'un traitement par interferon α-2a	Injections sous-cutanées 3 x 10^6 UI/j 48 à 72h post-opératoire Injections pendant un an pour le premier cas et 6 mois pour le second	Rémissions complètes	Bilans sanguins et tests hépatiques, uréiques et électrolytiques toutes les 6 semaines → bilans normaux Evaluation des effets secondaires comme des symptômes pseudo-grippaux, fièvre, rash cutané, perte de cheveux → cependant il n'est pas précisé si les patientes ont été atteintes par ces symptômes ou non	9.4 ans	Aucun signe de récidive

Tableau 7 : Littérature concernant le traitement par interféron-α

L'interféron (INF) est une cytokine avec des propriétés antivirales et anti-angiogéniques. Il est utilisé pour traiter de nombreuses maladies dont les hémangiomes sévères ainsi que de nombreuses pathologies malignes. Il supprime la production des facteurs de croissance des fibroblastes impliqués dans la néo-angiogenèse tumorale.

Le GCCG étant hautement vascularisé, des auteurs ont suggéré qu'il pouvait avoir une origine vasculaire et donc répondre à une thérapie anti-angiogénique.

Il existe quelques études de cas bien documentées dans la littérature ayant publié sur l'utilisation de l'INF en combinaison avec une énucléation chirurgicale comme traitement des GCCG agressifs. Pour De Lange, cette combinaison ne permet pas d'évaluer l'efficacité relative de l'une et de l'autre composante de la thérapie sur le résultat final. Ainsi, il a publié en 2006 un rapport de deux cas de GCCG agressifs traités par INFα sans chirurgie préalable (95). Les deux patients avaient reçu un traitement par calcitonine en première intention qui n'avait pas fonctionné. Ils ont secondairement été traités par des injections sous-cutanées d'interféron α-2a aux doses suivantes : 3 x 10^6 UI/j puis 6 x 10^6 UI/j pendant 14 mois pour le premier patient et 3 x 10^6 UI/j puis 9 x 10^6 UI/j pour le second pour une durée totale de 10 mois. Une diminution de 20 à 40% de la taille de la tumeur a été constatée, sans rémission complète. Une alternative chirurgicale a été nécessaire. De nombreux effets secondaires ont été répertoriés, à savoir des malaises, de la fatigue, des douleurs et raideurs articulaires, une perte de poids, une augmentation des enzymes hépatiques et un ralentissement de la croissance squelettique. La sévérité des effets secondaires était en corrélation avec l'augmentation des doses journalières.

Les deux autres études incluses dans la revue de littérature ont suivi un protocole de traitement identique, c'est-à-dire une énucléation préservant les structures vitales suivie de la mise en place d'un traitement par INFα 48h à 72h après la chirurgie (injections sous-cutanées 3 x 10^6 UI/j). Dans l'étude de Kaban regroupant 26 patients atteints de GCCG agressifs, 100% des patients ayant terminé le traitement sont en rémission sans aucun signe de récidive après 2.9 ans de suivi moyen. Les injections ont eu lieu pendant 7.3 mois en moyenne (18).

Le protocole a uniquement été altéré par les nombreux effets secondaires, parfois sévères :

- 88.4% des patients ont rapporté de la fièvre, de la fatigue et des symptômes grippaux.
- 46.1% ont rapporté des nausées, une perte de poids, un rash cutané et une neutropénie. Ces complications ont engendré une diminution de la dose ou un arrêt temporaire du traitement.
- 15.3% des patients ont dû arrêter le traitement en cours :
    - Un patient pour cause de dépression, le traitement a été substitué par du zoledronate.
    - Un patient a développé des anticorps antithyroïdiens, le traitement a également été substitué par du zoledronate.
    - Un patient a subi une paralysie du plexus brachial et a par la suite refusé toute autre alternative pharmacologique. Une résection en bloc a donc été réalisée.
    - Un patient a fait un épisode psychotique après 5 mois de traitement. Le traitement par INFα a été suspendu. Le patient était en rémission, aucun autre traitement n'a été nécessaire dans le cadre du GCCG.

O'Connell et Kearns ont également décrit des rémissions complètes chez deux patientes en 2012 grâce au même protocole (énucléation suivie d'injections d'INFα 3 x 10^6 UI/j) (14). Les injections ont duré un an pour l'une et 6 mois pour l'autre. Aucun signe de récidive n'a été constaté après 9.4 ans de suivi. Afin de prévenir les complications, des bilans sanguins et tests hépatiques, uréiques et électrolytiques étaient réalisés toutes les 6 semaines. Les résultats biologiques sont restés normaux chez les deux patientes.
Les auteurs ont déclaré avoir procédé à l'évaluation des effets secondaires possibles (symptômes pseudo-grippaux, fièvre, rash cutané, alopécie) mais n'ont pas précisé pas si les patientes avaient été concernées ou pas.

D'un point de vue strictement médical, l'INFα paraît être un traitement prometteur des GCCG. En effet, le taux de succès dans la littérature est élevé, parfois même après un échec de traitement par calcitonine. La combinaison d'une énucléation de première intention suivie secondairement d'un traitement par INFα semble plus efficace qu'un traitement par INFα seul ou préalable mais il est difficile d'évaluer la contribution de chacune des thérapies sur la rémission tumorale.
Cependant, ce traitement peut entraîner des effets secondaires non négligeables voire invalidants, contrairement aux injections intra-lésionnelles de corticoïdes. Une étude de cas publiée en 2005 concerne d'ailleurs un patient dont le traitement par INFα a induit une pancréatite et un lupus érythémateux (96).
Au vu des nombreux effets secondaires, cette thérapie pourrait être intéressante en deuxième intention, après échec d'une corticothérapie ou en cas de contre-indication à cette dernière. Si elle est instaurée, un suivi strict et fréquent doit être mis en place afin de détecter le plus rapidement possible des complications potentiellement sévères.

2.2.4 Traitement par dénosumab

Auteur par année	Type d'étude	Nombre de patients	Traitement	Voie d'administration et dose	Résultat, taux de succès	Complications, effets secondaires	Durée moyenne de suivi	Récidive après traitement
Naidu, 2014	Etude rétrospective	2	Cas 1 : Traitement par Dénosumab en première intention Cas 2 : Traitement par Dénosumab après injections de corticoïdes pendant 5 semaines (à la sixième semaine, résistance à la pénétration intra lésionnelle : arrêt des corticoïdes et début de traitement par Dénosumab) → *comment connaître l'efficacité relative des corticoïdes et du Dénosumab ?* *+ absence de protocole reproductible*	Injections sous-cutanées mensuelles de 120 mg de Dénosumab (avec des faibles doses initiales les 8ème et 15ème jours du premier mois) Cas 1 : injections pendant 18 mois Cas 2 : injections pendant 9 mois	Cliniquement : disparition de l'asymétrie faciale, disparition des mobilités dentaires, plus de douleur Radiologiquement : diminution de la taille de la lésion, régénération osseuse Histologiquement : formation osseuse, disparition du tissu de granulation, absence de tissu pathologique résiduel → Rémissions complètes	Cas 1 : arrêt du traitement à 18 mois à cause du développement d'une hypercalcémie Cas 2 : pas d'effets secondaires A chaque visite : NFS et examens métaboliques Apports en vitamine D tout au long du traitement	19.5 mois	Pas de signe de récidive, contrôle mis en place tous les 6 mois
Bredell, 2017	Etude de cohorte rétrospective	5	Cas 1 : 4 curetages, calcitonine, corticoïdes, interferon α-2a puis traitement par Denosumab Cas 2 : corticoïdes puis Dénosumab puis	Injections sous-cutanées mensuelles de 70 à 120 mg de Dénosumab pendant 12 mois	Rémissions complètes en fin de traitement. 100% de reminéralisation osseuse, pas	Cas 2 : mauvaise cicatrisation post-opératoire **s'apparentant à une OCN de stade 2** (directement en lien avec l'intervention	3.1 ans	Pas de signe de récidive

			chirurgie de réduction tumorale suivie de corticoïdes Cas 3 : corticoïdes puis Dénosumab puis chirurgie de réduction tumorale suivie de corticoïdes puis à nouveau Dénosumab Cas 4 et 5 : corticoïdes puis Dénosumab		d'activité métabolique persistante	chirurgicale pendant la thérapie sous Dénosumab) Cas 3 : la patiente a souhaité arrêter le Dénosumab après 2 mois pour un problème d'ongles. Reprise du traitement après la chirurgie. En fin de traitement : douleur neuropathique dans la région mentonnière Douleur pendant le traitement dans 2 cas sur 4 Effets IIr non évoqués pour les autres cas		
Rytkönen, 2018	Etude de cohorte rétrospective	2	Traitement par Dénosumab après plusieurs échecs et récidives du GCCG (chirurgie et traitement par corticoïdes) Cas 1 : 4 curetages, extractions dentaires multiples, 3 injections de corticoïdes puis	Injections sous-cutanées mensuelles de 120 mg de Dénosumab pendant 4 mois	Rémissions complètes	Non évoqué	3.5 ans	Aucun signe de récidive
			traitement par Dénosumab Cas 2 : 1 curetage suivie d'une injection de corticoïdes puis Dénosumab					

Tableau 8 : Littérature concernant le traitement par dénosumab

Le dénosumab est un anticorps monoclonal humain ciblant le système RANK/RANKL. La protéine RANKL est sécrétée par les ostéoblastes et lorsqu'elle se lie à son récepteur RANK situé en surface des pré-ostéoclastes, cela engendre la formation, l'activation et la prolifération des ostéoclastes. Le dénosumab se lie à RANKL et inhibe ce processus, ce qui diminue la différenciation des ostéoclastes et donc leur fonction de résorption osseuse. Une des complications possibles de ce traitement est le développement d'une ostéonécrose des maxillaires d'origine médicamenteuse (ONMOM).

L'ONMOM correspond à une exposition osseuse ischémique chronique. Elle est définie par l'Académie Américaine des Chirurgiens Oraux et Maxillo-Faciaux comme une ostéonécrose d'un ou des deux maxillaires laissant apparaitre en bouche une zone d'os nécrosé et persistant depuis plus de huit semaines chez un patient traité ou ayant été traité par bisphosphonates sans antécédent d'irradiation cervico-faciale et en l'absence de toute localisation métastatique de cette zone (97,98). Les bisphosphonates sont des anti-résorbants osseux utilisés principalement pour traiter des affections bénignes comme l'ostéoporose ou la maladie de Paget ainsi que des affections malignes en onco-hématologie (myélome, métastases osseuses). L'incidence des ONMOM induites par bisphosphonates est évaluée à 1 - 15% chez les patients ayant reçu des doses par voie intra-veineuse dans un cadre oncologique. Les doses utilisées pour traiter les affections bénignes sont beaucoup plus faibles, la fréquence de survenue des ONMOM chez ces patients est évaluée à 0.001% - 0.05% (99,100).

Plus récemment, des cas d'ONMOM associées au dénosumab ont été rapportés. Plusieurs études contrôlées et randomisées montrent que le risque d'ONMOM semble équivalent entre le dénosumab et l'acide zolédronique, un puissant bisphosphonate (101–104).

Le dénosumab a d'abord été utilisé avec succès pour traiter les tumeurs vraies à cellules géantes (TCG). En 2010, Thomas publiait la première étude clinique de phase II concernant l'utilisation du dénosumab chez 37 patients atteints de TCG des os longs non opérables ou récidivantes (105). Le protocole proposé par l'auteur consistait en des injections sous-cutanées mensuelles de 120mg de dénosumab pendant un an avec des doses de charge le premier et le huitième jours du premier mois. Toutes les lésions étaient étendues avec une faible probabilité de réponse aux injections intra-lésionnelles de corticoïdes. Les résultats montraient que 86% des patients présentaient une réponse favorable au traitement et que 89% des patients avaient ressenti des effets indésirables (douleurs aux extrémités, céphalées, nausées, douleurs dorsales et dyspnées).

De nombreux autres essais cliniques de phase II existent dans la littérature concernant le traitement des TCG par dénosumab. Pour Branstetter, le traitement par dénosumab chez les patients atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes réduit significativement ou élimine les cellules géantes tumorales RANKL-positives (106). Il réduit également le contenu relatif en cellules stromales tumorales prolifératives, en les remplaçant par des cellules osseuses non prolifératives, c'est-à-dire en un nouvel os dense tissé et différencié. Les résultats de l'étude de Ueda vont dans le même sens, montrant une bonne efficacité clinique du dénosumab (107).
En 2019, Chawla a publié à son tour une étude clinique de phase II dans laquelle 532 patients ont été inclus (108). Divers effets secondaires sont survenus, plus ou moins sévères, comme des hypophosphatémies, des anémies, des douleurs dorsales et des douleurs dans les extrémités. De plus, 5% d'ONMOM ont été recensés et dix décès sont survenus dont deux ont été considérés comme liés au traitement. L'auteur conclut que les types et les fréquences des évènements indésirables étaient conformes à ceux connus du dénosumab et que le traitement montrait un contrôle à long terme de la maladie chez les patients atteints de TCG. Il suggère enfin que le rapport bénéfice / risque global pour le traitement par dénosumab chez les patients atteints de TCG reste favorable.

Comme les GCCG sont histologiquement identiques aux TCG et qu'ils ont probablement un mécanisme métabolique similaire, il était intéressant de tester leur sensibilité au dénosumab.

En 2014, Naidu rapportait deux cas de patients traités par dénosumab selon le protocole proposé par Thomas (109). Cliniquement, une disparition de l'asymétrie faciale, une disparition des mobilités dentaires et l'absence de symptomatologie étaient constatées. Radiologiquement, une diminution de la taille de la lésion était décrite et histologiquement, il y avait une disparition du tissu de granulation, du tissu osseux était nouvellement formé et l'absence de tissu pathologique résiduel était constatée. Le premier patient avait arrêté le traitement après 18 mois d'injections à cause du développement d'une hypercalcémie. Le second avait été traité par corticoïdes avant le début du traitement par dénosumab qui n'a duré que 9 mois. Il est envisagé par les auteurs que les injections intra-lésionnelles de stéroïdes en amont auraient permis de diminuer la durée du traitement par dénosumab.
A chaque contrôle, une NFS était réalisée. Un apport en vitamine D tout au long du traitement avait été instauré. Aucun signe de récidive n'a été constaté lors des 19.5 mois de suivi.

Dans son étude de cohorte rétrospective, Bredell fait état de 5 patients en rémission complète après injections intra-lésionnelles de corticoïdes puis injections sous-cutanées de dénosumab (110). Deux d'entre eux ont subi une chirurgie de réduction au milieu du traitement pharmacologique pour cause de douleurs progressives. Un autre patient a au total cumulé quatre curetages chirurgicaux, un traitement par calcitonine, plusieurs injections de corticoïdes, un traitement par INF et des injections de dénosumab.
Il est impossible de connaître la ou les thérapie(s) qui ont réellement joué un rôle dans la guérison de ces patients. Globalement, l'article ne permet pas d'établir un protocole reproductible mais reste néanmoins intéressant car il rapporte une mauvaise cicatrisation post-

opératoire s'apparentant à un stade II d'ONMOM après curetage chez l'un des patients. Ce stade correspond à une nécrose osseuse apparente associée à une infection avec présence de douleurs et d'érythème dans la zone exposée avec ou sans écoulement purulent. Il est directement associé au fait que l'intervention chirurgicale a eu lieu de façon concomitante à la thérapie par dénosumab.

La douleur est un effet secondaire retrouvé de façon récurrente dans la littérature lors d'un traitement par dénosumab, elle pourrait être expliquée par les processus d'activation de la minéralisation osseuse qui exerceraient une pression sur les nerfs sensitifs (111).

Très récemment, Rytkönen a réalisé une étude rétrospective concernant deux sœurs atteintes de GCCG agressifs multiples et récidivants (46). La plus âgée comptait quatre sites anatomiques séparés dont les récidives avaient déjà été l'objet de trois curetages chirurgicaux, d'avulsions dentaires multiples ainsi que d'injections de corticoïdes.
Les deux patientes avaient ensuite toutes deux bénéficié du même protocole opératoire : curetage des lésions suivie d'une infiltration de 20 mg de corticoïdes puis une injection sous-cutanée mensuelle de 120 mg de dénosumab pendant 3 mois. Après 3.5 ans de suivi, aucune récidive n'a été remarquée. Les effets secondaires ne sont malheureusement pas mentionnés dans l'article.

Les résultats après traitement par dénosumab sont encourageants, cependant il doit être utilisé précautionneusement. Effectivement, les effets secondaires peuvent être sévères et le risque d'ONMOM est à prendre en compte. Palmerini a publié une étude regroupant 54 patients atteints de TCG traités par dénosumab (112). La toxicité relative au dénosumab a été évaluée pendant neuf ans au cours desquels 6 patients ont développé une ostéochimionécrose des maxillaires. Chez certains patients avec un traitement prolongé, d'autres effets secondaires ont été constatés tels que des neuropathies périphériques légères, des éruptions cutanées, des hypophosphatémies et une fracture du fémur.
Tous ces lourds effets secondaires expliquent que le dénosumab soit rarement utilisé en première intention dans les articles existants dans la littérature. Plusieurs auteurs ont effectué des injections intra-lésionnelles de triamcinolone avant de poursuivre directement le traitement par des injections de dénosumab. Le but étant de diminuer la durée du traitement par dénosumab et donc la dose totale accumulée, ce qui réduirait les risques d'apparition d'effets indésirables puisque sa toxicité est dose-dépendante.

L'administration de dénosumab dans le cadre des TCG est indiquée quand les tumeurs sont inopérables ou de vaste étendue et a donc lieu avant la chirurgie, ce qui a tendance à rendre l'os nouvellement formé très dense et difficile à gérer en per-opératoire. Il est nécessaire de prendre en compte cette considération lors du traitement d'un GCCG. Effectivement, ce dernier siège au niveau de la sphère orale et étant donné le risque associé d'ONMOM, il serait prudent de recommander l'utilisation du dénosumab comme une thérapie adjuvante post-chirurgicale plutôt que préopératoire, contrairement aux TCG (46).

De plus, le recul clinique est encore très faible. Les premiers articles à propos du traitement des GCCG par dénosumab sont apparus en 2014. Depuis, quelques séries de cas et études rétrospectives ont été publiées mais elles comportent peu de patients et il n'existe actuellement aucun essai clinique randomisé à ce sujet.
Plus d'études et de données sont donc nécessaires afin de connaître le mode et la chronologie idéaux d'administration, le dosage optimal, la durée idéale de traitement, la fréquence et la sévérité des complications ainsi que le taux de récidive.
Le dénosumab n'est pas recommandé pour le traitement des GCCG non-agressifs et des petites lésions pour lesquels un curetage conservateur est suffisant.

En revanche, il est intéressant dans le traitement des GCCG agressifs de large étendue, des GCCG récidivants, des GCCG multiples, après échec des autres thérapies pharmacologiques ou quand la chirurgie engendrerait d'importants défauts fonctionnels et esthétiques.
A noter qu'un bilan bucco-dentaire préalable à son utilisation pourrait être réalisé de manière systématique et n'est que peu, voire pas, rapporté dans les études sus-citées. Il va de même qu'une surveillance à long terme des patients semble indispensable afin de dépister et de prendre en charge les complications de la manière la plus précoce possible.

2.2.5 Limites de l'analyse de littérature

Peu d'articles sont inclus dans cette revue de littérature et la majorité est à faible niveau de preuve scientifique. Malgré une multitude de cas cliniques concernant le traitement des GCCG par des alternatives pharmacologiques, les études contrôlées et randomisées pour appuyer leur utilisation sont rares voire inexistantes. Parmi les séries de cas, peu d'entre elles incluent beaucoup de patients et les suivent au long terme. De plus, certaines d'entre elles appliquent la même thérapeutique pour les formes agressives et non-agressives en ne différenciant pas les résultats en deux groupes distincts, ce qui crée un biais de confusion.

Les mécanismes des traitements utilisés sont peu clairs. Les auteurs prônant l'utilisation des corticoïdes se sont basés sur l'hypothèse d'une origine macrophagique des lésions à cellules géantes car ces dernières répondaient positivement au CD68 et au HLA-DR (113,114). Ces résultats ont été controversés par les recherches sur la calcitonine qui ont montré la présence de récepteurs à la calcitonine et suggéraient que les cellules géantes étaient issues de l'ostéoclastogenèse (84).
Une étiologie tour à tour inflammatoire, endocrinienne puis vasculaire a été évoquée pour justifier l'utilisation respective des corticoïdes, de la calcitonine et de l'INF. L'utilisation des divers traitements pharmacologiques repose donc sur des théories empiriques. Même s'ils paraissent fonctionner, leur succès est variable dans la littérature et leurs rôles exacts restent incompris. L'étiopathogénie exacte du GCCG doit être recherchée afin de connaître sa réelle nature et adapter sa thérapeutique.
Quant au dénosumab, sa récente apparition dans la littérature concernant le traitement des GCCG implique un faible recul clinique. Tous les auteurs s'accordent à dire qu'il faut l'utiliser avec prudence étant donné les effets secondaires sévères potentiels et mettre en place un suivi strict sur du long terme. Les quelques articles retenus sur ce traitement font état de patients ayant bénéficié d'autres molécules préalablement et rendent donc difficile toute interprétation.

D'autres thérapeutiques ont été évoquées telles que l'imatinib, un anticancéreux appartenant à la famille des inhibiteurs de tyrosine kinase, ou des bisphosphonates mais il n'existait pas assez de références scientifiques à ce jour pour les inclure dans l'analyse de la littérature (115,116).

Pour conclure, les problèmes majeurs empêchant de développer une unique et définitive stratégie de traitement pour les GCCG résident dans le manque de compréhension de leur étiopathogénie et dans l'échec à identifier les cellules à l'origine de la tumeur. Dans ce contexte, comment les professionnels de santé peuvent-ils choisir la meilleure option thérapeutique ?

2.3 - Arbre décisionnel concernant la prise en charge du GCCG agressif

A partir des données de la littérature et de son analyse, nous avons essayé de rassembler les connaissances actuelles afin d'établir un arbre décisionnel concernant la prise en charge des GCCG agressifs. Bien entendu, cette ouverture n'est pas du tout consensuelle et le faible niveau de preuve scientifique de notre travail ne permet en rien de le rendre généralisable.

Les GCCG non-agressifs répondent bien au curetage chirurgical, leur taux de récidive est moindre et leur étendue est modérée. Leur chirurgie permet de préserver les structures environnantes, ce qui évite d'importantes reconstructions prothétiques et maxillo-faciales. Ils ne nécessitent pas d'être pris en charge de manière non-chirurgicale.

En revanche, le *gold standard* dans le traitement des formes agressives est la résection en bloc qui entraine des comorbidités importantes. Elle est défigurante et des chirurgies de reconstruction doivent ensuite être mises en place en vue d'une réhabilitation fonctionnelle et esthétique. Bien qu'ayant un potentiel destructif, il n'existe pas de cas de transformation maligne de GCCG qui ne peut donc métastaser. Dès lors, il parait important de mettre en place la thérapie la moins invasive et la moins mutilante possible.

En se basant sur les effets secondaires, les complications rapportées en fonction des différentes thérapeutiques (Tableau 8) et sur les taux de succès et de récidive, la corticothérapie est celle qui engendre le moins de complications. Ensuite vient la calcitonine qui ne génère que des effets secondaires non-invalidants puis l'INF-α et le dénosumab dont les effets secondaires peuvent être invalidants voire très invalidants. Les effets secondaires les plus sévères restent cependant les moins fréquents.

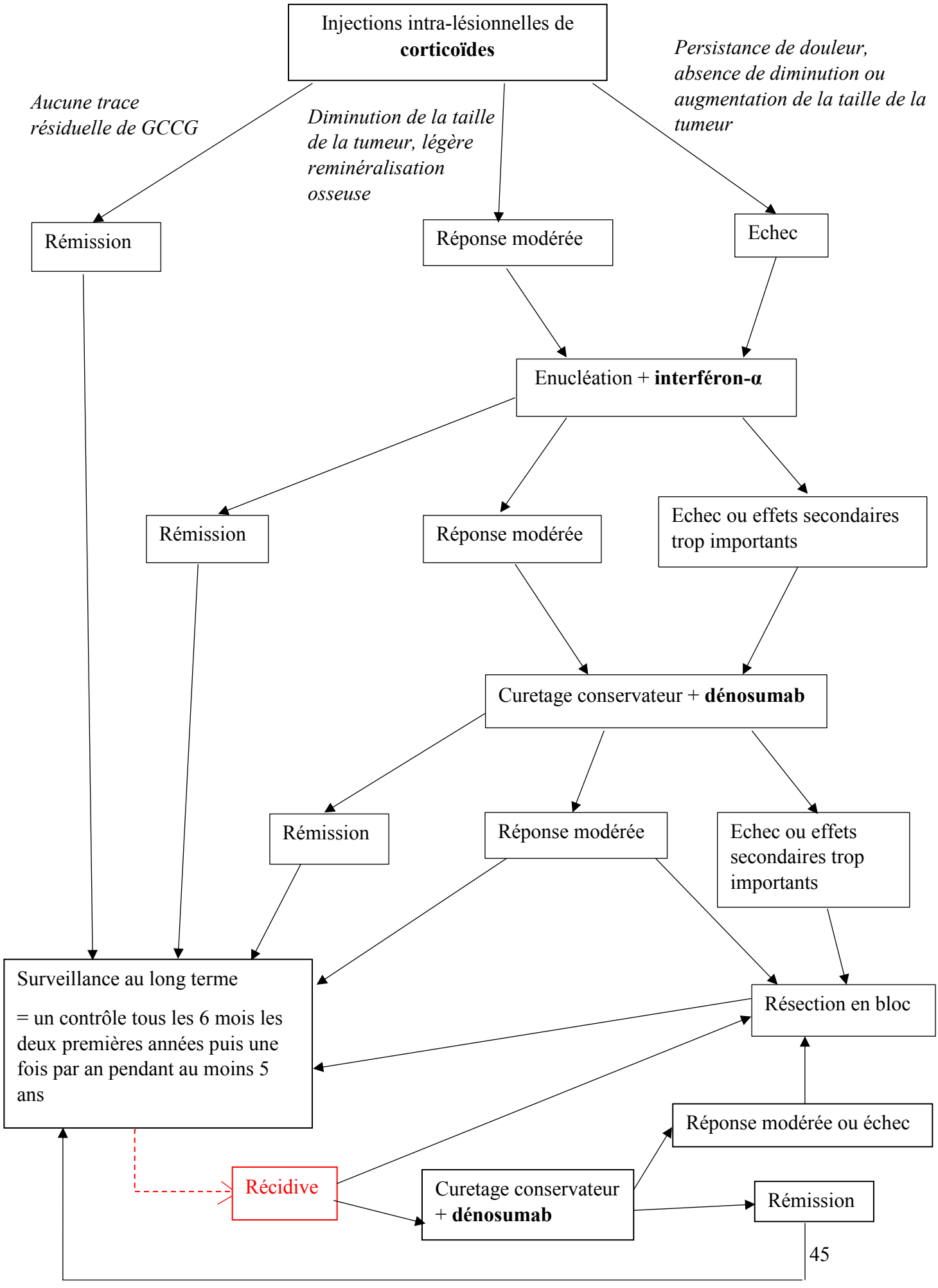
	Aucun effet secondaire	Effets secondaires non-invalidants	Effets secondaires invalidants	Effets secondaires très invalidants
Corticoïdes				
Calcitonine		Epistaxis, nausée, bouffée de chaleur, diarrhée		
Interféron-α			Malaise, fièvre, rash cutané, douleur, raideur radiculaire, neutropénie	Dépression, épisode psychotique, paralysie du plexus brachial, pancréatite, lupus
Dénosumab			Hypercalcémie, douleur	ONMOM, neuropathie

Tableau 9 : Sévérité des effets secondaires en fonction du traitement

Selon les derniers articles publiés, le traitement utilisé en première intention pour les GCCG agressifs est l'injection intra-lésionnelle de corticoïdes.
La calcitonine n'a pas été intégrée dans le choix des options thérapeutiques de l'arbre décisionnel à cause du risque accru d'apparition de cancer qu'elle provoque. De plus, la forme intra-nasale n'est pas commercialisée en France et a été retirée du marché pharmaceutique au Canada en 2013.

L’INF-α a un plus gros taux de succès lorsqu’il est combiné à une énucléation mais les complications dues à ce traitement peuvent être importantes, il est utilisé en première ou deuxième intention dans les articles sélectionnés.
Le dénosumab est un traitement de deuxième ou de troisième intention à cause des effets secondaires sévères qu’il peut engendrer et du peu de recul clinique existant.

Grâce à toutes les données recueillies, nous avons pu établir une proposition de traitement des GCCG agressifs qui est schématisée par l’arbre décisionnel ci-dessous.


Injections intra-lésionnelles de **corticoïdes**
Aucune trace résiduelle de GCCG
Diminution de la taille de la tumeur, légère reminéralisation osseuse
Persistance de douleur, absence de diminution ou augmentation de la taille de la tumeur
Rémission
Réponse modérée
Echec
Enucléation + **interféron-α**
Rémission
Réponse modérée
Echec ou effets secondaires trop importants
Curetage conservateur + **dénosumab**
Rémission
Réponse modérée
Echec ou effets secondaires trop importants
Surveillance au long terme
= un contrôle tous les 6 mois les deux premières années puis une fois par an pendant au moins 5 ans
Résection en bloc
Réponse modérée ou échec
Récidive
Curetage conservateur + **dénosumab**
Rémission

3. Cas clinique

Une femme de 31 ans consultait en 2016 pour des lésions carieuses engendrant des douleurs au Centre de Soins Dentaires (CSD) du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes. La patiente présentait un syndrome de Turner, un retard mental ainsi qu'une insuffisance rénale chronique sévère (patiente dialysée depuis 14 ans). Sa famille rapportait également un antécédent de sarcoïdose.

Suite aux examens clinique et radiographique, une hygiène bucco-dentaire largement perfectible, la présence de tartre ainsi que plusieurs lésions carieuses furent rapportées et l'indication d'extraction de la dent 37 fut posée (Figure 16). Avec l'accord du néphrologue, l'avulsion fut réalisée quelques jours plus tard sous couverture antibiotique en dehors des jours de dialyse et en assurant les règles d'hémostase adéquates. La consultation post-opératoire une semaine après l'avulsion permit de contrôler la cicatrisation muqueuse qui était en cours et sans particularité.

Figure 16 : Radiographie rétro-alvéolaire montrant la carie radiculaire de la dent 37 non conservable

Un an plus tard, la patiente se présenta à nouveau au service d'urgences dentaires pour des douleurs au niveau postérieur mandibulaire. Les lésions carieuses diagnostiquées lors de sa première venue n'avaient pas été traitées et les avulsions des dents 36 et 46 furent planifiées (Figure 17).

Figure 17 : Radiographie panoramique réalisée en mai 2017 montrant le délabrement important des dents 36 et 46

Les avulsions furent réalisées en deux temps, en mai et juin 2017, à trois semaines d'intervalle en respectant les mêmes précautions que précédemment. Lors de la consultation post-opératoire en juin, une sorte de caillot résiduel exubérant en regard de l'alvéole de 36 fut observé.

La patiente ne rapportait aucune douleur, le caillot n'engendrait pas de gêne fonctionnelle et n'était pas à l'origine d'une hémorragie active. Ayant bénéficié d'une injection d'héparine le jour même, lors de sa dialyse, il avait alors été décidé de ne pas effectuer de geste opératoire et de programmer une nouvelle consultation afin de vérifier si la tuméfaction régressait spontanément.

Une semaine plus tard, l'aspect de la muqueuse restait inchangé. Une tuméfaction non indurée, légèrement sensible à la palpation et sans signe inflammatoire local était décrite (Figure 18).

Figure 18 : Photographie endobuccale montrant une tuméfaction de la muqueuse secteur 3

Un CBCT fut alors effectué, il mettait en évidence une image radioclaire, uniloculaire et bien délimitée au niveau du secteur mandibulaire gauche, en regard de l'ancien site de la dent 36. La lésion ostéolytique soufflait les corticales osseuses vestibulaires et linguales (Figures 19 et 20).

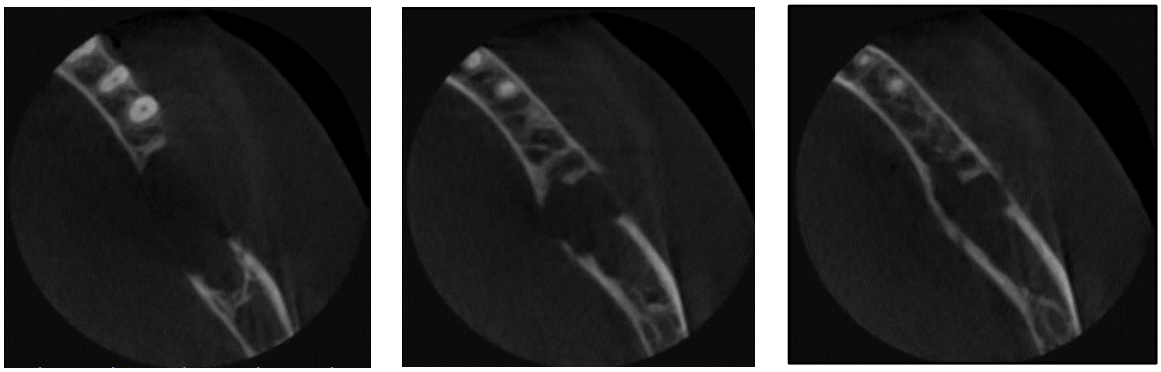


Figure 19 : Coupes transversales issues du CBCT réalisé en juillet 2017 mettant en évidence une image radioclaire soufflant les corticales osseuses vestibulaire et linguale

Figure 20 : Reconstruction tridimensionnelle montrant la lyse osseuse en regard de l'ancien site de la dent 36

Après comparaison avec un CBCT datant de 2014, réalisé en vue de la recherche de foyers infectieux dentaires patents et latents, il fut aisé de constater que cette plage ostéolytique n'existait pas trois ans auparavant (Figures 21 et 22).

Figure 21 : Coupe sagittale issue du CBCT réalisé en décembre 2014 montrant une lésion carieuse de la dent 37 et l'absence d'image radioclaire dans le secteur mandibulaire gauche

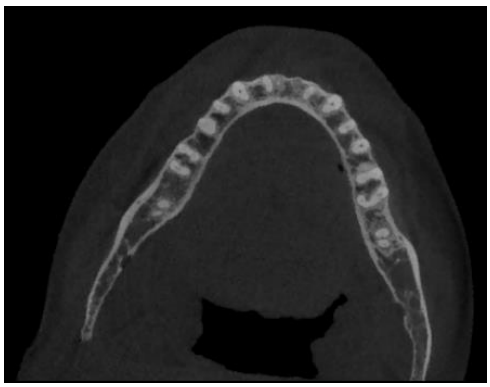


Figure 22 : Coupe transversale issue du CBCT réalisé en décembre 2014 montrant une minéralisation osseuse normale de la mandibule

L’exérèse de la lésion muqueuse fut programmée sous anesthésie locale (Figure 23). Compte tenu du faible degré de compliance de la patiente, seule une biopsie put être réalisée et non une exérèse complète.

Figure 23 : Photographie préopératoire permettant de visualiser la tuméfaction secteur 3

La tumeur était hémorragique, d’aspect framboisé et de couleur rouge (Figure 24). Un curetage soigneux fut réalisé, une éponge hémostatique mise en place puis la zone fut suturée avec du fil non résorbable (Figure 25).

L’ordonnance comportait des antalgiques de palier I, des ampoules d’acide tranexamique, un bain de bouche à base de chlorhexidine, une brosse à dent chirurgicale et des compresses stériles. Des consignes à visée hémostatique furent données à la patiente ainsi qu’à ses parents.

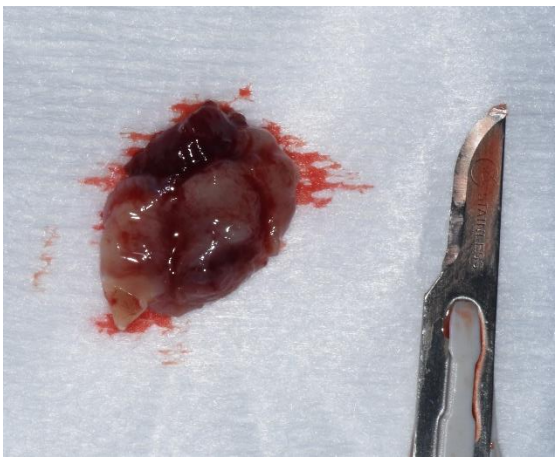


Figure 24 : Photographie de la pièce anatomique

Figure 25 : Photographie montrant la muqueuse après biopsie et sutures

L'analyse histologique conclut à une tumeur à cellules géantes des maxillaires. Un bilan phosphocalcique fut alors demandé afin d'éliminer une tumeur brune dans un contexte d'hyperparathyroïdie. En effet, cette pathologie étant histologiquement indissociable du GCCG, seuls les dosages de la calcémie et de la phosphorémie peuvent l'en différencier. Les résultats sanguins étaient normaux, le diagnostic de GCCG put alors être posé.

Lors du contrôle de cicatrisation, la persistance de tissu anormal fut constatée. L'exérèse totale sous anesthésie générale fut alors décidée. En novembre 2017, le jour du bloc opératoire, la patiente ne se présenta pas et resta injoignable pendant plusieurs mois.

Quelques mois plus tard, la patiente revint spontanément en consultation d'urgences au CSD de Nantes car à défaut de constater une régression de sa tuméfaction, celle-ci grossissait progressivement. Une nouvelle date lui fut proposée afin d'effectuer l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale compte tenu de sa faible compliance.

La tumeur fut individualisée après avoir réalisé un lambeau de pleine épaisseur et un décollement sous-périosté, elle fut facilement clivable en distal, en lingual et en vestibulaire (Figures 26 et 27). En mésial et en apical, elle fut séparée avec précaution du nerf alvéolaire inférieur qui était bien visualisé. Un curetage soigneux et appuyé ainsi qu'un fraisage superficiel furent réalisés au niveau de toute la cavité.

Figure 26 : Photographie per-opératoire après lambeau et décollement sous périosté permettant de visualiser la tumeur *in situ*

Figure 27 : Photographie après exérèse de la tumeur

Très hémorragique, la tumeur avait une consistance molle et élastique, un aspect grumeleux et était de couleur brun-rouge (Figure 28).

Figure 28 : Pièce anatomique

En fin d'intervention, une hémorragie en nappe fut constatée. L'hémostase fut obtenue en comprimant le site chirurgical à l'aide d'éponges hémostatiques laissées en place dans la cavité osseuse lors des sutures (Figure 29).

Figure 29 : Site chirurgical après mise en place d'éponge hémostatique et réalisation de sutures par des points séparés à visée hémostatique

La pièce d'exérèse fut ensuite envoyée au laboratoire d'anatomopathologie. L'examen microscopique montrait que le prélèvement était constitué de cellules fusiformes et ovoïdes, de multiples cellules géantes multinucléées dispersées dans un stroma légèrement fibreux et de foyers hémorragiques. Des images de mitoses non atypiques étaient décrites et aucun signe de malignité ne fut rapporté. L'examen histologique permit donc de confirmer le diagnostic de GCCG (Figures 30 et 31).

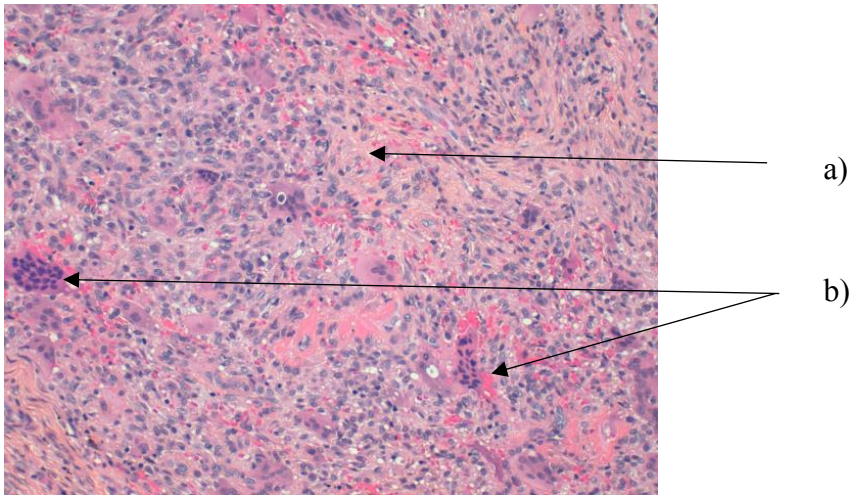


Figure 30 : Coupe histologique issue de l'exérèse révélant les caractéristiques histopathologiques du GCCG (HE x 240)

- a) Stroma fibreux
- b) Cellules géantes multinucléées

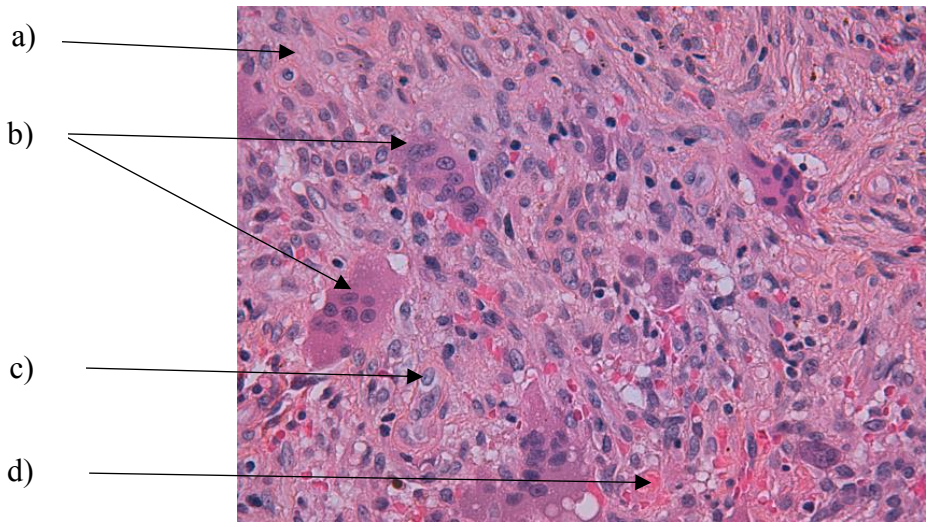


Figure 31 : Autre coupe histologique issue de l'exérèse révélant les caractéristiques histopathologiques du GCCG (HE x400)

- a) Stroma fibreux
- b) Cellules géantes multinucléées
- c) Cellule ovoïde mononucléée
- d) Foyer hémorragique

Un contrôle fut effectué un an après l'exérèse du GCCG. Cliniquement, la gencive paraissait saine et il ne semblait pas y avoir de récidive locale. Au CBCT, le champ mandibulaire gauche montrait une reminéralisation osseuse en secteur molaire sans aucun signe de récidive (Figure 32).

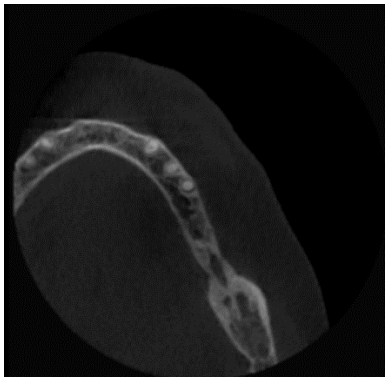


Figure 32 : Coupe transversale du CBCT datant de février 2019 montrant une ré-ossification du secteur 3

La patiente fut ensuite adressée à son chirurgien-dentiste traitant pour une prise en charge globale. En effet, une motivation à l'hygiène orale, des soins conservateurs ainsi que des soins parodontaux étaient nécessaires.

En mars 2020, soit deux ans après l'exérèse du GCCG, un nouveau contrôle fut réalisé. La patiente ne rapportait aucune symptomatologie. Lors de l'examen clinique, outre un contrôle de plaque médiocre, des lésions carieuses et des mobilités dentaires de stade 4 d'origine parodontale des dents 35 et 41, la muqueuse était saine. Aucune tuméfaction n'était palpable au niveau du secteur mandibulaire gauche (Figures 33 à 37).

Figure 33 : Photographie endobuccale en occlusion mettant en évidence de la plaque dentaire, du tartre et une inflammation gingivale

Figure 34 : Photographie endobuccale maxillaire

Figure 35 : Photographie endobuccale mandibulaire permettant d'observer la crête alvéolaire secteur 3

Figure 36 : Photographie endobuccale des secteurs 1 et 4 en occlusion

Figure 37 : Photographie endobuccale des secteurs 2 et 3 en occlusion mettant en évidence l'absence de tuméfaction muqueuse

Afin de compléter le suivi annuel, un CBCT permit de mettre en évidence la ré-ossification du secteur mandibulaire gauche et de confirmer l'absence de récidive (Figures 38 et 39).

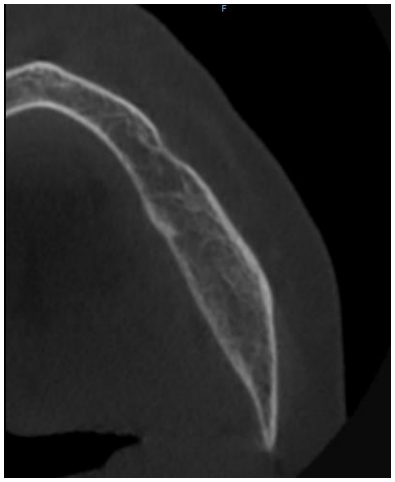


Figure 38 : Coupe du CBCT réalisé en mars 2020 montrant la complète reminéralisation osseuse au niveau mandibulaire gauche

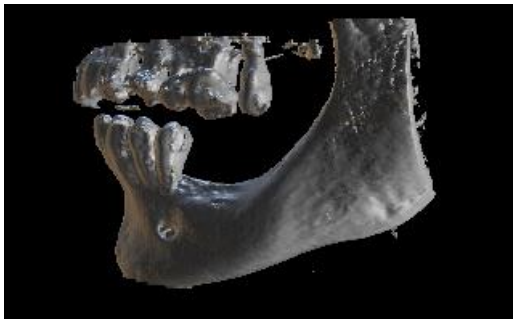


Figure 39 : Reconstitution 3D basée sur le CBCT de mars 2020, sans défaut osseux

Les trois coupes ci-dessous sont issues de trois CBCT différents et permettent d'évaluer le phénomène de reminéralisation osseuse dans le secteur affecté par le GCCG (Figures 40 à 42).

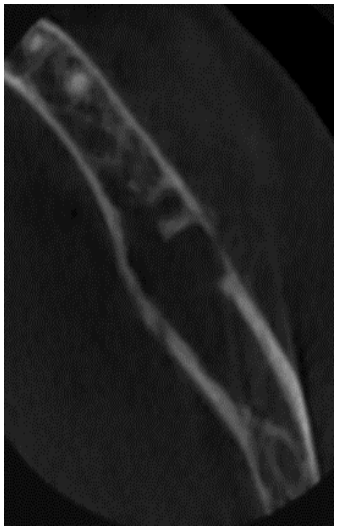


Figure 40 : Coupe issue du CBCT préopératoire réalisé en juillet 2017

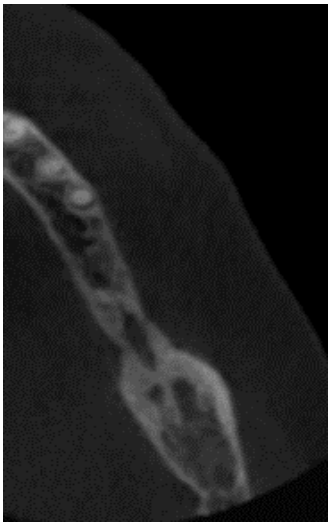


Figure 41 : Coupe issue du CBCT post-opératoire de février 2019, soit un après l'intervention chirurgicale

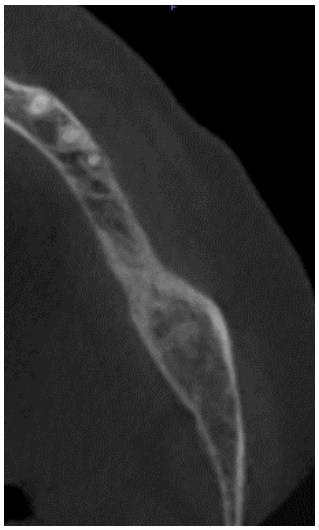


Figure 42 : Coupe issue du CBCT de mars 2020, soit deux ans après la chirurgie

La patiente est considérée comme guérie de son GCCG. Concernant son état dentaire général, elle a rendez-vous prochainement avec son chirurgien-dentiste afin d'effectuer les divers soins.

Conclusion

Le GCCG est une pathologie rare et mal connue, ce qui explique la faible proportion d'études à son sujet comparativement à d'autres tumeurs osseuses plus répandues et largement étudiées dans la littérature scientifique.

Le choix d'effectuer une revue de littérature sur les différents traitements pharmacologiques et non sur le succès des thérapeutiques chirurgicales, qui sont pourtant le traitement de référence, paraissait pertinent. En effet, le traitement chirurgical des GCCG agressifs a été davantage exploré mais ne permet pas de remédier à la fois à la problématique de la récidive suite à un curetage et à la fois au délabrement anatomique parfois important engendré par une résection en bloc.

L'analyse de la littérature a permis de mettre en lumière qu'aucune des thérapeutiques actuellement existantes n'est idéale. Les résultats de chacune sont variables, tout comme les effets secondaires qu'elles engendrent. Il ne faut pas perdre de vue que le GCCG est une pathologie bénigne malgré son comportement potentiellement agressif. Il est donc nécessaire d'utiliser la thérapeutique pharmacologique la moins invasive et surtout de trouver un compromis afin d'obtenir les meilleurs résultats avec le moins d'effets secondaires et le taux le plus faible possible de récidive. C'est pourquoi un arbre décisionnel a été proposé dans le but d'améliorer la prise en charge des GCCG agressifs, en accord avec les recommandations et connaissances actuelles.

Néanmoins, cette analyse de la littérature présente de nombreuses limites. Neuf articles sur les treize inclus, soit 69%, étaient des séries de cas et des études rétrospectives, c'est-à-dire des articles à faible niveau de preuve scientifique (grade C) selon l'ANAES.
Il n'y a pas réellement de comparaison possible entre les thérapeutiques car les études sont trop différentes sur le plan méthodologique pour le permettre. Elles ne comportent pas le même nombre de patients, n'ont pas mis en place la même durée de suivi et n'ont pas toutes suivi le même protocole. Un traitement est parfois injecté en première intention dans un article alors qu'il est seulement utilisé en deuxième ou troisième intention dans un autre.
De plus, les différents traitements non chirurgicaux ayant été utilisés l'ont été de manière spéculative et empirique.

De nouvelles études doivent donc venir étayer ces propos. Il est nécessaire que soient réalisées des études randomisées incluant un grand nombre de patients, des études prospectives avec un suivi au long terme et des études comparatives entre les différents traitements afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints de GCCG.
Mieux connaitre le GCCG et donc mieux le soigner passe avant tout par la découverte de son étiopathogénie, ce qui permettrait d'utiliser le traitement le plus adapté.

Bibliographie

1. Jaffe HL. Giant-cell reparative granuloma, traumatic bone cyst, and fibrous (fibro-oseous) dysplasia of the jawbones. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. janv 1953;6(1):159-75.

2. De Lange J, van den Akker HP, Klip H. Incidence and disease-free survival after surgical therapy of central giant cell granulomas of the jaw in The Netherlands: 1990-1995. Head Neck. sept 2004;26(9):792-5.

3. Dolanmaz D, Esen A, Mihmanlı A, Işık K. Management of central giant cell granuloma of the jaws with intralesional steroid injection and review of the literature. Oral Maxillofac Surg. juin 2016;20(2):203-9.

4. Barthélémy I, Mondié J-M. Tumeurs et pseudotumeurs des maxillaires riches en cellules géantes. Rev Stomatol Chir Maxillofac. sept 2009;110(4):209-13.

5. Andersen L, Fejerskov O, Philipsen HP. Oral giant cell granulomas. A clinical and histological study of 129 new cases. Acta Pathol Microbiol Scand [A]. sept 1973;81(5):606-16.

6. Eisenbud L, Stern M, Rothberg M, Sachs SA. Central giant cell granuloma of the jaws: experiences in the management of thirty-seven cases. mai 1988;46(5):376-84.

7. Ficarra G, Kaban LB, Hansen LS. Central giant cell lesions of the mandible and maxilla: A clinicopathologic and cytometric study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. juill 1987;64(1):44-9.

8. Horner K. Central giant cell granuloma of the jaws: a clinico-radiological study. Clin Radiol. nov 1989;40(6):622-6.

9. Waldron CA, Shafer WG. The central giant cell reparative granuloma of the jaws. An analysis of 38 cases. Am J Clin Pathol. avr 1966;45(4):437-47.

10. De Lange J, Van den Akker HP. Clinical and radiological features of central giant-cell lesions of the jaw. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. avr 2005;99(4):464-70.

11. Daroit NB, de Marco RG, Sant'Anna Filho M, Fritscher GG. The challenge in the treatment of central giant cell granuloma – What is the best approach? J Oral Maxillofac Surg Med Pathol. mars 2017;29(2):122-8.

12. Wang Y, Le A, El Demellawy D, Shago M, Odell M, Johnson-Obaseki S. An aggressive central giant cell granuloma in a pediatric patient: case report and review of literature. J Otolaryngol - Head Neck Surg. juil 2019;48(1):32.

13. de Lange J, Rosenberg AJ, van den Akker HP, Koole R, Wirds JJ, van den Berg H. Treatment of central giant cell granuloma of the jaw with calcitonin. Int J Oral Maxillofac Surg. oct 1999;28(5):372-6.

14. O'Connell JE, Kearns GJ. Aggressive giant cell granuloma of the jaws treated with interferon alpha: a report of two cases. Ir J Med Sci. juin 2013;182(2):163-70.

15. Whitaker SB, Waldron CA. Central giant cell lesions of the jaws. A clinical, radiologic, and histopathologic study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. févr 1993;75(2):199-208.

16. Kruse-Lösler B, Diallo R, Gaertner C, Mischke K-L, Joos U, Kleinheinz J. Central giant cell granuloma of the jaws: a clinical, radiologic, and histopathologic study of 26 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. mars 2006;101(3):346-54.

17. Chuong R, Kaban LB, Kozakewich H, Perez-Atayde A. Central giant cell lesions of the jaws: A clinicopathologic study. J Oral Maxillofac Surg. sept 1986;44(9):708-13.

18. Kaban LB, Troulis MJ, Wilkinson MJ, Ebb D, Dodson TB. Adjuvant antiangiogenic therapy for giant cell tumors of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. oct 2007;65(10):2018-24.

19. Chrcanovic BR, Gomes CC, Dos Santos TR, Abreu MHNG, Gomez RS. Clinical factors associated with the recurrence of central giant cell lesions. J Oral Pathol Med. juil 2019; 48:799–802.

20. Réseau Maladies Rares, Yauy K, Pinson L. Syndrome de Noonan. [Internet]. [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: https://www.reseau-maladies-rares.fr/guides-pratiques/syndrome-de-noonan

21. Noonan JA. Noonan syndrome. An update and review for the primary pediatrician. Clin Pediatr (Phila). sept 1994;33(9):548-55.

22. Anderson JL, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. Handb Clin Neurol. 2015;132:75-86.

23. Chrcanovic BR, Gomez RS, Freire-Maia B. Neurofibromatosis type 1 associated with bilateral central giant cell granuloma of the mandible. J Cranio-Maxillo-fac Surg. oct 2011;39(7):538-43.

24. Friedrich RE, Grob TJ, Hollants S, Zustin J, Spaepen M, Mautner VF, et al. Recurrent multilocular mandibular giant cell granuloma in neurofibromatosis type 1: Evidence for second hit mutation of NF1 gene in the jaw lesion and treatment with curettage and bone substitute materials. J Cranio-Maxillo-fac Surg. août 2016;44(8):1054-60.

25. Vasconcelos RG, Vasconcelos MG, Queiroz LMG. Peripheral and central giant cell lesions: etiology, origin of giant cells, diagnosis and treatment. J Bras Patol E Med Lab. déc 2013;49(6):446-52.

26. Kashyap B, Reddy SP, Desai R, Puranik RS, Vanaki SS. Computer assisted histomorphologic comparision and the expression of AgNORs in the central and peripheral giant cell lesions of the oral cavity and giant cell tumor of the long bone. J Oral Maxillofac Pathol. sept 2014;18(Suppl 1):S54-59.

27. Zargaran M, Baghaei F, Moghimbeigi A, Baghai F. Explanation for different behavior of peripheral and central giant cell granuloma by CD44 and CD34 immunostaining. J Investig Clin Dent. août 2019;e12451.

28. Kaban LB, Troulis MJ, Ebb D, August M, Hornicek FJ, Dodson TB. Antiangiogenic therapy with interferon alpha for giant cell lesions of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. oct 2002;60(10):1103-11; discussion 1111-1113.

29. Auclair PL, Cuenin P, Kratochvil FJ, Slater LJ, Ellis GL. A clinical and histomorphologic comparison of the central giant cell granuloma and the giant cell tumor. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. août 1988;66(2):197-208.

30. Liu B, Yu S, Wu Y, Pang S. [Central giant cell lesions of the jaws: a clinicopathological study of 31 cases]. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi Zhonghua Kouqiang Yixue Zazhi Chin J Stomatol. janv 2005;40(1):67-9.

31. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and genetics of head and neck tumours. Vol. 9. IARC, 2005.

32. Andersen L. Oral giant cell granulomas. A clinical and histological study of 129 new cases. Acta Pathol Microbiol Scand A 1973;81(5):606-16.

33. De Mendonça RP, Mitre GP, Real FH, da Silva Kataoka MS, de Melo Alves Júnior S, Vianna P, et al. Central giant cell granuloma treated with intralesional corticosteroid injections and bisphosphonates: a long-term follow-up case study. Head Neck Pathol 2019 [Epub ahead of print] https://doi.org/10.1007/s12105-019-01053-x

34. Stavropoulos F, Katz J. Central giant cell granulomas: a systematic review of the radiographic characteristics with the addition of 20 new cases. Dentomaxillofac Radiol. juil 2002;31(4):213-7.

35. Pogrel AM. The diagnosis and management of giant cell lesions of the jaws. Ann Maxillofac Surg. 2012;2(2):102-6.

36. Ahossi V, Vincent S, Duvillard C, Larras P, Petrella T, Perrin D. Granulome réparateur à cellules géantes du maxillaire : à propos d'un cas. Rev Odontostomatol. 2010;39:135-144

37. de Lange J, van den Akker HP, van den Berg H. Central giant cell granuloma of the jaw: a review of the literature with emphasis on therapy options. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology. nov 2007;104(5):603-15.

38. O'Connell JE, Bowe C, Murphy C, Toner M, Kearns GJ. Aggressive giant cell lesion of the jaws: a review of management options and report of a mandibular lesion treated with denosumab. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. nov 2015;120(5):e191-198.

39. Itonaga I, Schulze E, Burge PD, Gibbons CLMH, Ferguson D, Athanasou NA. Phenotypic characterization of mononuclear and multinucleated cells of giant cell reparative granuloma of small bones. J Pathol. sept 2002;198(1):30-6.

40. Itonaga I, Hussein I, Kudo O, Sabokbar A, Watt-Smith S, Ferguson D, et al. Cellular mechanisms of osteoclast formation and lacunar resorption in giant cell granuloma of the jaw. J Oral Pathol Med. avr 2003;32(4):224-31.

41. Liu B, Yu S-F, Li T-J. Multinucleated giant cells in various forms of giant cell containing lesions of the jaws express features of osteoclasts. J Oral Pathol Med. juil 2003;32(6):367-75.

42. Susarla SM, August M, Dewsnup N, Faquin WC, Kaban LB, Dodson TB. CD34 staining density predicts giant cell tumor clinical behavior. J Oral Maxillofac Surg. mai 2009;67(5):951-6.

43. Dewsnup NC, Susarla SM, Abulikemu M, Faquin WC, Kaban LB, August M. Immunohistochemical evaluation of giant cell tumors of the jaws using CD34 density analysis. J Oral Maxillofac Surg. mai 2008;66(5):928-33.

44. Ducours J-L, Ducours M. Chérubisme : à propos d'un cas suivi pendant 18ans. Ann Chir Plast Esthét. 1 avr 2013;58(2):152-8.

45. Ueki Y, Tiziani V, Santanna C, Fukai N, Maulik C, Garfinkle J, et al. Mutations in the gene encoding c-Abl-binding protein SH3BP2 cause cherubism. Nat Genet. juin 2001;28(2):125-6.

46. Rytkönen E, Ottavainen V, Rytkönen A, Uusitalo S, Lehenkari P, Sándor GK. Denosumab treatment for aggressive multiple recurrent familial central giant-cell granulomas. Ann Maxillofac Surg. 2018;8(2):265-9.

47. Edwards PC, Fox J, Fantasia JE, Goldberg J, Kelsch RD. Bilateral central giant cell granulomas of the mandible in an 8-year-old girl with Noonan syndrome (Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome). Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. mars 2005;99(3):334-40.

48. Aditya A, Aditya P. Central giant cell granuloma of jaw with multiple, multifocal recurrences. J Clin Diagn Res. août 2016;10(8):ZJ03-04.

49. Orhan E, Erol S, Deren O, Sevin A, Ekici O, Erdoğan B. Idiopathic bilateral central giant cell reparative granuloma of jaws: a case report and literature review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. mai 2010;74(5):547-52.

50. Arnott DG. Cherubism-an initial unilateral presentation. Br J Oral Surg. juil 1978;16(1):38-46.

51. Johnston DT, Hudson JW, Wells NG, Pickup JD. True unilateral mandibular cherubism: a litterature review and case report. J Oral Maxillofac Surg. sept 2019;78(2):228-234.

52. Reade PC, McKellar GM, Radden BG. Unilateral mandibular cherubism: brief review and case report. Br J Oral Maxillofac Surg. juin 1984;22(3):189-94.

53. de Lange J, van Maarle MC, van den Akker HP, Redeker EJW. DNA analysis of the SH3BP2 gene in patients with aggressive central giant cell granuloma. Br J Oral Maxillofac Surg. sept 2007;45(6):499-500.

54. Idowu BD, Thomas G, Frow R, Diss TC, Flanagan AM. Mutations in SH3BP2, the cherubism gene, were not detected in central or peripheral giant cell tumours of the jaw. Br J Oral Maxillofac Surg. avr 2008;46(3):229-30.

55. Silva GCC, Gomez RS, Vieira TC, Silva EC. Cherubism: long-term follow-up of 2 patients in whom it regressed without treatment. Br J Oral Maxillofac Surg. oct 2007;45(7):567-70.

56. Katz JO, Dunlap CL, Ennis RL. Cherubism: report of a case showing regression without treatment. J Oral Maxillofac Surg. mars 1992;50(3):301-3.

57. Friedrich RE, Scheuer HA, Zustin J, Grob T. Cherubism: a case report with surgical intervention. Anticancer Res. janv 2016;36(6):3109-15.

58. Kau CH, Souccar NM, English JD, Kamel SG, Wong ME. The surgical and orthodontic management of cherubism in a growing child. J Cranio-Maxillofac Surg. 1 avr 2012;40(3):229-33.

59. Lannon DA, Earley MJ. Cherubism and its charlatans. Br J Plast Surg. déc 2001;54(8):708-11.

60. Szendroi M, Arató G, Ezzati A, Hüttl K, Szavcsur P. Aneurysmal bone cyst: its pathogenesis based on angiographic, immunohistochemical and electron microscopic studies. Pathol Oncol Res. 1998;4(4):277-81.

61. Motamedi MHK, Behroozian A, Azizi T, Nazhvani AD, Motahary P, Lotfi A. Assessment of 120 maxillofacial aneurysmal bone cysts: a nationwide quest to understand this enigma. J Oral Maxillofac Surg. août 2014;72(8):1523-30.

62. Biesecker JL, Marcove RC, Huvos AG, Miké V. Aneurysmal bone cysts. A clinicopathologic study of 66 cases. Cancer. sept 1970;26(3):615-25.

63. Rousseau A, El Okeily M, Vidal N, Siberchicot F, Zwetyenga N. Kyste osseux anévrismal de la mandibule. Rev Stomatol Chir Maxillofac. déc 2009;110(6):329-34.

64. Baumhoer D. Bone-related lesions of the jaws. Surg Pathol Clin. sept 2017;10(3):693-704.

65. Panoutsakopoulos G, Pandis N, Kyriazoglou I, Gustafson P, Mertens F, Mandahl N. Recurrent t(16;17)(q22;p13) in aneurysmal bone cysts. Genes Chromosomes Cancer. nov 1999;26(3):265-6.

66. Oliveira AM, Hsi B-L, Weremowicz S, Rosenberg AE, Dal Cin P, Joseph N, et al. USP6 (Tre2) fusion oncogenes in aneurysmal bone cyst. Cancer Res. mars 2004;64(6):1920-3.

67. Oliveira AM, Perez-Atayde AR, Inwards CY, Medeiros F, Derr V, Hsi B-L, et al. USP6 and CDH11 oncogenes identify the neoplastic cell in primary aneurysmal bone cysts and are absent in so-called secondary aneurysmal bone cysts. Am J Pathol. nov 2004;165(5):1773-80.

68. Shanmugham MS, Alhady SF. Hyperparathyroidism with osteitis fibrosa cystica in the maxilla. J Laryngol Otol. avr 1984;98(4):417-20.

69. Farouk M, Haitami S, Ben Yahya I. La tumeur brune due à une hyperparathyroïdie secondaire : à propos d'un cas clinique et revue de la littérature. Méd Buccale Chir Buccale. janv 2017;23(1):61-4.

70. Dyalram D, Aslam-Pervez N, Lubek JE. Nonodontogenic tumors of the jaws. Oral Maxillofac Surg Clin N Am. févr 2016;28(1):59-65.

71. Zou H, Song L, Jia M, Wang L, Sun Y. Brown tumor of multiple facial bones associated with primary hyperparathyroidism. Medicine (Baltimore) [Internet]. 17 août 2018 [cité 20 janv 2020];97(33). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6112971/

72. Slama A, Mziou Z, Walha L, Sriha B, Kochtali H. Les tumeurs brunes des maxillaires. Actual Odonto-stomatol. juin 2007;(238):169-76.

73. Kartini D, Siswiandari MK, Wibisana G, Yulian ED, Kurnia A, Panigoro SS, et al. Craniofacial brown tumor in patients with secondary hyperparathyroidism to chronic renal failure: report of two cases in Cipto Mangunkusumo Hospital. Case Rep Oncol Med. 2018;2018:1801652.

74. Kar DK, Gupta SK, Agarwal A, Mishra SK. Brown tumor of the palate and mandible in association with primary hyperparathyroidism. J Oral Maxillofac Surg. nov 2001;59(11):1352-4.

75. Queiroz IV, Queiroz SP, Medeiros R, Ribeiro RB, Crusoé-Rebello IM, Leão JC. Brown tumor of secondary hyperparathyroidism: surgical approach and clinical outcome. Oral Maxillofac Surg. déc 2016;20(4):435-9.

76. Campanacci M, Baldini N, Boriani S, Sudanese A. Giant-cell tumor of bone. J Bone Joint Surg Am. janv 1987;69(1):106-14.

77. Austin LT, Dahlin DC, Royer RQ. Giant-cell reparative granuloma and related conditions affecting the jawbones. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. nov 1959;12:1285-95.

78. Mintz GA, Abrams AM, Carlsen GD, Melrose RJ, Fister HW. Primary malignant giant cell tumor of the mandible. Report of a case and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. févr 1981;51(2):164-71.

79. Turcotte RE, Wunder JS, Isler MH, Bell RS, Schachar N, Masri BA, et al. Giant cell tumor of long bone: a Canadian Sarcoma Group study. Clin Orthop. avr 2002;(397):248-58.

80. Bataineh AB, Al-Khateeb T, Rawashdeh MA. The surgical treatment of central giant cell granuloma of the mandible. J Oral Maxillofac Surg. juil 2002;60(7):756-61.

81. Tosco P, Tanteri G, Iaquinta C, Fasolis M, Roccia F, Berrone S, et al. Surgical treatment and reconstruction for central giant cell granuloma of the jaws: a review of 18 cases. J Cranio-Maxillo-fac Surg. oct 2009;37(7):380-7.

82. Jacoway J. Central giant cell granuloma-an alternative to surgical therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1988;66:572.

83. Mohanty S, Jhamb A. Central giant cell lesion of mandible managed by intralesional triamcinolone injections. A report of two cases and literature review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. févr 2009;14(2):E98-102.

84. Nogueira RLM, Teixeira RC, Cavalcante RB, Ribeiro RA, Rabenhosrt SHB. Intralesional injection of triamcinolone hexacetonide as an alternative treatment for central giant-cell granuloma in 21 cases. Int J Oral Maxillofac Surg. déc 2010;39(12):1204-10.

85. Osterne R-L-V, Araújo P-M, de Souza-Carvalho A-C-G, Cavalcante R-B, Sant'Ana E, Nongueira R-L-M. Intralesional corticosteroid injections in the treatment of central giant cell lesions of the jaws: a meta-analytic study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. mars 2013;18(2):e226-232.

86. Ferretti C, Muthray E. Management of central giant cell granuloma of mandible using intralesional corticosteroids: case report and review of literature. J Oral Maxillofac Surg. nov 2011;69(11):2824-9.

87. Abdo EN, Alves LCF, Rodrigues AS, Mesquita RA, Gomez RS. Treatment of a central giant cell granuloma with intralesional corticosteroid. Br J Oral Maxillofac Surg. 1 févr 2005;43(1):74-6.

88. Pogrel MA. Calcitonin therapy for central giant cell granuloma. J Oral Maxillofac Surg. juin 2003;61(6):649-53; discussion 53-54.

89. de Lange J, van den Akker HP, Veldhuijzen van Zanten GO, Engelshove HA, van den Berg H, Klip H. Calcitonin therapy in central giant cell granuloma of the jaw: a randomized double-blind placebo-controlled study. Int J Oral Maxillofac Surg. sept 2006;35(9):791-5.

90. Vered M, Shohat I, Buchner A, Dayan D, Taicher S. Calcitonin nasal spray for treatment of central giant cell granuloma: clinical, radiological, and histological findings and immunohistochemical expression of calcitonin and glucocorticoid receptors. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. août 2007;104(2):226-39.

91. Tabrizi R, Fardisi S, Zamiri B, Amanpour S, Karagah T. Can calcitonin nasal spray reduce the risk of recurrence of central giant cell granuloma of the jaws? A double-blind clinical trial. Int J Oral Maxillofac Surg. juin 2016;45(6):756-9.

92. Overman RA, Borse M, Gourlay ML. Salmon calcitonin use and associated cancer risk. Ann Pharmacother. déc 2013;47(12):1675-84.

93. Sadeghi N, Friesen MR. La calcitonine et le risque accru de cancer : La calcitonine est-elle toujours indiquée lors de douleurs aiguës dues à une fracture vertébrale? Pharmactuel [Internet]. 9 juin 2015 [cité 9 mars 2020];47(3). Disponible sur: https://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/1057/744

94. Haute Autorité de Santé. HAS-Commission de la transparence-Calcitonine de saumon. [Internet]. 9 juillet 2019 [cité 9 mars 2020] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3067164/fr/calcitonine-sandoz

95. de Lange J, van den Akker HP, van den Berg H, Richel DJ, Gortzak RAT. Limited regression of central giant cell granuloma by interferon alpha after failed calcitonin therapy: a report of 2 cases. Int J Oral Maxillofac Surg. sept 2006;35(9):865-9.

96. Goldman KE, Marshall MK, Alessandrini E, Bernstein ML. Complications of alpha-interferon therapy for aggressive central giant cell lesion of the maxilla. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. sept 2005;100(3):285-91.

97. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Ostenonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. mars 2007;65(3):369-76.

98. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. J Oral Maxillofac Surg. mai 2009;67(5 Suppl):2-12.

99. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, et al. Case-based review of osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and application of the international

recommendations for management from the international task force on ONJ. J Clin Densitom. mars 2017;20(1):8-24.

100. Berquet A, Louvrier A, Denis F, Bornert F, Weber E, Meyer C. Évaluation des délais de guérison des ostéochimionécroses des maxillaires après traitement chirurgical : étude rétrospective monocentrique et revue de la littérature. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 1 févr 2017;118(1):11-9.

101. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. Ann Oncol. mai 2012;23(5):1341-7.

102. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol. mars 2011;29(9):1125-32.

103. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet (London) mars 2011;377(9768):813-22.

104. Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol. déc 2010;28(35):5132-9.

105. Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, Chawla S, Staddon A, Blay J-Y, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. mars 2010;11(3):275-80.

106. Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC, Blay J-Y, Chawla S, Thomas DM, et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone. Clin Cancer Res. août 2012;18(16):4415-24.

107. Ueda T, Morioka H, Nishida Y, Kakunaga S, Tsuchiya H, Matsumoto Y, et al. Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter phase II trial. Ann Oncol. oct 2015;26(10):2149-54.

108. Chawla S, Blay J-Y, Rutkowski P, Le Cesne A, Reichardt P, Gelderblom H, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. déc 2019;20(12):1719-29.

109. Naidu A, Malmquist MP, Denham CA, Schow SR. Management of central giant cell granuloma with subcutaneous denosumab therapy. J Oral Maxillofac Surg. déc 2014;72(12):2469-84.

110. Bredell M, Rordorf T, Kroiss S, Rücker M, Zweifel DF, Rostetter C. Denosumab as a treatment alternative for central giant cell granuloma: a long-term retrospective cohort study. J Oral Maxillofac Surg. avr 2018;76(4):775-84.

111. Gupta B, Stanton N, Coleman H, White C, Singh J. A novel approach to the management of a central giant cell granuloma with denosumab: a case report and review of current treatments. J Cranio-Maxillo-fac Surg. sept 2015;43(7):1127-32.

112. Palmerini E, Chawla NS, Ferrari S, Sudan M, Picci P, Marchesi E, et al. Denosumab in advanced/unresectable giant-cell tumour of bone (GCTB): For how long? Eur J Cancer (Oxford) 2017;76:118-24.

113. Tiffee JC, Aufdemorte TB. Markers for macrophage and osteoclast lineages in giant cell lesions of the oral cavity. J Oral Maxillofac Surg. oct 1997;55(10):1108-12; discussion 1112-1113.

114. Vered M, Buchner A, Dayan D. Immunohistochemical profile of glucocorticoid receptor, calcitonin receptor, CD68 and HLA-DR in central giant cell granuloma of the jawbone. Appl Res Clin Dent. 2004;47–55.

115. de Lange J, van Rijn RR, van den Berg H, van den Akker HP. Regression of central giant cell granuloma by a combination of imatinib and interferon: a case report. Br J Oral Maxillofac Surg. janv 2009;47(1):59-61.

116. Dewar AL, Farrugia AN, Condina MR, Bik To L, Hughes TP, Vernon-Roberts B, et al. Imatinib as a potential antiresorptive therapy for bone disease. Blood. juin 2006;107(11):4334-7.

Table des illustrations

- Figures

Figure 1.A : Coupe histologique d'un GPCG (HE x 100)

Figure 1.B : Coupe histologique d'un GCCG (HE x 400)

Figures 2.A et 2.B : Photographies extra et intra-orales d'une patiente de 12 ans atteinte d'un GCCG

Figure 3 : GCCG multiloculaire avec une large plage ostéolytique située dans le corps mandibulaire droit

Figure 4 : Pièce anatomique après exérèse montrant l'aspect macroscopique du GCCG

Figure 5.A : Coupe histologique d'un GCCG montrant des cellules géantes multinucléées dans une matrice de cellules fusiformes (HE x 100)

Figure 5.B : Coupe histologique révélant les caractéristiques histopathologiques du GCCG (coloration HE, échelle = 20 µm)

Figure 6 : Patiente de 10 ans atteinte de chérubisme avec un aspect joufflu typique

Figure 7 : Radiographie montrant une mandibule polykystique avec un aspect en bulles de savon.

Figure 8 : Kyste anévrismal du ramus gauche entraînant une asymétrie faciale

Figure 9 : Coupe sagittale issue d'une TDM montrant un kyste anévrismal multiloculaire du ramus gauche

Figure 10 : Radiographie panoramique de contrôle montrant une lésion radioclaire en regard des apex des dents 31, 41 et 42

Figure 11 : Photographie montrant l'absence de tuméfaction endobuccale

Figure 12 : Organigramme représentant la dynamique de recherche

Figure 13 : Niveaux de preuve scientifique et grades de recommandation selon l'ANAES

Figure 14 : Répartition graphique selon les types d'articles inclus

Figure 15 : Répartition graphique selon les niveaux de preuve définis par l'ANAES

Figure 16 : Radiographie rétro-alvéolaire montrant la carie radiculaire de la dent 37 non conservable

Figure 17 : Radiographie panoramique réalisée en mai 2017 montrant le délabrement important des dents 36 et 46

Figure 18 : Photographie endobuccale montrant une tuméfaction de la muqueuse secteur 3

Figure 19 : Coupes transversales issues du CBCT réalisé en juillet 2017 mettant en évidence une image radioclaire soufflant les corticales osseuses vestibulaire et linguale

Figure 20 : Reconstruction tridimensionnelle montrant la lyse osseuse en regard de l'ancien site de la dent 36

Figure 21 : Coupe sagittale issue du CBCT réalisé en décembre 2014 montrant une lésion carieuse de la dent 37 et l'absence d'image radioclaire dans le secteur mandibulaire gauche

Figure 22 : Coupe transversale issue du CBCT réalisé en décembre 2014 montrant une minéralisation osseuse normale de la mandibule

Figure 23 : Photographie préopératoire permettant de visualiser la tuméfaction secteur 3

Figure 24 : Photographie de la pièce anatomique

Figure 25 : Photographie montrant la muqueuse après biopsie et sutures

Figure 26 : Photographie per-opératoire après lambeau et décollement sous périosté permettant de visualiser la tumeur *in situ*

Figure 27 : Photographie après exérèse de la tumeur

Figure 28 : Pièce anatomique

Figure 29 : Site chirurgical après mise en place d'éponge hémostatique et réalisation de sutures par des points séparés à visée hémostatique

Figure 30 : Coupe histologique issue de l'exérèse révélant les caractéristiques histopathologiques du GCCG (HE x 240)

Figure 31 : Autre coupe histologique issue de l'exérèse révélant les caractéristiques histopathologiques du GCCG (HE x 400)

Figure 32 : Coupe transversale du CBCT datant de février 2019 montrant une ré-ossification du secteur 3

Figure 33 : Photographie endobuccale en occlusion mettant en évidence de la plaque dentaire, du tartre et une inflammation gingivale

Figure 34 : Photographie endobuccale maxillaire

Figure 35 : Photographie endobuccale mandibulaire permettant d'observer la crête alvéolaire secteur 3

Figure 36 : Photographie endobuccale des secteurs 1 et 4 en occlusion

Figure 37 : Photographie endobuccale des secteurs 2 et 3 en occlusion mettant en évidence l'absence de tuméfaction muqueuse

Figure 38 : Coupe du CBCT réalisé en mars 2020 montrant la complète reminéralisation osseuse au niveau mandibulaire gauche

Figure 39 : Reconstitution 3D basée sur le CBCT de mars 2020, sans défaut osseux

Figure 40 : Coupe issue du CBCT préopératoire réalisé en juillet 2017

Figure 41 : Coupe issue du CBCT post-opératoire de février 2019, soit un après l'intervention chirurgicale

Figure 42 : Coupe issue du CBCT de mars 2020, soit deux ans après la chirurgie

- Tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques comparatives entre un GCCG et un GPCG

Tableau 2 : Caractéristiques comparatives entre un GCCG non agressif et un GCCG agressif

Tableau 3 : Comparaison des diagnostics différentiels du GCCG

Tableau 4 : Récapitulatif des articles inclus dans la revue de littérature

Tableau 5 : Littérature concernant le traitement par injections de corticoïdes

Tableau 6 : Littérature concernant le traitement par calcitonine

Tableau 7 : Littérature concernant le traitement par interféron

Tableau 8 : Littérature concernant le traitement par dénosumab

Tableau 9 : Sévérité des effets secondaires en fonction du traitement

Liste des abréviations

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

CBCT : *Cone Beam Computer Tomography*

CSD : Centre de Soins Dentaires

GCCG : Granulome central à cellules géantes

GPCG : Granulome périphérique à cellules géantes

HAS : Haute Autorité de Santé

INF : Interféron

NF1 : Neurofibromatose de type I

ONMOM : Ostéonécrose des maxillaires d'origine médicamenteuse

PTH : Hormone parathyroïdienne

RANK L : *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*

TCG : Tumeur à cellules géantes

ROZEC (Adélaïde). – Le granulome central à cellules géantes : prise en charge actuelle – 51 f. ; ill. ; tabl. ; 116 ref. ; 30 cm (Thèse : chir. Dent ; Nantes ; 2020)

RESUME

Le granulome central à cellules géantes appartient à la famille des tumeurs à cellules géantes. Bénin, rare et touchant les maxillaires, son évolution entraine des plages ostéolytiques de plus ou moins grande étendue pouvant être responsables de préjudices esthétiques et fonctionnels pour les patients. Le traitement, habituellement chirurgical, est parfois invasif et peut causer d'importantes comorbidités. Des alternatives thérapeutiques pharmacologiques, moins mutilantes pour les patients, ont donc été étudiées.

L'objectif de la revue de littérature est de s'intéresser à ces traitements pharmacologiques en termes de taux de succès, d'effets secondaires et de fréquence de récidive tumorale afin d'analyser leurs avantages et inconvénients respectifs et d'actualiser l'état des connaissances.

La difficulté à systématiser l'utilisation des traitements pharmacologiques dans la prise en charge du granulome central à cellules géantes réside dans le fait qu'il n'existe pas de consensus concernant la thérapeutique à appliquer. Malgré des résultats prometteurs pour les corticoïdes, l'interféron ou encore le dénosumab, davantage d'études contrôlées et randomisées doivent être réalisées afin d'étayer ce propos. Enfin, compte-tenu des taux de succès majorés lors d'une association avec une chirurgie conservatrice type énucléation, il serait intéressant de poursuivre les études cliniques dans le but d'obtenir des recommandations claires sur la prise en charge du granulome central à cellules géantes ainsi qu'un protocole reproductible.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT

Chirurgie bucco-dentaire

MOTS CLES MESH

Chirurgie stomatologique / Surgery, oral
Tumeurs à cellules géantes / Giant cell tumors
Granulome / Granuloma
Traitement médicamenteux / Drug therapy
Calcitonine / Calcitonin
Corticothérapie / Corticosteroid therapy
Interféron / Interferon
Dénosumab / Denosumab

JURY

Président : Professeur LESCLOUS P.
Assesseur : Docteur CLOITRE A.
Assesseur : Docteur JORDANA F.
Directeur : Docteur HUGUET G.

ADRESSE DE L'AUTEUR

15 boulevard Gustave Roch, 44200 NANTES
adelaide.rozec@gmail.com