#### UNIVERSITE DE STRASBOURG

#### FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2021 N° 73

#### THESE

Présentée pour le Diplôme d'État de Docteur en Chirurgie Dentaire le 9 décembre 2021

par

KIEFFER Laura

née le 13/11/1994 à MULHOUSE

LE CHÉRUBISME À L'ENFANCE ET À L'ADOLESCENCE : MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES ET PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Président : Professeur BLOCH ZUPAN Agnès Assesseurs : Professeur CLAUSS François

Docteur BORNERT Fabien

Docteur GROS Catherine-Isabelle

#### FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE DE STRASBOURG

Doyen: Professeur Corinne TADDEI-GROSS Doyens honoraires: Professeur Robert FRANK

> Professeur Maurice LEIZE Professeur Youssef HAIKEL

Professeur émérite : Professeur Henri TENENBAUM

Responsable des Services Administratifs : Mme Marie-Renée MASSON

#### Professeurs des Universités

Vincent BALL Ingénieurie Chimique, Energétique - Génie des Procédés

Agnès BLOCH-ZUPAN Sciences Biologiques
François CLAUSS Odontologie Pédiatrique

Jean-Luc DAVIDEAU Parodontologie

Youssef HAÏKEL Odontologie Conservatrice - Endodontie

Olivier HUCK Parodontologie

Marie-Cécile MANIERE Odontologie Pédiatrique Florent MEYER Sciences Biologiques

Maryline MINOUX Odontologie Conservatrice - Endodontie

Anne-Marie MUSSET Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale

Corinne TADDEI-GROSS Prothèses Béatrice WALTER Prothèses

Matthieu SCHMITTBUHL Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux -

Delégation (Juin 2024) Biophysique - Radiologie

#### Maîtres de Conférences

Youri ARNTZ Biophysique moléculaire

Sophie BAHI-GROSS Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation

Yves BOLENDER Orthopédie Dento-Faciale

Fabien BORNERT Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation

Claire EHLINGER Odontologie Conservatrice - Endodontie

Olivier ETIENNE Prothèses

Gabriel FERNANDEZ Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale

**DE GRADO** 

Florence FIORETTI Odontologie Conservatrice - Endodontie

Catherine-Isabelle GROS Sciences Anatomiques et Physiologiques - Biophysique - Radiologie

Sophie JUNG Sciences Biologiques

Nadia LADHARI Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux -

Disponibilité (Déc. 2021) Biophysique

Davide MANCINO Odontologie Conservatrice - Endodontie

Damien OFFNER Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale

Catherine PETIT Parodontologie

François REITZER Odontologie Conservatrice - Endodontie

Martine SOELL Parodontologie

Marion STRUB Odontologie Pédiatrique

Xavier VAN BELLINGHEN Prothèses

Delphine WAGNER Orthopédie Dento-Faciale

Etienne WALTMANN Prothèses

#### Equipes de Recherche

Nadia JESSEL INSERM / Directeur de Recherche/Directrice d'UMR

Philippe LAVALLE INSERM / Directeur de Recherche

Pierre SCHAAF UdS / Professeur des Universités / Directeur d'UMR

Bernard SENGER INSERM / Directeur de Recherche

## À Monsieur le Professeur François CLAUSS,

Directeur de thèse,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail de thèse, je tiens à vous adresser mes premiers remerciements.

Tout d'abord, je vous remercie pour l'enthousiasme que vous m'avez montré quand je suis venue à vous avec cette idée de sujet. Vous vous êtes rendu très disponible pour m'accompagner tout au long de ce travail. Vos multiples corrections et conseils avisés, mais aussi votre patience et sympathie m'ont permis de mener à bien ce projet. Vos enseignements théoriques et cliniques, votre expérience et vos travaux sont pour moi une source d'admiration et d'inspiration. C'était toujours un plaisir d'aller en vacation de pédodontie, et d'apprendre à vos côtés. Je vous remercie pour toutes les opportunités que vous m'avez offertes de vous assister lors de quelques séances au bloc opératoire, et j'espère que ce travail est à la hauteur de vos espérances. Veuillez trouver en ces quelques mots l'expression de mes remerciements et de ma profonde gratitude.

## À Madame le Professeur Agnès BLOCH-ZUPAN,

Présidente du jury,

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

Merci pour votre investissement et votre rigueur dans vos enseignements. Vous m'avez transmis tant de connaissances en génétique et en particulier sur les maladies rares. J'espère que cette thèse est à la hauteur de vos espérances.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

## À Madame le Docteur Catherine-Isabelle GROS,

Membre du jury,

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury. La qualité et le rigueur de vos enseignements, ainsi que votre douceur durant tout mon cursus resteront toujours gravés dans ma mémoire.

Soyez assurée, à travers ce travail, de ma profonde gratitude.

## À Monsieur le Docteur Fabien BORNERT,

Membre du jury,

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury. Votre expérience, votre sens de la pédagogie, votre rigueur professionnelle et votre gentillesse sont un modèle pour ma pratique future. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mes sincères remerciements.

À mes parents, car c'est vous qui m'avez montré la voie des études de santé. Vous m'avez épaulé dès le premier jour, motivé dans les moments difficiles et je vous en suis reconnaissante. À toi papa pour m'avoir transmis ce goût du travail bien fait, et ta passion pour les sciences et la biologie. Depuis les calculs de surfaces et périmètres, aux moindres chants d'oiseaux à l'extérieur ; sur le chemin de l'école, nous avions déjà toutes les clés pour être de fines biologistes. À toi maman, pour toute l'énergie que tu as toujours fourni pour nous accompagner dans notre quotidien, pour ta douceur et ta persévérance. Une mention particulière à tes allers/retours pendant cette fameuse semaine d'examens en première année de médecine, une aide qui m'a été si précieuse.

À mes sœurs, et au trio que nous formons. Certains ont déjà fait les frais de notre complicité fougueuse (toutes les 3 sur un catamaran, pour ne citer qu'un exemple), je suis très heureuse d'avoir grandi à vos côtés. Et quand je parle de complicité, je pense particulièrement à toi ma petite Bo, il m'est difficile de décrire tout ce que tu m'apportes au quotidien. Des fous rires, beaucoup de fous rires et un soutien indéfectible. Je serai toujours là pour vous.

À Benoist, mon précieux compagnon de route. Ta détermination, ton affection, ton humour (très) débordant, tu pimentes mon quotidien depuis plus de 5 ans maintenant. Je tiens à te témoigner tout mon amour et je me réjouis de voir ce que l'avenir nous réserve.

À Céline et Marie. Marie, mon acolyte du Sturm, tous nos souvenirs restent gravés dans ma mémoire, certains me font subtilement sourire. À travers les années tu es toujours restée la personne la plus gentille et dévouée que je connaisse. Ton amitié m'est précieuse! À Céline, il vaut mieux que je taise nos surnoms. Merci pour tous ces moments, sportifs ou non, légers, qui font tant de bien au moral!

À mes chicas Pernilla, Marie, Margaux et Hanna, j'ai adoré partager ces 6 dernières années avec vous. Pour toutes nos soirées étudiantes, nos examens avec la team 4h, nos voyages... nous avons tant ri, stressé, et trinqué durant ces années, qui, j'espère ne sont que le début.

À mes sssuper copines Leïla, Manon et Claire, des filles motivées et motivantes. Même si je risque toujours de finir entre 4 planches quand je pars en activité avec vous, j'adore me dépasser dans nos sorties sportives, et passer du temps avec vous. Merci pour votre soutien à toute épreuve. Je me réjouis déjà de tous les moments à venir. Cette thèse, Claire, je te la dédicace.

À Cathy, Hugues et Arnaud, vous m'avez accueilli dans votre famille avec gentillesse et bienveillance. Pour tous ces repas partagés, et ces parties de jeux de société qui me font tant de bien.

À Aline, Sabine et Yasmina, merci de m'avoir donné ma chance au sein du cabinet. Je n'oublierai jamais la bonne ambiance qui y régnait, c'était le cadre idéal pour débuter mon activité. Aline, je ne te remercierai jamais assez pour ta patience, ta bienveillance, tes conseils et pour avoir vu en moi une associée.

### UNIVERSITE DE STRASBOURG

#### FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2021 N° 73

#### THESE

Présentée pour le Diplôme d'État de Docteur en Chirurgie Dentaire le 9 décembre 2021

par

KIEFFER Laura

née le 13/11/1994 à MULHOUSE

LE CHÉRUBISME À L'ENFANCE ET À L'ADOLESCENCE : MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES ET PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Président : Professeur BLOCH ZUPAN Agnès Assesseurs : <u>Professeur CLAUSS François</u>

Docteur BORNERT Fabien

Docteur GROS Catherine-Isabelle

## TABLE DES MATIÈRES

Introduction				
1. Le chérubisme : aspects épidémiologiques et cliniques	8			
1. Définition – cadre nosologique et prévalence	8			
2. Physiologie du remodelage osseux	11			
2. Physiopathologie et présentation clinico-histo-radiologique14				
1. Mécanismes physiopathologiques	14			
Mutation de SH3BP2 et sur-activation ostéoclastique	14			
1. Effets de la mutation de SH3BP2 sur la stabilité de la protéine	17			
2. Effets de la mutation de SH3BP2 sur la régulation osseuse et				
sur l'inflammation	20			
2. Autres gènes impliqués dans l'étiologie génétique du chérubisme	26			
2. Limitation aux maxillaires et involution à la puberté : hypothèses	28			
Hypothèses quant à la localisation stricte aux mâchoires	28			
1. Hypothèse 1 : <i>SH3BP2</i> et <i>Msx-1</i>	28			
2. Hypothèse 2 : micro-organismes et microtraumatismes	31			
2. Hypothèses quant à la disparition de la maladie à la puberté	34			
1. Hypothèse hormonale	34			
2. Hypothèse liée à la réduction du remodelage osseux à la fin de				
la croissance				
3. Hypothèse de la voie de <i>Msx-</i> 1 et de la Parathormone	35			

	3. Présentation clinique générale : atteintes crânio-faciales et	
	extra-crâniennes	35
	4. Aspects radiologiques	37
	5. Aspects histologiques	39
	6. Atteinte dentaire	42
	7. Atteinte ophtalmique	46
	8. Atteinte lymphatique	47
	9. Marqueurs biochimiques	47
3	8. Prise en charge diagnostique et thérapeutique du chérul	bisme48
	1. Diagnostic positif	48
	2. Diagnostic différentiel avec d'autres pathologies	
	osseuses constitutionnelles	51
	3. Aspects pronostiques et évolutifs : localisation	
	histologique de NFATc1 et TRAP	53
	4. Thérapeutique chirurgicale	56
	5. Prise en charge dentaire et orthodontique	61
	1. Apports de l'orthodontie	
	2. Apports de l'implantologie	67
	6. Thérapeutique médicamenteuse	69
	Inhibiteur de la résorption osseuse – Calcitonine	71
	2. Inhibiteur de RANKL – Denosumab	73
	3. Biphosphonates	74
	4. Inhibiteur de la tyrosine kinase c-Abl – Imatinib	75
	5. Inhibiteur de SYK – Entosplétinib	76
	6. Inhibiteurs de TNF- $\alpha$ - Étanercept/ Adalimumab	77
	7. Inhibiteurs de NFAT – Tacrolimus	78
7	Contro de référence Maladies Rares	82

4. Recherche dans le cadre du chérubisme	83
1. Développement de modèles cellulaires et animaux	
de chérubisme : souris homozygote knock-in SH3BP2	83
Conclusion	86

## Liste des figures

Figure 1 : Les célèbres chérubins situés au premier plan de la peinture « La Madon	
Sixtine » de Raffaello Sanzio, 1513-1514	
<b>Figure 2</b> : Représentation schématique des différents acteurs du remodelage osseu physiologique1	
Figure 3 : Structure schématique du gène SH3BP2, et position relative des	J
domaines de la protéine par rapport aux 13 exons du	
gène1	16
Figure 4 : Résumé de l'effet de la mutation de SH3BP2 sur sa reconnaissance par l	
Tankyrase1	
<b>Figure 5</b> : Rôles de MCSF, RANKL, et TNF- $\alpha$ dans la pathogénie du chérubisme2	
<b>Figure 6</b> : Implication de la protéine SH3BP2 mutée dans le chérubisme2	
Figure 7 : Représentation schématique de la pathogénèse moléculaire du	
chérubisme proposée par Hyckel et coll. en 2004	30
Figure 8 : La mutation de la protéine SH3BP2 amplifie la réponse inflammatoire	
des macrophages dans le chérubisme3	2
Figure 9 : Proposition schématique pour la pathogénèse du chérubisme3	3
Figure 10 : Photographies de face et de profil d'une patiente de 19 ans atteinte de	
chérubisme3	
Figure 11 : Photographies de l'évolution du visage d'un patient atteint de chérubism	
avec l'âge3	
Figure 12 : Scanner coronal (A) et sagittal (B) et reconstruction en 3D (C,D) révélan	
une destruction du maxillaires et de la mandibule	
Figure 13 : Radiographies montrant des lésions chérubiques	
Figure 14 : Coupe histologique d'une lésion de chérubisme	
Figure 15 : Mise en évidence au microscope du manchon de collagène éosinophile	
autour des petits vaisseaux sanguins, spécifique au chérubisme	
<b>Figure 16</b> : Photographie et radiographies d'une patiente atteinte de chérubisme4 <b>Figure 17</b> : Radiographie panoramique d'une patiente de 16 ans	
Figure 18 : Radiographie panoramique d'une patiente de 10 ans	
<b>Figure 19</b> : Photographies intra orale d'un patient de 12 ans, qui met en évidence le	
développement dentaire anarchique et l'épaississement des crêtes alvéolaires4	
<b>Figure 20</b> : Photographie intraorale de l'épaississement des crêtes alvéolaires, avec	
oblitération partielle de la voûte palatine4	
Figure 21 : Déplacement vers les haut des orbites d'une patiente de 27 ans, laissan	
apparaître une masse orbitale à travers la conjonctive	
Figure 22 : Algorithme de diagnostic pour le chérubisme selon Kueper et coll5	50
Figure 23 : Grades de sévérité selon la présence immunohistochimique de NFATc1	
et l'activité de la TRAP5	55
Figure 24 : Photos d'une intervention chirurgicale chez une patiente de 18 ans	
atteinte d'un chérubisme agressif par curetage des lésions comblées par des	
autogreffes d'os spongieux et de moelle osseuse obtenus à partir de la crête iliaque	
de la patiente5	8
Figure 25 : Exemple de la prise en charge d'une patiente de 16 ans atteinte de	
chérubisme	
Figure 26: Intervention chirurgicale chez un patient de 5 ans	12
Figure 27 : Panoramiques avant et pendant le	
traitement6	94

<b>Figure 28</b> : Radiographie panoramique et photo intra-orale pré-orthodontiques, à 12 ans65
<b>Figure 29</b> : Radiographie panoramique et photos intra-orales post-orthodontique, à 16 ans66
<b>Figure 30</b> : Radiographie panoramique et photo intra-orale des dents déplacées/ incluses, avec la présence d'une lésions radio claire majeure dans la partie antérieure de la mandibule
<b>Figure 31</b> : Radiographie panoramique et photos intra-orales montrant la bonne ostéointégration des implants, après 6 mois de cicatrisation69
Figure 32 : Pathogénèse du chérubisme et action proposée des agents pharmacologiques
Figure 33 : Représentation schématique des différentes voies d'action du Tacrolimus chez les patients atteints de chérubisme80
Figure 34 : Aspects cliniques et radiologiques avant et après 1 ans de traitement par Tacrolimus
<b>Figure 35</b> : Schéma du processus d'identification du mécanisme physiopathologique d'une maladie rare qui mène au ciblage de potentiels médicaments84
<b>Tableau I</b> : Synthèse de la classification de Motamedi modifiée par Raposo- Amaral

## Introduction

Le chérubisme est une maladie rare, bénigne, qui se caractérise par un tissu osseux anomal dans les mâchoires. Cette pathologie osseuse se manifeste par des lésions prolifératives fibro-osseuses généralement symétriques, qui sont à l'origine d'un élargissement plus ou moins sévère des maxillaires.

Le chérubisme présente un gradient de sévérité variable en fonction des individus. Les complications comprennent des anomalies au niveau de la dentition temporaire et permanente (malpositions, agénésies, résorptions radiculaires pathologiques, malocclusion) mais également des atteintes visuelles, respiratoires, ainsi que des troubles fonctionnels, qui peuvent engager le pronostic vital dans les cas les plus sévères.

Les lésions intra-osseuses débutent habituellement à la petite enfance, entre 2 à 5 ans et progressent lentement jusqu'à la puberté. Puis, elles se stabilisent et commencent à régresser par remodelage osseux jusqu'à 30 ans environ. Généralement, à 30 ans, les malformations faciales associées à la maladie sont devenues non identifiables et les déformations résiduelles des mâchoires sont rares.

Sur le plan moléculaire, des mutations faux-sens du gène *SH3BP2* sont à l'origine du chérubisme, dans 80% des cas, ce qui évoque une hétérogénéité génétique. Le chérubisme peut être isolé à transmission autosomique dominante, ou peut faire partie d'un tableau syndromique, en association avec des syndromes tels que la neurofibromatose de type I, le syndrome de Ramon, le syndrome de l'X fragile, ou le syndrome de Jaffe-Campanacci.

Dans un premier temps, nous allons caractériser les mécanismes biologiques du chérubisme qui font intervenir les voies de signalisation de la différenciation ostéoclastique et de l'inflammation. Puis nous aborderons les aspects cliniques, histologiques et radiologiques de la pathologie, ainsi que la discussion du diagnostic différentiel avec d'autres pathologies osseuses constitutionnelles. La dernière partie sera consacrée au différentes perspectives thérapeutiques et aux recherches précliniques sur modèles expérimentaux animaux. Des études récentes proposent des traitements médicaux moins mutilants que la chirurgie, avec entre autres des inhibiteurs de TNF- $\alpha$ , de RANKL ou encore de SYK.

## 1. <u>Le Chérubisme : Aspects épidémiologiques et cliniques</u>

## 1.1. Définition – cadre nosologique et prévalence

Le chérubisme (OMIM # 118400), ou maladie kystique multiloculaire des mâchoires, est une maladie rare et bégnine, décrite pour la première fois par Frangenheim en 1914, (1) et reconnue comme une entité distincte par William A. Jones en 1933, dans une famille avec 3 membres affectés. (2,3)

Le chérubisme est une maladie osseuse auto-inflammatoire, familiale à transmission autosomique dominante, qui provoque une expansion bilatérale et indolore de la mandibule et/ou du maxillaire. Dans les premiers stades, le gonflement des ganglions lymphatiques sous maxillaires et cervicaux contribue à la plénitude du visage, et, à mesure que le tissu dysplasique fibreux se dilate, les masses protubérantes peuvent s'infiltrer dans le plancher orbitaire et provoquer l'inclinaison caractéristique des globes oculaires vers le haut. (4–6) Ainsi, la dénomination de la maladie est issue de la ressemblance des jeunes patients avec les portraits des anges chérubins de la Renaissance. (3,5,7)



**Fig. 1** : Les célèbres chérubins situés au premier plan de la peinture « La Madone Sixtine » de Raffaello Sanzio, 1513-1514.

La prévalence du chérubisme reste inconnue, et difficile à déterminer du fait de l'expressivité variable de la maladie, qui est certainement source de sous-diagnostic chez les enfants, ou chez les adultes après remodelage osseux. (8,9) On retrouve environ 350 cas de chérubisme décrits dans la littérature. (6,10–12)

Un système de classification suggéré par Motamedi en 1998, et modifié par Raposo-Amaral en 2007 réunit les structures anatomiques impliquées et l'agressivité de la maladie (5,9,13,14):

Grade I Lésions mandibulaires sans signe de résorption radiculaire	<ul> <li>Classe 1 : Lésion unique au niveau du corps de la mandibule</li> <li>Classe 2 : Multiples lésions au niveau du corps de la mandibule</li> <li>Classe 3 : Lésion unique au niveau du ramus</li> <li>Classe 4 : Multiples lésions au niveau des rami</li> <li>Classe 5 : Lésions impliquant le corps et les rami mandibulaires</li> </ul>
Grade II Lésions impliquant la mandibule et le maxillaire, sans signe de résorption radiculaire	<ul> <li>Classe 1 : Lésions impliquant la mandibule et les tubérosités maxillaires</li> <li>Classe 2 : Lésions impliquant la mandibule et la partie antérieure du maxillaire</li> <li>Classe 3 : Lésions impliquant la mandibule et l'ensemble du maxillaire</li> </ul>
Grade III Lésions agressives mandibulaires avec signe de résorption radiculaire	<ul> <li>Classe 1 : Lésion unique au niveau du corps de la mandibule</li> <li>Classe 2 : Multiples lésions au niveau du corps de la mandibule</li> <li>Classe 3 : Lésion unique au niveau du ramus</li> <li>Classe 4 : Multiples lésions au niveau des rami</li> <li>Classe 5 : Lésions impliquant le corps et les rami mandibulaires</li> </ul>

Grade IV Lésions impliquant la mandibule et le maxillaire, avec signe de résorption radiculaire	<ul> <li>Classe 1 : Lésions impliquant la mandibule et les tubérosités maxillaires</li> <li>Classe 2 : Lésions impliquant la mandibule et la partie antérieure du maxillaire</li> <li>Classe 3 : Lésions impliquant la mandibule et l'ensemble du maxillaire</li> </ul>
Grade V Les cas juvéniles rares, avec lésions agressives à forte expansion, extrêmement déformantes, impliquant le maxillaire et la mandibule, avec une éventuelle participation des condyles et des processus coronoïdes	
Grade VI Les cas juvéniles rares, avec lésions agressives à forte expansion, extrêmement déformantes, impliquant le maxillaire, la mandibule et les orbites	

Tableau I : Synthèse de la classification de Motamedi modifiée par Raposo-Amaral. (9)

Cette classification n'est pas toujours utilisée par les auteurs, qui la considèrent insuffisante pour décrire les comportements biologiques et cliniques des lésions, spécifiques à chaque patient (vitesse de croissance, taille des lésions, perforation ou amincissement de la corticale osseuse, perturbations du développement dentaire, déficits fonctionnels). (5)

## 1.2. Physiologie du remodelage osseux

L'os est dans un état constant de remodelage, afin de maintenir la structure, et les fonctions squelettiques physiologiques. (15,16) Un déséquilibre au niveau de l'homéostasie osseuse, dépendante de la résorption osseuse par les ostéoclastes et de la formation osseuse par les ostéoblastes, peut provoquer des affections telles que le chérubisme, dans laquelle des altérations locales et/ou systémiques des taux d'hormones ou de cytokines pro-inflammatoires stimulent la résorption osseuse. (17)

Les processus de formation et résorption osseuse sont étroitement liés : il a été démontré que les ostéoblastes et les ostéoclastes peuvent communiquer entre eux par contacts directs cellule-cellule, par l'intermédiaire de cytokines, ou par des interactions avec la matrice extracellulaire. (15,17) Ce couplage est régulé par les cytokines et facteurs de croissance agissant localement. (18)

La résorption osseuse dépend du nombre d'ostéoclastes actifs présents au niveau du site de remodelage. Pour se différencier, les cellules ostéoclastiques progénitrices nécessitent l'expression de M-CSF et de la cytokine clé de l'ostéoclastogénèse, RANKL, par les cellules stromales et ostéoblastiques.

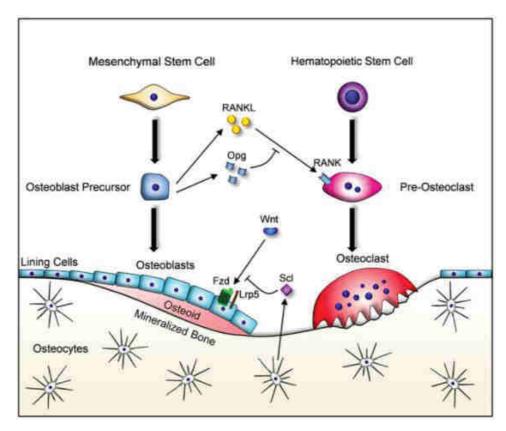
Ces cellules ostéoclastiques progénitrices expriment à leur surface un récepteur qui appartient à la famille des récepteurs de TNF : RANK, et dont l'interaction avec son ligand, le RANKL, permet la différenciation en ostéoclastes. (16,18) Dans le compartiment ostéoblastique, les cellules souches mésenchymateuses nécessitent tout d'abord un facteur de transcription spécifique, Runx2. Les précurseurs ostéoblastiques ainsi formés se différencient sous l'action de la voie canonique Wnt/ßcaténine, qui fait intervenir d'autres facteurs tels que les récepteurs LRP5/6, et les protéines Frizzled et Dishevelled. (16)

Les cellules de la lignée ostéoblastique (ostéoblastes, ostéocytes) et les cellules de résorption osseuse (ostéoclastes), ainsi que leurs précurseurs sont organisés en unités fonctionnelles de remodelage appelées Unités Multicellulaires de Base (BMU).

Le remodelage osseux est un phénomène cyclique qui intervient en plusieurs phases : (15–17)

- La phase d'activation est initiée par les ostéocytes, qui, par leur position dans la matrice osseuse et leur nombreux prolongements cytoplasmiques en contact direct avec d'autres cellules, vont disparaître par apoptose (en réponse à des signaux de contraintes mécaniques, de lésions ou systémiques hormonaux), et ainsi induire la libération de RANKL, indispensable au recrutement et à la différenciation des précurseurs ostéoclastiques.
- La phase de résorption : les ostéoclastes recrutés se fixent et fusionnent au niveau de la surface osseuse, sous l'influence de facteurs de transcription et de facteurs de croissance tels que RANKL et M-CSF pour former des ostéoclastes actifs, capables de résorber l'os. Cette phase de résorption consiste en une déminéralisation, via l'acidification du milieu par la libération de protons, suivie d'une dégradation de la matrice protéique osseuse, par des enzymes telles que les cathepsines (majoritairement, la cathepsine K), et des métalloprotéases matricielles (MMP).
- La phase **d'inversion**, caractérisée par l'apoptose des ostéoclastes, et le recrutement de cellules mononuclées de type macrophagique qui vont permettre de compléter la résorption osseuse, et de préparer la lacune de résorption à l'étape de formation osseuse.
- La phase de **formation** osseuse, où des cellules précurseurs ostéoblastiques sont attirées au sein des lacunes de résorption, et se différencient en ostéoblastes matures. Les ostéoblastes sécrètent les constituants de la matrice osseuse (collagène de type I, protéoglycanes), mais également des protéines non collagéniques et des facteurs de croissance qui permettent de former le tissu ostéoïde, qui sera, par la suite, minéralisé.

Les phases de résorption et formation osseuse sont soumises à une régulation par des facteurs hormonaux systémiques, mais aussi par des facteurs locaux, essentiellement des cytokines et facteurs de croissance. Parmi les acteurs qui régulent la résorption osseuse, on retrouve principalement le calcitriol, la parathormone, les glucocorticoïdes, TNF-alpha, IL-6 et les œstrogènes, qui vont agir sur l'équilibre entre RANKL et son récepteur leurre, l'OPG.



**Fig. 2** : Représentation schématique des différents acteurs du remodelage osseux physiologique. (19)

## 2. Physiopathologie et présentation clinico-histo-radiologique

## 2.1. Mécanismes physiopathologiques

#### 2.1.1. <u>Mutation de SH3BP2 et sur-activation ostéoclastique</u>

Dans la majorité des cas de chérubisme (près de 80%) dans lesquels une analyse génétique a été effectuée, la maladie est liée à des mutations sur le gène *SH3BP2*, codant pour la protéine adaptatrice SH3BP2 (Src Homology 3 Domain-Binding Protein-2 ou 3BP2), et localisé sur le chromosome 4p16.3. (6,20–24)

La protéine SH3BP2 est une protéine adaptatrice omniprésente dans les tissus du corps humain, son expression est particulièrement marquée dans les cellules d'origine hématopoïétique et lymphoïde. (1) Elle est exprimée par les cellules multinuclées, et dans la plupart des cellules stromales du tissu fibreux présent au niveau des lésions chérubiques. (20)

Les protéines adaptatrices, bien que dépourvues d'activité catalytique intrinsèque, ont une structure modulaire qui leur confère un rôle essentiel dans la régulation et la signalisation cellulaire, en relayant des signaux provenant de différentes molécules à la surface des cellules, à leurs effecteurs situés en aval, constituant ainsi des complexes enzyme-substrat stables. (25–27)

L'adaptateur 3BP2 a été initialement identifié en 1993 comme une protéine interagissant avec la proto-oncoprotéine kinase c-Abl. (28) Puis, avant son identification comme principal gène pathogène du chérubisme, *SH3BP2* a d'abord intéressé les immunologistes pour ses multiples fonctions biologiques au sein des cellules hématopoïétiques et surtout immunitaires. En effet, des études ont mis en évidence son implication dans la signalisation par les immunorécepteurs (récepteurs de l'antigène des cellules T et B et récepteurs des immunoglobulines) via son interaction avec de nombreuses molécules de signalisation incluant les kinases des familles Syk, Src et Vav. (29–33)

Ainsi, dans le système immunitaire, lors de l'interaction entre le lymphocyte T et les cellules présentatrices de l'antigène, l'activation des kinases des familles Syk et Src entraîne la formation de complexes multiprotéiques de signalisation intra-cellulaire, assemblés par les protéines adaptatrices telles que 3BP2, qui permettent une régulation fine des réponses lymphocytaires.(34)

Dans le tissu osseux, et plus particulièrement dans les ostéoclastes, un autre type cellulaire d'origine hématopoïétique, SH3BP2 est un régulateur majeur de la résorption osseuse. (26,27,32,33)

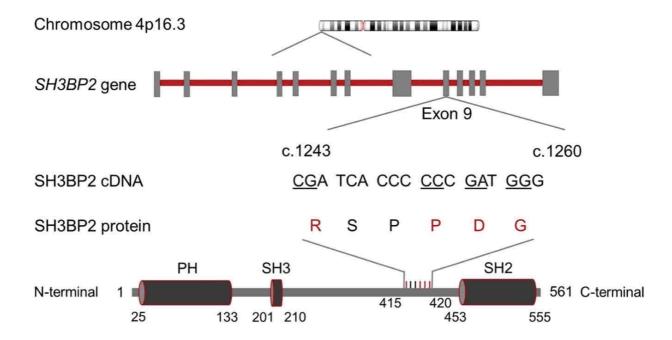
Cette protéine est donc largement exprimée dans le système ostéo-immunitaire et présente une affinité élevée avec les kinases des famille Src, Syk et Vav, qui jouent un rôle crucial dans la fonction ostéoclastique. (35,36)

La protéine SH3BP2, constituée de 561 acides aminés, répond au schéma structurel classique des protéines adaptatrices. Elle est composée de 3 domaines fonctionnels de reconnaissance peptidique :

- Un domaine PH (Pleckstrin Homology), amino-terminal (N-ter), qui suggère que la protéine est capable de se lier aux phospholipides membranaires des cellules;
- Une région centrale de 10 acides aminés, riche en proline, capable de se lier aux protéines présentant un domaine SH3 (SRC Homology 3),
- Un domaine SH2 (SRC Homology 2), carboxy-terminal (C-ter) qui permet d'interagir avec des nombreux partenaires présentant un motif Tyr-Glu-Asn (27) mais également d'autres protéines phosphorylées, ce qui suggère l'existence d'autres mécanismes d'association.

La plupart des études menées sur la protéine SH3BP2 ont été réalisées sur des souris « knock-in », en introduisant une mutation de *SH3BP2* dans leur génome. (24,27) En effet, la protéine de 561 acides aminés chez l'Homme (et 559 acides aminés chez les souris) est hautement conservée chez les mammifères avec une homologie de 87% dans la séquence d'acides aminés entre l'Homme et la souris, et de 84% dans la séquence nucléotidique. (27)

Dans 80% des cas, les mutations de *SH3BP2* ont été identifiées sur l'exon 9 du gène, dans le domaine riche en proline, en amont du domaine SH2 et en aval du domaine SH3, et affectent 4 acides aminés dans une séquence de 6 acides aminés (RSPPDG). (6,20) Toutes ces mutations correspondent à des transitions ou transversions de nucléotides, et mènent à la substitution de l'acide aminé Pro418 dans la plupart des cas, suivi des acides aminés Arg415, D419 et Gly420 respectivement. (20,21) (37,38) Ces mutations résultent alors en une protéine faux-sens, et, d'après de récentes études, mènent à un gain-de-fonction de la protéine. (20,33,39).



**Fig 3**. : Structure schématique du gène *SH3BP2*, et position relative des domaines de la protéine par rapport aux 13 exons du gène. Mise en évidence de la région de 6 acides aminés RSPPDG en amont du domaine SH2 et en aval du domaine de liaison SH3, dans laquelle la majorité des mutations associées au chérubisme ont été identifiées (les résidus fréquemment affectés apparaissent en rouge). (6)

Des mutations en dehors de l'exon 9 de *SH3BP2* ont été rapportées dans quelques cas : Carvalho et coll. ont, en 2008, découvert une nouvelle mutation (147delC). (40) Il s'agit d'une délétion de Cytosine qui mène à un codon stop prématuré. Par conséquent, on obtient une protéine tronquée avec perte des domaines SH3 et SH2.(6)(40)

De même, en 2009, les mêmes auteurs découvrent une autre mutation située sur l'exon 4 du gène (c.320 C>T), une substitution de Cytosine en Thymine associée, cette fois, à une faible expressivité du phénotype du chérubisme. (41)

Le fait que la plupart des auteurs n'ont séquencé que l'exon 9 du gène pourrait cependant avoir contribué à la faible proportion de mutations rapportées en dehors de cet exon. (6)

## 2.1.1.1. Effets de la mutation de *SH3BP2* sur la stabilité de la protéine

Une avancée importante dans la compréhension du chérubisme est issue du laboratoire du Dr Rottapel et coll. en 2011 (39), qui a permis d'élucider le mécanisme biochimique sous-jacent à la physiopathologie du chérubisme.

En effet, les auteurs ont comparé les taux de 3BP2 exprimés dans les macrophages primaires chez des souris sauvages (« Wild Type »), des souris hétérozygotes (\$SH3BP2^{KI/+}\$, dans le génome desquelles la mutation chérubique la plus fréquente a été introduite sur un seul des allèles du gène correspondant) et des souris homozygotes (\$SH3BP2^{KI/KI}\$, dans le génome desquelles la mutation chérubique a été introduite, cette fois, sur les 2 allèles du gène correspondant). Par la méthode de PCR quantitative, les auteurs ont démontré que le taux d'ARNm de \$H3BP2 dans les macrophages était similaire chez ces 3 groupes de souris; Mais en mesurant la cinétique de dégradation des protéines par l'expérience de chasse à la cycloheximide, ils ont observé une augmentation significative de la demi-vie de la protéine \$H3BP2 chez les souris mutantes, 31.4h comparées à 6.5h chez les souris sauvages.

Les auteurs ont mis en évidence la Tankyrase, une protéine de la famille des poly(ADP-ribose)polymérase (PARP), qui régule l'ubiquitylation, la fonction et la stabilité de protéines cibles, en transférant des ADP-riboses sur celles-ci avec NAD+ comme substrat (poly-ADPribosylation ou PARsylation), entraînant leur dégradation par le protéasome.

Le génome humain encode 2 Tankyrases présentant une séquence similaire, TNKS et TNKS2, qui recrutent toutes deux une variété de substrats impliqués dans un large éventail de fonctions biologiques. (39,42)

La Tankyrase est donc capable, grâce à son domaine N-ter constitué de domaines de répétition Ankyrine (Ankyrin Repeat Clusters, ARCs) de se lier au motif RSPPDG de la protéine SH3BP2, ce qui entraîne sa ribosylation par le domaine catalytique PARP de la Tankyrase, son ubiquitylation et sa dégradation dans le protéasome. (43) La Tankyrase est donc un régulateur physiologique de SH3BP2 en programmant sa destruction dans le protéasome.

Puis, à l'aide d'un test de ribosylation in vitro, les auteurs ont constaté que chez un sujet atteint de chérubisme, la région RSPPDG mutée n'est pas reconnue par la Tankyrase; la protéine 3BP2 mutée n'est donc pas dégradée et s'accumule, ce qui mène à une augmentation de son potentiel de signalisation et une hyper activation des voies de signalisation sous-jacentes, SRC, SYK et VAV : il s'agit donc de mutations gain de fonction de la protéine, à propriétés hypermorphiques. (32)

La protéine SH3BP2 mutée échappe à son système de régulation physiologique, et ce phénomène serait à la base du mécanisme moléculaire sous-jacent à la pathogénèse moléculaire du chérubisme. (39,42)

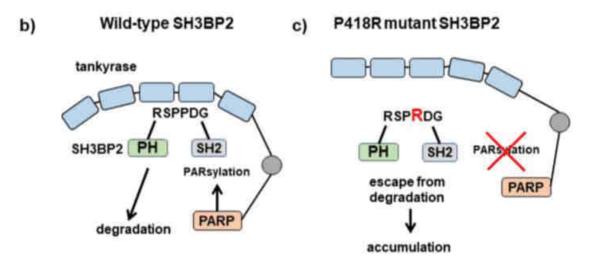


Fig. 4 : Résumé de l'effet de la mutation de SH3BP2 sur sa reconnaissance par la Tankyrase. (b) la Tankyrase reconnaît la protéine SH3BP2 de type sauvage par son motif RSPPDG, induit son ubiquitylation et sa dégradation.
(c) la mutation de SH3P2 interrompe sa reconnaissance par la Tankyrase. La protéine mutée échappe à son processus de dégradation résultant en son accumulation dans le cytoplasme. (44)

Pour vérifier ces hypothèses, les auteurs ont contrôlé si les mutations du chérubisme conféraient plutôt des propriétés néomorphiques à la protéine 3BP2, qui seraient à l'origine du phénotype du chérubisme. De même que lorsque 3BP2 est mutée, la sur expression de 3BP2 de type sauvage est suffisante pour induire la formation des cellules multinuclées TRAP+, même en l'absence de RANKL, et entraîne également une augmentation de la sécrétion de TNF- $\alpha$  dans les macrophages, deux caractéristiques critiques du phénotype chérubique. (45)

Une étude des caractéristiques phénotypiques de souris chimériques manquant de *TNKS/TNKS2*-/- confirme l'importance de l'interaction entre 3BP2 et la Tankyrase, on y retrouve les mêmes caractéristiques que chez la souris *SH3BP2*<sup>KI/KI</sup> chérubique (39) :

- réduction majeure de l'os trabéculaire de 33% par rapport aux souris sauvages
- augmentation de la production de TNF- $\alpha$  par les monocytes
- nombre accru de cellules TRAP+
- Les Macrophages Dérivés de la Moelle Osseuse (BMDM) présentent une augmentation de leur activité ostéoclastogénique, in vitro
- augmentation de 70% du nombre d'ostéoclastes par surface osseuse

L'ablation de TNKS/TNKS2 copie donc de manière évidente, in vivo, les critères majeurs de lyse osseuse et d'activation ostéoclastique du chérubisme.

Le phénotype du chérubisme n'est donc pas lié à une propriété néomorphique de la protéine SH3BP2 résultant de ces mutations, mais plutôt à une propriété intrinsèque exacerbée de la protéine 3BP2 de type sauvage, qui lui permet d'avoir une action plus durable sur les précurseurs de la lignée myéloïde.

# 2.1.1.2. Effets de la mutation de *SH3BP2* sur la régulation osseuse et l'inflammation

Le chérubisme se caractérise par une résorption osseuse excessive au niveau des mâchoires, créant des lacunes osseuses comblées par du tissu fibreux inflammatoire. (6,22,26,27) Cette association entre la résorption osseuse via les ostéoclastes, et l'inflammation dépendante de TNF- $\alpha$ , suggère l'activation de 2 mécanismes bien distincts qui contrôlent la différenciation des ostéoclastes et également des cellules inflammatoires. (27)

La fonction précise de cette région de 6 AA qui abrite la plupart des mutations connues du chérubisme reste floue. Afin de comprendre le rôle physiologique de le protéine SH3BP2 dans la régulation de l'homéostasie osseuse, une étude de Levaot N. et coll. a été menée en 2011, chez des souris déficientes en SH3BP2 (32) :

On observe que ces souris *SH3BP2*-/- sont ostéoporotiques malgré le contexte de défaut ostéoclastique, ce qui suggère un défaut coexistant dans le compartiment ostéoblastique, in vivo. En effet, les souris déficientes en 3BP2 présentent une ostéoclastogénèse défective : in vitro, les ostéoclastes ne se propagent pas et sont incapables de dégrader efficacement la matrice dentinaire. La réduction de 33% du taux de cellules présentant une bordure plissée mature et fonctionnelle observée chez les ostéoclastes déficients en 3BP2 suggère que, contrairement aux souris chérubiques, les souris déficientes en 3BP2 présentent une activité ostéoclastique réduite in vivo. De même, bien que le nombre total d'ostéoblastes n'est pas diminué chez ces souris *SH3BP2*-/-, on retrouve une diminution significative des marqueurs clé de l'activité ostéoblastique, tels que le taux de formation osseuse (BFR), et le taux d'apposition minérale (MAR). La protéine SH3BP2 est donc un régulateur unique des lignées ostéoclastique et ostéoblastique, dont les interactions interdépendantes sont nécessaires à une homéostasie osseuse normale.

Dans un article de 2012, Reichenberger et coll. ont résumé les conséquences des mutations chérubiques sur la lignée myélomonocytaire d'une souris, en intégrant à son génome l'une des mutations les plus fréquentes, Pro416Arg (Pro418Arg chez l'Homme) (27) :

### Dans le compartiment ostéoclastique :

- Le nombre d'ostéoclastes est doublé: par une augmentation de l'ostéoclastogénèse, et non du nombre de précurseurs ostéoclastiques; et résulte en la formation d'ostéoclastes particulièrement larges présentant un nombre accru de noyaux par cellule.
- Les pré-ostéoclastes répondent à des seuils bien plus bas des cytokines
   M-CSF et RANKL.
- Une augmentation de la phosphorylation (RANKL-dépendante) des protéines Syk et PICγ

- Une augmentation de l'activation de NFATc1 et donc de sa translocation nucléaire.
- Augmentation de l'activité de la TRAP (Tartrate Resistant Acid Phosphatase). (46)

## Dans le compartiment ostéoblastique :

- Le nombre d'ostéoblastes est triplé, mais on a une surexpression d'ostéoblastes immatures et dysfonctionnels, ces ostéoblastes apposent une matrice osseuse sous minéralisée.
- Le ratio RANKL/OPG est augmenté, les ostéoblastes mutants sécrètent moins d'OPG, le récepteur leurre de RANKL; ils stimulent donc d'autant plus l'ostéoclastogénèse, et contribuent au remodelage osseux déséquilibré du chérubisme. (47)

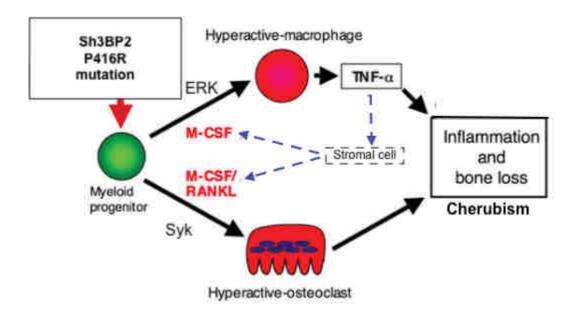
## Sur les macrophages :

- Le taux de TNF-α sécrété par les macrophages est significativement plus élevé chez les souris mutantes.
- L'effet de la mutation de 3BP2 susciterait une hyper-activité des macrophages par la voie de signalisation de ERK, et, par une boucle autocrine de rétroaction positive, mène à une augmentation de la sécrétion de TNF-α et des réactions inflammatoires.(48)

À travers les différentes études menées sur la protéine SH3BP2 mutée chez la souris, il a été démontré qu'elle possède un rôle régulateur critique du facteur de transcription NFATc-1, en l'activant et permettant sa translocation nucléaire, et ainsi, l'ostéoclastogénèse. (27,49–51). En effet, suite à l'activation des immunorécepteurs transmembranaires à motifs ITAM (FcRγ, DAP12), et au recrutement de la protéine kinase Syk, SH3BP2 va permettre l'activation de la phospholipase PLCγ, et ainsi la libération des réserves de calcium du réticulum endoplasmique dans le cytoplasme des cellules. (35) (52) (53–55)

SH3BP2 (dépourvue d'activité catalytique), de concert avec la liaison de RANKL à son récepteur, est donc capable d'induire des oscillations de calcium intracellulaire, en se liant à des protéines cytosoliques intermédiaires, permettant ainsi d'activer la calcineurine, puis l'activation et la translocation nucléaire de NFATc1 et ainsi la différenciation ostéoclastique. (56)

Les cellules myéloïdes progénitrices mutantes se différencient alors en ostéoclastes exceptionnellement larges, même en présence de concentrations de RANKL normalement insuffisantes pour induire la différenciation ostéoclastique chez les souris de type sauvage ; ainsi qu'en macrophages hyperactifs produisant une quantité excessive de TNF- $\alpha$ . (33)



**Fig. 5**: Rôles de MCSF, RANKL, et TNF- $\alpha$  dans la pathogénie du chérubisme. (33)

De récentes études chez la souris montrent l'importance de la cytokine proinflammatoire TNF- $\alpha$  dans la pathogénie de la maladie, et en particulier dans la promotion de l'ostéoclastogénèse. (25,33) (45) Bien qu'il ait été démontré que TNF- $\alpha$ est normalement insuffisant pour induire la formation d'ostéoclastes en l'absence de RANKL/RANK (57,58), chez des souris atteintes de chérubisme, la mutation de SH3BP2 permet d'augmenter la sensibilité des précurseurs des macrophages à TNF- $\alpha$  (45), et entraîne leur différenciation en ostéoclastes, indépendamment de RANKL, menant à une résorption osseuse inflammatoire. (59,60) (61)

De manière similaire au mécanisme d'amplification de l'activité de NFATc1 dans l'ostéoclastogénèse induite par RANKL, l'activité de NFATc1 médiée par TNF- $\alpha$  ferait intervenir, en partie, la même voie de signalisation des co-récepteurs à domaine ITAM. (45,61,62)

La mutation de 3BP2 permettrait donc aux précurseurs des macrophages de courtcircuiter RANKL, et conduit à une perte osseuse médiée par TNF- $\alpha$ .

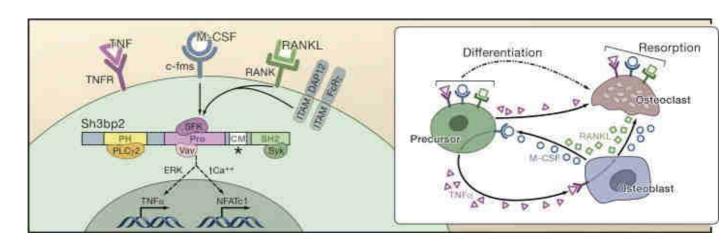


Fig. 6 : Implication de la protéine SH3BP2 mutée dans le chérubisme. (62)

Pour résumer, les études sur les souris porteuses de la mutation du chérubisme montrent que la protéine adaptatrice SH3BP2 régule les réponses des cellules myéloïdes aux signaux de différenciation des macrophages et ostéoclastes, en aval des récepteurs de MCSF et RANKL, et par des mécanismes encore flous impliquant les voies de signalisation de ERK1/2 et de SYK. (27,33,62) En effet, elle possède un rôle régulateur sur le facteur clé de l'ostéoclastogénèse, NFATc1, en l'activant et permettant sa translocation nucléaire.

La protéine 3BP2, présente en grande quantité dans les cellules, stimule de manière excessive NFATc1 qui entraı̂ne le développement d'ostéoclastes hyperactifs inhabituellement larges et de macrophages produisant des taux élevés de la cytokine pro-inflammatoire majeure, TNF- $\alpha$ . Ce qui vient stimuler à son tour la production de MCSF et RANKL.

Les souris chérubiques déficientes en NFATc1 ne sont plus ostéoporotiques mais présentent toujours une forte inflammation ; NFATc1 dissocie donc l'inflammation systémique de l'ostéopénie, on a bel et bien 2 mécanismes distincts.(33,45,50) D'après cette théorie, le chérubisme a donc été classé comme une maladie osseuse auto-inflammatoire, puisqu'elle n'implique pas les cellules T et B du système immunitaire adaptatif. (33,62)

Dans quelle mesure les résultats obtenus à partir de l'étude des modèles murins reflètent-ils ce qu'il se passe chez l'homme ? Cela pose la question de l'isomorphisme de ces modèles expérimentaux murins. Bien qu'il y ait une différence de transmissibilité de la maladie entre l'homme (autosomique dominante) et la souris (autosomique récessive), ainsi qu'une atteinte plus systémique qui s'étend au-delà de la sphère crânio-faciale chez la souris, les mécanismes fondamentaux de la maladie pourraient être similaires. Les études in vitro/ in vivo sur les souris apportent donc des hypothèses quant aux mécanismes physiopathologiques du chérubisme, mais il est nécessaire d'étudier ces résultats sur des modèles cellulaires humains afin d'établir la pathogénie formelle du chérubisme et ainsi identifier des moyens de traitement ou de prévention.

En effet, chez l'homme, on retrouve une transcription accrue de NFATc1, comme observé chez la souris. (63,64) Cependant, on constate une faible expression de TNF- $\alpha$  (63), tandis que la cytokine pro-inflammatoire IL-6 est plus largement exprimée. (65) La différenciation des ostéoclastes semble donc faire intervenir d'autres cytokines, conférant à TNF- $\alpha$  un rôle plus accessoire dans le chérubisme humain. Une autre différence majeure avec le mécanisme physiopathologique de la souris est la faible expression de RANKL et de l'ARNm de RANKL dans les granulomes humains. (65) Il semblerait même qu'un processus de rétroaction négatif soit activé, par une augmentation de la sécrétion d'OPG (65,66), tandis que chez la souris, l'ostéopénie est liée à un défaut du compartiment ostéoblastique et une expression diminuée de OPG. (26,47)

La triade RANKL/RANK/OPG semble donc perturbée dans le chérubisme humain. Plusieurs mécanismes pourraient expliquer le développement de la maladie : d'autres facteurs/cytokines peuvent mener à l'ostéoclastogénèse indépendamment de la voie RANKL/RANK, les ostéoclastes et les Cellules Géantes Multinuclées (MGC) présents dans les granulomes pourraient également se différencier par une voie autocrine, ou encore la voie RANKL/RANK pourraient être activée de manière permanente.(65)

### 2.1.2. Autres gènes impliqués dans l'étiologie génétique du chérubisme

Le développement physiopathologique du chérubisme concerne un réseau bien plus large de gènes. Afin de définir de manière plus précise les rapports complexes entre les cellules des lignées mésenchymateuse et hématopoïétique au sein des lésions du chérubisme, Tulika Sharma et coll. ont réalisé une étude récente sur un modèle murin de chérubisme qui met en évidence les différents changements d'expression génique. (24)

Étonnamment, pour l'inflammation, ces changements ne sont pas exclusifs à la population hématopoïétique, mais concernent également la population mésenchymateuse. On retrouve une régulation à la baisse de l'IL-1rn, un antagoniste cytokine pro-inflammatoire IL-1, alors que les cellules mésenchymateuses en sont la principale source (67), et, de manière inattendue, l'expression des granzymes C, D, et E au sein de la population mésenchymateuse. mécanismes sont encore décrits, (24,68). Les peu mais mésenchymateuses semblent donc avoir un rôle dans le processus inflammatoire.

Pour le compartiment ostéoclastique, d'autres gènes additionnels au sein de ces 2 lignées de cellules semblent participer au recrutement et au développement des ostéoclastes, tels que les gènes associés à la synthèse et à la stabilité de la prostaglandine PGE2, (69), Cxcl2 (70,71) et Ccl9 (72) exprimés par les cellules d'origine hématopoïétique.

Les auteurs ont également mis en évidence Cxcl5, un activateur de l'expression de RANKL, (73), le produit génique de Spon1 qui permet d'activer et d'augmenter la synthèse de 2 puissants stimulants de la formation ostéoclastique : le TGFβ1 latent et la prostaglandine EG2. (74) Ces derniers sont, eux, exprimés par les cellules d'origine mésenchymateuse.

Pour le compartiment ostéoblastique, les auteurs citent la régulation à la baisse de la voie de signalisation de BMP comme la cause probable, en majeure partie, de l'altération de la différenciation des ostéoblastes. Il existe de nombreuses preuves dans la littérature de l'interaction antagoniste des voies de signalisation de TGFβ et de BMP. (75,76) En effet, l'activation de BMP semble avoir un effet pro-ostéogénique, tandis que TGFβ régule négativement l'ostéogénèse. (76). Comme mentionné audessus, l'activation de Spon1 qui permet la stimulation du TGFβ1 latent contribue certainement à inhiber l'ostéogénèse ; (24) de même, la régulation à la baisse de l'IL-1rn peut fournir un environnement permissif aux cytokines inflammatoires et contribuer à l'état fibrotique. (77) Les auteurs ont également démontré que le gène Saa3, dont l'expression est largement augmentée dans les cellules hématopoïétiques chérubiques, inhibe l'ostéogénèse induite par la parathormone. (78)

# 2.2. Limitation aux maxillaires et involution à la puberté : hypothèses

## 2.2.1. <u>Hypothèses quant à la localisation stricte aux mâchoires</u>

### 2.2.1.1. Hypothèse 1 : SH3BP2 et Msx-1

Comme nous l'avons vu précédemment, le chérubisme serait lié à l'influence de la protéine SH3BP2 mutée sur les ostéoclastes, ostéoblastes et macrophages. Pourtant, la protéine et ces cellules sont omniprésentes dans les tissus du corps humain. Alors pourquoi le chérubisme ne touche que les maxillaires chez l'homme? Dès 1965, Jones a présumé que les perturbations osseuses du chérubisme seraient liées au développement des dents permanentes. (7)

Suivant ce précepte, dans une étude publiée dans le Journal de Chirurgie Crânio-Maxillo-Faciale, Hyckel et coll. ont corroboré le lien entre le processus pathogénique de la maladie et le développement physiologique de la dentition permanente, et en particulier le développement des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> molaires, définissant le chérubisme comme « une altération génétiquement déterminée du développement des germes dentaires et de la formation osseuse associée ».(79)

Tout d'abord, ils se sont basés sur certaines caractéristiques récurrentes du chérubisme :

- Les altérations histologiques du chérubisme n'affectent que des structures issues du 1<sup>er</sup> arc branchial
- Les lésions kystiques sont préférentiellement localisées au niveau de la mandibule, à proximité des germes des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> molaires. Ces dernières présentent généralement une agénésie chez les patients atteints
- Lorsqu'il y a une atteinte du maxillaire, la position haute des molaires dans les tubérosités pourrait expliquer l'atteinte oculaire que l'on retrouve chez certains patients (80)
- L'incidence de la maladie coïncide avec le début de la minéralisation de la 2<sup>e</sup> molaire, et la régression à l'adolescence correspond à la fin de l'odontogénèse

Il est donc justifié de penser que le la mutation génétique à l'origine du chérubisme perturbe le développement physiologique de ces dents et la formation osseuse associée.

Pour rappel, le développement dentaire est un processus qui débute entre la 6°-7° semaine de développement embryonnaire, pendant les étapes initiales du développement crânio-facial, et qui est le fruit d'interactions épithélio-mésenchymateuses médiées par de multiples voies de signalisation et facteurs de transcription. (81)

Le développement dentaire se divise en plusieurs phases et stades :

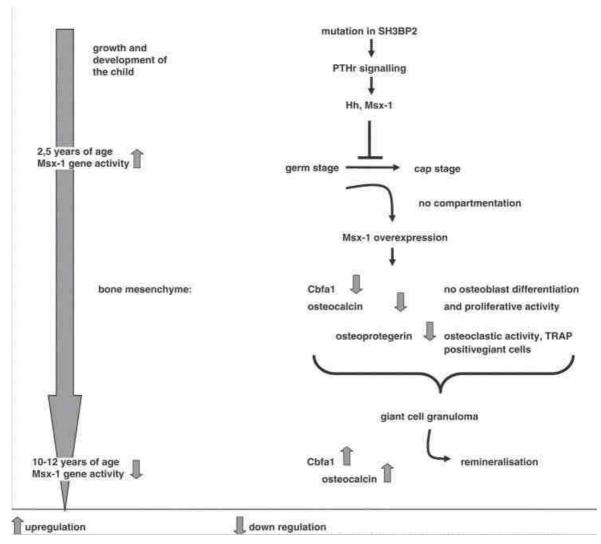
- Une phase d'initiation : stade de la lame dentaire puis de la placode dentaire
- Une phase de morphogénèse / différenciation cellulaire et minéralisation tissulaire : évolution vers les stades de bourgeon, cupule, puis de cloche dentaire

Et se conclue par la formation radiculaire et l'éruption de la dent. (81)

Pour l'instant, nous n'avons que des hypothèses concernant le lien entre SH3BP2 et le développement dentaire : En effet, il semblerait que la protéine SH3BP2 ait une influence sur la voie de signalisation de la Parathormone (PTH) et de la Parathormone-related protein (PTHrP) par l'intermédiaire de la protéine chaperonne 14-3-3. (56,82) Les recherches actuelles suggèrent que l'interaction entre les récepteurs de la PTHrP et la PTHrP est d'une importance fondamentale pour l'organisation spatio-temporelle des cellules osseuses, et en particulier pour leur fonction ostéoclastique, dans le développement normal du germe dentaire ainsi que de l'os alvéolaire environnant. (83–85)

Ainsi, parmi les acteurs moléculaires du développement dentaire, les auteurs ont mis en évidence le gène *Msx-1* (*Hox7*), particulièrement impliqué dans la régulation des interactions épithélio-mésenchymateuses lors de la morphogénèse post-natale crânio-faciale. (86,87). De plus, en 2000, Sakota et coll. montrent déjà une dépendance directe de l'expression de *Msx-1* via la signalisation du récepteur de la PTH. (88)

D'après Hyckel et coll., la mutation de *SH3BP2* aurait donc une influence sur la régulation du développement dentaire dépendante de *Msx-1* : une perturbation de cette voie de signalisation au moment de la transition entre le stade de bourgeon et de cupule dentaire pourrait causer un déficit général dans la morphogénèse dentaire. Ainsi, à l'adolescence, le processus du développement dentaire génétiquement déterminé s'arrête, de même que la maladie. (79)



**Fig. 7** : Représentation schématique de la pathogénèse moléculaire du chérubisme proposée par Hyckel et coll. en 2004. (79)

### 2.2.1.2. Hypothèse 2 : Micro-organismes et micro-traumatismes

À ce jour, nous n'avons pas encore d'explication formelle sur le raison pour laquelle les souris hétérozygotes pour la mutation de *SH3BP2* ne présentent pas le phénotype de destruction des mâchoires que l'on retrouve chez l'être humain. En effet, la mutation homozygote de *SH3BP2* est nécessaire chez les souris, pour qu'elles présentent une atteinte des mâchoires, mais également une ostéoporose et une inflammation systémique; ce phénotype, bien plus sévère, n'a jamais été observé chez l'homme. Il pourrait donc y avoir un facteur pathogénique supplémentaire dans la cavité buccale de l'homme, qu'on ne retrouve pas chez la souris élevée en conditions stériles. (62,89,90). En effet, d'après plusieurs études, pour que les souris *SH3BP2*<sup>K//+</sup> hétérozygotes récapitulent le phénotype de destruction des mâchoires exacerbé du chérubisme humain, il faut ajouter une charge bactérienne dans la cavité orale de celles-ci. (90–93)

Les récepteur toll-like (TLR) jouent un rôle majeur dans la production de cytokines inflammatoires. Ils reconnaissant des motifs moléculaires exogènes associés aux agents pathogènes infectieux (PAMPs, Pathogen-associated-molecular-patterns), mais également des motifs moléculaires endogènes associés aux dégâts, libérés par les cellules endommagées ou stressées (DAMPs, Damaged-associated-molecular-patterns), suggérant que ces récepteurs TLR peuvent être auto-activés dans le cas d'une inflammation stérile. (89,92)

Les récepteurs TLR sont activés dans les mécanismes de défense de l'hôte, via la protéine adaptatrice MYD88, qui permet à son tour d'activer des facteurs de transcription en aval, tel que le facteur NF-κB. (27,91–93)

Dans une étude de 2014, Yoshitaka et coll. montrent que l'inactivation ciblée de TLR2 et TLR4 permet un sauvetage significatif de l'inflammation, chez les souris *SH3BP2<sup>K//KI</sup>*. (92,93) La stimulation via les récepteurs TLR2/4 dans les macrophages joue donc un rôle majeur dans l'inflammation chez les souris chérubiques. (92)

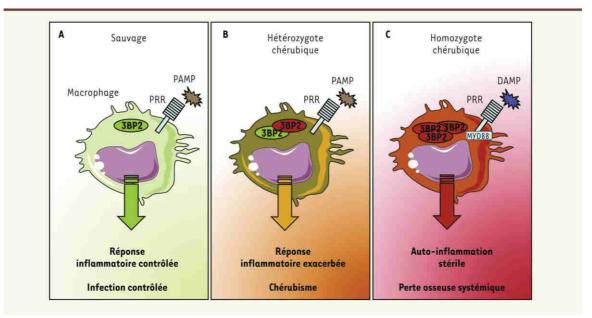


Fig. 8 : La mutation de la protéine SH3BP2 amplifie la réponse inflammatoire des macrophages dans le chérubisme (89) A. Dans un environnement sauvage, 3BP2 participe à la réponse des macrophages aux stimuli infectieux afin de déclencher une réponse inflammatoire contrôlée. B. Chez les souris hétérozygotes pour la mutation de SH3BP2, la réponse inflammatoire des macrophages aux pathogènes est amplifiée indiquant que, chez l'homme, les stimuli infectieux pourraient localement déclencher les évènements pathologiques conduisant au chérubisme C. Dans un contexte homozygote qui n'existe que chez la souris, l'accumulation de protéines 3BP2 mutées déclenche une auto-inflammation stérile dépendante de la signalisation de MYD-88, ce qui suggère que les motifs moléculaires associés aux dommages cellulaires participent aussi au développement du chérubisme.

Les mâchoires sont situées à proximité de la cavité buccale, abritant une variété de micro-organismes commensaux et pathogènes, sources de ligands PAMPs pour les récepteurs TLR. (94)

Les mâchoires sont également exposées à un remodelage accru des os et des tissus en raison de l'éruption dentaire. Une grande quantité de ligands DAMPs peut donc être générée dans ces tissus lors de l'éruption dentaire mais aussi lors de la réparation de micro-fractures causées par le stress mécanique de la mastication. (92)

En outre, le développement des lésions du chérubisme, qui débute vers l'âge de 2 à 5 ans coïncide avec le développement de la dentition secondaire et avec le remodelage accru de la mâchoire.

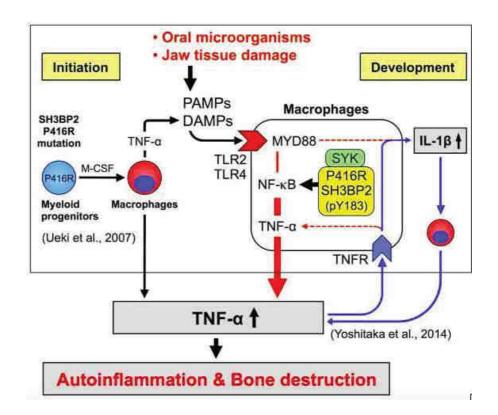


Fig. 9 : Proposition schématique pour la pathogénèse du chérubisme. (92) Après induction précoce de la production de TNF-α par M-CSF (33), et suite à l'accumulation de ligands des récepteurs TLR2 et 4 en particuliers, la protéine mutée SH3BP2, en association avec SYK, est impliquée dans de multiples voies inflammatoires dans les macrophages, conduisant à une inflammation soutenue et irréversible jusqu'à la puberté.

Par conséquent, il est possible qu'un changement de la charge microbienne dans la cavité buccale au cours de la petite enfance ainsi qu'un remodelage osseux croissant lié à l'éruption de la dentition secondaire, soient à l'origine d'une production abondante de ligands PAMPs et de DAMPs dans les mâchoires. L'augmentation significative de l'axe de signalisation TLR/MYD-88/NF-κB (associé à la mutation monoallélique de *SH3BP2*), pourrait donc exacerber la sensibilité des macrophages aux stimuli microbiens et initier une inflammation pathologique responsable des lésions du chérubisme chez l'homme. (89,92,93,95)

#### 2.2.2. <u>Hypothèses quant à la disparition de la maladie à la puberté</u>

### 2.2.2.1. Hypothèse hormonale

Les hormones stéroïdes constituent des régulateurs majeurs du renouvellement osseux. Ainsi, pendant la phase pubertaire, avec l'augmentation du taux d'hormones stéroïdiennes, la résorption osseuse est diminuée, et ce, jusqu'à sa fin. (96)

2.2.2.2. Hypothèse liée à la réduction du remodelage osseux à la fin de la croissance

Aussi, rappelons l'article de Yoshitaka et coll. cité précédemment, (92) stipulant que la croissance et le remodelage des os des mâchoires se stabilisant avec l'âge et la fin de l'éruption des dents permanentes, la production de DAMPs/ PAMPs, qui stimulent les récepteurs TLR est ainsi diminuée après la puberté. Par conséquent, les auteurs supposent que la régression des lésions du chérubisme chez l'homme peut, au moins en partie, être attribuée à la diminution de la libération de DAMPs dans les mâchoires. (92)

D'autre part, le système immunitaire inné chez l'homme est affecté par l'âge. (97,98) Comme montré précédemment, dans les macrophages, la voie de MYD88 joue un rôle majeur dans l'inflammation. (92) Mais avec le temps, il semblerait que l'immunité dépendante de MYD88 devienne redondante et moins importante. (99) Par conséquent, la régression des lésions du chérubisme à la puberté pourrait s'expliquer par une implication réduite de la voie médiée par MYD88 dans l'activation des macrophages. (92)

#### 2.2.2.3. Hypothèse de la voie de *Msx-1* et de la Parathormone

Rappelons également les travaux de Hyckel et coll, (79) qui ont démontré l'activité décroissante du gène *MSX-1*, jusqu'à être totalement désactivé à la fin du développement molaire. Ainsi, on a une diminution de la dépendance avec les récepteurs de la PTH, ce qui aboutit à une diminution des effets sur l'organisation spatio-temporelle des cellules osseuses et en particulier sur leur activité ostéoclastiques.

# 2.3. Présentation clinique générale : atteintes crânio-faciales et extracrâniennes

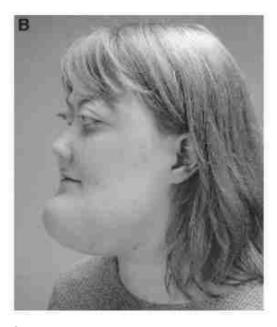
Le chérubisme se caractérise cliniquement par le développement de lésions kystiques fibro-osseuses expansives, symétriques, bilatérales, limitées à la mandibule et/ou au maxillaire. (5,6,8,27,62,86,100–104) Les lésions se déclarent généralement entre 2 à 5 ans, puis progressent rapidement jusqu'à 7-8 ans. Après ce stade, les lésions se stabilisent ou évoluent plus lentement jusqu'à la puberté. Puis, elles commencent à régresser, habituellement de manière spontanée, conduisant à une reminéralisation des lésions et à un remodelage sclérosé à l'âge adulte : vers 30 ans, les déformations du visage sont habituellement devenues indétectables. (5,6,8,25,79,105–107) Certains patients, atteints d'une forme agressive de la maladie ne présentent qu'une régression partielle des lésions, voire une stabilisation après le passage à l'âge adulte. (5,13,108,109)

Ces lésions sont le résultat d'une résorption excessive de l'os et de son remplacement par un tissu cellulaire fibreux expansif contenant des quantités variables de cellules multinuclées et de cellules stromales. (5,14,40,79,80) Le gonflement caractéristique du visage des patients atteints survient lorsque l'expansion des masses tissulaires fibreuses est telle, qu'elle déforme les parois corticales de la mandibule et du maxillaire, ne laissant qu'une fine couche d'os cortical.(27,110)

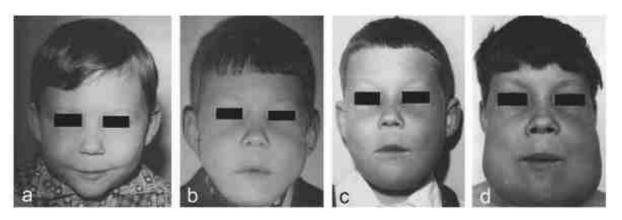
En conséquence de son expressivité variable, la présentation clinique peut aller d'aucune caractéristique détectable, à une déformation sévère du visage pouvant entraîner des problèmes dentaires, ophtalmiques, respiratoires, de déglutition et d'élocution. (6,8,14,80,109)

La mandibule est généralement plus sévèrement touchée, avec une prédilection pour les régions rétromolaires et les rami, alors que le maxillaire n'est pas forcément impliqué. (101,102,106,110) Néanmoins, l'atteinte bi maxillaire reste la plus souvent décrite. (80,101,103,109,111) Au maxillaire, les régions tubérositaires sont les plus fréquemment atteintes. (86,104,109,110,112) Les lésions sont généralement strictement limitées à la mandibule et au maxillaire, il existe cependant de rares rapports d'atteintes des arcades zygomatiques et des condyles. (8,13,102,113,114) Ainsi, bien que les lésions du chérubisme sont généralement limitées à la région crânio-faciale, on retrouve 3 rapports de cas dans la littérature qui font référence à une atteinte au niveau des extrémités antérieures des côtes. (115–117) D'autres foyers kystiques ont également été rapportés au niveau du bassin, de l'humérus, du tibia et des os du carpe/métacarpe. (14,116,118) L'atteinte extra-crânienne reste extrêmement rare, et la plupart des cas reportés n'ont pas été confirmé par des tests génétiques. (5)





**Fig. 10** : Photographies de face et de profil d'une patiente de 19 ans atteinte de chérubisme. (23)

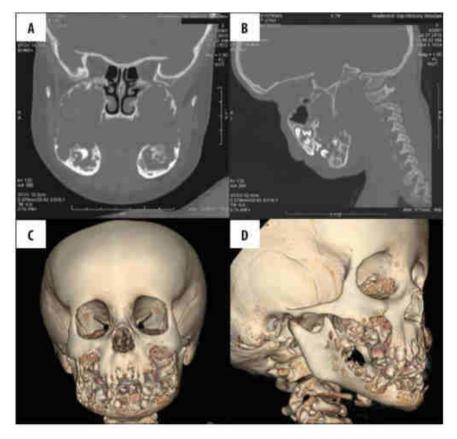


**Fig. 11 :** Photographies de l'évolution du visage d'un patient atteint de chérubisme avec l'âge : à 3 ans(A), 7 ans(B), 10 ans(C), 13 ans(D). (111)

Cependant, le chérubisme, par sa diversité de formes cliniques, impose une grande vigilance. En effet, une étude de 2013,(119) menée sur 15 patients adultes atteints de chérubisme, âgés de 29 à 84 ans, contraste avec une grande partie des précédentes informations. Outre le fait que ces patients présentaient encore des lésions après 30 ans, les caractéristiques des anomalies osseuses différaient de celles des enfants : moins sévères, les radiotransparences étaient plus fréquemment uniloculaires, et pour plus d'un tiers, asymétriques. Une autres particularité chez l'adulte dans cette étude est la répartition des lésions, préférentiellement dans la partie antérieure de la mandibule, chez plus de 80% des individus.

### 2.4. Aspects radiologiques

Le chérubisme peut être détecté avant même qu'une déformation faciale soit visible, par une examen radiologique de routine, comme une panoramique dentaire.(5) L'imagerie moderne permet de visualiser plus facilement l'étendue réelle des lésions : la tomodensitométrie (TDM) fournit une délimitation claire de l'étendue de la maladie, ce qui n'est pas souvent possible en radiographie conventionnelle, en raison du chevauchement des os du visage. (102,106,120) Des reconstructions virtuelles multiplanaires 3D à partir d'acquisitions de tomodensitométrie peuvent être réalisées pour fournir une meilleure visualisation de l'étendue anatomique des lésions. (106)



**Fig. 12 :** Scanner coronal (A) et sagittal (B) et reconstruction en 3D (C,D) révélant une destruction du maxillaires et de la mandibule. (106)

L'imagerie montre des lésions bilatérales, radiotransparentes, multiloculaires avec des limites bien définies, quelques cloisons osseuses irrégulières ainsi qu'un motif trabéculaire grossier. (6,14,106,110,114) Les premiers signes radiographiques de la maladie se manifestent généralement dans la région de l'angle mandibulaire et se répandent dans le corps et la branche montante. (5,106) Les lésions de la mandibule sont habituellement symétriques, tandis que celles du maxillaires peuvent être asymétriques. (121) Les lésions kystiques entraînent fréquemment un déplacement du canal mandibulaire. (103,110) Lorsque le maxillaire est atteint, les sinus sont souvent oblitérés, altérant leur fonction pneumatique physiologique, jusqu'à ce que les lésions régressent. (110)

Chez l'adulte, les zones kystiques se ré-ossifient, résultant en un os sclérosé irrégulier avec une calcification progressive, ce qui donne un aspect classique mais non spécifique de verre dépoli. (14,106,118)



**Fig. 13**: Radiographies montrant des lésions chérubiques. A. Radiographie montrant une expansion bilatérale de la corticale. B. Radiographie panoramique avec les images radiotransparentes multiloculaires, en « bulles de savon » caractéristiques du chérubisme, associées à des nombreuses anomalies dentaires. (122)

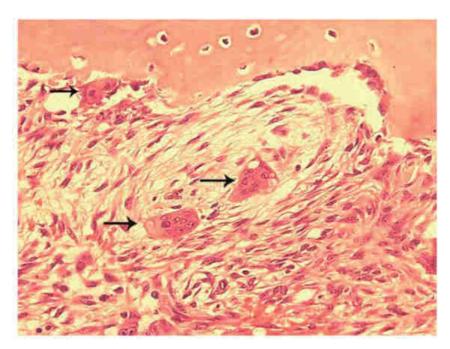
# 2.5. Aspects histologiques

Histologiquement, dans les lésions du chérubisme on retrouve des cellules géantes multinuclées reparties de manière aléatoire dans un stroma conjonctif fibreux, vascularisé, plus ou moins riche en fibres de collagène et en cellules mononuclées, selon le stade de progression de la maladie. (5,14,79,102,123,124) Les cellules géantes multinuclées sont considérées comme des ostéoclastes, puisqu'elles sont TRAP-positives et capables de résorber la matrice osseuse. (65,66)

Les lésions pseudo-kystiques du chérubisme sont bien vascularisées, (125) et présentent, en périphérie, du tissu ostéoïde ou de l'os néoformé. (8,21,104)

Chomette et coll. (125) sont les seuls auteurs à avoir distingué 3 phases dans le processus d'évolution histologique du chérubisme :

- Une première phase **ostéolytique** expansive, caractérisée par l'abondance de cellules géantes multinuclées de type ostéoclastique TRAP-positives dans le tissu fibreux. En périphérie, ces cellules géantes sont moins nombreuses, au profit de cellules fibroblastiques. Le tissu des lésions est richement vascularisé et on observe dans les cellules endothéliales, des dépôts d'un produit de dégradation de l'hémoglobine, l'hémosidérine, signe d'hémorragie. (101,109,125) Cette phase peut persister jusqu'à la puberté.
- Une deuxième phase de réparation conjonctive, caractérisée par la prolifération des fibroblastes associés aux vaisseaux. À proximité de la corticale osseuse, la formation d'une matrice ostéoïde, et donc, le début d'une ostéogénèse.
- La dernière phrase de formation osseuse, caractérisée par un tissu riche en fibres de collagènes et plus pauvre en cellules. Les cellules présentes sont positives pour la phosphatase alcaline, laissant supposer que ce sont des cellules ostéoblastiques.



**Fig. 14** : Coupe histologique d'une lésion de chérubisme avec le tableau typique de la maladie : des cellules géantes multinuclées (flèches noires) ressemblant à des ostéoclastes situées dans un stroma fibreux, avec de l'os en périphérie (5)

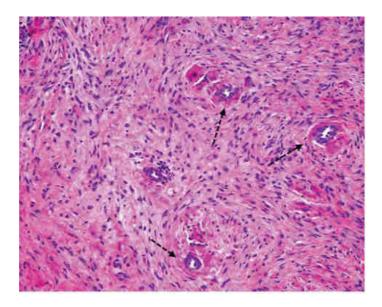
L'étude de Kadlub N. et coll de 2018 (65), permet de soutenir la définition du chérubisme comme une maladie osseuse auto-inflammatoire (126,127): au sein des granulomes, les cellules fibroblastiques et les cellules de la lignée des monocytes sont les plus répandues, avec quelques rares cellules lymphoïdes. Les cellules lymphoïdes et les molécules acquises du système immunitaire adaptatif ne jouent donc pas de rôle dans cette branche des maladies osseuse auto inflammatoires.

De plus, les auteurs ont démontré que les 4 types de cellules myéloïdes présentes dans les granulomes sont susceptibles de prédire l'agressivité de la maladie : on retrouve des macrophages immatures mononuclées, des macrophages multinuclées, des précurseurs ostéoclastiques mononuclées, et des ostéoclastes.

Ces cellules myéloïdes présentes dans les granulomes peuvent donc se différencier en ostéoclastes dans le chérubisme agressif, et en macrophages dans le chérubisme non agressif. Ainsi, leur profil de différenciation détermine l'agressivité de la maladie. Cependant, nous ne savons pas ce qui déclenche le choix entre les destins des ostéoclastes et des macrophages et donc la gravité du chérubisme. (65)

Au microscope, une manchette de collagène éosinophile autour de petits vaisseaux sanguins est souvent rapportée dans le chérubisme ; plus précisément, dans 28,1% des cas de chérubisme pour lesquels les auteurs ont inclus une description microscopique, d'après la revue systématique de Chrcanovic B. et coll. (6).

Ainsi, certains auteurs considèrent que cette manchette de collagène éosinophile est spécifique au chérubisme et peut être utilisée pour établir un diagnostic histologique (5,118,123), cependant, son absence ne doit pas exclure le diagnostic du chérubisme. (103,128–130)



**Fig. 15** : Mise en évidence au microscope du manchon de collagène éosinophile autour des petits vaisseaux sanguins, spécifique au chérubisme. (131)

#### 2.6. Atteinte dentaire

Les anomalies dentaires font partie intégrante du tableau clinique de la maladie. On retrouve habituellement l'exfoliation précoce des dents temporaires, ainsi qu'une perturbation dans leur disposition; des malpositions, inclusions, agénésies, retards d'éruption ou anomalies de forme des dents permanentes et des résorptions radiculaires des dents existantes. Les dents incluses apparaissent alors comme « flottantes » dans les lésions kystiques. On note également des cas de taurodontisme et d'hypercémentose. (5,8,14,102,103,106,112). L'atteinte la plus fréquente est l'agénésie des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> molaires inférieures et supérieures. (79,112)

De nombreuses études ont montré que le niveau d'atteinte du chérubisme sur la dentition varie selon l'âge d'apparition de la maladie, mais surtout selon son degré de gravité. (105,132)

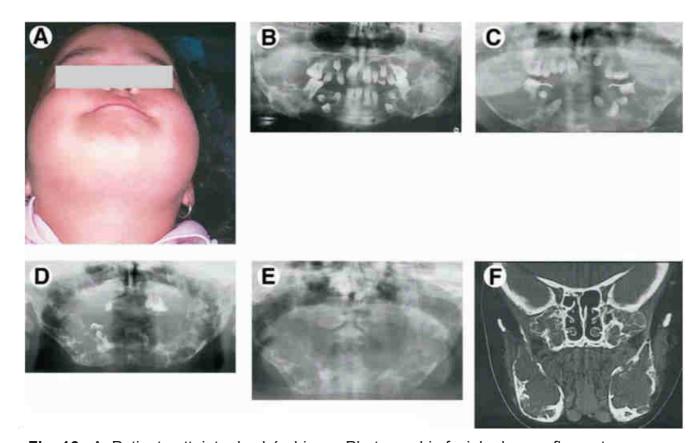
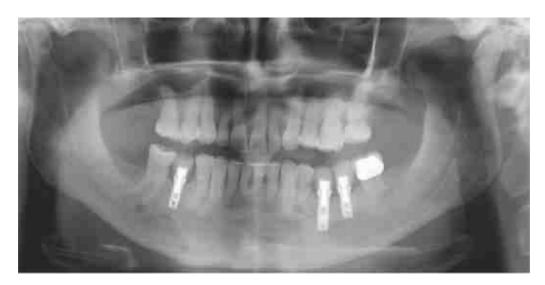


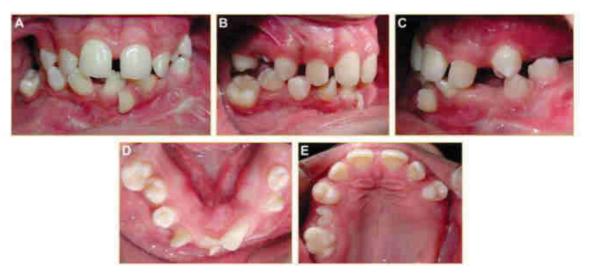
Fig. 16 : A. Patiente atteinte de chérubisme. Photographie faciale des gonflements bilatéraux de la face. B. Radiographie panoramique à 7 ans montrant la présence de radiotransparences bien définies, bimaxillaires, associées à une atteinte dentaire sévère. C. Évolution de l'atteinte à 11 ans : perte de dents et résorption radiculaire des dents restantes. D. Panoramique de la même patiente, à 12 ans, montrant la progression rapide des lésions. E. À 14 ans, la patiente a perdu toutes les dents restantes, et les lésions radioclaires persistent. F. Vue axiale d'une radio tomodensitométrique des mâchoires, montrant une atteinte bilatérale et symétrique des branches mandibulaires. (101)



**Fig. 17** : Radiographie panoramique d'une patiente de 16 ans. Les lésions osseuses sont bimaxillaires et le tableau dentaire est sévère : agénésie de 10 dents, dont la majorité à la mandibule ; 2 dents sont incluses ; présence d'une image radio-opaque péri-apicale sur 36 pouvant correspondre à une hypercémentose. (133)



**Fig. 18**: Radiographie panoramique d'une patiente de 34 ans ayant eu recours à des implants pour remplacer 45, 34 et 35 (absentes ou extraites), les incisives présentent des racines courtes, les canines et prémolaires mandibulaires ont des racines courbées et le chambre pulpaire de la 46 est allongée (taurodontisme). (133)



**Fig. 19** : Photographies intra orale d'un patient de 12 ans, qui met en évidence le développement dentaire anarchique et l'épaississement des crêtes alvéolaires. (130)

Ces altérations entraînent une malocclusion ainsi que des troubles de phonation et de déglutition, ces derniers étant exacerbés par l'aplatissement ou l'inversion de la voûte palatine, lorsque l'expansion des crêtes alvéolaires est sévère. En effet, le gonflement des processus alvéolaires, indolores et dures à la palpation, peut se traduire par un arc palatin étroit en forme de V inversé, responsable du refoulement de la langue vers l'arrière. (101,102,106,110,134) Il peut en résulter une obstruction des voies aériennes supérieures et ainsi, le patient peut être sujet à une respiration buccale, une apnée du sommeil, ainsi que des difficultés d'élocution, de déglutition et de mastication. (5,8,135)



**Fig. 20** : Photographie intraorale de l'épaississement des crêtes alvéolaires, avec oblitération partielle de la voûte palatine. (101)

La sécrétion salivaire et la muqueuse orale sont décrites comme normales chez les individus atteints de chérubisme. (5,14,103,133)

## 2.7. Atteinte ophtalmique

Le regard vers le haut caractéristique des patients atteints du chérubisme constitue la base de la désignation de la maladie. (2,7) En effet, dans les cas les plus agressifs, et lorsque le maxillaire est atteint, le tissu fibro-osseux s'étend dans les parois orbitaires inférieures/latérales, et provoque un déplacement des globes oculaires vers le haut. Le déplacement physique du globe et la rétraction des paupières entraînent l'exposition du bord de la sclérotique inférieure. Les lésions peuvent également envahir les espaces rétrobulbaires des orbites et provoquer un déplacement du nerf optique ainsi qu'une exophtalmie. Les mouvements oculaires ainsi que le champ visuel peuvent être altérés. (5,8,25,80,102,103,106,108,123,130)

Chez certains patients, l'atteinte oculaire liée à la maladie a des conséquences bien après la régression générale de la maladie, liées à la présence des lésions kystiques résiduelles dans cet espace restreint ; une surveillance ophtalmologique continue est donc nécessaire, même après la régression post-pubère des lésions du chérubisme. (5,136,137)



**Fig. 21** : Déplacement vers les haut des orbites d'une patiente de 27 ans, laissant apparaître une masse orbitale à travers la conjonctive (flèches) (136)

### 2.8. Atteinte lymphatique

Au cours des premiers stades de la maladie, on observe fréquemment une inflammation et une hypertrophie indolore des ganglions lymphatiques sous maxillaires et cervicaux.(5,8,14,106,110,123) Il a été suggéré qu'une lymphadénopathie sous maxillaire est ressentie lors du gonflement de la mâchoire inférieure, et une lymphadénopathie cervicale supérieure est présente lors d'un gonflement du maxillaire. (3,5,117)

## 2.9. Marqueurs biochimiques

En cas de suspicion de chérubisme, l'analyse des marqueurs biologiques présente un intérêt pour établir un diagnostic différentiel. (102,138) Le métabolisme minéral est normal chez les patients atteints de chérubisme, et les taux sériques de calcium, d'hormone parathyroïdienne (PTH), de peptide lié à l'hormone parathyroïdienne (PTHrP) et de calcitonine sont généralement dans les valeurs normales par rapport à l'âge du patient. (5,86,104,109,110,138–140) Le taux de phosphatase alcaline peut, dans certains cas, être augmenté lors des phases actives de la maladie. (5,102,109,110) On retrouve également des taux augmentés de phosphate sérique. (14,27)

Certains auteurs ont mis en évidence le fait que les marqueurs urinaires du remodelage osseux tels que la réticulation du pyridinium et du désoxypyridinium, l'hydroxyproline et le calcium/créatinine se situent dans les limites supérieures de la normale chez certains enfants. (5,104)

# 3. Prise en charge diagnostique et thérapeutique du chérubisme

### 3.1. Diagnostic positif

La radiographie conventionnelle est généralement la première modalité d'imagerie réalisée en pratique clinique. Cependant, elle offre des informations limitées sur l'intégrité corticale, les limites et la taille des lésions, souffrant entre autre de la superposition des tissus. Pour identifier l'étendue précise de la maladie et ses rapports avec les structures anatomiques environnantes chez une personne diagnostiquée, d'autres méthodes d'évaluations sont nécessaires. (8,120,141)

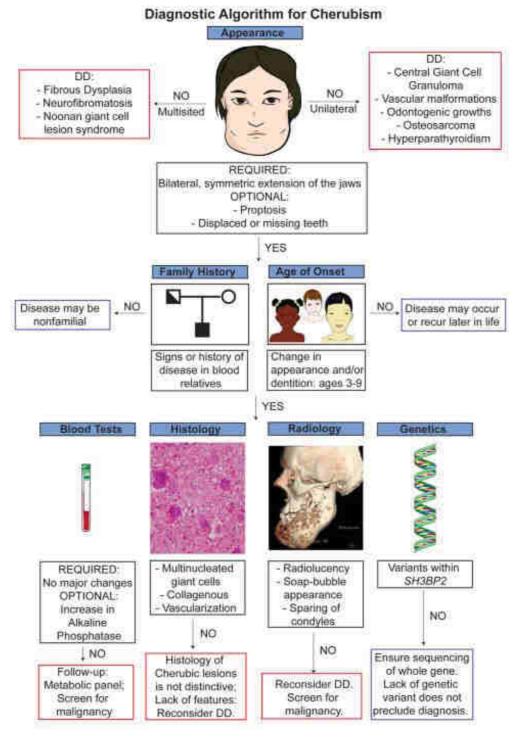
La tomodensitométrie, en suivant le principe « as low as reasonably achievable » pour minimiser les rayonnements, est actuellement la modalité d'imagerie la plus adaptée pour étudier les lésions osseuses du complexe crânio-facial. (8,103,120) La tomodensitométrie à faisceau conique (CBCT), plus précise que la radio panoramique, est la méthode radiographique de choix lors de l'analyse de la progression de la maladie ou pour une éventuelle planification chirurgicale. (103,120) L'Imagerie par Résonnance Magnétique, est utile pour observer plus particulièrement les tissus mous, et identifier une atteinte de l'orbite ou des nerfs optiques. (141–143)

À ce jour, aucun critère de diagnostic clinique formel du chérubisme n'a été publié. (8) Puisque le phénotype du chérubisme peut être imité par d'autres tumeurs de la mâchoire nécessitant des stratégies thérapeutiques différentes, une considération réfléchie de l'analyse diagnostique est justifiée. Elle est basée sur des critères multiples : historique familial, âge, évolution clinique, évaluation radiologique, biopsie et étude génétique. (5,14,140,144)

Le chérubisme doit donc être **suspecté** chez les patients présentant ces caractéristiques (8) :

- Cliniquement, l'apparition, généralement entre l'âge de 2 et 7 ans, d'un élargissement le plus souvent bilatéral de la mandibule avec ou sans participation du maxillaire, indolore, associé à des anomalies dentaires
- Radiologiquement, des images symétriques radiotransparentes et multiloculaires, avec une apparence de « bulles de savon » (100), généralement situées au niveau des angles et des branches de la mandibule.
- Histologiquement, des lésions d'abord très vascularisées et riches en cellules multinuclées TRAP-positives, signant une forte activité ostéoclastique (5,102); puis riches en tissu fibreux et capables d'induire la formation d'une substance ostéoïde et d'une nouvelle matrice osseuse.

Ainsi, le test génétique permettant d'identifier le variant pathogène hétérozygote de *SH3BP2* est nécessaire pour **confirmer** le diagnostic du chérubisme. (5,20,144) En particulier lorsqu'il s'agit de mutations *de novo*, sans historique familial, (qui représentent la majorité des cas de chérubisme (106)), ou lorsqu'un patient présente un phénotype atypique de la maladie, comme par exemple, un élargissement unilatéral des mâchoires. (131) Cependant, le diagnostic de chérubisme ne peut être exclu si aucune mutation de *SH3BP2* n'est trouvée, en raison d'une possible hétérogénéité génétique. (5,27,106,107,123)



**Fig. 22** : Algorithme de diagnostic pour le chérubisme selon Kueper et coll. (DD = diagnostic différentiel). (12)

# 3.2. Diagnostic différentiel avec d'autres pathologies osseuses constitutionnelles

Un élément primordial dans la gestion de la prise en charge du chérubisme est le diagnostic différentiel. Souvent, c'est la distribution limitée et symétrique des lésions du chérubisme, qui facilite la distinction avec ces autres conditions (5,106) :

- La tumeur brune de l'hyperparathyroïdie n'affecte que rarement les mâchoires de manière isolée et est rare chez l'enfant, sauf en cas d'insuffisance rénale chronique.(5,106,143) D'un point de vue biochimique, contrairement au chérubisme, les taux sériques de calcium et de phosphore, de phosphatase alcaline et d'hormone parathyroïdienne sont ici tous augmentés. (5,8,100,101,106,136,143) L'évaluation radiographique de l'hyperparathyroïdie révèle également une perte osseuse généralisée. (140)
- Le syndrome de Noonan (ou lésions à cellules géantes multiples): le syndrome de Noonan, tout comme sa variante des lésions à cellules géantes multiples, présentent un phénotype différent du chérubisme : les patients, caractérisés par une petite taille et une anomalie cardiaque congénitale, sont également sujets à un retard de développement neurologique. Le syndrome de Noonan/ lésions à cellules géantes multiples est identifiable par des tests génétiques, ce qui le distingue définitivement du chérubisme. (5,8)
- Le granulome central à cellules géantes qui présente des caractéristiques histo-pathologiques similaires, mais qui diffère cliniquement chérubisme.(5,103) En effet, la maladie se développe plus tard, généralement entre 10 et 30 ans. L'atteinte n'est pas héréditaire, et ne régresse pas à l'âge adulte. Les lésions, souvent uniloculaires et unilatérales, se développent préférentiellement dans la partie antérieure de la mandibule. (8,103,106,122,143)

- La dysplasie fibreuse crânio-faciale, dont les lésions affectent d'autres os du corps tels que le fémur, le tibia, ou les côtes. On ne retrouve pas non plus ce gonflement symétrique typique de la partie inférieure du visage. Les lésions n'ont pas tendance à régresser après la puberté et le gène muté à l'origine de la maladie est connu. (8,143)
- Le cémentome gigantiforme familial qui se caractérise par la production de cément dans les lésions. Les lésions sont souvent bimaxillaires, cependant, elles se propages de manière focale plutôt que diffuse, et s'étendent fréquemment aux orbites et à la cloison nasale. (106,143)
- **Le kyste odontogène** est rare au cours des 5 premières années de vie, en particulier lorsqu'il est bilatéral. (114,140)

Un certain nombre d'affections odontogènes et non odontogènes, en particulier chez les patients adultes, sans antécédents familiaux, doivent être pris en considération dans le diagnostic différentiel, comme par exemple les tumeurs bénignes uni- ou multikystiques. (améloblastome, myxome, tumeur kératokystique, voire les kystes radiculaires). (86,119) En effet, même les radio transparences bilatérales telles que les kystes radiculaires multiples peuvent être difficiles à différencier des anomalies osseuses du chérubisme adulte, et peuvent conduire à des traitements canalaires inutiles, ou, au contraire, à des dents infectées non traitées. Un suivi clinique et radiologique est donc nécessaire pour de tels cas. (119)

Dans la littérature, on retrouve des cas de chérubisme associés à d'autres maladies, telles que le syndrome de Ramon, la neurofibromatose de type 1, le syndrome de Jaffe-Campanacci, la craniosténose et le syndrome de l'X fragile. (5,23,106,145)

# 3.3. Aspects pronostiques et évolutifs : localisation histologique de NFATc1 et TRAP

La plupart des lésions de chérubisme régressent spontanément après le puberté, la maladie est considérée comme bénigne, avec un pronostic favorable. (5,6,86,122,146,147) Les radio-transparences sont remplacées, plus tard, par de l'os sclérosé. (5,106,114) Pour les cas plus graves, les radio transparences peuvent subsister et peuvent être corrigées par une intervention chirurgicale, une fois les lésions devenues inactives. (5)

Cependant, une revue systématique de 2021 a montré des divergences intéressantes pour certains aspects reconnus de la maladie tels que l'involution spontanée des lésions du chérubisme à la puberté (12) : cette étude a synthétisé les observations de tous les rapports de cas existants du chérubisme, avec la mutation du gène *SH3BP2* confirmée dans le diagnostic. Selon les auteurs, Kueper et coll., seuls 21% des patients de 21 ans et plus ont présenté des signes de réduction du nombre et de la taille des lésions ; ainsi le caractère « auto limitant » de la maladie ne peut être affirmé.(12)

Un certain nombre de complications peuvent apparaître pendant la phase de croissance de la maladie, telles que la compression orbitaire (136,137), le blocage des voies respiratoires (148), ou encore la malnutrition (149). On rapporte un cas de transformation maligne dans la littérature. Il s'agit d'un léiomyosarcome dont le lien de causalité avec les lésions du chérubisme reste difficile à établir. (150)

Un certain nombres de facteurs ont été proposés pour évaluer le pronostic du chérubisme :

- L'âge au début de la maladie : en général, l'âge auquel la maladie est diagnostiquée est corrélé à sa gravité et au degré de déformation du visage. En effet, les cas de chérubisme agressifs sont évidents et détectés peu de temps après la naissance. (13,139,151)
- Le nombre de noyaux par cellules géantes multinuclées ainsi que leur densité : cette hypothèse est suggérée par une étude de 2006 (101) dans laquelle les cas les plus agressifs de chérubisme présentaient histologiquement une densité de cellules géantes multinuclées et un nombre de noyaux accru dans celles-ci. Seulement, ces résultats sont en contradiction avec ceux de l'étude de Kadlub et coll. (151)
- La mutation spécifique de *SH3BP2*: On retrouve un cas de décès lié au chérubisme dans la littérature, dont l'analyse génétique a montré que la mutation du gène *SH3BP2* avait conduit à la production d'une protéine tronquée.(149) Reichenberger et coll. ont suggéré que la protéine SH3BP2 tronquée pourrait avoir un effet négatif dominant sur le mécanisme physiopathologique de la maladie ou pourrait exacerber sa progression. (27) Cependant, pour toutes les autres mutations du chérubisme communément retrouvées, on ne retrouve aucune corrélation entre le génotype et le phénotype.(6,8,20,27,144)
- L'expression et la localisation histologique de NFATc1 : Les résultats de l'étude de Kadlub et coll. de 2016 (151), montrent que la sévérité de l'atteinte peut être appréhendée en fonction du nombre plus ou moins élevé de cellules géantes multinuclées positives pour la coloration de la TRAP et pour la coloration nucléaire de NFATc1. En effet, ces cellules TRAP-positives et positives à NFATc1 sont présentes en abondance dans le chérubisme agressif. Ainsi, l'activité de NFATc1 dans les noyaux et l'activité de la TRAP sont 2 critères relativement simples à évaluer et pourraient être intégrés dans les procédures de diagnostic de routine du chérubisme.

Kadlub et coll. ont ainsi défini un nouveau système de classification pronostique en 3 groupes qui tient compte des extensions anatomiques des lésions, mais surtout de l'évolution clinique de la maladie après chirurgie, en particulier de la récidive post-chirurgicale, autrement dit, de l'agressivité de la maladie (151) :

- Grade A : maladie pauci-symptomatique avec un faible risque de récidive
- Grade B : maladie symptomatique avec un faible risque de récidive
- Grade C : maladie cliniquement agressive avec un risque élevé de récidive

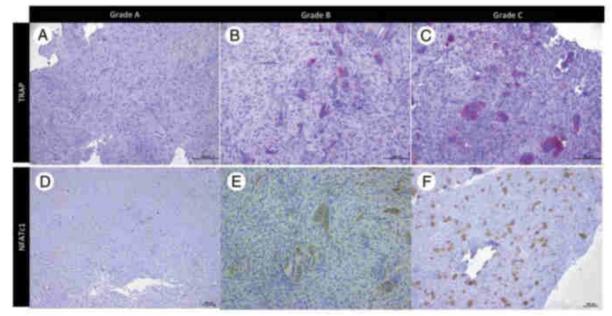


Fig. 23 : Grades de sévérité selon la présence immunohistochimique de NFATc1 et l'activité de la TRAP. Images au microscope des lésions d'un patient atteint de chérubisme de grade A, pas de GMC (cellules géantes multinuclées) TRAP-positives (A) ni NFATc1-positives (D). Images au microscope des lésions d'un patient atteint de chérubisme de grade B, présence de GMC TRAP-positives (<5 GMC/champ de forte puissance) (B) et NFATc1-positives dans le cytoplasme (E). Images au microscope des lésions d'un patient atteint de chérubisme de grade C, présence de GMC TRAP-positives (>5 GMC/ champ de forte puissance)(C) et NFATc1-positives dans le noyau et le cytoplasme. (F) La barre d'échelle correspond à 100 μm.
Grossissement original x200. (151)

55

#### 3.4. Thérapeutique chirurgicale

La prise en charge chirurgicale du chérubisme est un sujet relativement controversé entre les auteurs. Il n'existe pas de consensus sur le protocole thérapeutique, puisque le spectre des formes cliniques du chérubisme est large, et il en va de même pour les possibilités d'interventions. Ainsi, la prise en charge du chérubisme doit être discutée par une équipe pluridisciplinaire, individuellement pour chaque patient. Elle varie entre un suivi conservateur, à une intervention chirurgicale plus radicale, selon l'étendue des tissus impliqués, les complications éventuelles (fracture pathologique de la mandibule par exemple), le degré de défiguration causée par les lésions, la probabilité de régression clinique et l'état psychologique du patient. (86,101,102,118,152,153)

Puisque la maladie évolue en général spontanément vers la rémission, l'approche thérapeutique la plus commune est le « wait and see », c'est à dire, de l'observation avec des examens cliniques et radiographiques réguliers pendant la phase de croissance de la maladie et jusqu'à la fin de la puberté, sauf en cas de préjudices esthétiques ou fonctionnels tels, qu'ils nécessiteraient une intervention chirurgicale. (5,6,14,79,102,112,133,140,144,152)

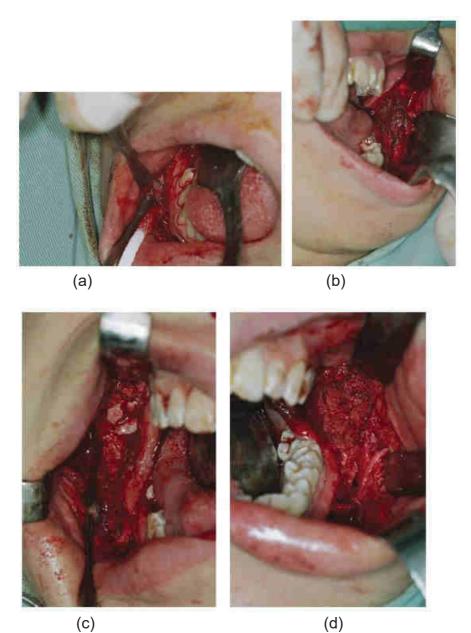
On retrouve alors, entre 8 et 12 ans, la formation de nouvelles trabécules osseuses dans les zones de raréfaction osseuse, et la structure de l'os se rapproche de la normale vers 30-40 ans. (105,154,155) Cependant, la fréquence d'autolimitation de la maladie reste impossible à estimer, puisqu'une grande partie des cas de chérubisme étudiés dans la littérature ont été traité avant la puberté.(14)

Les techniques chirurgicales possibles comprennent : l'extraction des dents situées dans des sites atteints, technique relativement peu conservatrice soutenue par William A. Jones, qui considérait que le développement des lésions était lié au développement dentaire (2,3), le curetage des lésions, avec ou sans greffe osseuse, et la résection partielle. (5,12,14,100,102,144,146) De plus, une ostéotomie de «contouring» peut être envisagée pour une correction esthétique du contour osseux du visage du patient, généralement après la réduction de l'activité de la maladie.(12,100,102)

Son et coll. décrivent dans un étude, une technique chirurgicale de remodelage des contours des maxillaires plus innovante : Au maxillaire, ils ont procédé à une résection des parties surélevées du plancher de l'orbite suite à la croissance des lésions, remplacées par des plaques résorbables. À la mandibule, après curetage des lésions, la corticale externe a été fendue afin de remodeler les contours.(152)

Certains auteurs considèrent le curetage des lésions, en préservant le plus possible les dents et germes dentaires, (14,133) comme le traitement de choix, bien qu'il nécessite plusieurs ré-interventions.(14,110,111,154) Ces auteurs préconisent une intervention par curetage (associé ou non à un remodelage des contours osseux) pendant la phase de croissance de la maladie, qui, en plus de donner de bons résultats immédiats, permettrait l'arrêt de la croissance active des lésions résiduelles et la stimulation de la régénération osseuse. (14,111,149,156)

Au contraire, d'autres études montrent qu'une intervention pendant la phase active du chérubisme augmente le risque de récidive (parfois plus agressive) (155,157), puisqu'il est difficile de nettoyer la totalité du tissu pathologique, qui possède à ce stade un potentiel de croissance élevé. (117,158,159)



**Fig. 24** : Photos d'une intervention chirurgicale chez une patiente de 18 ans atteinte d'un chérubisme agressif par curetage des lésions (a) et (b), comblées par des autogreffes d'os spongieux et de moelle osseuse obtenus à partir de la crête iliaque de la patiente (c) et (d). (160)

Bien qu'on ne retrouve pas de cas de fracture spontanée de la mandibule dans la littérature, il faut cependant rester vigilant lorsque les lésions sont particulièrement étendues (14,160): Ainsi, lorsque l'atteinte de la mâchoire est importante, Meng et coll. (14) recommandent une mandibulectomie segmentaire avec reconstruction par un lambeau libre de fibula, technique avec laquelle les auteurs ont eu de bons résultats.

La radiothérapie est contre-indiquée dans le traitement du chérubisme en raison du risque d'ostéoradionécrose, de transformation maligne et de troubles de la croissance. (5,102,106,111) On retrouve un cas de développement d'un ostéosarcome dans la zone irradiée rapporté dans la littérature. (23)

Dans une récente revue systématique de Kueper et coll. de 2021,(12) les auteurs observent qu'environ un tiers des patients issus des rapports de cas examinés dans cette étude ont été opérés, dont 65% montrent une absence de récidive 1 an après l'opération. Compte tenu du taux d'échec, il est nécessaire d'établir un registre prospectif des opérations chirurgicales menées chez des patients atteints de chérubisme, afin d'appréhender toutes les variables inhérentes à celles-ci.

Selon Kadlub et coll., le traitement par voie chirurgicale du chérubisme doit être abandonné dès qu'on aura développé un traitement médical. (161)



**Fig. 25**: Exemple de la prise en charge d'une patiente de 16 ans atteinte de chérubisme : comparaison des photos de face et de profil avant l'intervention (2 photos du haut), et après l'intervention (2 photos du bas).

L'examen clinique et radiologique révèlent une atteinte sévère bi maxillaire, un encombrement dentaire important, une exposition gingivale de plus de 10 mm au repos, une classe II et une biprotrusion. Le traitement a débuté par l'extraction de 7 molaires et prémolaires incluses, puis la mise en place d'un appareil orthodontique fixe pré-opératoire durant 15 mois, afin d'obtenir une occlusion optimale pour réaliser la chirurgie orthognatique. Une ostéotomie de Lefort I a été réalisée, avec curetage concomitant des lésions dysplasiques. Puis, un traitement orthodontique post-opératoire a été mis en place pendant 9 mois et a abouti en une occlusion de classe I fonctionnelle avec des paramètres parodontaux stables, et l'amélioration de l'esthétique du visage satisfaisante pour la patiente. (153)

#### 3. 5. Prise en charge dentaire et orthodontique

Le développement dentaire pendant la croissance, puis les séquelles dentaires à la fin de la maladie, demeurent des préoccupations centrales dans la prise en charge du chérubisme, et ce, même lorsque le traitement se limite à une surveillance thérapeutique. (5,111,133) Le spectre des atteintes dentaires est large, et de ce fait, aucun consensus n'existe pour appréhender la prise en charge de manière optimale. Le plan de traitement est donc adapté à chaque patient. Comme cité dans la partie précédente, parmi les hypothèses de la localisation stricte des lésions aux mâchoires, on retrouve la charge élevée en PAMPs d'origine bactérienne, et DAMPs d'origine endogène. Ainsi une hygiène bucco-dentaire insuffisante ou la présence d'une maladie parodontale pourraient participer au déclenchement du développement de la maladie. Les patients atteints de chérubisme qui ont déjà développé des lésions, ou chez qui on a diagnostiqué la mutation liée au chérubisme mais qui n'ont pas encore de signes, peuvent bénéficier de soins bucco-dentaires intensifs, avec des brossages très réguliers, un bain de bouche anti-bactérien ou un débridement des plaques bactériennes. (90)

En 1965, Jones évoque déjà la possibilité que les lésions se développent de manière concomitante aux dents permanentes (7) : Il constate chez 3 patients, que les zones des mâchoires où les dents ont été extraites sont plus sujettes à la guérison, alors que les zones dentées entretiennent « l'irritation », et ainsi, maintiennent les lésions.(7) Dans l'étude norvégienne de Prescott et coll., (133) 60% des individus de plus de 20 ans ont moins de 20 dents. Ce qui montre un besoin crucial en restaurations prothétiques, même dans les plus jeunes âges. (144) Fait intéressant, Von Wowern et coll. (105) ont constaté que les plupart des patients de leur étude avait une dentition fonctionnelle et ne se plaignaient pas des dents manquantes.

Durant la phase de croissance de la maladie, le développement dentaire nécessite une surveillance clinique et radiologique soutenue. (5,102,140,162) Des extractions sont nécessaires pour les dents qui ne présentent aucun espoir d'évolution, telles que les dents « flottantes » dans les espaces kystiques, ou incluses de manière à ce qu'on ne puisse pas les tracter orthodontiquement. (3,5,102)

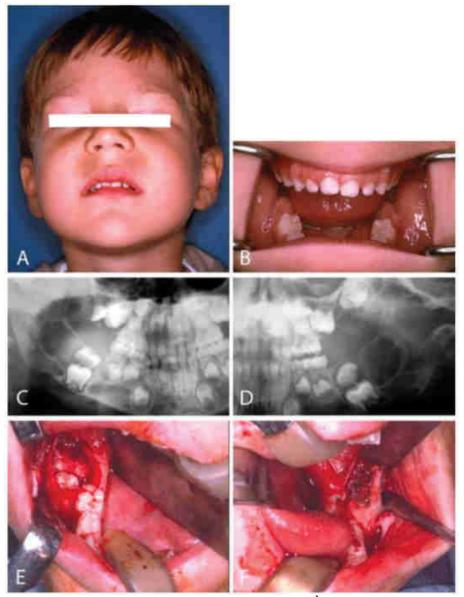


Fig. 26: Patient de 5 ans atteint de chérubisme. (A) À l'examen clinique, le patient présente un visage caractéristique, avec une plénitude marquée des joues, et une proéminence des régions de l'angle mandibulaire. (B) L'examen intra-oral montre l'expansion des crêtes alvéolaires des régions molaires. (C) (D) La radiographie panoramique met en évidence les lésions radiotransparentes bilatérales maxillaire et mandibulaire, on remarque également que les lésions ont repoussé les germes des 2<sup>e</sup> molaires permanentes mandibulaires au-dessus des germes des 1<sup>ères</sup> molaires, bloquant leur éruption. (E) (F) Extraction des germes des 2<sup>e</sup> molaires permanentes pour permettre aux 1<sup>ères</sup> molaires de faire leur éruption. (5)

Une réhabilitation prothétique peut être envisagée, afin d'optimiser la mastication et augmenter l'estime personnelle de l'enfant. (5,102,163) ) Les prothèses doivent être ajustées en permanence avec la croissance de l'enfant mais aussi au fur et à mesure que les lésions évoluent. (5,130)

#### 3.5.1. Apports de l'orthodontie

L'orthodontie présente également un intérêt majeur pour corriger les agénésies, les dents ectopiques, les dents incluses, les disharmonies dento-maxillaires, et les malpositions. On retrouve dans la littérature des rapports de cas traités par l'orthodontie seule,(162,163) ou en association avec une intervention chirurgicale, (130,144,164) ou encore avec un traitement médicamenteux (102). Certains auteurs recommandent son utilisation une fois que les lésions sont stabilisées et que la maladie régresse. (5)

Cependant, l'effet du mouvement dentaire dans l'os affecté est inconnu, et la littérature est limitée concernant l'indication d'un traitement orthodontique chez les patients atteints de chérubisme (102,162) En effet, le mouvement dentaire orthodontique repose sur l'application d'une force sur la dent, qui entraîne une adaptation physiologique de l'os alvéolaire et un remaniement osseux. (165) Ainsi, le ligament parodontal subit une compression dans le sens de la force, et une extension du côté opposé. Les médiateurs chimiques affectent les activités cellulaires dans ces 2 zones de manière différente, favorisant la résorption osseuse dans la zone de compression, via les ostéoclastes et RANK/RANKL, et l'apposition osseuse dans la zone de tension, via les ostéoblastes et OPG. (165,166) De la même manière, lorsque les lésions kystiques augmentent de taille, elles provoquent une compression du ligament des racines dentaires, et peuvent déclencher une résorption pathologique. Le patient présente donc un risque de rhizalyse lié au traitement orthodontique mais aussi lié aux lésions kystiques expansives. (5,162)

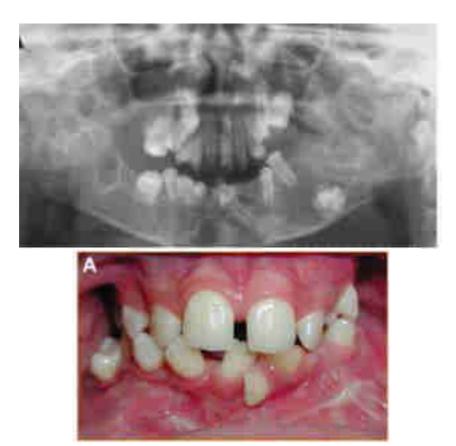
Kau et coll. (102), décrivent en 2012 le succès de la prise en charge d'une jeune patiente de 15 ans présentant de légères manifestations de chérubisme. Elle n'avait pas de gonflement facial évident, mais présentait une malocclusion, un encombrement dentaire, des dents ectopiques, et 5 dents incluses : les dents de sagesse ainsi que la 37, dont l'éruption était bloquée par le germe de 38. La prise en charge, qui consistait en un traitement orthodontique, l'extraction des dents de sagesse et la traction orthodontique de la 37 a montré de bons résultats.



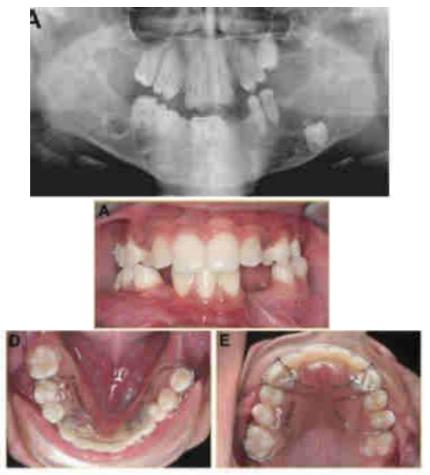
Fig. 27: Panoramiques avant et pendant le traitement. (102)

Selon les mêmes auteurs, l'orthodontie est intéressante en thérapeutique de soutien, pendant la phase active de la maladie. Elle permet de stabiliser les dents qui ont fait leur éruption sur l'arcade, et de laisser les espaces nécessaires aux autres pour leur éruption ou pour une éventuelle traction orthodontique. Ainsi, on peut maintenir une occlusion fonctionnelle et esthétique tout au long de l'évolution de la maladie. (79,102,130)

Puis, Maganzini et coll. (130), en 2012, décrivent la prise en charge d'un patient atteint d'une forme plus sévère de chérubisme. Le patient présentait les caractéristiques classiques de la maladie, le gonflement marqué du bas du visage, avec des lésions bi maxillaires entraînant une perturbation du schéma d'éruption dentaire. Le traitement orthodontique actif a duré 43 mois, et permis l'alignement des dents, l'éruption des dents incluses, sauf 13 et 23 en raison de leur position, et l'apparition d'espaces pour permettre la réalisation de prothèses amovibles jusqu'à la mise en place d'une architecture osseuse définitive.



**Fig. 28** : Radiographie panoramique et photo intra-orale pré-orthodontiques, à 12 ans. (130)



**Fig. 29**: Radiographie panoramique et photos intra-orales post-orthodontique, à 16 ans. Les canines maxillaires n'ont pu être tractées et ont été extraite. Le patient est actuellement en phase de contention orthodontique et porte une prothèse amovible temporaire, en attendant la stabilisation définitive de la structure osseuse et le passage à une solution implantaire. (130)

Ces rapports de cas montrent qu'il est possible de réaliser des traitements orthodontiques chez des patients atteints de chérubisme à des degrés de sévérité différents. Le traitement permet de corriger des dents mal positionnées, incluses, ectopiques, mais aussi de consolider les dents dans leur régions respectives afin de laisser de l'espace disponible pour l'éruption de chacune. (5,102) Cependant, on retrouve aussi des rapports d'échecs de traitement orthodontique, comme dans l'étude de Friedrich et coll., (144) qui relate de l'échec de la traction orthodontique de 3 dents, suite à une croissance disproportionnée et inattendue des lésions à 19 ans, ces dents ont été extraites.

Le traitement orthodontique doit être réalisé prudemment, avec application de forces légères et contrôlées. (162,163,163) Une étude de 2020 recommande l'utilisation de brackets auto-ligaturants avec de petits arcs ronds, pour réduire la résistance de friction entre l'arc et le bracket, et créer des forces faibles appropriées. (162) Ainsi, une bonne collaboration entre le chirurgien-dentiste et l'orthodontiste est conseillée pour déterminer le pronostic à long terme de la dentition et répondre à toutes les préoccupations fonctionnelles du patient. (5,102,163)

#### 3.5.2. Apports de l'implantologie

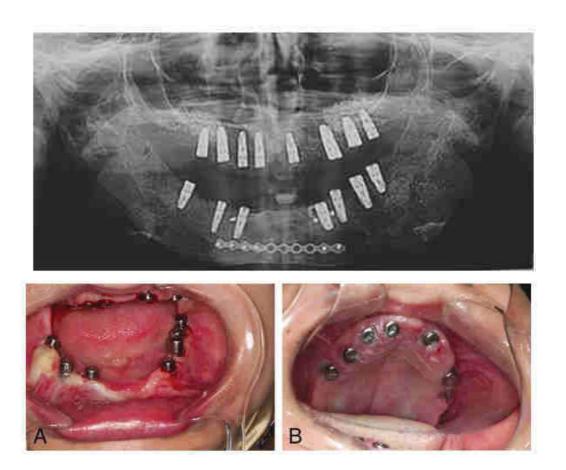
À l'âge adulte, le remplacement des dents manquantes soulève quelques interrogations : la réhabilitation par prothèse amovible ou fixe conventionnelles nécessite la présence de dents piliers stables,(167,168) et la réhabilitation par la mise en place d'implants dans l'os poreux ou pathologique, peut entraîner un manque d'ostéointégration et des complications. (130,168) Dans la littérature, le traitement implantaire a fourni des résultats satisfaisants, dans des lésions histologiquement similaires, tels que la dysplasie fibreuse et le granulome central à cellules géantes.(169–171) Pour les patients atteints de chérubisme, la pose d'implants est également décrite dans quelques études et donne de bons résultats fonctionnels et esthétiques, (105,133,167,172) y compris les chirurgies d'augmentation osseuse préimplantaire, auto-greffe de prélèvement ramique et sinus lift. (167)

Prescott et coll., (133) ont rapporté 5 cas dans lesquels le traitement implantaire a conduit à un taux de survie des implants de 79%, et, bien que certains étaient placés dans des zones multiloculaires radiotransparentes, l'os adjacent aux implants semblait normal. (133,167) Il faut cependant noter que les rapports de cas de traitement implantaire chez les patients atteints de chérubisme sont rares, et sont généralement réalisés lorsque la maladie est stable. (5,130,167)

Khojasteh et coll. décrivent en 2014, (167) la prise en charge d'une patiente de 20 ans, atteinte d'une forme sévère du chérubisme, chez qui une chirurgie de remodelage des contours a déjà été réalisé. 3 ans après, les différents contrôles cliniques et radiographiques ne montrent aucune croissance résiduelle des mâchoires, la maladie est donc considérée comme stable. La patiente a été sélectionnée pour une réhabilitation maxillo-mandibulaire complète, après l'extraction de toutes les dents restantes. Un sinus lift a été réalisé, ainsi qu'une greffe osseuse d'apposition dans la mandibule antérieure, en utilisant la branche mandibulaire comme site donneur. Puis, 8 implants ont été placés au maxillaire, et 7 à la mandibule, des prothèses implantoportées ont ensuite été réalisées. Le suivi à 18 mois montre une bonne cicatrisation osseuse. Il n'y a pas de signes de résorption osseuse, d'échec implantaire, ni de croissance osseuse additionnelle qui pourrait modifier l'occlusion établie.



**Fig. 30** : Radiographie panoramique et photo intra-orale des dents déplacées/ incluses, avec la présence d'une lésions radio claire majeure dans la partie antérieure de la mandibule. (167)



**Fig. 31** : Radiographie panoramique et photos intra-orales montrant la bonne ostéointégration des implants, après 6 mois de cicatrisation. (167)

### 3.6. Thérapeutique médicamenteuse

Divers agents pharmacologiques ont été essayé pour le traitement du chérubisme, avec un taux de succès variable. Le principe, derrière l'utilisation de ces agents, repose sur les caractéristiques moléculaires et cellulaires de la physiopathologie du chérubisme. (173) Mais pour la plupart des molécules utilisées, le dosage est extrapolé à partir de données sur le traitement d'une toute autre pathologie, il est donc difficile d'évaluer si c'est la dose la plus appropriée pour des patients atteints de chérubisme, souvent pré-pubères.(146,174) D'autres incertitudes persistent, telles que l'âge de début du traitement (avant ou après l'apparition des lésions), la durée du traitement, une éventuelle résistance aux molécules. (146)

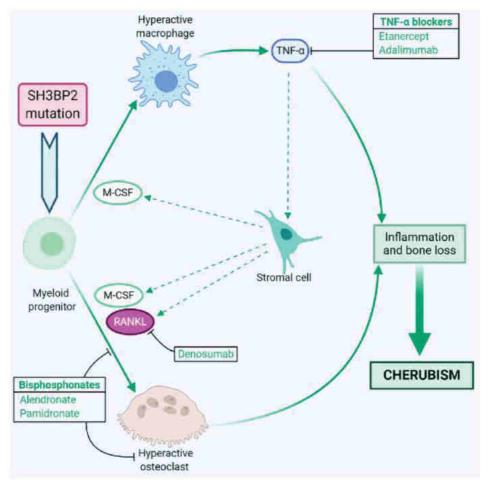


Fig. 32 : Pathogénèse du chérubisme et action proposée des agents pharmacologiques. La mutation de 3BP2 augmente les réponses des cellules myéloïdes au M-CSF et au RANKL, elles se différencient alors en macrophages hyperactifs et en ostéoclastes à forte activité de résorption. L'inflammation médiée par TNF-α et la perte osseuse médiée par les ostéoclastes sont les caractéristiques pathologiques du chérubisme. (33) Les biphosphonates inhibent la formation des ostéoclastes à partir des cellules progénitrices myéloïdes, le Denosumab inhibe RANKL, et les bloqueurs de TNF-α inhibent TNF-α. Diagramme adapté et modifié de Ueki et coll. (33) par Bradley et coll. (173)

#### 3.6.1. <u>Inhibiteur de la résorption osseuse - Calcitonine</u>

La calcitonine de saumon, un analogue de la calcitonine humaine, est une hormone thyroïdienne hypocalcémiante qui inhibe la résorption osseuse, en inhibant les ostéoclastes matures actifs, et augmente l'excrétion rénale du calcium. (6,175–177) La calcitonine de saumon est récemment devenue plus utilisée que la calcitonine humaine en raison de sa puissance plus élevée, et de sa disponibilité. (128,178) Elle est utilisée pour traiter des affections osseuses telles que l'ostéoporose post-ménopausique, la maladie de Paget, l'hypercalcémie associée à une malignité et en prévention de la décalcification osseuse lors d'une immobilisation prolongée. (175,177)

L'utilisation de la calcitonine pour traiter le granulome central à cellules géantes a été décrite pour la première fois par Harris en 1993,(179) et a fourni des résultats satisfaisants pour de nombreux auteurs, en particulier pour les lésions agressives, ou multiples de plus grande taille. (179–182) La calcitonine inhibe l'activité ostéoclastique des cellules géantes ; certains auteurs ont donc suggéré qu'elle devrait, en théorie, être efficace également sur les lésions du chérubisme, puisqu'elles sont indiscernables histologiquement de celles du granulome central à cellules géantes. (128) In vitro, la calcitonine permet effectivement de réduire la résorption par les cellules multinuclées du chérubisme. (104)

L'administration de la calcitonine se fait récemment par spray nasal, moins contraignante que par injections subcutanées, en particulier pour les enfants. (128,178) Mais l'absorption intra-nasale dépend de l'état de la muqueuse, et peut être incomplète en fonction de celle-ci.(128,178) Les effets secondaires du traitement par calcitonine sont généralement immédiats après l'administration, et consistent en des nausées, des bouffées de chaleur et des vertiges. (128,177) On retrouve également des épistaxis spécifiquement chez les patients qui prennent la calcitonine par voie nasale. (128,177) Bien que de récentes études ne permettent pas de conclure à un potentiel rôle oncogène ou d'agent accélérateur de tumeur de la calcitonine, ce traitement soulève des inquiétudes sur le potentiel risque de malignité, en particulier en cas de traitement prolongé chez les enfants. (174,177,183)

À nouveau, les études de cas qui relatent de l'utilisation de la calcitonine chez les patients atteints de chérubisme sont rares (178), ), et possèdent un niveau de preuve faible. (161)

Dans une étude de Lannon et coll., (118) le traitement administré par injections subcutanées quotidiennes de calcitonine pendant 6 mois, a été considéré comme un échec, en raison d'une mauvaise compliance du patient, et de sa durée trop courte. Les auteurs ont conclu qu'une administration par voie nasale, et qu'un traitement à plus long terme, pourraient donner de meilleurs résultats.

#### Quatre autres études ont fourni des résultats satisfaisants :

- une première étude dans laquelle la calcitonine est administrée par spray nasal, le traitement a été arrêté après 1 an à cause des nausées persistantes. (184)
- Deux autres études, dans lesquelles la calcitonine a été administrée par voie nasale pendant 30 mois chez un patient de 14 ans, (178) et pendant 15 mois chez un patient de 11 ans (128), ont mené à une régression considérable des lésions. Cependant, en raison de l'âge des patients, cette amélioration peut être attribuée à la résolution naturelle de la maladie à la puberté. (161,180)
- Enfin, une dernière étude où le traitement a été initié immédiatement après un curetage chirurgical chez une patiente de 18 ans, qui a permis la formation d'os et ainsi le remplacement des lésions kystiques par du tissu osseux néoformé. (160)

L'utilisation de la calcitonine dans les rapports de cas disponibles présente des schémas thérapeutiques différents et incomparables : la dose, le mode d'administration, la durée du traitement, le stade d'évolution de la maladie (118,128,178,184) Ces études ne permettent pas de conclure sur l'efficacité de la molécule dans le traitement du chérubisme. (161)

#### 3.6.2. Inhibiteur de RANKL - Denosumab

Le Denosumab est un anticorps monoclonal humain (IgG2), qui se lie spécifiquement au ligand RANKL, bloquant son interaction avec son récepteur RANK, il inhibe ainsi la maturation des ostéoclastes et diminue la résorption osseuse. (173,174,185,186) Il est déjà utilisé dans le traitement de diverses pathologies osseuses telles que l'ostéoporose, la dysplasie fibreuse, et la maladie de Paget. (173,174,186) Le Denosumab a été approuvé pour le traitement des tumeurs osseuses à cellules géantes, lorsque celles-ci sont inopérables, chez les patients adultes et adolescents lorsque la maturité squelettiques est atteinte. (186,187)

Cependant, le Denosumab a été associé à plusieurs effets secondaires : l'hypocalcémie et l'hypophosphatémie en cours de traitement, et surtout l'hypercalcémie en réponse à l'arrêt du traitement, en particulier chez les jeunes patients.(174,188,189) L'ostéonécrose des mâchoires est également une complication rare mais sévère, qui a déjà été associée à l'utilisation du Denosumab. (190) Enfin, le traitement pourrait provoquer un retard de croissance chez les enfants. (185,191) Son efficacité et son innocuité, notamment sur les jeune patients pré-pubères, restent à déterminer. (174,185)

Quatre études ont rapporté l'utilisation du Denosumab chez des patients atteints de chérubisme : une patiente de 12 ans, traité pendant 6 mois, a montré une excellente réponse radiographique avec une sclérose accrue dans les lésions mandibulaires et maxillaires, mais la patiente a développé une hypocalcémie symptomatique sévère nécessitant son hospitalisation. (192) Quatre autres patients, dont des enfants âgés de 10 ans, (185) et 9 ans (158), ont présenté des résultats prometteurs. (158,174,185) Chez 2 patientes, avec un lien de parenté, le succès thérapeutique était surtout visible histologiquement et radiologiquement, elles n'ont pas manifesté d'amélioration clinique notable. (174)

Le taux de calcium sanguin est à surveiller pendant et après le traitement. (185,193) Selon Kawamura et coll., (185) une réduction de la dose administrée et un sevrage progressif à l'arrêt du traitement pourraient réduire le risque d'effets indésirables, le Denosumab est donc une alternative intéressante pour les patients atteints de chérubisme particulièrement extensif et agressif, mais d'autres études sont nécessaires pour établir un protocole efficace et sûr pour le traitement des enfants avant la puberté. (185)

## 3.6.3. <u>Biphosphonates</u>

Les biphosphonates inhibent la formation des ostéoclastes à partir des précurseurs immatures, et induisent l'apoptose des ostéoclastes matures. (173,194) Chez les adultes le traitement par biphosphonates est bien établi pour l'ostéoporose, la maladie de Paget, l'hypercalcémie d'origine tumorale et dans la prévention des fractures osseuses. (173) Chez les enfants, ils sont également utilisés dans les troubles ostéoporotiques tels que l'ostéogénèse imparfaite, l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes ainsi que divers troubles hypercalcémiques.(173,195)

L'utilisation des biphosphonates pour le traitement du chérubisme est peu étudiée. (173,184)

Bien que les données concernant les effets indésirables à long terme des biphosphonates chez les enfants font défaut, ceux relatés chez les adultes n'ont pas été observés chez les enfants, y compris l'ostéonécrose de la mâchoire.(173,195,196) Cependant, des symptômes gastro-intestinaux peuvent survenir, tels que des douleurs abdominales, des nausées, et une œsophagite érosive.(195)

Dans une première étude, une patiente de 5 ans a été traitée par l'Alendronate, en association avec un agent anti-TNF-α, l'Adalimumab. La patiente n'a présenté aucune amélioration de sa maladie, par conséquent, le traitement a été arrêté, 6 mois après le traitement, la maladie a continué sa progression. (197)

On retrouve également des rapports de cas où le traitement par biphosphonates a été efficace :

- Un patient de 13 ans, qui présentait un chérubisme particulièrement agressif a d'abord été pris en charge chirurgicalement, par une maxillectomie antérieure, qui a permis de libérer les voies respiratoires et au patient de s'alimenter. Il a été traité par Acide Alendronique de manière empirique pendant 6 mois, puis à nouveau pendant 12 mois après le premier contrôle annuel. La maladie a stoppé son évolution dès la prise en charge chirurgicale et médicamenteuse, puis les lésions ont fini par se résorber. (173)
- De même, Hart et coll. (184) ont observé une reminéralisation osseuse suite à un traitement par biphosphonates pendant 36 mois, chez un patient de 23 ans.

D'autres études sont nécessaires pour établir l'efficacité et l'innocuité à long terme du traitement par biphosphonates.

#### 3.6.4. Inhibiteur de la tyrosine kinase c-Abl- Imatinib

L'Imatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase, couramment utilisé pour inhiber la tyrosine kinase BCR-Abl chez les enfants atteints de leucémie myéloïde chronique positive pour le chromosome Philadelphie, ou de lymphome lymphoblastique aigu. (146,198) L'Imatinib est également un inhibiteur actif de la protéine kinase c-abl.(146) Comme vu précédemment, les études sur les modèles de souris montrent que SH3BP2 se fixe sur la kinase c-Abl, conduisant à une régulation positive de l'inflammation et de l'ostéoclastogénèse. (28) ) Ainsi, l'inhibition de la c-Abl pourrait atténuer directement les effets de la protéines 3BP2.

L'Imatinib est généralement bien toléré, mais les effets secondaires peuvent inclure la suppression de la moelle osseuse (au début du traitement), des nausées, des crampes musculaires, des œdèmes (chevilles, yeux) ou des réactions allergiques cutanées. (146)

On retrouve 2 études dans la littérature qui rapportent l'usage de l'Imatinib dans la prise en charge du chérubisme : fait intéressant, le traitement a provoqué une réduction significative des lésions osseuses chez tous les patients. (146,199)

- Pour trois patients de 4 et 8 ans traités pendant 10 à 12 mois respectivement, les lésions ont involué, permettant une réduction des symptômes, l'amélioration de la morphologie faciale et la correction des problèmes d'éruption dentaire et de malocclusion. (146)
- La régression des lésions était également significative chez un patient de 5 ans, dès 6 mois de traitement ; après 2 ans, il ne restait que des traces résiduelles de tissu prolifératif dans les mâchoires. (199)

Le mécanisme d'action de ce médicament dans le chérubisme reste spéculatif et nécessite des recherches supplémentaires. (6,146)

#### 3.6.5. <u>Inhibiteur de Syk – Entosplétinib</u>

L'Entosplétinib, un médicament expérimental pour le traitement de divers types de cancers, est un inhibiteur de la tyrosine kinase Syk. (200) Il a été testé, dans une étude de Yoshimoto et coll. (200) sur des modèles de souris : les auteurs ont constaté une amélioration de l'inflammation et de la destruction osseuse, et ont conclu que la thérapie anti-Syk pouvait être considérée comme une stratégie potentielle pour le traitement pharmacologique des patients atteints de chérubisme, en particulier pendant les phases agressives et destructrices de la maladie.

# 3.6.6. Inhibiteurs de TNF- $\alpha$ – Étanercept/ Adalimumab

Comme vu précédemment, les études sur le modèle murin ont démontré le rôle central de TNF- $\alpha$ , produit en quantités excessives par les macrophages hyperactifs, dans la pathogénèse du chérubisme. (25,33,45) L'administration d'Étanercept, un inhibiteur de TNF- $\alpha$  chez des souris knock-in pour la mutation du chérubisme, après la naissance, a empêché l'inflammation et la perte osseuse de se manifester ; cependant, l'effet n'a pas été observé chez les souris adultes. (93)

Chez l'Homme, ces dernières années, les molécules inhibitrices du TNF- $\alpha$  ont considérablement amélioré la prise en charge des maladies inflammatoires, telles que la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde ou l'arthrite juvénile idiopathique. (25)

L'Adalimumab est un anticorps monoclonal anti-TNF-α, dont le profil de sécurité concernant les effets indésirables à long terme a été considéré comme acceptable, les infections étant les effets indésirables les plus fréquemment rapportés. (201)

- Hero et coll. (25) ont réalisé la première étude qui rapporte de l'utilisation d'un inhibiteur de TNF-α en monothérapie : 2 enfants, de 5 ans et 7 ans, ont été traités avec l'Adalimumab pendant environ 2 ans et demi. Une réduction significative du nombre de cellules géantes multinuclées, et du taux histochimique de coloration positive pour TNF-α chez les 2 patients ont été observés, mais les lésions se sont stabilisées et il n'y a eu aucune amélioration clinique. Selon les auteurs, le traitement par inhibiteur de TNF-α ne semble pas apporter une amélioration suffisante pour les patients souffrant de chérubisme.
- De même, dans l'étude de Stoor et coll. (202), les observations sont similaires : les 2 patients ont présenté une diminution de la formation de cellules géantes pathogènes, mais le traitement n'a pas clairement conduit à une régression des lésions, ni empêché l'expansion de celles-ci.

Certains auteurs ont alors proposé que : soit le traitement par anti-TNF- $\alpha$  pourrait ne pas suffire dans le cadre d'une maladie établie, soit ces résultats soutiendraient l'hypothèse évoquée précédemment, qui suggère que le TNF- $\alpha$  aurait un rôle plus secondaire dans le mécanisme physiopathologique du chérubisme chez les humains hétérozygotes, par rapport aux souris homozygotes. (25,63)

#### 3.6.7. Inhibiteurs de NFAT – Tacrolimus

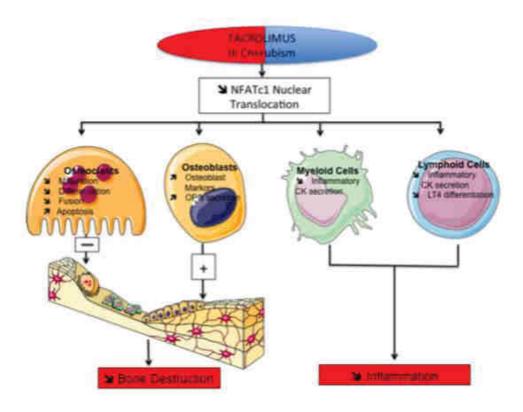
Dans une étude de 2009, McMahon et coll. (203) suggèrent l'utilisation de NFAT comme cible dans le traitement des syndromes d'hyper-résorption ostéoclastique, telles que l'ostéoporose, la polyarthrite rhumatoïde, les métastases, et le chérubisme. En effet, NFAT joue un rôle critique dans l'ostéoclastogénèse induite par RANKL. (27,50,65,151,204)

Le Tacrolimus et la Ciclosporine A sont des immunosuppresseurs anti-calcineurine, principalement utilisés pour la transplantation d'organes, afin de réduire l'activité du système immunitaire du patient, et donc le risque de rejet. (203,205) Le Tacrolimus inhibe la formation des ostéoclastes en ciblant NFATc1 : son activité inhibitrice nécessite d'abord sa fixation préalable à une protéine cytoplasmique, la FKBP12 ; le complexe ainsi formé entraîne l'inhibition de la calcineurine, et bloque la translocation nucléaire de NFATc1.(206) Chez les souris knock-in pour la mutation du chérubisme, la Ciclosporine A a permis d'inhiber le complexe calcineurine/NFAT de 65%. (64,203) D'autres études menées chez la souris et chez l'homme, montrent que c'est une molécule prometteuse dans le traitement du chérubisme. (49,50,63,151,196,204)

Le chérubisme, est reconnu comme une maladie osseuse auto-inflammatoire. (27,59,206) Ainsi, le Tacrolimus, qui agit sur le remodelage osseux et sur l'inflammation, les 2 mécanismes mis en évidence dans la physiopathologie du chérubisme, pourrait être un candidat dans le traitement de la maladie. (203,206)

En 2016, l'analyse des facteurs pronostiques du chérubisme de l'étude de Kadlub et coll. (151) met en évidence le rôle clé de la translocation nucléaire de NFATc1 dans la pathogénèse du chérubisme, en particulier dans les formes agressives de la maladie, et ainsi une potentielle nouvelle cible thérapeutique. Dans cette étude, les auteurs montrent que la voie calcineurine/NFATc1 participe à un certain nombre de réponses biologiques, le Tacrolimus peut donc agir sur le chérubisme de différentes manières :

- C'est un immunosuppresseur qui agit sur l'activation, la prolifération des lymphocytes T, et la production de cytokines inflammatoires par les cellules lymphoïdes et myéloïdes (207,208)
- Le Tacrolimus stimule également la formation osseuse en agissant directement et indirectement sur les ostéoblastes et les ostéoclastes (209,210) et les résultats sur les modèles murins suggèrent que le Tacrolimus stimule la production d'OPG. (206)
- Le Tacrolimus inhibe l'activation et la formation ostéoclastique en agissant directement sur les précurseurs (211) et induit l'apoptose des ostéoclastes. (209)



**Fig. 33** : Représentation schématique des différentes voies d'action du Tacrolimus chez les patients atteints de chérubisme. (206)

Kadlub et coll. en 2015, (206) sont donc les premiers à obtenir un effet bénéfique du Tacrolimus chez un patient atteint d'une forme agressive de la maladie. Le patient a tout d'abord été opéré à 3 ans parce qu'il présentait des complications liées à l'expansion sévère des lésions (compression de l'orbite et obstruction nasale). Un an après, la maladie a récidivé, provoquant une hypertrophie mandibulaire telle, que la langue, repoussée vers l'arrière, a provoqué une apnée du sommeil sévère. Le traitement avec le Tacrolimus a été entrepris à 4 ans, à raison de 2 doses orales par jour (0,15 mg/kg/jour). Un an après, un curetage chirurgical a été réalisé pour libérer les voies nasales et améliorer la déformation faciale. De même, au moment de cette 2<sup>e</sup> phase de chirurgie, une biopsie a été réalisée pour en mesurer les effets : cliniquement, le gonflement du maxillaire a partiellement régressé, les incisives mandibulaires ont fait leur éruption, et les ganglions lymphatiques ont significativement diminué de volume. Histologiquement, le nombre d'ostéoclastes a significativement diminué, on retrouve peu de coloration positive pour NFATc1 dans les noyaux des cellules, mais plutôt dans le cytoplasme (NFATc1 inactif), et les cellules géantes sont devenues négatives à la coloration TRAP.

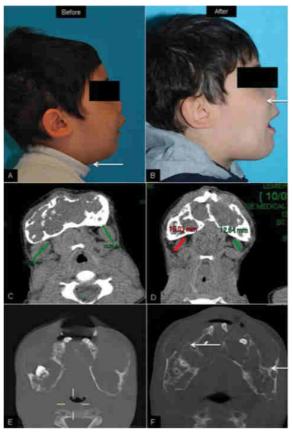


Fig. 34 : Aspects cliniques et radiologiques avant et après 1 ans de traitement par Tacrolimus. (A) La flèche montre le gonflement des ganglions lymphatiques. (B) Après 1 an de traitement au Tacrolimus et avant la 2e phase de curettage chirurgical, les ganglions lymphatiques et le gonflement maxillaire sont réduits. (C) La TDM préthérapeutique montre des ganglions lymphatiques sous-maxillaires bilatéraux volumineux mesurant 21 mm et 19 mm dans leur grand axe. (D) 1 an après le traitement au Tacrolimus, la tailles des ganglions n'est plus que de 15 mm et 12 mm. (E) Le CBCT pré-thérapeutique montre une lésion mandibulaire qui « souffle » la corticale osseuse (F) 1 an après le traitement par Tacrolimus et avant le curetage chirurgical, on observe de multiples zones d'ostéogénèses dans la mandibule (flèches) (206)

Ces résultats biologiques, couplés à l'amélioration clinique esthétique et fonctionnelle obtenues chez ce patient, suggèrent que le Tacrolimus pourrait prévenir les chirurgies maxillo-faciales mutilantes et répétées dans la prise en charge du chérubisme sévère. (206) Cependant, cette étude a montré des effets bénéfiques sur un seul patient. D'une autre part, le patient est ici si jeune, qu'il est difficile de justifier de l'amélioration de la maladie par l'atteinte de la puberté et la résolution physiologique de celle-ci.

Il est impossible de tirer des conclusions claires sur l'usage de médicaments comme approche thérapeutique du chérubisme. Outre le faible nombre de cas décrits dans la littérature, ces médicaments ont été utilisés dans des cas isolés, avec des protocoles différents, pour des périodes différentes, et probablement avec des patients à différents stades d'évolution de la maladie. (6,206)

L'un des dilemmes dans la prise de décisions concernant la thérapeutique du chérubisme est la considération des avantages que peuvent fournir un traitement actif, avec ses conséquences et effets secondaires, pour une condition qui aurait la capacité de s'auto-résorber. (173,174) Cependant, face aux difficultés psychosociales, esthétiques et fonctionnelles que peuvent rencontrer les patients, il est difficile de ne pas chercher une solution adaptée. L'observation, avec un suivi clinique et radiographique longitudinal, peut être suffisante dans les cas plus légers avec peu ou pas de problèmes esthétiques, fonctionnels et psychosociaux, dans l'attente que la maladie régresse après la puberté. (5) Pour les intervalles de suivi, il a été proposé un contrôle annuel pendant la phase de croissance de la lésion et tous les 2 à 5 ans une fois la lésion au repos. (5,173)

#### 3.7. Centre de Référence Maladies Rares

Chaque patient porteur du chérubisme peut bénéficier du dispositif Maladie Rares : il doit être orienté vers un Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) pour le recensement, mais aussi l'accès à des informations et conseils donnés par une équipe pluri-professionnelle et pluridisciplinaire. Le rôle du chirurgien-dentiste est alors primordial, puisqu'il constitue le premier professionnel de santé qui pourrait être consulté pour un diagnostic de la maladie.

Le centre de référence permet également la coordination des soins multidisciplinaires, tous ayant des compétences pédiatriques, entre les services de maxillo-faciale, d'odontologie, de génétique médicale, d'ophtalmologie, et pour l'accompagnement psychologique, pour un traitement continu. (4,5)

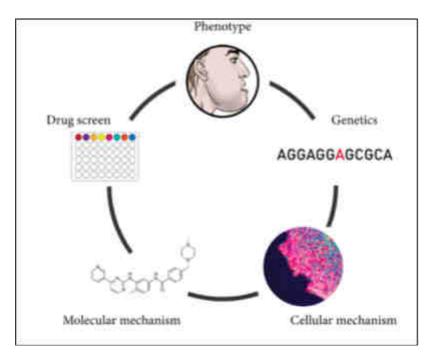
# 4. Recherche dans le cadre du chérubisme

# 4.1. Développement de modèles cellulaires et animaux de chérubisme : souris homozygotes knock-in *SH3BP2*

Un modèle murin de chérubisme a été créé par Ueki et coll., par recombinaison homologue, afin d'introduire la mutation Pro416Arg, équivalente à la mutation la plus fréquemment retrouvée chez l'homme, Pro418Arg.(27,33) Bien que les souris hétérozygotes ont présenté une ostéopénie de tous les os, elles n'ont pas récapitulé le phénotype du chérubisme. L'homozygotie pour la mutation a amélioré la sécrétion de TNF- $\alpha$  par les cellules myéloïdes, entraînant la formation de lésions kystiques avec des infiltrats inflammatoires, et une perte osseuse dans le squelette, ainsi que dans des organes tels que les poumons et le foie, définissant le chérubisme comme une maladie osseuse auto-inflammatoire. (33,47,127)

Malgré cette différence dans l'expression génique, les souris *SH3BP2<sup>KI/KI</sup>* sont considérées comme un modèle de chérubisme. (27,33,65) En effet, pour les maladies humaines à transmission autosomique dominante, les phénotypes sévères dans les modèles murins sont souvent retrouvés chez les souris homozygotes. (27,212,213) Les changements évolutifs des rôles des orthologues humains et murins entraînent souvent des mutations équivalentes, mais avec des conséquences différentes au niveau des phénotypes des 2 espèces. (212) Les modèles animaux du chérubisme restent donc insuffisants dans la compréhension de la pathogénèse de la maladie.

Pour l'étude des mécanismes moléculaires du chérubisme humain, des échantillons de granulome sont prélevés par biopsie, ou au moment du curetage chirurgical des lésions. (5,65) Le premier modèle de cellules souches de chérubisme dérivées d'un patient a été établi par le développement de cellules souches pluripotentes induites. (214) Ce modèle cellulaire constitue une avancée pour la compréhension de la physiopathologie moléculaire du chérubisme chez l'homme, et pourrait permettre de définir de nouvelles cibles thérapeutiques.



**Fig. 35**: L'identification de la physiopathologie moléculaire à la base du chérubisme peut permettre de mieux comprendre les processus impliqués dans la maladies, ainsi que le métabolise osseux en général. L'identification de médicaments grâce au criblage de petites molécules identifiées dans les modèles de la maladie pourrait améliorer sa prise en charge. (214)

Malgré les récentes avancées sur les modèles murins et sur les modèles cellulaires humains pour la compréhension du chérubisme, son étiologie fondamentale reste floue.

En effet, malgré les exceptions, le chérubisme est une maladie cliniquement bien caractérisée. Cependant, parmi les 350 cas décrits dans la littérature, la majorité ne remplissent pas les critères d'inclusion pour une étude comparative à grande échelle qui donnerait des résultats significatifs sur la maladie. En effet, les caractéristiques radiologiques ne sont pas pathognomoniques de la maladie, de même que l'examen histologique qui a une valeur diagnostique limitée. Ainsi le diagnostic du chérubisme est basé sur une combinaison de résultats cliniques, histologiques et radiologiques confirmés par un test génétique. Malheureusement, le nombre de cas qui présentent une évaluation de la mutation de *SH3BP2* est limité : la dernière revue systématique qualitative (2021) (12) rassemble 81 patients parmi 34 familles, dont les critères d'inclusion nécessitaient un diagnostic clinique, radiologique et histologique, confirmés par un test génétique identifiant une mutation dans le gène *SH3BP2*.

Le chérubisme est une maladie rare et bénigne mais qui peut avoir un impact significatif sur les patients, en particulier lorsqu'il s'agit d'une forme agressive. La connaissance des aspects cliniques et radiologiques de la maladie présente un intérêt, puisque le chirurgien-dentiste pourrait être le premier professionnel consulté pour un diagnostic de la maladie. Il n'existe aucun consensus concernant la prise en charge du chérubisme : la conduite à tenir doit être discutée individuellement pour chaque patient, par une équipe pluridisciplinaire.

Les études sur les mécanismes physiopathologiques du chérubisme souffrent du manque de données et du manque de patients, des informations supplémentaires sur la génomique et la régulation de l'expression génique sont nécessaires pour une meilleure compréhension de la maladie.

De nouvelles études sont actuellement en cours, sur le rôle des fibroblastes dans la pathogénèse du chérubisme. Elle permettrait de confirmer la capacité des fibroblastes à induire l'ostéoclastogénèse, et d'en déduire un outil pronostique pour la sévérité du chérubisme. Cette étude est prometteuse pour améliorer la prise en charge des patients et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. (215)

# Conclusion

Le chérubisme (OIM #118400), ou maladie kystique multiloculaire des mâchoires, a été reconnu comme une entité distincte pour la première fois par William A. Jones en 1933. La dénomination de la maladie trouve son origine dans les peintures des anges chérubins de la Renaissance, aux joues rondes et au regard tourné vers le haut. Puisque ce nom rassemblait précisément les caractéristiques cliniques de la maladie, il est devenu la nomenclature standard. Le chérubisme est une maladie rare, avec environ 350 cas rapportés dans la littérature. En raison de sa rareté, il est difficile de déterminer une prévalence pour cette affection. Le chérubisme affecte les hommes et les femmes avec une fréquence égale, et a été signalé chez des patients de toutes origines ethniques. L'apparition tardive de la maladie et le diagnostic biaisé chez les adultes atteints d'une forme légère, ou qui peut déjà avoir débuté son remodelage, peuvent avoir contribué au sous-diagnostic de la maladie. La maladie peut être isolée ou associée à d'autres syndromes

Le chérubisme peut être lié à une mutation *de novo* ou survenir dans un contexte familial, avec un mode de transmission autosomique dominant. Dans 80% des cas, des mutations du gène *SH3BP2*, codant pour la protéine SH3BP2, ont été retrouvées, principalement sur l'exon 9 du gène, suggérant une hétérogénéité génétique. Les mutations résultent en une protéine faux-sens, et mènent à un gain de fonction de la protéine. Les études sur les souris knock-in, porteuses de la mutation du chérubisme, apportent des informations cruciales quant au mécanismes moléculaires de la maladie. En effet, il semblerait que la protéine adaptatrice SH3BP2 régule les réponses des cellules myéloïdes aux signaux de différenciation des macrophages et des ostéoclastes, en aval des récepteurs de MCSF et RANKL, et par des mécanismes encore flous impliquant les voies de signalisation de ERK et de SYK.

La protéine SH3BP2 mutée échappe à son système de régulation physiologique, elle est donc présente en grande quantité dans les cellules et stimule de manière excessive NFATc1, qui entraı̂ne le développement d'ostéoclastes hyperactifs inhabituellement larges, et de macrophages produisant des taux élevés de la cytokine pro-inflammatoire TNF- $\alpha$ .

Cependant, les études sur les modèles cellulaires humains ne permettent pas de confirmer précisément ce mécanisme physiopathologique hypothétique. En effet, bien qu'on retrouve une transcription accrue de NFATc1, comme chez la souris, la triade RANK/RANKL/OPG semble perturbée, et le TNF- $\alpha$  est retrouvé en quantité moins importante, ce qui lui confère un rôle plus accessoire dans le chérubisme humain.

L'expressivité du chérubisme est variable, et propre à chaque patient. Il n'existe pas de corrélation entre le génotype et le phénotype de la maladie. Le chérubisme est défini par l'apparition de lésions radiotransparentes symétriques, multiloculaires et expansives au niveau de la mandibule et/ou du maxillaire. Ces lésions apparaissent généralement pour la première fois vers l'âge de 2 à 7 ans, puis progressent jusqu'à la puberté, où elles se stabilisent. Enfin, les lésions commencent à régresser, pour devenir généralement indétectables vers 30 ans. Cependant, chez certains patients, on ne retrouve pas ce schéma classique dans l'évolution de la maladie : d'après la revue systématique la plus récente, la majorité des patients ne présentent pas de signes de régression de la maladie à plus de 21 ans ; au contraire, de nouvelles lésions peuvent même apparaître à ce stade.

Le diagnostic n'est pas toujours évident à établir, en particulier chez les patients qui présentent une forme légère de la maladie, ou chez les patients adultes après remodelage osseux. Il repose sur des critères multiples : historique familial, âge, évolution clinique, évaluation radiologique, analyse histologique et étude génétique. Les tests génétique qui mettent en évidence la mutation de *SH3BP2* permettent de confirmer le diagnostic. De même, le diagnostic différentiel est primordial : souvent c'est la distribution limitée et symétrique des lésions du chérubisme qui facilite la distinction avec d'autres pathologies osseuses constitutionnelles.

Les complications liées à a la maladie sont fréquentes : on retrouve principalement des atteintes dentaires (malpositions, agénésies, principalement des 2° et 3° molaires, des malocclusions..), qui nécessitent un suivi régulier continu, des troubles respiratoires et fonctionnels.

Il n'existe pas de consensus concernant la prise en charge du chérubisme, l'attitude thérapeutique la plus employée est le « wait and see ».

En premier lieu, les auteurs ont souvent opté pour une intervention chirurgicale, pour réduire les effets de la maladie. Principalement par des techniques de curetage régulier des lésions et de remodelage chirurgical des contours osseux. Cependant, les résultats obtenus sont variables et dépendants des conditions de chaque étude (âge du patient, stade de la maladie au moment de l'intervention, association avec un autre traitement médicamenteux...) et ne peuvent fournir de résultats significatifs. De la même manière, des traitements médicamenteux ont déjà été mis en place, de manière empirique, et en se basant sur leur utilisation pour d'autres affections, pour déterminer le mode d'administration. Ces études de cas sont difficilement comparables, elles présentent un niveau de preuve trop faible pour obtenir une conclusion significative sur la prise en charge optimale du chérubisme. Certaines molécules telles que le Tacrolimus semblent tout de même prometteuses.

Le suivi régulier des patients est une base fondamentale pour le traitement du chérubisme, en particulier, le suivi de l'évolution de la dentition, puisque des résorptions radiculaires pathologiques ainsi que des déplacements dentaires peuvent survenir avec l'expansion des lésions. Certaines études ont montré un apport intéressant de l'orthodontie en thérapeutique de soutien : elle permet de stabiliser les dents qui ont fait leur éruption sur l'arcade et de laisser les espaces nécessaires aux autres pour leur éruption ou pour une éventuelle traction orthodontique.

Les études sur les mécanismes physiopathologiques du chérubisme souffrent du manque de données et du manque de patients, des informations supplémentaires sur la génomique et la régulation de l'expression génique sont nécessaires pour une meilleure compréhension de la maladie.



#### SIGNATURE DES CONCLUSIONS

Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Nom - prénom de l'impétrant : KIEFFER Laura

Titre de la thèse : Le chérubisme à l'enfance et à l'adolescence : mécanismes physiopathologiques et perspectives thérapeutiques

Directeur de thèse : Professeur François CLAUSS

VU

Strasbourg, le: 04/11/2021

Le Président du Jury,

VU

Strasbourg, le :

0 9 NOV. 2021

Le Doyen de la Faculté de Chirurgie Dentaire de Strasbourg,

Professeur A. BLOCH-ZUPAN

Professeur C. TADDEI-GROSS

Faculté de Chirurgie Dentaire de Strasbourg - service de scolarité / bureau des thèses 8 rue Sainte Elisabeth - 67000 Strasbourg

# Références bibliographiques

- 1. Deckert M, Rottapel R. The adapter 3BP2: how it plugs into leukocyte signaling. Adv Exp Med Biol. 2006;584:107-14.
- 2. Jones WA. Familial Multilocular Cystic Disease of the Jaws. Am J Cancer. 1 avr 1933;17(4):946-50.
- 3. Jones WA. Further Observations Regarding Familial Multilocular Cystic Disease of the Jaws. Br J Radiol. 1 avr 1938;11(124):227-41.
- 4. Tekin AF, Ünal ÖF, Göksel S, Özcan İ. Clinical and radiological evaluation of cherubism: A rare case report. Radiol Case Rep. 1 avr 2020;15(4):416-9.
- 5. Papadaki ME, Lietman SA, Levine MA, Olsen BR, Kaban LB, Reichenberger EJ. Cherubism: best clinical practice. Orphanet J Rare Dis. 24 mai 2012;7 Suppl 1:S6.
- 6. Chrcanovic BR, Guimarães LM, Gomes CC, Gomez RS. Cherubism: a systematic literature review of clinical and molecular aspects. Int J Oral Maxillofac Surg. 1 janv 2021;50(1):43-53.
- 7. Jones WA. Cherubism. A thumbnail sketch of its diagnosis and a conservative method of treatment. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. nov 1965;20(5):648-53.
- 8. Kannu P, Baskin B, Bowdin S. Cherubism. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., éditeurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 24 juill 2021]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1137/
- 9. Raposo-Amaral CE, de Campos Guidi M, Warren SM, Almeida AB, Amstalden EMI, Tiziane V, et al. Two-stage surgical treatment of severe cherubism. Ann Plast Surg. juin 2007;58(6):645-51.
- 10. Msomi MS, Dlamini NN. Cherubism: A case report. South Afr J Radiol. 21 avr 2017;21(1):3.
- 11. RESERVES IU-TD. Orphanet: Cherubism [Internet]. [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC Exp.php?Lng=GB&Expert=184
- 12. Kueper J, Tsimbal C, Olsen BR, Kaban L, Liao EC. SH3BP2-related fibro-osseous disorders of the maxilla and mandible: A systematic review. Int J Oral Maxillofac Surg. 30 avr 2021;S0901-5027(21)00133-8.
- 13. Kalantar Motamedi MH. Treatment of cherubism with locally aggressive behavior presenting in adulthood: report of four cases and a proposed new grading system. J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. nov 1998;56(11):1336-42.
- 14. Meng X-M, Yu S-F, Yu G-Y. Clinicopathologic study of 24 cases of cherubism. Int J Oral Maxillofac Surg. juin 2005;34(4):350-6.
- 15. Chen X, Wang Z, Duan N, Zhu G, Schwarz EM, Xie C. Osteoblast-osteoclast interactions. Connect Tissue Res. mars 2018;59(2):99-107.
- 16. Desoutter J, Mentaverri R, Brazier M, Kamel S. Le remodelage osseux normal et pathologique. Rev Francoph Lab. 1 nov 2012;2012(446):33-42.
- 17. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. Arch Biochem Biophys. 15 mai 2008;473(2):139-46.
- 18. Cohen-Solal M, Vernejoul M-C de. Remodelage osseux. Thérapie. 1 sept 2003;58(5):391-3.
- 19. Yorgan TA, Schinke T. Relevance of Wnt signaling for osteoanabolic therapy. Mol Cell Ther. 14 juil 2014;2:22.

- 20. 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.
- 21. Lo B, Faiyaz-Ul-Haque M, Kennedy S, Aviv R, Tsui L-C, Teebi AS. Novel mutation in the gene encoding c-Abl-binding protein SH3BP2 causes cherubism. Am J Med Genet A. 15 août 2003;121A(1):37-40.
- 22. Tiziani V, Reichenberger E, Buzzo CL, Niazi S, Fukai N, Stiller M, et al. The gene for cherubism maps to chromosome 4p16. Am J Hum Genet. juill 1999;65(1):158-66.
- 23. Mangion J, Rahman N, Edkins S, Barfoot R, Nguyen T, Sigurdsson A, et al. The gene for cherubism maps to chromosome 4p16.3. Am J Hum Genet. juill 1999;65(1):151-7.
- 24. Sharma T, Cotney J, Singh V, Sanjay A, Reichenberger EJ, Ueki Y, et al. Investigating global gene expression changes in a murine model of cherubism. Bone. 1 juin 2020;135:115315.
- 25. Hero M, Suomalainen A, Hagström J, Stoor P, Kontio R, Alapulli H, et al. Anti-tumor necrosis factor treatment in cherubism Clinical, radiological and histological findings in two children. Bone. 1 janv 2013;52(1):347-53.
- 26. Mukherjee PM, Wang CJ, Chen I-P, Jafarov T, Olsen BR, Ueki Y, et al. Cherubism gene Sh3bp2 is important for optimal bone formation, osteoblast differentiation, and function. Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod. août 2010;138(2):140.e1-140.e11; discussion 140-141.
- 27. Reichenberger EJ, Levine MA, Olsen BR, Papadaki ME, Lietman SA. The role of SH3BP2 in the pathophysiology of cherubism. Orphanet J Rare Dis. 24 mai 2012;7(1):S5.
- 28. Ren R, Mayer BJ, Cicchetti P, Baltimore D. Identification of a ten-amino acid prolinerich SH3 binding site. Science. 19 févr 1993;259(5098):1157-61.
- 29. Deckert M, Tartare-Deckert S, Hernandez J, Rottapel R, Altman A. Adaptor function for the Syk kinases-interacting protein 3BP2 in IL-2 gene activation. Immunity. nov 1998;9(5):595-605.
- 30. Foucault I, Le Bras S, Charvet C, Moon C, Altman A, Deckert M. The adaptor protein 3BP2 associates with VAV guanine nucleotide exchange factors to regulate NFAT activation by the B-cell antigen receptor. Blood. 1 févr 2005;105(3):1106-13.
- 31. Jevremovic D, Billadeau DD, Schoon RA, Dick CJ, Leibson PJ. Regulation of NK Cell-Mediated Cytotoxicity by the Adaptor Protein 3BP2. J Immunol. 15 juin 2001;166(12):7219-28.
- 32. Levaot N, Simoncic PD, Dimitriou ID, Scotter A, La Rose J, Ng AHM, et al. 3BP2-deficient mice are osteoporotic with impaired osteoblast and osteoclast functions. J Clin Invest. 1 août 2011;121(8):3244-57.
- 33. Ueki Y, Lin C-Y, Senoo M, Ebihara T, Agata N, Onji M, et al. Increased myeloid cell responses to M-CSF and RANKL cause bone loss and inflammation in SH3BP2 « cherubism » mice. Cell. 12 janv 2007;128(1):71-83.
- 34. Jordan MS, Singer AL, Koretzky GA. Adaptors as central mediators of signal transduction in immune cells. Nat Immunol. févr 2003;4(2):110-6.
- 35. Zou W, Kitaura H, Reeve J, Long F, Tybulewicz VLJ, Shattil SJ, et al. Syk, c-Src, the alphavbeta3 integrin, and ITAM immunoreceptors, in concert, regulate osteoclastic bone resorption. J Cell Biol. 12 mars 2007;176(6):877-88.
- 36. Soriano P, Montgomery C, Geske R, Bradley A. Targeted disruption of the c-src proto-oncogene leads to osteopetrosis in mice. Cell. 22 févr 1991;64(4):693-702.
- 37. de Lange J, van Maarle MC, van den Akker HP, Redeker EJW. A new mutation in the SH3BP2 gene showing reduced penetrance in a family affected with cherubism. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology. 1 mars 2007;103(3):378-81.
- 38. Imai Y, Kanno K, Moriya T, Kayano S, Seino H, Matsubara Y, et al. A missense

- mutation in the SH3BP2 gene on chromosome 4p16.3 found in a case of nonfamilial cherubism. Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc. nov 2003;40(6):632-8.
- 39. Levaot N, Voytyuk O, Dimitriou I, Sircoulomb F, Chandrakumar A, Deckert M, et al. Loss of Tankyrase-mediated destruction of 3BP2 is the underlying pathogenic mechanism of cherubism. Cell. 9 déc 2011;147(6):1324-39.
- 40. Carvalho VM, Perdigão PF, Pimenta FJ, de Souza PEA, Gomez RS, De Marco L. A novel mutation of the SH3BP2 gene in an aggressive case of cherubism. Oral Oncol. 1 févr 2008;44(2):153-5.
- 41. Carvalho VM, Perdigão PF, Amaral FR, Souza PD, Marco LD, Gomez RS. Novel mutations in the SH3BP2 gene associated with sporadic central giant cell lesions and cherubism. Oral Dis. 2009;15(1):106-10.
- 42. Guettler S, LaRose J, Petsalaki E, Gish G, Scotter A, Pawson T, et al. Structural basis and sequence rules for substrate recognition by Tankyrase explain the basis for cherubism disease. Cell. 9 déc 2011;147(6):1340-54.
- 43. Smith S, Giriat I, Schmitt A, Lange T de. Tankyrase, a Poly(ADP-Ribose) Polymerase at Human Telomeres. Science. 20 nov 1998;282(5393):1484-7.
- 44. Mukai T, Fujita S, Morita Y. Tankyrase (PARP5) Inhibition Induces Bone Loss through Accumulation of Its Substrate SH3BP2. Cells. 22 févr 2019;8:195.
- 45. Mukai T, Ishida S, Ishikawa R, Yoshitaka T, Kittaka M, Gallant R, et al. SH3BP2 cherubism mutation potentiates TNF-α-induced osteoclastogenesis via NFATc1 and TNF-α-mediated inflammatory bone loss. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. déc 2014;29(12):2618-35.
- 46. Lietman SA, Yin L, Levine MA. SH3BP2 Mutations Potentiate Osteoclastogenesis via PLCγ. J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc. nov 2010;28(11):1425-30.
- 47. Wang CJ, Chen I-P, Koczon-Jaremko B, Boskey AL, Ueki Y, Kuhn L, et al. Pro416Arg cherubism mutation in Sh3bp2 knock-in mice affects osteoblasts and alters bone mineral and matrix properties. Bone. mai 2010;46(5):1306-15.
- 48. Hatani T, Sada K. Adaptor Protein 3BP2 and Cherubism. Curr Med Chem. 1 févr 2008;15:549-54.
- 49. Lietman SA, Yin L, Levine MA. SH3BP2 is an activator of NFAT Activity and Osteoclastogenesis. Biochem Biophys Res Commun. 11 juill 2008;371(4):644-8.
- 50. Aliprantis AO, Ueki Y, Sulyanto R, Park A, Sigrist KS, Sharma SM, et al. NFATc1 in mice represses osteoprotegerin during osteoclastogenesis and dissociates systemic osteopenia from inflammation in cherubism. J Clin Invest. 3 nov 2008;118(11):3775-89.
- 51. Takayanagi H, Kim S, Koga T, Nishina H, Isshiki M, Yoshida H, et al. Induction and Activation of the Transcription Factor NFATc1 (NFAT2) Integrate RANKL Signaling in Terminal Differentiation of Osteoclasts. Dev Cell. 1 déc 2002;3(6):889-901.
- 52. Mao D, Epple H, Uthgenannt B, Novack DV, Faccio R. PLCgamma2 regulates osteoclastogenesis via its interaction with ITAM proteins and GAB2. J Clin Invest. nov 2006;116(11):2869-79.
- 53. Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. Nat Rev Immunol. avr 2007;7(4):292-304.
- 54. Mócsai A, Humphrey MB, Van Ziffle JAG, Hu Y, Burghardt A, Spusta SC, et al. The immunomodulatory adapter proteins DAP12 and Fc receptor gamma-chain (FcRgamma) regulate development of functional osteoclasts through the Syk tyrosine kinase. Proc Natl Acad Sci U S A. 20 avr 2004;101(16):6158-63.
- 55. Maeno K, Sada K, Kyo S, Miah SMS, Kawauchi-Kamata K, Qu X, et al. Adaptor Protein 3BP2 Is a Potential Ligand of Src Homology 2 and 3 Domains of Lyn Proteintyrosine Kinase\*. J Biol Chem. 4 juill 2003;278(27):24912-20.

- 56. Foucault I, Liu Y-C, Bernard A, Deckert M. The chaperone protein 14-3-3 interacts with 3BP2/SH3BP2 and regulates its adapter function. J Biol Chem. 28 févr 2003;278(9):7146-53.
- 57. Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. J Clin Invest. déc 2000;106(12):1481-8.
- 58. Thomson BM, Mundy GR, Chambers TJ. Tumor necrosis factors alpha and beta induce osteoblastic cells to stimulate osteoclastic bone resorption. J Immunol. 1 févr 1987;138(3):775-9.
- 59. Hardy R, Cooper MS. Bone loss in inflammatory disorders. J Endocrinol. juin 2009;201(3):309-20.
- 60. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, Udagawa N, Takami M, Kotake S, et al. Tumor Necrosis Factor α Stimulates Osteoclast Differentiation by a Mechanism Independent of the Odf/Rankl–Rank Interaction. J Exp Med. 17 janv 2000;191(2):275-86.
- 61. Asagiri M, Sato K, Usami T, Ochi S, Nishina H, Yoshida H, et al. Autoamplification of NFATc1 expression determines its essential role in bone homeostasis. J Exp Med. 7 nov 2005;202(9):1261-9.
- 62. Novack DV, Faccio R. Jawing about TNF: New Hope for Cherubism. Cell. 12 janv 2007;128(1):15-7.
- 63. Amaral FR, Brito JAR, Perdigão PF, Carvalho VM, Souza PEAD, Gomez MV, et al. NFATc1 and TNFα expression in giant cell lesions of the jaws. J Oral Pathol Med. 2010;39(3):269-74.
- 64. Lietman SA, Kalinchinko N, Deng X, Kohanski R, Levine MA. Identification of a novel mutation of SH3BP2 in cherubism and demonstration that SH3BP2 mutations lead to increased NFAT activation. Hum Mutat. 2006;27(7):717-8.
- 65. Kadlub N, Sessiecq Q, Mandavit M, L'Hermine AC, Badoual C, Galmiche L, et al. Molecular and cellular characterizations of human cherubism: disease aggressiveness depends on osteoclast differentiation. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 20 sept 2018 [cité 7 avr 2021];13. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6148781/
- 66. 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. 1 juill 2003;32(6):367-75.
- 67. Ortiz LA, DuTreil M, Fattman C, Pandey AC, Torres G, Go K, et al. Interleukin 1 receptor antagonist mediates the antiinflammatory and antifibrotic effect of mesenchymal stem cells during lung injury. Proc Natl Acad Sci U S A. 26 juin 2007;104(26):11002-7.
- 68. Wu C, Orozco C, Boyer J, Leglise M, Goodale J, Batalov S, et al. BioGPS: an extensible and customizable portal for querying and organizing gene annotation resources. Genome Biol. 2009;10(11):R130.
- 69. Li X, Okada Y, Pilbeam CC, Lorenzo JA, Kennedy CR, Breyer RM, et al. Knockout of the murine prostaglandin EP2 receptor impairs osteoclastogenesis in vitro. Endocrinology. juin 2000;141(6):2054-61.
- 70. Wang X, Sun L, He N, An Z, Yu R, Li C, et al. Increased expression of CXCL2 in ACPA-positive rheumatoid arthritis and its role in osteoclastogenesis. Clin Exp Immunol. 2021;203(2):194-208.
- 71. Ha J, Choi H-S, Lee Y, Kwon H-J, Song YW, Kim H-H. CXC chemokine ligand 2 induced by receptor activator of NF-kappa B ligand enhances osteoclastogenesis. J Immunol Baltim Md 1950. 1 mai 2010;184(9):4717-24.
- 72. Lean JM, Murphy C, Fuller K, Chambers TJ. CCL9/MIP-1gamma and its receptor CCR1 are the major chemokine ligand/receptor species expressed by osteoclasts. J Cell Biochem. 2002;87(4):386-93.

- 73. Sundaram K, Rao DS, Ries WL, Reddy SV. CXCL5 stimulation of RANK ligand expression in Paget's disease of bone. Lab Investig J Tech Methods Pathol. avr 2013;93(4):472-9.
- 74. Attur MG, Palmer GD, Al-Mussawir HE, Dave M, Teixeira CC, Rifkin DB, et al. F-spondin, a neuroregulatory protein, is up-regulated in osteoarthritis and regulates cartilage metabolism via TGF-beta activation. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. janv 2009;23(1):79-89.
- 75. Ning J, Zhao Y, Ye Y, Yu J. Opposing roles and potential antagonistic mechanism between TGF- $\beta$  and BMP pathways: Implications for cancer progression. EBioMedicine. 23 févr 2019;41:702-10.
- 76. Wu M, Chen G, Li Y-P. TGF-β and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease. Bone Res. 26 avr 2016;4:16009.
- 77. Stashenko P, Dewhirst FE, Rooney ML, Desjardins LA, Heeley JD. Interleukin-1 beta is a potent inhibitor of bone formation in vitro. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. déc 1987;2(6):559-65.
- 78. Choudhary S, Goetjen A, Estus T, Jacome-Galarza CE, Aguila HL, Lorenzo J, et al. Serum Amyloid A3 Secreted by Preosteoclasts Inhibits Parathyroid Hormone-stimulated cAMP Signaling in Murine Osteoblasts. J Biol Chem. 19 févr 2016;291(8):3882-94.
- 79. Hyckel P, Berndt A, Schleier P, Clement JH, Beensen V, Peters H, et al. Cherubism new hypotheses on pathogenesis and therapeutic consequences. J Cranio-Maxillofac Surg. 1 févr 2005;33(1):61-8.
- 80. Machado RA, Pontes H a. R, Pires FR, Silveira HM, Bufalino A, Carlos R, et al. Clinical and genetic analysis of patients with cherubism. Oral Dis. 2017;23(8):1109-15.
- 81. Kwon H-J, Jiang R. Development of Teeth. In 2018.
- 82. Tazawa H, Takahashi S, Zilliacus J. Interaction of the parathyroid hormone receptor with the 14-3-3 protein. Biochim Biophys Acta BBA Gen Subj. 17 mars 2003;1620(1):32-8.
- 83. Philbrick WM, Dreyer BE, Nakchbandi IA, Karaplis AC. Parathyroid hormone-related protein is required for tooth eruption. Proc Natl Acad Sci. 29 sept 1998;95(20):11846-51.
- 84. Wysolmerski JJ, Cormier S, Philbrick WM, Dann P, Zhang J-P, Roume J, et al. Absence of Functional Type 1 Parathyroid Hormone (PTH)/PTH-Related Protein Receptors in Humans Is Associated with Abnormal Breast Development and Tooth Impaction1. J Clin Endocrinol Metab. 1 avr 2001;86(4):1788-94.
- 85. Kitahara Y, Suda N, Kuroda T, Beck F, Hammond VE, Takano Y. Disturbed tooth development in parathyroid hormone-related protein (PTHrP)-gene knockout mice. Bone. 1 janv 2002;30(1):48-56.
- 86. Carvalho Silva E, Carvalho Silva GC, Vieira TC. Cherubism: Clinicoradiographic Features, Treatment, and Long-Term Follow-Up of 8 Cases. J Oral Maxillofac Surg. 1 mars 2007;65(3):517-22.
- 87. Chen Y, Bei M, Woo I, Satokata I, Maas R. Msx1 controls inductive signaling in mammalian tooth morphogenesis. Dev Camb Engl. oct 1996;122(10):3035-44.
- 88. Satokata I, Ma L, Ohshima H, Bei M, Woo I, Nishizawa K, et al. Msx2 deficiency in mice causes pleiotropic defects in bone growth and ectodermal organ formation. Nat Genet. avr 2000;24(4):391-5.
- 89. Prod'Homme V, Boyer L, Dubois N, Mallavialle A, Munro P, Mouska X, et al. Cherubism allele heterozygosity amplifies microbe-induced inflammatory responses in murine macrophages. J Clin Invest. avr 2015;125(4):1396-400.
- 90. Kittaka M, Yoshimoto T, Schlosser C, Kajiya M, Kurihara H, Reichenberger E, et al. Microbe-Dependent Exacerbated Alveolar Bone Destruction in Heterozygous Cherubism Mice. JBMR Plus. 24 févr 2020;4:e10352.
- 91. Kittaka M, Yoshimoto T, Schlosser C, Rottapel R, Kajiya M, Kurihara H, et al.

- Alveolar Bone Protection by Targeting the SH3BP2-SYK Axis in Osteoclasts. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. févr 2020;35(2):382-95.
- 92. Yoshitaka T, Mukai T, Kittaka M, Alford LM, Masrani S, Ishida S, et al. Enhanced TLR-MYD88 Signaling Stimulates Autoinflammation in SH3BP2 Cherubism Mice and Defines the Etiology of Cherubism. Cell Rep. 25 sept 2014;8(6):1752-66.
- 93. Yoshitaka T, Ishida S, Mukai T, Kittaka M, Reichenberger EJ, Ueki Y. Etanercept Administration to Neonatal SH3BP2 Knock-In Cherubism Mice Prevents TNF-α-induced Inflammation and Bone Loss. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. mai 2014;29(5):1170-82.
- 94. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. Clin Microbiol Rev. avr 2009;22(2):240-73, Table of Contents.
- 95. Deckert M, Prod'Homme V. [SH3BP2 heterozygous mutation amplifies macrophage inflammatory responses to infection in a mouse model of cherubism]. Med Sci MS. juill 2015;31(6-7):589-91.
- 96. Syed F, Khosla S. Mechanisms of sex steroid effects on bone. Biochem Biophys Res Commun. 18 mars 2005;328(3):688-96.
- 97. Kollmann TR, Levy O, Montgomery RR, Goriely S. Innate immune function by Toll-like receptors: distinct responses in newborns and the elderly. Immunity. 16 nov 2012;37(5):771-83.
- 98. Age-dependent dysregulation of innate immunity PubMed [Internet]. [cité 23 juill 2021]. Disponible sur: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.scd-rproxy.u-strasbg.fr/24157572/
- 99. Casanova J-L, Abel L, Quintana-Murci L. Human TLRs and IL-1Rs in host defense: natural insights from evolutionary, epidemiological, and clinical genetics. Annu Rev Immunol. 2011;29:447-91.
- 100. Kömerik N, Taş B, Önal L. Cherubism. Head Neck Pathol. 14 sept 2013;8(2):164-7.
- 101. Peñarrocha M, Bonet J, Mínguez JM, Bagán JV, Vera F, Mínguez I. Cherubism: A Clinical, Radiographic, and Histopathologic Comparison of 7 Cases. J Oral Maxillofac Surg. 1 juin 2006;64(6):924-30.
- 102. 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.
- 103. Lima G de MG, Almeida JD, Cabral LAG. Cherubism: Clinicoradiographic Features and Treatment. J Oral Maxillofac Res [Internet]. 1 juill 2010 [cité 14 mai 2021];1(2). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3886048/
- 104. Southgate J, Sarma U, Townend JV, Barron J, Flanagan AM. Study of the cell biology and biochemistry of cherubism. J Clin Pathol. nov 1998;51(11):831-7.
- 105. von Wowern N, Odont D. Cherubism: A 36-year long-term follow-up of 2 generations in different families and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology. 1 déc 2000;90(6):765-72.
- 106. Wagel J, Łuczak K, Hendrich B, Guziński M, Sąsiadek M. Clinical and radiological features of nonfamilial cherubism: A case report. Pol J Radiol. 2012;77(3):53-7.
- 107. Lee J-Y, Jung Y-S, Kim S-A, Lee S-H, Ahn S-G, Yoon J-H. Investigation of the SH3BP2 gene mutation in cherubism. Acta Med Okayama. juin 2008;62(3):209-12.
- 108. Reddy G, Reddy GSP, Reddy NS, Badam RK. Aggressive Form of Cherubism. J Clin Imaging Sci [Internet]. 25 févr 2012 [cité 14 août 2021];2. Disponible sur: https://clinicalimagingscience.org/aggressive-form-of-cherubism/
- 109. Pontes FSC, Ferreira AC, Alberto M. Kato, Pontes HAR, Almeida DS, Rodini CO, et al. Aggressive case of cherubism: 17-year follow-up. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1 mai 2007;71(5):831-5.
- 110. Kozakiewicz M, Perczynska-Partyka W, Kobos J. Cherubism—clinical picture and

- treatment. Oral Dis. 2001;7(2):123-30.
- 111. Roginsky VV, Ivanov AL, Ovtchinnikov IA, Khonsari RH. Familial cherubism: the experience of the Moscow Central Institute for Stomatology and Maxillo-Facial Surgery. Int J Oral Maxillofac Surg. mars 2009;38(3):218-23.
- 112. Lakouichmi M, Abouchadi A, Khatib KE, Nassih M, Rzin A, Jidal B. LE CHÉRUBISME À PROPOS D'UN CAS SPORADIQUE. Maroc Méd [Internet]. 2007 [cité 14 août 2021];29(1). Disponible sur: https://revues.imist.ma/index.php/MM/article/view/1112
- 113. Bianchi SD, Boccardi A, Mela F, Romagnoli R. The computed tomographic appearances of cherubism. Skeletal Radiol. 1 janv 1987;16(1):6-10.
- 114. Beaman FD, Bancroft LW, Peterson JJ, Kransdorf MJ, Murphey MD, Menke DM. Imaging Characteristics of Cherubism. Am J Roentgenol. 1 avr 2004;182(4):1051-4.
- 115. Cornelius EA, McClendon JL. Cherubism--hereditary fibrous dysplasia of the jaws. Roentgenographic features. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. mai 1969;106(1):136-43.
- 116. Wayman JB. Cherubism: a report on three cases. Br J Oral Surg. juill 1978;16(1):47-56.
- 117. Thompson N. Cherubism: Familial fibrous dysplasia of the jaws. Br J Plast Surg. 1 janv 1959;12:89-103.
- 118. Lannon DA, Earley MJ. Cherubism and its charlatans. Br J Plast Surg. déc 2001;54(8):708-11.
- 119. Redfors M, Jensen JL, Storhaug K, Prescott T, Larheim TA. Cherubism: panoramic and CT features in adults. Dentomaxillofacial Radiol. déc 2013;42(10):20130034.
- 120. Pinheiro LR, Pinheiro JJV, A. S, Guerreiro N, Cavalcanti MGP. Clinical and imagiological findings of central giant cell lesion and cherubism. Braz Dent J. 2013;24:74-9.
- 121. Cherubism-an initial unilateral presentation ScienceDirect [Internet]. [cité 8 sept 2021]. Disponible sur:
- https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0007117X78800547
- 122. Misra SR, Mishra L, Mohanty N, Mohanty S. Cherubism with multiple dental abnormalities: a rare presentation. BMJ Case Rep. 9 oct 2014;2014:bcr2014206721.
- 123. Holley TJ, Giannini PJ, Narayana N, Desa VP. Early detection of cherubism with eventual bilateral progression: a literature review and case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. mars 2019;127(3):e77-83.
- 124. Regezi JA. Odontogenic Cysts, Odontogenic Tumors, Fibroosseous, and Giant Cell Lesions of the Jaws. Mod Pathol. mars 2002;15(3):331-41.
- 125. Chomette G, Auriol M, Guilbert F, Vaillant JM. Cherubism. Histo-enzymological and ultrastructural study. Int J Oral Maxillofac Surg. août 1988;17(4):219-23.
- 126. Morbach H, Hedrich CM, Beer M, Girschick HJ. Autoinflammatory bone disorders. Clin Immunol Orlando Fla. juin 2013;147(3):185-96.
- 127. Stern SM, Ferguson PJ. Autoinflammatory Bone Diseases. Rheum Dis Clin North Am. nov 2013;39(4):10.1016/j.rdc.2013.05.002.
- 128. Lange J de, Akker HP van den, Scholtemeijer M. Cherubism Treated With Calcitonin: Report of a Case. J Oral Maxillofac Surg. 1 août 2007;65(8):1665-7.
- 129. Li C-Y, Yu S-F. A novel mutation in the SH3BP2 gene causes cherubism: case report. BMC Med Genet. 5 déc 2006;7:84.
- 130. Maganzini A, Picon F. The multidisciplinary management of the cherubism patient for function and aesthetics. J World Fed Orthod. 1 mars 2012;1:i.
- 131. Johnston DT, Hudson JW, Wells NG, Pickup JD. True Unilateral Mandibular Cherubism: A Literature Review and Case Report. J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. févr 2020;78(2):228-34.
- 132. Hitomi G, Nishide N, Mitsui K. Cherubism: diagnostic imaging and review of the

- literature in Japan. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. mai 1996;81(5):623-8.
- 133. Prescott T, Redfors M, Rustad CF, Eiklid KL, Geirdal AØ, Storhaug K, et al. Characterization of a Norwegian cherubism cohort; molecular genetic findings, oral manifestations and quality of life. Eur J Med Genet. 1 mars 2013;56(3):131-7.
- 134. Yamaguchi T, Dorfman HD, Eisig S. Cherubism: clinicopathologic features. Skeletal Radiol. juin 1999;28(6):350-3.
- 135. Ladhani S, Sundaram P, Joshi JM. Sleep disordered breathing in an adult with cherubism. Thorax. juin 2003;58(6):552.
- 136. Colombo F, Cursiefen C, Neukam FW, Holbach LM. Orbital involvement in cherubism. Ophthalmology. 1 oct 2001;108(10):1884-8.
- 137. Ahmadi AJ, Pirinjian GE, Sires BS. Optic neuropathy and macular chorioretinal folds caused by orbital cherubism. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. avr 2003;121(4):570-3.
- 138. Vammi S, Bukyya JL, CK AA, Tejasvi MLA, Pokala A, HP C, et al. Genetic Disorders of Bone or Osteodystrophies of Jaws—A Review. Glob Med Genet. juin 2021;8(2):41-50.
- 139. Ayoub AF, El-Mofty SS. Cherubism: Report of an aggressive case and review of the literature. J Oral Maxillofac Surg. 1 juin 1993;51(6):702-5.
- 140. Özkan Y, Varol A, Turker N, Aksakalli N, Basa S. Clinical and radiological evaluation of cherubism: a sporadic case report and review of the literature. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1 sept 2003;67(9):1005-12.
- 141. Mazza D, Ferraris L, Galluccio G, Cavallini C, Silvestri A. The role of MRI and CT in diagnosis and treatment planning of cherubism: a 13-year follow-up case report. Eur J Paediatr Dent. mars 2013;14(1):73-6.
- 142. Bing F, Salon C, Bessou P, Grand S, Le Bas JF, Krainik A. Lesions kystiques et lesions a composante kystique intracraniennes. J Radiol. 1 oct 2009;90(10):1245.
- 143. Jain V, Sharma R. Radiographic, CT and MRI features of cherubism. Pediatr Radiol. 1 oct 2006;36(10):1099-104.
- 144. Friedrich RE, Scheuer HA, Zustin J, Grob T. Cherubism: A Case Report with Surgical Intervention. Anticancer Res. juin 2016;36(6):3109-15.
- 145. Stiller M, Urban M, Golder W, Tiziani V, Reichenberger E, Frege J, et al. Craniosynostosis in cherubism. Am J Med Genet. 11 déc 2000;95(4):325-31.
- 146. Ricalde P, Ahson I, Schaefer ST. A Paradigm Shift in the Management of Cherubism? A Preliminary Report Using Imatinib. J Oral Maxillofac Surg. 1 juin 2019;77(6):1278.e1-1278.e7.
- 147. Brix M, Peters H, Lebeau J. [Cherubism]. Rev Stomatol Chir Maxillofac. nov 2009;110(5):293-8.
- 148. Khirani S, Kadlub N, Delord V, Picard A, Fauroux B. Nocturnal mouthpiece ventilation and medical hypnosis to treat severe obstructive sleep apnea in a child with cherubism. Pediatr Pulmonol. sept 2013;48(9):927-9.
- 149. Silva EC, de Souza PEA, Barreto DC, Dias RP, Gomez RS. An extreme case of cherubism. Br J Oral Maxillofac Surg. févr 2002;40(1):45-8.
- 150. Shah N, Handa KK, Sharma MC. Malignant mesenchymal tumor arising from cherubism: a case report. J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. juin 2004;62(6):744-9.
- 151. Kadlub N, Sessiecq Q, Dainese L, Joly A, Lehalle D, Marlin S, et al. Defining a new aggressiveness classification and using NFATc1 localization as a prognostic factor in cherubism. Hum Pathol. 1 déc 2016;58:62-71.
- 152. Son JH, Marshall DC, Valiathan M, Otteson T, Ferretti G, Grigorian PA, et al. Innovative Surgical Treatment of Severe Cherubism. Cleft Palate Craniofac J. 1 janv

- 2019;56(1):90-3.
- 153. Hernández-Alfaro F, Arenaz Búa J, Mareque Bueno J, Badía C. Orthognathic surgery in cherubism. J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. févr 2011;69(2):541-5.
- 154. Sidorowicz W, Kubasiewicz-Ross P, Dominiak M. Familial cherubism: clinical and radiological features. Case report and review of the literature. Eur J Paediatr Dent. sept 2018;19(3):213-7.
- 155. Seward GR, Hankey GT. Cherubism. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. sept 1957;10(9):952-74.
- 156. Dukart RC, Kolodny SC, Polte HW, Hooker SP. Cherubism: report of case. J Oral Surg Am Dent Assoc 1965. oct 1974;32(10):782-5.
- 157. Riefkohl R, Georgiade GS, Georgiade NG. Cherubism. Ann Plast Surg. janv 1985;14(1):85-90.
- 158. Kugushev AY, Lopatin AV, Yasonov SA. [Unique Experience of Cherubism Targeted Therapy]. Probl Sotsialnoi Gig Zdr Istor Meditsiny. août 2019;27(Special Issue):608-22.
- 159. Caffey J, Williams JL. Familial fibrous swelling of the jaws. Radiology. janv 1951;56(1):1-14.
- 160. Fernandes Gomes M, Ferraz de Brito Penna Forte L, Hiraoka CM, Augusto Claro F, Costa Armond M. Clinical and surgical management of an aggressive cherubism treated with autogenous bone graft and calcitonin. ISRN Dent. 2011;2011:340960.
- 161. Kadlub N. Tumeurs des maxillaires avec anomalies du développement : à partir des modèles de tumeurs kératokystiques odontogènes et du chérubinisme. undefined [Internet]. 2015 [cité 5 oct 2021]; Disponible sur: https://www.semanticscholar.org/paper/Tumeurs-desmaxillaires-avec-anomalies-du-%3A-%C3%A0-des-

Kadlub/7484dfb63cdda471fd1bd9aec828e24df381f1c8

- 162. Miranda Galvis M, Faustino ISP, Ferraz FC, Castelli Sanchez FJ, Santos-Silva AR, Lopes MA. Orthodontic treatment in a patient with cherubism: Benefits and limitations. Spec Care Dent Off Publ Am Assoc Hosp Dent Acad Dent Handicap Am Soc Geriatr Dent. mai 2020;40(3):291-7.
- 163. Mankad B, Cabrera G. Orthodontic management of a patient with cherubism: A case report. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1 sept 2018;154(3):433-41.
- 164. Abela S, Cameron M, Bister D. Orthodontic treatment in cherubism: an overview and a case report. Aust Orthod J. nov 2014;30(2):214-20.
- 165. Li Y, Jacox LA, Little SH, Ko C-C. Orthodontic tooth movement: The biology and clinical implications. Kaohsiung J Med Sci. avr 2018;34(4):207-14.
- 166. Will LA. Orthodontic Tooth Movement: A Historic Prospective. Front Oral Biol. 2016:18:46-55.
- 167. Khojasteh A, Sadr SJ, Saboury A, Shidfar S. Onlay bone augmentation and bilateral open sinus lifting with simultaneous implant placement in a cherubic patient. J Craniofac Surg. 2014;25(2):e193-196.
- 168. Yilmaz B, Ozan O, Karaagaclioglu L, Ersoy AE. A prosthetic treatment approach for a cherubism patient: A clinical report. J Prosthet Dent. 1 nov 2006;96(5):313-6.
- 169. Bajwa MS, Ethunandan M, Flood TR. Oral rehabilitation with endosseous implants in a patient with fibrous dysplasia (McCune-Albright syndrome): a case report. J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. déc 2008;66(12):2605-8.
- 170. Bowers CA, Taussky P, Couldwell WT. Surgical treatment of craniofacial fibrous dysplasia in adults. Neurosurg Rev. janv 2014;37(1):47-53.
- 171. Kaugars GE, Niamtu J, Svirsky JA. Cherubism: diagnosis, treatment, and comparison with central giant cell granulomas and giant cell tumors. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. mars 1992;73(3):369-74.

- 172. Dewan K, Bishop K. Management of a patient suffering with Cherubism with dental implants. Eur J Prosthodont Restor Dent. juin 2011;19(2):67-71.
- 173. Bradley D, Patel V, Honeyman C, McGurk M. Adjuvant Alendronic Acid in the Management of Severe Cherubism: A Case Report and Literature Review. J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. mars 2021;79(3):598-607.
- 174. Bar Droma E, Beck-Rosen G, Ilgiyaev A, Fruchtman Y, Abramovitch-Dahan C, Levaot N, et al. Positive Outcomes of Denosumab Treatment in 2 Patients With Cherubism. J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. déc 2020;78(12):2226-34.
- 175. Hamdy RC, Daley DN. Oral calcitonin. Int J Womens Health. 2012;4:471-9.
- 176. Foster GV, Baghdiantz A, Kumar MA, Slack E, Soliman HA, Macintyre I. THYROID ORIGIN OF CALCITONIN. Nature. 27 juin 1964;202:1303-5.
- 177. McLaughlin MB, Jialal I. Calcitonin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 14 oct 2021]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537269/
- 178. Etoz OA, Dolanmaz D, Gunhan O. Treatment of Cherubism with Salmon Calcitonin: A Case Report. Eur J Dent. oct 2011;5(4):486-91.
- 179. Harris M. Central giant cell granulomas of the jaws regress with calcitonin therapy. Br J Oral Maxillofac Surg. 1 avr 1993;31(2):89-94.
- 180. Lange J de, Akker HP van den, Zanten GOV van, Engelshove HA, Berg H van den, Klip H. Calcitonin therapy in central giant cell granuloma of the jaw: a randomized doubleblind placebo-controlled study. Int J Oral Maxillofac Surg. 1 sept 2006;35(9):791-5.
- 181. Pogrel MA. Calcitonin therapy for central giant cell granuloma. J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. juin 2003;61(6):649-53; discussion 53-54.
- 182. Pogrel MA, Regezi JA, Harris ST, Goldring SR. Calcitonin treatment for central giant cell granulomas of the mandible: report of two cases. J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. juill 1999;57(7):848-53.
- 183. Wells G, Chernoff J, Gilligan JP, Krause DS. Does salmon calcitonin cause cancer? A review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2016;27:13-9.
- 184. Hart W, Schweitzer DH, Slootweg PJ, Grootenhuis LS. [Man with cherubism]. Ned Tijdschr Geneeskd. 1 janv 2000;144(1):34-8.
- 185. Kawamura H, Watanabe S, I T, Asahina I, Moriuchi H, Dateki S. Efficacy and safety of denosumab treatment in a prepubertal patient with cherubism. J Pediatr Endocrinol Metab. 1 juil 2020;33(7):963-6.
- 186. Polyzos SA, Makras P, Tournis S, Anastasilakis AD. Off-label uses of denosumab in metabolic bone diseases. Bone. déc 2019;129:115048.
- 187. Lipplaa A, Dijkstra S, Gelderblom H. Challenges of denosumab in giant cell tumor of bone, and other giant cell-rich tumors of bone. Curr Opin Oncol. juill 2019;31(4):329-35.
- 188. Girolami I, Mancini I, Simoni A, Baldi GG, Simi L, Campanacci D, et al. Denosumab treated giant cell tumour of bone: a morphological, immunohistochemical and molecular analysis of a series. J Clin Pathol. mars 2016;69(3):240-7.
- 189. Setsu N, Kobayashi E, Asano N, Yasui N, Kawamoto H, Kawai A, et al. Severe hypercalcemia following denosumab treatment in a juvenile patient. J Bone Miner Metab. janv 2016;34(1):118-22.
- 190. Uday S, Gaston CL, Rogers L, Parry M, Joffe J, Pearson J, et al. Osteonecrosis of the Jaw and Rebound Hypercalcemia in Young People Treated With Denosumab for Giant Cell Tumor of Bone. J Clin Endocrinol Metab. 1 févr 2018;103(2):596-603.
- 191. Kobayashi E, Setsu N. Osteosclerosis induced by denosumab. The Lancet. 7 févr 2015;385(9967):539.
- 192. Upfill-Brown A, Bukata S, Bernthal NM, Felsenfeld AL, Nelson SD, Singh A, et al. Use of Denosumab in Children With Osteoclast Bone Dysplasias: Report of Three Cases.

- JBMR Plus. 2019;3(10):e10210.
- 193. Boyce AM. Denosumab: An Emerging Therapy in Pediatric Bone Disorders. Curr Osteoporos Rep. août 2017;15(4):283-92.
- 194. da Silva NG, Carreira ASD, Pedreira EN, Tuji FM, Ortega KL, de Jesus Viana Pinheiro J. Treatment of central giant cell lesions using bisphosphonates with intralesional corticosteroid injections. Head Face Med. 22 août 2012;8(1):23.
- 195. The use of bisphosphonates in pediatrics PubMed [Internet]. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.scd-rproxy.u-strasbg.fr/25376487/
- 196. Duarte NT, Rech B de O, Martins IG, Franco JB, Ortega KL. Can children be affected by bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review. Int J Oral Maxillofac Surg. févr 2020;49(2):183-91.
- 197. Pagnini I, Simonini G, Mortilla M, Giani T, Pascoli L, Cimaz R. Ineffectiveness of tumor necrosis factor-alpha inhibition in association with bisphosphonates for the treatment of cherubism. Clin Exp Rheumatol. févr 2011;29(1):147.
- 198. Marcucci G, Perrotti D, Caligiuri MA. Understanding the molecular basis of imatinib mesylate therapy in chronic myelogenous leukemia and the related mechanisms of resistance. Commentary re: A. N. Mohamed et al., The effect of imatinib mesylate on patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia with secondary chromosomal aberrations. Clin. Cancer Res., 9: 1333-1337, 2003. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. avr 2003;9(4):1248-52.
- 199. Eiden S, Lausch E, Meckel S. Involution von Cherubismus im MRT unter Therapie mit Imatinib. ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed. juill 2017;189(7):675-7.
- 200. Yoshimoto T, Hayashi T, Kondo T, Kittaka M, Reichenberger EJ, Ueki Y. Second-Generation SYK Inhibitor Entospletinib Ameliorates Fully Established Inflammation and Bone Destruction in the Cherubism Mouse Model. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. août 2018;33(8):1513-9.
- 201. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda APM. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. Ann Rheum Dis. avr 2013;72(4):517-24.
- 202. Stoor P, Suomalainen A, Kemola W, Arte S. Craniofacial and Dental Features in Six Children With Cherubism. J Craniofac Surg. oct 2017;28(7):1806-11.
- 203. McMahon MS. Is there a role for NFAT inhibitors in the prevention of bone destruction? HSS J Musculoskelet J Hosp Spec Surg. sept 2009;5(2):159-60.
- 204. Mukai T, Ishida S, Ishikawa R, Yoshitaka T, Kittaka M, Gallant R, et al. SH3BP2 cherubism mutation potentiates TNF-α-induced osteoclastogenesis via NFATc1 and TNF-α-mediated inflammatory bone loss. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. déc 2014;29(12):2618-35.
- 205. Gulati S, Prasad N, Sharma RK, Kumar A, Gupta A, Baburaj VP. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc Eur Ren Assoc. mars 2008;23(3):910-3.
- 206. Kadlub N, Vazquez M-P, Galmiche L, L'Herminé AC, Dainese L, Ulinski T, et al. The calcineurin inhibitor tacrolimus as a new therapy in severe cherubism. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. mai 2015;30(5):878-85.
- 207. Sawada S, Suzuki G, Kawase Y, Takaku F. Novel immunosuppressive agent, FK506. In vitro effects on the cloned T cell activation. J Immunol Baltim Md 1950. 15 sept 1987;139(6):1797-803.
- 208. Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, Plosker GL. Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation. Drugs. 2003;63(12):1247-97.
- 209. Igarashi K, Hirotani H, Woo J-T, Stern PH. Cyclosporine A and FK506 induce

- osteoclast apoptosis in mouse bone marrow cell cultures. Bone. juill 2004;35(1):47-56.
- 210. Tang L, Ebara S, Kawasaki S, Wakabayashi S, Nikaido T, Takaoka K. FK506 enhanced osteoblastic differentiation in mesenchymal cells. Cell Biol Int. 2002;26(1):75-84.
- 211. Miyazaki M, Fujikawa Y, Takita C, Tsumura H. Tacrolimus and cyclosporine A inhibit human osteoclast formation via targeting the calcineurin-dependent NFAT pathway and an activation pathway for c-Jun or MITF in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2006;
- 212. Liao B-Y, Zhang J. Null mutations in human and mouse orthologs frequently result in different phenotypes. Proc Natl Acad Sci U S A. 13 mai 2008;105(19):6987-92.
- 213. Chen I-P, Wang CJ, Strecker S, Koczon-Jaremko B, Boskey A, Reichenberger EJ. Introduction of a Phe377del mutation in ANK creates a mouse model for craniometaphyseal dysplasia. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. juill 2009;24(7):1206-15.
- 214. PSRC Novel Patient-Derived Stem Cell Model Of Cherubism Harboring Mutation In SH3BP2 Gene [Internet] Communication de congrès. [cité 5 nov 2021]. Disponible sur: https://ps-rc.org/meeting/abstracts/2020/P21.cgi
- 215. download.pdf [Internet] Présentation de projet de thèse 2020 pour publication sur le site de l'IRSL. [cité 7 nov 2021]. Disponible sur: https://irsl.u-paris.fr/file/173758/download?token=JB5kWYqO

KIEFFER (Laura) : Le chérubisme à l'enfance et à l'adolescence : mécanismes

physiopathologiques et perspectives thérapeutiques

(Thèse: 3ème cycle Sci. odontol.: Strasbourg: 2021; N°73)

N°43.22.21.73

<u>Résumé</u>: Le chérubisme est une maladie génétique rare, qui se caractérise par un tissu osseux anormal, limité aux maxillaires. Cette pathologie osseuse se manifeste par des lésions prolifératives fibro-osseuses symétriques, qui sont à l'origine d'un élargissement plus ou moins sévère des maxillaires.

Le chérubisme présente un gradient de sévérité variable en fonction des individus, les complications comprennent des anomalies dentaires (malpositions, agénésies, résorptions radiculaires pathologiques, malocclusions), mais également des atteintes visuelles, respiratoires, ainsi que des troubles fonctionnels.

Les lésions intra-osseuses débutent à la petite enfance (entre 2 et 5 ans), progressent lentement jusqu'à la puberté, se stabilisent, et commencent à régresser par remodelage osseux jusqu'à 30 ans environ. À 30 ans, les malformations faciales associées sont souvent non identifiables et les déformations résiduelles des mâchoires sont rares.

Sur le plan moléculaire, des mutations faux-sens du gène *SH3BP2* sont à l'origine de cette maladie dans 80% des cas, ce qui suggère une hétérogénéité génétique.

Le chérubisme peut faire partie de syndromes tels que le syndrome de Ramon, la neurofibromatose de type I ou le syndrome de l'X fragile, ou être isolé de transmission autosomique dominante.

Dans un premier temps, nous allons caractériser les mécanismes biologiques du chérubisme qui font intervenir les voies de signalisation de la différenciation ostéoclastique et de l'inflammation. Puis nous aborderons les aspects cliniques, radiologiques et histologiques de la pathologie, ainsi que la discussion du diagnostic différentiel avec d'autres pathologies osseuses constitutionnelles. La dernière partie sera consacrée aux différentes perspectives thérapeutiques et aux recherches précliniques sur modèles expérimentaux animaux. Des études récentes proposent des traitements médicaux moins mutilants que la chirurgie, avec entre autres des inhibiteurs de TGFß, de SYK ou de la calcineurine, comme le Tacrolimus, dont nous décrirons les mécanismes d'action.

Rubrique de classement : Maladie rare en odontologie

<u>Mots clés</u>: Maladie génétique rare, lésions intra-osseuses des mâchoires, inflammation, différenciation ostéoclastique, nouveaux traitements médicamenteux

 $\underline{\text{Me SH}}$ : rare genetic disease, intraosseous lesions of the jaws, inflammation, osteoclastic differentiation, new drug treatments

<u>Jury</u> :

Président : Professeur BLOCH-ZUPAN Agnès Assesseurs : Professeur CLAUSS François Docteur BORNERT Fabien Docteur GROS Catherine-Isabelle

Coordonnées de l'auteur :

Adresse postale :

L. KIEFFER

2, place de Vologda 67100 STRASBOURG

Adresse de messagerie : laura.kieffer68@gmail.com