

UNIVERSITE DE NANTES  
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2015

N° 010

**Chérubisme : Aspects fondamentaux et perspectives  
de traitement**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN CHIRURGIE DENTAIRE

*Présentée et soutenue publiquement par*

**Maeva TAYLOR**

Née le 04/03/1988

Le 29/04/2015 devant le jury ci-dessous :

Président : Mme le Professeur Brigitte LICHT

Assesseur : Mme le Docteur Serena LOPEZ-CAZAUX

Assesseur : Mme le Docteur Elisabeth ROY

Directeur de thèse : Mme le Docteur Sylvie DAJEAN-TRUTAUD

Co-Directeur de thèse : Mme le Professeur Brigitte LICHT

## SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	p.4
I/ DEFINITION, GENERALITES.....	p.5
I.1) Description clinique.....	p.6
I.2) Description radiologique.....	p.8
I.3) Anomalies dentaires.....	p.8
I.4) Manifestations oculaires.....	p.9
I.5) Manifestations respiratoires.....	p.10
I.6) Adénopathies.....	p.10
I.7) Classification.....	p.10
I.8) Marqueurs biochimiques.....	p.11
I.9) Aspect histologique.....	p.11
I.10) Diagnostic.....	p.13
I.11) Diagnostic différentiel.....	p.13
II/ EFFETS DE LA MUTATION DE SH3BP2 SUR LES CELLULES DE LA LIGNEE MYELOMONOCYTAIRE ET SES CONSEQUENCE PHYSIOPATHOLOGIQUES SUR LE PHENOTYPE OSSEUX.....	p.15
II.1) Aspects génétiques et prévalence.....	p.16
II.2) La protéine adaptatrice SH3BP2.....	p.16
II.3) Rappels : le tissu osseux.....	p.17
II.3.1) Les cellules osseuses.....	p.17
II.3.1.1) La lignée ostéoblastique.....	p.17
II.3.1.2) La lignée ostéoclastique.....	p.18
II.3.1.2.1) Les ostéoclastes.....	p.18
II.3.1.2.2) Les étapes de la différenciation ostéoclastique.....	p.18
II.3.1.2.3) Les voies de signalisation intracellulaires aboutissant à la transformation d'un pré-ostéoclaste en ostéoclaste.....	p.19

II.3.2) Le remodelage osseux.....	p.21
II.3.2.1) Activation de la résorption osseuse.....	p.23
II.3.2.2) Inhibition de la résorption osseuse.....	p.23
II.4) Effets de la mutation chérubique de SH3BP2 sur le métabolisme osseux.....	p.24
II.4.1) Effets de la mutation chérubique P416R sur la stabilité de la protéine Sh3bp2.....	p.24
II.4.2) Mécanismes d'action de la protéine mutante SH3BP2 sur les ostéoclastes et les ostéoblastes.....	p.25
II.4.3) Hypothèses concernant la localisation stricte aux mâchoires du chérubisme.....	p.27
II.4.3.1) Rappels : stades d'éruption dentaire.....	p.28
II.4.3.1.1) Les différents stades de l'odontogénèse.....	p.28
II.4.3.1.2) Les mécanismes de l'éruption dentaire.....	p.29
II.4.3.1.3) Le remodelage osseux pendant l'éruption dentaire.....	p.30
II.4.3.2) SH3BP2 et Msx-1.....	p.30
III/ TRAITEMENTS DU CHERUBISME.....	p.33
III.1) Dépistage des proches et suivi à long terme.....	p.34
III.2) Traitement chirurgical des lésions kystiques .....	p.34
III.3) Traitements des complications respiratoires et/ou oculaires et/ou de la malnutrition liées au chérubisme.....	p.37
III.4) Traitement par radiothérapie.....	p.37
III.5) Traitement des problèmes purement dentaires liés au chérubisme.....	p.37
III.5.1) Pendant la phase active du chérubisme.....	p.38
III.5.2) Après régression des lésions.....	p.39
III.6) Prise en charge psychologique.....	p.40
III.7) Traitements médicamenteux et recherches actuelles.....	p.41
III.7.1) Les traitements à base de Calcitonine.....	p.41
III.7.2) Les traitement à base de Bisphosphonates.....	p.44
III.7.3) Les traitements à base d'interféron.....	p.44
III.7.4) Les traitements à base d'inhibiteurs de NFAT.....	p.45

III.7.5) Considérer le chérubisme comme un désordre auto-inflammatoire.....	p.48
III.7.5.1) Les traitements à base d'anti-TNF- $\alpha$ .....	p.49
III.7.5.2) Le traitement par transplantation de moelle osseuse.....	p.51
III.7.6) Nouvelles hypothèses sur la pathogénie du chérubisme et conséquences sur les perspectives de traitement.....	p.52
CONCLUSION.....	p.54
BIBLIOGRAPHIE.....	p.55

Le chérubisme est une maladie génétique décrite pour la première fois par Frangenheim, dont les premiers signes apparaissent pendant la petite enfance, se prolongent jusqu'à la puberté, où la maladie va régresser pour ne laisser en général aucune trace à l'âge adulte.

Cette maladie est caractérisée par le gonflement bilatéral, symétrique, et indolore de la face, causé par l'expansion de lésions fibro-osseuses dans les os de la mandibule et/ou du maxillaire. Chez l'homme, elle est strictement limitée aux mâchoires, et peut provoquer des anomalies de la dentition, des troubles de la phonation, de la déglutition, de la respiration, ainsi que des troubles ophtalmologiques.

Pour comprendre les bases de la maladie, nous proposons dans un premier temps une description clinique, radiographique et histologique des lésions du chérubisme. Nous nous intéresserons ensuite aux mécanismes fondamentaux de la pathogénie de la maladie, qui font intervenir des voies de signalisation en faveur de la différenciation des ostéoclastes et de l'inflammation, et donc de la résorption osseuse. Enfin, nous aborderons les moyens de traitement de la maladie, en nous intéressant tout d'abord aux traitements « conventionnels », puis en fournissant une description des nouveaux traitements actuellement à l'essai.

## I/ DEFINITION, GENERALITES:

Le chérubisme (OMIM #118400) ou maladie kystique multiloculaire des mâchoires est une affection familiale très rare caractérisée par des lésions fibro-osseuses bilatérales et symétriques limitées à la mandibule et au maxillaire. Elle a été décrite pour la première fois par Frangenheim en 1914 [10,36], mais a été reconnue comme une entité distincte par William A. Jones en 1933 [23,24,43], qui lui a donné le nom de « chérubisme » à cause de l'apparence angélique caractéristique des patients atteints. En effet, leurs joues pleines et leur regard fixant le ciel font penser aux peintures représentant des chérubins de l'art de la Renaissance [35,38]. La particularité de cette affection est qu'elle se déclenche pendant la petite enfance, les lésions kystiques se développant jusqu'à la puberté, puis régressant spontanément. La plupart du temps, il n'existe plus aucun signe visible de la maladie à l'âge adulte.

ORPHA184			
Synonyme(s) :	CRBM Chérubinisme	CIM-10:	K10.8
Prévalence:	Inconnu	OMIM:	<a href="#">118400 [↗]</a>
Hérédité:	Autosomique dominante ou Non applicable ou Autosomique récessive	UMLS:	C0008029
Âge d'apparition:	Enfance	MeSH:	D002636
		MedDRA:	10070535

Tableau tiré d'Orphanet sur les généralités du chérubisme

### I.1) Description clinique:



Photographies exo-buccales de face de trois patients atteints de chérubisme [32,36,38].

La caractéristique clinique du chérubisme est le développement de lésions fibro-osseuses kystiques indolores, expansives, multiloculaires, radioclares, bilatérales et symétriques, strictement limitées à la mandibule et/ou au maxillaire [4,12,30,41,43]. Le maxillaire n'est pas forcément touché, mais sa participation implique toujours celle de la mandibule [36]. Dans de rares formes plus sévères de la maladie, il peut y avoir une participation des arcades zygomatiques et des processus coronoïdes. Concernant les condyles, certains auteurs affirment qu'ils ne sont jamais touchés,

d'autres qu'il existe des formes graves de chérubisme qui impliquent une participation de ces derniers. [36]

Habituellement, les lésions du chérubisme se déclarent entre deux et cinq ans, puis prolifèrent et augmentent rapidement en volume jusqu'à 7-8 ans. Après ce stade, elles se stabilisent ou évoluent lentement jusqu'à la puberté. Par la suite, elles commencent à régresser, jusqu'à l'âge de 20 ans. Les lésions kystiques se remplissent alors d'os néoformé. Vers l'âge de 30 ans, les anomalies faciales ne sont en général plus détectables [4,20,22,30,38,40,43,50]. Cependant, il existe de rares cas rapportés de chérubisme persistant ou se prolongeant après le passage à l'âge adulte [16,32,39,43,50].

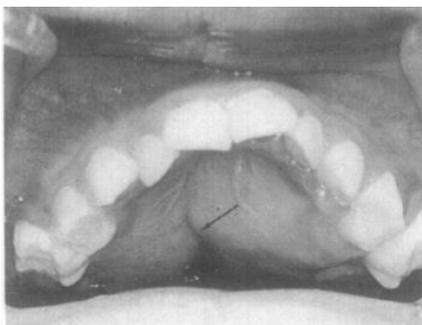
Les signes cliniques du chérubisme sont fonction de la gravité de l'atteinte. Celle-ci va de lésions non détectables cliniquement à des lésions déformant le visage, et entraînant des problèmes visuels, respiratoires et auditifs [4,38].

Ces lésions sont le résultat d'une résorption osseuse excessive et de la prolifération de masses tissulaires fibreuses, qui provoquent une déformation de l'os des mâchoires. En général, il ne reste qu'une fine coquille d'os cortical. Les lésions sont remplies de tissu fibreux inflammatoire, contenant des cellules stromales et de nombreuses cellules géantes multinucléées ressemblant à des ostéoclastes [4,43]. Le gonflement caractéristique du visage des patients atteints survient quand l'expansion du tissu fibreux kystique est telle qu'elle déforme les parois corticales de la mandibule et du maxillaire [48].

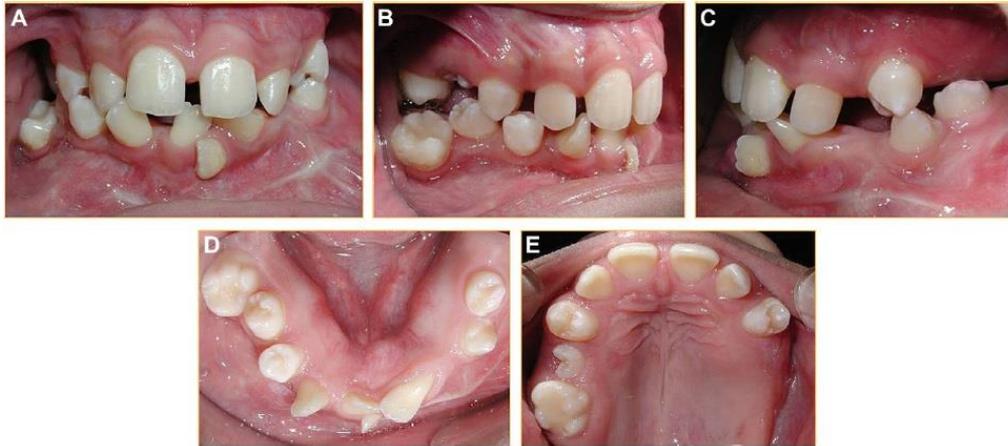
A l'examen endo-buccal, on peut retrouver un gonflement des crêtes alvéolaires, symétrique et indolore, dur à la palpation, ainsi qu'un comblement des vestibules. S'il y a participation du maxillaire, ce gonflement des crêtes alvéolaires peut se traduire par une arcade étroite en V, responsable d'une bascule de la langue vers l'arrière. Le palais des patients atteints est généralement étroit et haut, mais l'expansion des crêtes alvéolaires maxillaires peut être telle qu'elle provoque un aplatissement voire une inversion de la voûte palatine [18,21,5,44]. La disposition des dents se fait de façon anarchique, entraînant fréquemment des malocclusions. La muqueuse buccale est intacte, et la sécrétion salivaire normale [27,35,36,38,43,46].



Vue endo-buccale montrant le comblement total du vestibule mandibulaire droit d'un patient de 4 ans et demi [11]



Oblitération presque complète de la voûte palatine [18]



Photographies intra-orales d'un patient âgé de 12 ans montrant la disposition anarchique des dents, ainsi que le gonflement des crêtes alvéolaires et du vestibule [36].

Ces lésions chérubiques sont des lésions bénignes, et la personne atteinte ne présente généralement aucune autre anomalie au niveau physique, ni de handicap mental [30]. Cependant, il existe quelques rapports dans lesquels la présence d'autres foyers kystiques a été remarquée, notamment au niveau des os des côtes, du bassin, de l'humérus, du tibia ou des os du carpe/métacarpe [7,38,43,50].

### 1.2) Description radiologique :

Le chérubisme peut parfois être dépisté avant tout changement dans la morphologie faciale par des examens radiologiques comme le panoramique dentaire, pendant un examen dentaire de routine ou à la suite d'un traumatisme [43]. Les lésions sont retrouvées le plus souvent au niveau des angles et des branches montantes de la mandibule. Les processus coronoïdes sont souvent impliqués, alors qu'une implication des condyles reste rarissime. La participation du maxillaire est moins fréquente, et en général moins étendue.

L'imagerie montre des images radioclares multikystiques (multiloculaires) symétriques ayant l'apparence de bulles de savon, avec quelques septa osseux irréguliers. Les lésions peuvent posséder des bords mal définis ou des fines bordures sclérotiques. Un amincissement ou une perforation des corticales peuvent être retrouvés à l'imagerie 3D. Le canal mandibulaire est souvent déplacé. Quand il existe une participation maxillaire, les sinus maxillaires apparaissent souvent oblitérés, perdant une partie de leurs fonctions [4,7,21,30,32,35,36,38,39,43,45,47].

Chez les adultes, ces zones multiloculaires de densité diminuée se calcifient progressivement. On obtient alors un aspect (non spécifique) en verre dépoli de la lésion, dû à la présence de nombreuses trabécules osseuses.

### 1.3) Anomalies dentaires :

L'impact des lésions chérubiques sur le développement et l'éruption dentaire varie selon l'âge d'apparition et le degré de gravité des lésions. Parmi les anomalies dentaires observées, on retrouve [4,18,21,35,38,39,43,46,47,50] :

- En dentition temporaire :
  - \_ Une perturbation dans la disposition des dents temporaires
  - \_ Des exfoliations prématurées
- En dentition permanente :
  - \_ Des agénésies (principalement les deuxièmes et troisièmes molaires)

- \_ Des déplacements/migrations dentaires
- \_ Des dents en mobilité
- \_ Des dents en rotation
- \_ Des retards d'éruption
- \_ Des éruptions ectopiques
- \_ Des dents incluses, ou qui apparaissent comme « flottant librement » dans les espaces pseudokystiques.
- \_ Des résorptions radiculaires, des racines courtes ou courbées
- \_ Des anomalies de forme ou un développement rudimentaire des molaires
- \_ Des cas de taurodontisme et d'hypercémentose ont aussi été notés



Radiographie panoramique d'une patiente de 16 ans montrant l'absence de 12 dents, dont deux incluses. Les incisives mandibulaires sont versées. On peut noter la lésion radio-opaque périapicale en regard de la 36, pouvant être une hypercémentose [46].



Radiographie panoramique d'une femme de 34 ans ayant bénéficié d'implants pour remplacer 34, 35 et 45 absentes ou extraites. Noter les racines courtes des incisives, la forte courbure des racines des prémolaires et canines mandibulaires, et la chambre pulpaire très développée de la 46 (taurodontisme) [46].

Fait intéressant, toutes les dents des patients atteints de chérubisme testées par Motamedi et coll. étaient vitales (tests électrique et thermique) [39].



Radiographie panoramique montrant une croissance bilatérale de la lésion dans le corps, les branches, et les processus coronoïdes de la mandibule, l'éruption atypique de la troisième molaire inférieure, et la résorption de la racine distale de la première molaire inférieure gauche [16].

#### I.4) Manifestations oculaires :

Dans les cas les plus graves de chérubisme, le tissu ostéo-fibreux du maxillaire s'étend jusqu'au plancher orbitaire et/ou jusqu'aux parois orbitaires latérales. Ceci peut causer une

rétraction de la paupière inférieure, et un déplacement du globe oculaire, avec exposition d'une fine bande de sclère entre l'iris et la paupière inférieure. On peut aussi retrouver une exophtalmie, une diplopie, une neuropathie optique pouvant conduire à une cécité due à la compression du nerf optique par les lésions faisant saillie dans la cavité orbitaire. Les mouvements oculaires et le champ visuel peuvent aussi être altérés [4,7,18,20,21,32,35,36,43,59].

#### I.5) Manifestations respiratoires :

Le gonflement des maxillaires est dans de rares cas susceptible de produire des problèmes respiratoires comme l'obstruction des voies aériennes supérieures, notamment par la bascule vers l'arrière de la langue. Cela peut alors entraîner une respiration buccale, un ronflement, une apnée obstructive du sommeil ou des infections nasales chroniques [4,43]. De même, il peut en résulter des problèmes d'élocution, de mastication et de la déglutition.

#### I.6) Adénopathies :

Dans la grande majorité des cas, les patients atteints de chérubisme développent une hypertrophie non douloureuse des ganglions lymphatiques lors des premiers stades de la maladie [24,35,38,43]. On retrouve la présence d'une lymphadénopathie submandibulaire pendant les phases de gonflement de la mandibule, et une lymphadénopathie cervicale supérieure lors du gonflement du maxillaire [43]. Cet aspect inflammatoire était un phénomène peu étudié jusqu'alors, mais de récentes études ont mis en évidence l'importance de considérer la possibilité que le chérubisme soit une maladie osseuse auto-inflammatoire d'origine immunitaire, ce qui pourrait conduire à une meilleure prise en charge, et de nouvelles perspectives de traitement de la maladie [43,48,54].

#### I.7) Classification :

Le tableau ci-dessous propose un système de classification des degrés d'atteinte du chérubisme en 6 grades, selon Motamedi (1998) et Raposo-Amaral (2007), qui englobe à la fois la participation anatomique et le degré d'agressivité de la maladie [38,39,43,47].

Grade I – Lésions mandibulaires sans signe de résorption radiculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Classe 1 : lésions isolées du corps de la mandibule</li> <li>• Classe 2 : lésions multiples du corps de la mandibule</li> <li>• Classe 3 : lésions isolées au niveau du ramus</li> <li>• Classe 4 : lésions multiples au niveau des rami</li> <li>• Classe 5 : lésions impliquant à la fois les rami et le corpus de la mandibule</li> </ul>
Grade II – Lésions impliquant la mandibule et le maxillaire, sans signe de résorption radiculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Classe 1 : lésions impliquant la mandibule et les tubérosités maxillaires</li> <li>• Classe 2 : lésions impliquant la mandibule et le maxillaire antérieur</li> <li>• Classe 3 : lésions impliquant la mandibule et le maxillaire entier</li> </ul>
Grade III – Lésions agressives de la mandibule, avec signes de résorptions radiculaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Classe 1 : lésions isolée du corps de la mandibule</li> <li>• Classe 2 : lésions multiples du corps de la</li> </ul>

	<p>mandibule</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Classe 3 : lésion isolée au niveau du ramus</li> <li>• Classe 4 : lésions multiples au niveau des rami</li> <li>• Classe 5 : lésions impliquant à la fois les rami et le corpus de la mandibule</li> </ul>
Grade IV – Lésions impliquant la mandibule et le maxillaire, avec signes de résorptions radiculaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Classe 1 : lésions impliquant la mandibule et les tubérosités maxillaires</li> <li>• Classe 2 : lésions impliquant la mandibule et le maxillaire antérieur</li> <li>• Classe 3 : lésions impliquant la mandibule et le maxillaire entier</li> </ul>
Grade V – Les cas juvéniles rares, agressifs, de croissance massive, et à déformation extensive impliquant la mandibule et le maxillaire, et pouvant inclure les processus coronoïdes et les condyles	
Grade VI - Les cas juvéniles rares, agressifs, de croissance massive, et à déformation extensive impliquant la mandibule, le maxillaire et les orbites	

#### I.8) Marqueurs biochimiques :

L'analyse des marqueurs biologiques en cas de suspicion de chérubisme est surtout importante pour l'établissement du diagnostic différentiel.

Fait intéressant, les marqueurs du métabolisme minéral chez les patients atteints de chérubisme présentent des valeurs normales. Il en est de même pour les taux sériques de calcium, de calcitonine, de l'hormone parathyroïdienne et de la PTHrP (Parathyroid hormone related peptide) [4,35,50].

Les taux sériques de la phosphatase alcaline sont habituellement normaux, mais peuvent être augmentés lors des phases actives de la maladie, tout comme les taux de phosphate sérique [4,21,35,38,39,50].

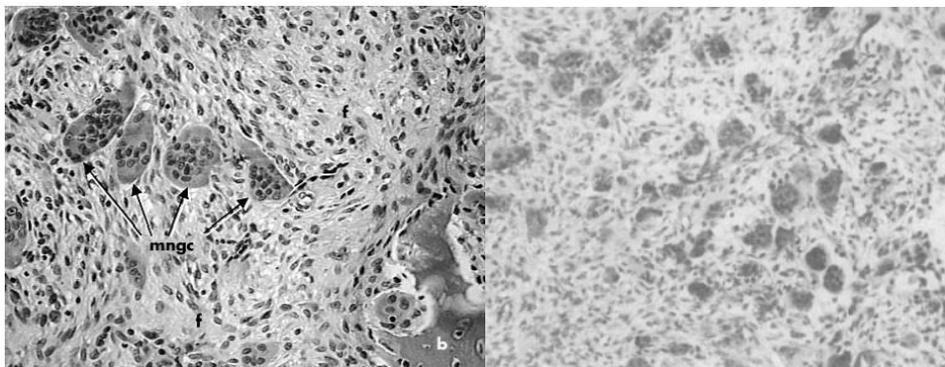
Les marqueurs urinaires du remodelage osseux tels que l'hydroxyproline et le calcium/créatinine peuvent être dans leur limite supérieure chez certains patients.

#### I.9) Aspect histologique :

L'analyse histologique des lésions pseudokystiques du chérubisme permet de mieux comprendre les mécanismes fondamentaux de la maladie, mais n'a pas d'utilité diagnostique. En effet, les lésions histopathologiques typiques du chérubisme sont des lésions osseuses non néoplasiques composées d'un tissu fibreux pauvre en collagène (pseudo-inflammatoire), contenant de nombreuses cellules stromales mononucléées, ainsi que de nombreuses cellules géantes multinucléées ressemblant à des ostéoclastes, dispersées aléatoirement dans le tissu [4,20-22,30,32,35,38,47,50]. Du tissu ostéoïde ou de l'os nouvellement formé est retrouvé en périphérie des lésions [4,32,50]. Ces lésions sont généralement très vascularisées [7].

En cela, le chérubisme ne se distingue pas des autres lésions à cellules géantes de l'os, comme le granulome central à cellules géantes, ou l'hyperparathyroïdie [4,7,9,12,20,21,29,35,38,43,50]. Certains auteurs ont rapporté la présence d'un manchon périvasculaire de collagène éosinophile, pathognomonique des lésions chérubiques. Cependant, celui-ci n'étant pas toujours observable à

l'examen histologique, son absence ne doit pas exclure le diagnostic de chérubisme [9,18,30,32,35,36,38,43].



Coupes histologiques de comparaison entre tumeur à cellules géantes multinucléées (à gauche, [29]) et chérubisme (à droite, [18]).



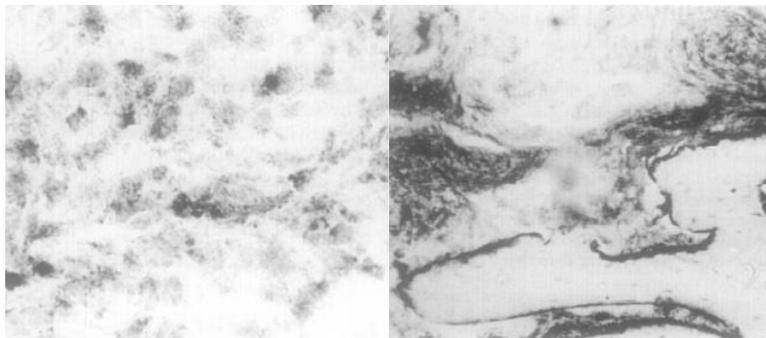
Coupe histologique montrant le manchon périvasculaire de collagène éosinophile spécifique des lésions du chérubisme (coloration de Rinehart) [18].

Chomette et coll. ont décrit histologiquement 3 étapes distinctes dans le processus d'évolution du chérubisme [7] :

- Lors du **premier stade**, on retrouve un grand nombre de cellules fusiformes, de cellules ovoïdes, et de cellules géantes multinucléées. Ces cellules géantes ressemblent fortement à des ostéoclastes, puisqu'elles résorbent la matrice osseuse et sont positives au TRAP (Acide Phosphatase Tartrate Résistant), une enzyme exprimée chez l'homme dans les ostéoclastes et les macrophages activés [22,30,38,40,50,54]. Cette enzyme est notamment exprimée de façon accrue chez les patients subissant un renouvellement osseux actif. En périphérie des lésions, on retrouve des fibroblastes, et les cellules géantes sont moins nombreuses. Le tissu fibreux est richement vascularisé, et on retrouve dans les cellules endothéliales des dépôts d'hémossidérine [7,43,49], un produit de dégradation de l'hémoglobine et un signe d'hémorragie. Ce premier stade correspond à un stade de lyse osseuse. Il peut persister jusqu'à la puberté.

- Le **second stade** correspond à une période de réparation. Il y a prolifération de fibroblastes, et l'on peut retrouver une matrice ostéoïde et de l'os nouvellement formé en périphérie des lésions (à proximité de la corticale osseuse).

- Dans la **troisième phase** de l'évolution de la maladie, le tissu est plus riche en fibres de collagène, et contient des cellules exprimant la phosphatase alcaline, ce qui laisse penser que ces cellules sont des ostéoblastes. Cette troisième phase correspond donc à une étape d'ostéogénèse.



Haute activité de la phosphatase acide dans les cellules géantes (Histoenzymologie x 320) [7].

Haute activité de la phosphatase alcaline dans la périphérie d'une trabécule osseuse (Histoenzymologie x 140) [7].

#### I.10) Diagnostic :

Aucune démarche diagnostique n'a clairement été établie en ce qui concerne le chérubisme [4]. Cependant, la maladie peut être fortement suspectée si l'on retrouve les caractéristiques :

→**cliniques** : de gonflement symétrique bilatéral non douloureux de la mandibule avec ou sans participation du maxillaire, qui s'est installé entre 2 et 7 ans

→**radiologiques** : de la présence de radioclastés multiloculaires symétriques, surtout si elles sont localisées au niveau du corps/de l'angle mandibulaire

→**histologiques** : de cavités osseuses pathologiques histologiquement similaires à celles du granulome à cellules géantes (chez les moins de 20 ans), ou remplies par du tissu fibreux (chez les plus de 20 ans)

+ du parcours typique de la maladie

+ surtout s'il existe des cas d'antécédents familiaux [4,22,32,38,43,47].

Comme nous l'avons dit précédemment, l'analyse histologique des lésions n'est pas d'une grande utilité diagnostique, puisqu'elles sont histologiquement indifférenciables des lésions à CGM (cellules géantes multinucléées).

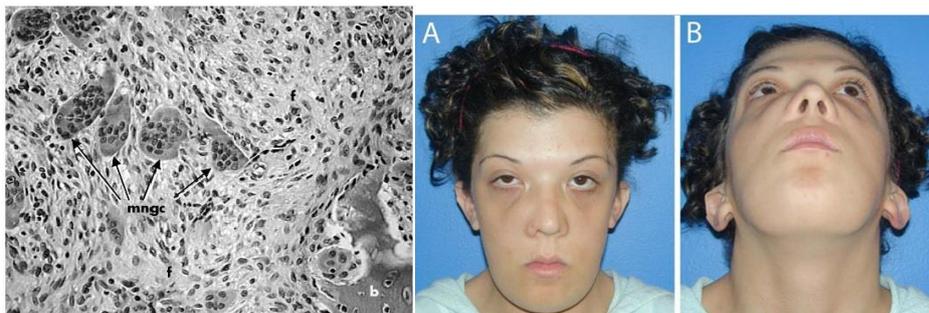
Pour confirmer le diagnostic de chérubisme, un test génétique moléculaire de SH3BP2 est fortement conseillé.

#### I.11) Diagnostic différentiel :

Le chérubisme fait partie des maladies osseuses touchant le complexe maxillo-mandibulaire. Il doit donc être distingué :

**Du granulome à cellules géantes des mâchoires** : histologiquement indifférenciable du chérubisme, le granulome central à cellules géantes se développe généralement dans la mandibule et le maxillaire chez les enfants et les jeunes adultes, mais plutôt de façon unilatérale. On peut aussi le différencier du chérubisme par l'examen radiologique. En effet, contrairement au chérubisme, la plupart des lésions du granulome central à cellules géantes sont des lésions uniloculaires. Les tests génétiques permettent aussi la distinction entre ces deux entités [3,4,7,42].

**Du syndrome des lésions à cellules géantes multiples (ou Noonan-like) :** Cette affection provoque aussi l'apparition de lésions à cellules géantes dans les mâchoires, et son phénotype chevauche ceux du chérubisme et du syndrome de Noonan, raison pour laquelle elles sont parfois confondues. Contrairement au chérubisme, le syndrome des lésions à cellules géantes multiples comprend des anomalies de développement, comme une petite taille, un retard de développement neurologique, des sténoses pulmonaires, etc. [4,22,29,43,48].



Lésion à cellules géantes multiples, histologiquement identique à celles du chérubisme [29].

Photographies d'une patiente atteinte du syndrome des lésions à cellules géantes multiples [43].

**De la dysplasie fibreuse des mâchoires :** Tout comme le chérubisme, cette affection débute à la petite enfance, est progressive jusqu'à l'adolescence, et se caractérise par des lésions bénignes à cellules géantes dans les mâchoires [4,16,22,43,50].

**Des tumeurs dites brunes de l'hyperparathyroïdie :** Contrairement au chérubisme, cette maladie n'affecte pas seulement les mâchoires. On peut aussi établir le diagnostic différentiel en analysant les concentrations sériques en hormone parathyroïdienne, calcium et phosphatase alcaline, qui sont élevées chez les patients atteints d'hyperparathyroïdisme [4,16,22,50].

**Autres :** L'ostéosarcome, le kyste odontogène, le kyste osseux anévrisimal (qui apparaît plutôt dans la métaphyse des os longs), le fibrome ossifiant juvénile, l'ostéome fibreux et l'« hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome » (HPT-JT) [16,22,43].

Toutes ces maladies peuvent être écartées par la recherche de mutations du gène de SH3BP2. Cependant, il ne faut pas exclure le diagnostic de chérubisme si aucune mutation n'est trouvée, à cause d'une possible hétérogénéité génétique de la maladie [43].

Enfin, des cas de chérubisme associé à d'autres maladies ont déjà été rapportés dans la littérature. Par exemple, on a retrouvé des cas de chérubisme liés au syndrome de l'X fragile, à la neurofibromatose de type 1, ou encore au syndrome de Ramon [43].

II/ EFFETS DE LA MUTATION DE SH3BP2  
SUR LES CELLULES DE LA LIGNEE  
MYELOMONOCYTAIRE ET SES  
CONSEQUENCE PHYSIOPATHOLOGIQUES  
SUR LE PHENOTYPE OSSEUX

## II.1) Aspects génétiques et prévalence :

Il est maintenant connu que le chérubisme provient de mutations autosomiques dominantes de la lignée germinale sur le gène codant pour la protéine SH3BP2 (SH3-binding protein 2) [4,30,41,48]. Ueki Y. et coll. ont été les premiers à parler de ces mutations, qu'ils décrivent comme des mutations faux sens et gain-de-fonction. La mutation est localisée sur le chromosome 4p16.3 [22,29,32,34,43,48,54] et concerne, dans 80% des cas, l'exon 9 du gène de SH3BP2 (qui possède 13 exons en tout). Cependant, selon Reichenberger EJ. et ses collaborateurs, le chérubisme survient dans 50% des cas à cause d'une mutation de novo. C'est pourquoi il ne faut pas exclure le diagnostic de chérubisme en l'absence d'antécédents familiaux [21,35,48].

Cette mutation est comprise au sein d'une séquence de six acides aminés (415 à 420) : « RSPPDG » [4,10,29,30,31,48]. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une mutation Pro418Arg (substitution d'un résidu proline par l'arginine à l'emplacement 418) [10,30,41]. Cependant, toujours selon Ueki Y. et coll., il existe une possible hétérogénéité génétique de la maladie, puisqu'on ne retrouve, dans 20% des cas, aucune mutation de SH3BP2.

SH3BP2 code pour une protéine adaptatrice, qui, comme toutes les protéines adaptatrices, ne possède pas d'activité catalytique, mais qui est nécessaire dans plusieurs voies de signalisation cellulaires, comme nous allons le voir dans le chapitre suivant [20,40,48]. Fait intéressant, la protéine SH3BP2 est largement exprimée dans tout le système ostéo-immunitaire de l'organisme [48]. Pourquoi dans ce cas les lésions chérubiques chez l'homme sont-elles strictement limitées aux mâchoires ? La réponse à cette question reste encore aujourd'hui en suspens.

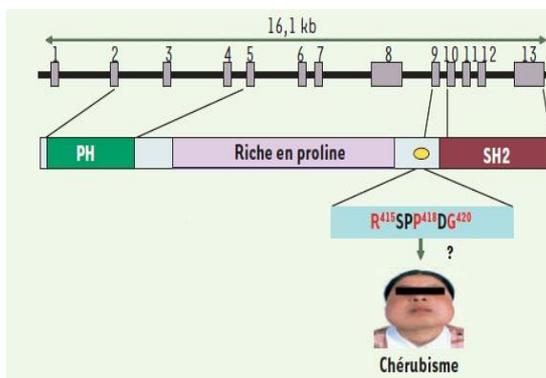
La prévalence de cette maladie génétique est imprécise, sans doute car d'une part, celle-ci reste aujourd'hui méconnue et peu étudiée et qu'il existe d'autre part une grande variabilité de phénotypes, les formes mineures étant souvent non diagnostiquées [4,36,43].

## II.2) La protéine adaptatrice SH3BP2 :

SH3BP2 est un gène qui code pour une protéine nommée SH3BP2 (Src homology 3 binding protein 2). Cette protéine est dite « adaptatrice », c'est-à-dire qu'elle ne possède pas d'activité catalytique mais permet le contrôle de la signalisation au sein d'une cellule en formant des complexes avec des protéines de liaison ou d'échafaudage. Elle est munie de domaines structuraux qui permettent de connecter plusieurs protéines entre elles. Cette protéine de 62 kDa contient 561 acides aminés et est exprimée dans la plupart des types cellulaires de l'organisme [10,48].

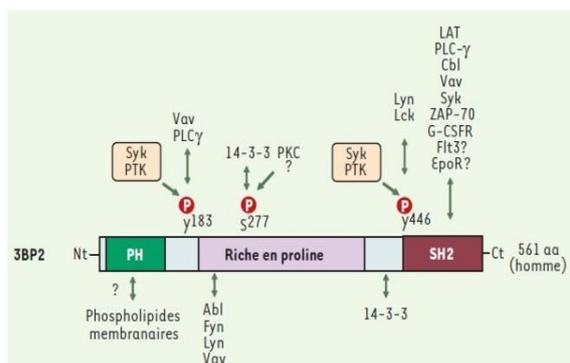
La protéine SH3BP2 possède une organisation typique des protéines adaptatrices, avec :

- un **domaine N-terminal** d'homologie à la pleckstrine (domaine PH), qui permettrait sa liaison aux lipides de la membrane cellulaire
- une **région centrale riche en proline**, qui interagit avec les domaines SH3 de ses partenaires de liaison
- un **domaine C-terminal** Src Homology 2 (SH2), interagissant avec des partenaires de liaison qui contiennent une séquence d'acide aminés spécifique.



Mutations de SH3BP2 et chérubisme [10].

Avant que des recherches à son sujet concernant le chérubisme aient été mises en place, la protéine SH3BP2 intéressait les scientifiques car elle joue de multiples rôles dans les cellules hématopoïétiques et immunitaires. La plupart de ces interactions nécessitent la phosphorylation préalable de SH3BP2 sur des résidus Tyrosine ou Sérine. En fonction du site de phosphorylation, SH3BP2 attirera des partenaires de liaison spécifiques dans les différents types cellulaires, et ainsi remplira plusieurs rôles de régulation au sein des voies de signalisation des cellules [10,13,22,48].



Structure et partenaires moléculaires de SH3BP2 [10].

### II.3) Rappels : le tissu osseux

#### II.3.1) Les cellules osseuses :

Elles sont originaires de la moelle osseuse. Deux groupes de cellules souches sont à distinguer :

- \_ Les cellules souches de la lignée hématopoïétique : précurseurs des cellules sanguines, des ostéoclastes et des cellules du système immunitaire.
- \_ Les cellules souches mésenchymateuses ou stromales : précurseurs des ostéoblastes, des chondroblastes, mais aussi des adipocytes, des cellules endothéliales et des fibroblastes [52].

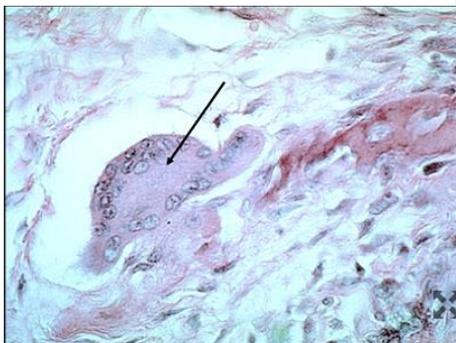
##### II.3.1.1) La lignée ostéoblastique :

- **L'ostéoblaste** : Les ostéoblastes matures sont des cellules cubiques mononucléées bordant l'os trabéculaire. Ils mesurent environ 20µm de diamètre et sont caractérisés par une activité phosphatase alcaline importante. C'est l'ostéoblaste qui synthétise la matrice osseuse et régule sa minéralisation. Une fois la matrice osseuse synthétisée et minéralisée, les ostéoblastes peuvent alors s'incorporer au tissu ostéoïde et prennent le nom d'ostéocytes, ou devenir des cellules bordantes [52].
- **L'ostéocyte** : C'est une cellule étoilée qui possède de nombreux prolongements cytoplasmiques cheminant à travers la matrice osseuse. Les ostéocytes sont reliés entre eux, aux ostéoblastes et aux cellules bordantes par des jonctions communicantes intercellulaires, ce qui permet la transmission d'information d'une cellule à l'autre. L'ostéocyte va contrôler entre autres l'homéostasie du phosphore [14,52].
- **Les cellules bordantes** : Différents rôles sont attribués à ces cellules présentes le long des surfaces osseuses « inactives ». Parmi ces rôles, elles servent de réserve pouvant se différencier en cellules ostéoblastiques. De plus, elles auraient une action de recrutement chimiotactique des précurseurs des ostéoclastes lors de l'activation d'un cycle de remodelage osseux [52].

### II.3.1.2) La lignée ostéoclastique :

#### II.3.1.2.1) Les ostéoclastes :

Les ostéoclastes sont des cellules géantes multinucléées qui dégradent à la fois les composants minéraux et organiques du tissu osseux. L'ostéoclaste mature mesure environ 100µm de diamètre et possède à son pôle basal une membrane plissée appelée bordure en brosse, au contact de laquelle la matrice osseuse minéralisée est résorbée. La clef de l'évènement de résorption est la capacité de l'ostéoclaste à former un microenvironnement entre lui-même et la matrice osseuse sous-jacente. Dans les nombreux lysosomes contenus dans le cytoplasme de l'ostéoclaste, on retrouve la TRAP, (Phosphatase Acide Tartrate Résistante), une protéine basique témoin de la résorption osseuse. En outre, l'ostéoclaste mature possède sur sa membrane plasmique des récepteurs à la calcitonine, une hormone qui inhibe la résorption osseuse [3,49,52].



En outre, l'ostéoclaste mature possède sur sa membrane plasmique des récepteurs à la calcitonine, une hormone qui inhibe la résorption osseuse [3,49,52].

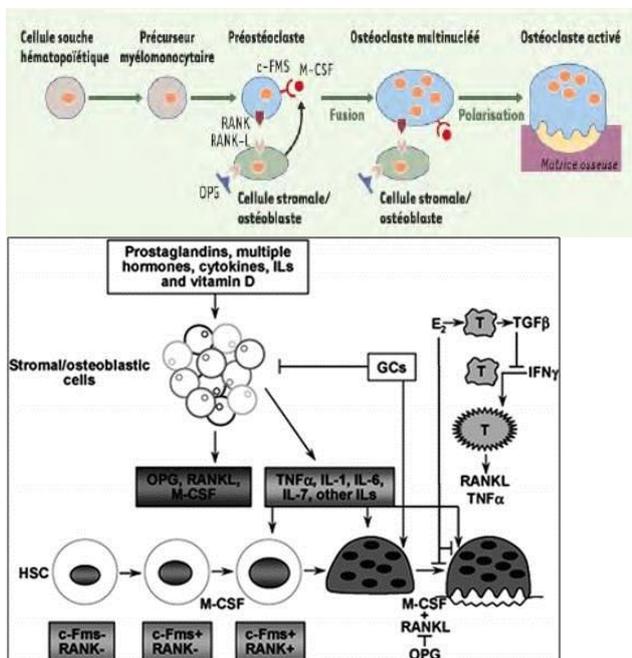
#### II.3.1.2.2) Les étapes de la différenciation ostéoclastique :

Les ostéoclastes proviennent du recrutement et de la différenciation de cellules précurseurs de la lignée myéломonocytaire, dérivant de cellules souches hématopoïétiques. Les cellules de cette lignée myéломonocytaire se différencient pour donner des préostéoclastes. Sous l'influence de divers facteurs (facteurs de croissance, peptides, cytokines et hormones stéroïdes), ces préostéoclastes, cellules mononucléées, vont fusionner pour donner naissance aux ostéoclastes, cellules géantes multinucléées. Les deux cytokines essentielles de cette différenciation sont le Receptor Activator of Nuclear Factor  $\kappa$ B Ligand (RANKL) et le Macrophage-Colony Stimulating Factor (M-CSF) dont les récepteurs sont situés à la surface des cellules précurseurs.

Le système RANK/RANKL exerce un rôle fondamental dans l'ostéoclastogénèse, en servant de médiateur à la communication entre ostéoblastes et ostéoclastes. RANKL est considérée comme la cytokine clef de l'ostéoclastogénèse. Elle est synthétisée par les ostéoblastes, les lymphocytes T, les fibroblastes synoviaux et les cellules stromales de la moelle osseuse. Quand elle se lie à son récepteur transmembranaire RANK (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B), situé sur les précurseurs des ostéoclastes, cela aboutit à la différenciation et à l'activation des ostéoclastes. RANKL permet donc la mise en place du processus de maturation des ostéoclastes, et par conséquent l'induction de la résorption osseuse. De plus, RANKL est nécessaire à la prolongation de la durée de vie des ostéoclastes, en inhibant leur apoptose. Malgré les connaissances des effets de cette cytokine, les voies de signalisation qu'elle enclenche n'ont à ce jour pas été entièrement définies. La découverte de RANKL a été précédée par l'identification de son inhibiteur physiologique, l'ostéoprotégérine (OPG). Egalement sécrétée par les ostéoblastes, l'OPG est une protéine soluble qui joue le rôle de récepteur-piège pour le RANKL [8,15,48,49,52].

M-CSF est une molécule synthétisée par les ostéoblastes, indispensable à l'ostéoclastogénèse. Elle contribue à la prolifération, à la survie et à la différenciation des préostéoclastes, aussi bien qu'à la survie et au réarrangement du cytosquelette requis pour une résorption osseuse efficace. Son récepteur, c-FMS est présent à la surface des pré-ostéoclastes [49].

La différenciation et l'activation des ostéoclastes nécessitent donc leur interaction avec leurs « antagonistes physiologiques », les ostéoblastes [41,49,52].



#### Etapes de la différenciation

ostéoclastique : Sous l'influence de divers facteurs, les cellules souches hématopoïétiques deviennent des précurseurs myélomonocytaires, puis des pré-ostéoclastes. A la surface des pré-ostéoclastes, M-CSF et RANKL se lient à leurs récepteurs respectifs c-FMS et RANK. Les pré-ostéoclastes fusionnent pour donner des ostéoclastes multinucléés. Au contact de la matrice osseuse, les ostéoclastes se polarisent pour entamer la résorption. L'OPG (Ostéoprotégérine) agit comme un régulateur de l'ostéoclastogénèse en se fixant à RANKL, bloquant ainsi la fixation de celui-ci à son récepteur ostéoclastique RANK [49,56].

#### II.3.1.2.3) Les voies de signalisation intracellulaires aboutissant à la transformation d'un pré-ostéoclaste en ostéoclaste :

La famille de facteurs de transcription NFAT (notamment NFATc1) est connue pour être une famille de régulateurs essentiels de l'ostéoclastogénèse. NFATc1 agit sur l'ADN des ostéoclastes en régulant l'expression de différents gènes « pro-ostéoclastogéniques ». Ainsi, les cellules souches embryonnaires déficientes en NFAT sont incapables de se différencier en ostéoclastes *in vivo*, et les souris déficientes en NFAT développent une ostéopétrose [37]. A contrario, l'expression forcée de NFAT conduit les cellules précurseurs à se différencier en ostéoclastes matures.

D'après Takayanagi et Ishida [37], RANKL permet la différenciation ostéoclastique via l'activation, la translocation nucléaire, et la transcription de NFATc1. La translocation nucléaire de NFATc1 nécessite son activation préalable, qui est permise par la formation d'un complexe entre le NFATc1 et la Calcineurine. La Calcineurine est une protéine phosphatase qui déphosphoryle NFATc1 et permet son activation. Elle dépend elle-même de la signalisation du couple Calcium-calmoduline intracellulaire, dont l'augmentation active la calcineurine dans les pré-ostéoclastes. Cette voie de signalisation permettant la translocation de NFATc1 dans le noyau régule la transcription de nombreux gènes spécifiques des ostéoclastes, comme la phosphatase acide tartrate résistante (TRAP), le récepteur de la calcitonine (CT-R),  $\alpha\beta3$  et la cathepsine K [2,33,37,49].

Plusieurs voies de signalisation sont susceptibles d'induire des oscillations du Calcium intracellulaire, et donc d'initier la différenciation ostéoclastique :

**\_ La voie RANK/RANKL :** Le facteur principal de cette différenciation correspond à la stimulation et à l'activation du récepteur RANK présent à la surface des pré-ostéoclastes, par son ligand RANKL. En effet, RANK va recruter plusieurs molécules qui vont permettre entre autres l'activation de NFATc1 et sa translocation vers le noyau. La liaison RANK/RANKL permet aussi, via des protéines kinases de la famille Src, la phosphorylation des motifs ITAM des immunorécepteurs transmembranaires tels que FcR $\gamma$ 1et DAP12. Ainsi, le récepteur RANK et son ligand RANKL agissent

sur plusieurs voies de signalisation conduisant à la différenciation des ostéoclastes [2,33,34,41,48,51].

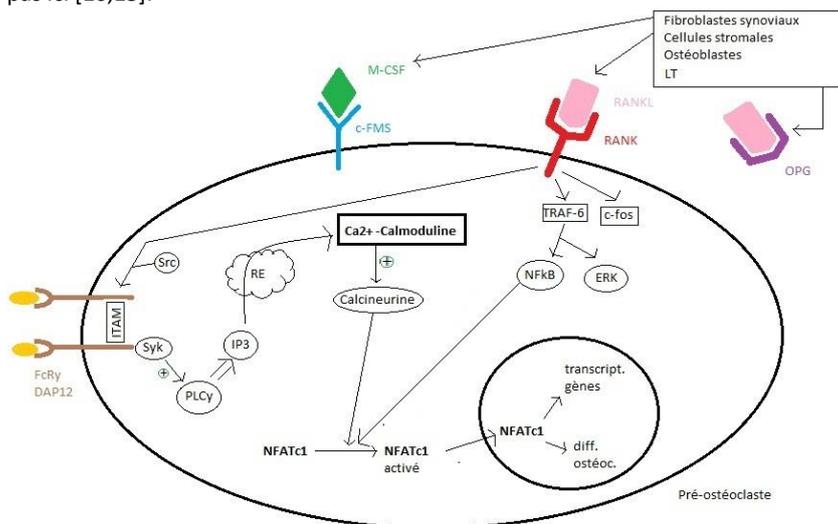
Cependant il existe un mécanisme de régulation de cette voie RANK/RANKL, c'est l'Ostéoprotégérine (OPG). L'OPG est une glycoprotéine synthétisée par les ostéoblastes, et d'autres cellules de la moelle osseuse. Elle agit comme un récepteur soluble dans le milieu extracellulaire. Cette molécule possède la même configuration que RANK. Elle peut donc se lier à RANKL, empêchant la liaison de RANKL à RANK, et inhibant ainsi son action. On parle de « récepteur leurre ». L'OPG agit donc comme un régulateur négatif de l'ostéoclastogénèse, et favorise la formation osseuse [3,8,49,52,57].

<b>RANKL</b>		<b>RANK</b>
Protéine liée à la membrane cellulaire		Récepteur transmembranaire du RANKL
Synthétisée par les cellules du stroma médullaire, les ostéoblastes, les ostéoclastes.	<b>OPG (ostéoprotégérine)</b>	Famille des récepteurs du TNF
	Récepteur leurre se liant à RANKL	Expression unique dans les ostéoclastes
<b>Différenciation</b>	Famille des récepteurs du TNF	<b>Différenciation</b>
<b>Maturation des ostéoclastes</b>	Synthétisé par les ostéoblastes	<b>Survie des ostéoclastes</b>
	<b>Inactivation de différenciation, maturation, survie des ostéoclastes</b>	

La triade RANK/RANKL/OPG [15].

**La voie des co-récepteurs à domaines ITAM :** L'activation d'immunorécepteurs transmembranaires tels que FcRγ et DAP12 contenant des motifs ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activating Motifs) par leurs ligands respectifs permet aussi l'augmentation du Calcium intracytosolique. En effet, l'activation de ces immunorécepteurs, de concert avec la signalisation induite par RANKL, entraîne la phosphorylation de leurs domaines ITAM, qui recrutent à la membrane une protéine kinase nommée Syk, elle aussi phosphorylée. Ce recrutement permet l'activation de la phospholipase PLCγ. A son tour, PLCγ conduit à la génération d'une molécule second messenger nommée IP3 (inositol-1,4,5-triphosphate), qui va induire la libération des réserves de calcium du réticulum endoplasmique dans le cytosol de la cellule, et donc l'augmentation des taux de calcium intracellulaire. Il existe deux formes de PLCγ (PLCγ1, largement distribuée, et PLCγ2, principalement limitée aux cellules de la lignée hématopoïétique) [8,27,34,41,48,60].

Il existe de nombreux autres acteurs de la différenciation ostéoclastique (tels que ERK1/2, c-fos, Vav, IL-1R1, etc.), intervenant au sein de ces voies ou sur des voies différentes, que nous ne détaillerons pas ici [10,13].



**Fig. 1 :** Schéma récapitulatif des différentes voies de signalisation aboutissant à la différenciation des ostéoclastes. (Taylor M.)

### II.3.2) Le remodelage osseux :

Pour une meilleure compréhension des maladies pouvant affecter le tissu osseux comme le chérubisme, nous devons rappeler le processus biologique du remodelage osseux.

Le remodelage osseux est un processus physiologique permettant, par la résorption de l'os ancien et son remplacement par une matrice osseuse qui sera minéralisée, le renouvellement du tissu osseux. Il est permis par la BMU (Basal Multicellular Unit) qui, comme son nom l'indique, est formée par plusieurs types cellulaires, parmi lesquels sont retrouvés les ostéoclastes et les ostéoblastes [15].

La masse osseuse augmente progressivement pendant la croissance (chez l'enfant et l'adolescent) pour atteindre une phase stationnaire vers 30 ans. Elle diminue ensuite lentement avec l'âge. Le remodelage osseux est un phénomène cyclique, qui se déroule en plusieurs phases (ARIF : activation, résorption, inversion et formation) [3,14,15,52].

→ **La phase d'activation** : Les cellules bordantes vont dégrader la couche collagénique sur laquelle elles sont apposées, et recruter par chimiotactisme les pré-ostéoclastes dans cette zone.

→ **La phase de résorption** : Une fois la surface osseuse atteinte, les pré-ostéoclastes vont y adhérer et fusionner, sous l'influence de facteurs de transcription et de facteurs de croissance (les plus importants étant M-CSF et RANKL), pour former des ostéoclastes actifs, pouvant résorber le tissu osseux. L'ostéoclaste est alors caractérisé par sa structure bipolarisée, avec un pôle apical qui va dégrader la matrice minérale et organique sous-jacente, et un pôle basolatéral, en rapport avec le micro-environnement osseux (moelle osseuse et périoste), en charge des fonctions régulatrices de l'ostéoclaste. Pendant cette phase, l'ostéoclaste va alterner entre activités :

- de résorption (par l'intermédiaire de sa bordure en brosse, où l'on retrouve des protons permettant l'acidification du milieu et une sécrétion d'enzymes qui détruisent la matrice organique déminéralisée), formant des lacunes à la surface de l'os nommées lacunes de Howship. Pendant cette phase de résorption, l'ostéoclaste va libérer les minéraux et les produits de dégradation de la matrice osseuse dans la circulation sanguine, qui vont être ensuite éliminés par les urines.
- de migration, le long de la surface osseuse.

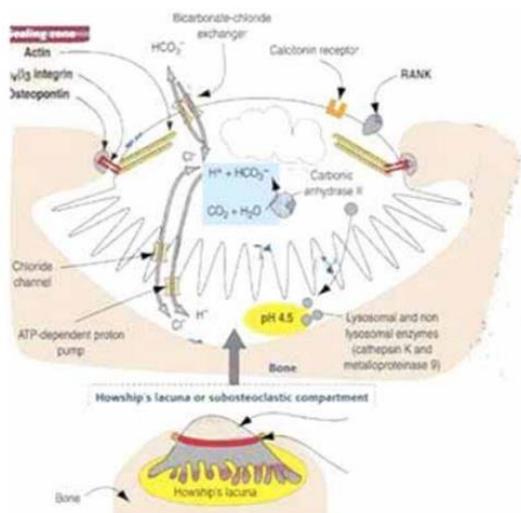


Schéma d'un ostéoclaste en phase de résorption [27].

→ **La phase d'inversion** : Une fois que les ostéoclastes ont réalisé leurs cycles de résorption/migration (le nombre de ces cycles et les facteurs les contrôlant étant encore inconnus), ils entrent en apoptose et des cellules mononucléées de type macrophagique sont recrutées. Ces cellules vont préparer les cavités de résorption au comblement osseux.

→ **La phase de formation** : Les ostéoblastes sont recrutés au sein des cavités de résorption, et vont synthétiser les principaux constituants de la matrice osseuse (collagène de type 1, protéoglycanes, protéines non-collagéniques) et donc générer de l'os nouveau, ou tissu ostéoïde au sein de cette lacune. Cette nouvelle matrice osseuse sera ensuite minéralisée, grâce à l'activité phosphatase alcaline de l'ostéoblaste. Une nouvelle BMU est ainsi obtenue. Pendant cette phase de formation, l'ostéoblaste produit aussi de l'ostéocalcine, marqueur sanguin du renouvellement osseux. L'ostéoblaste s'enfouit alors dans la matrice nouvellement formée et devient ostéocyte.

→ **La phase de quiescence** : Il n'y a plus de remaniement osseux (apposition/résorption) pendant cette phase ; les cellules osseuses entrent en phase de repos et deviennent des cellules bordantes jusqu'au prochain cycle. Elles permettent la minéralisation secondaire de la matrice osseuse.

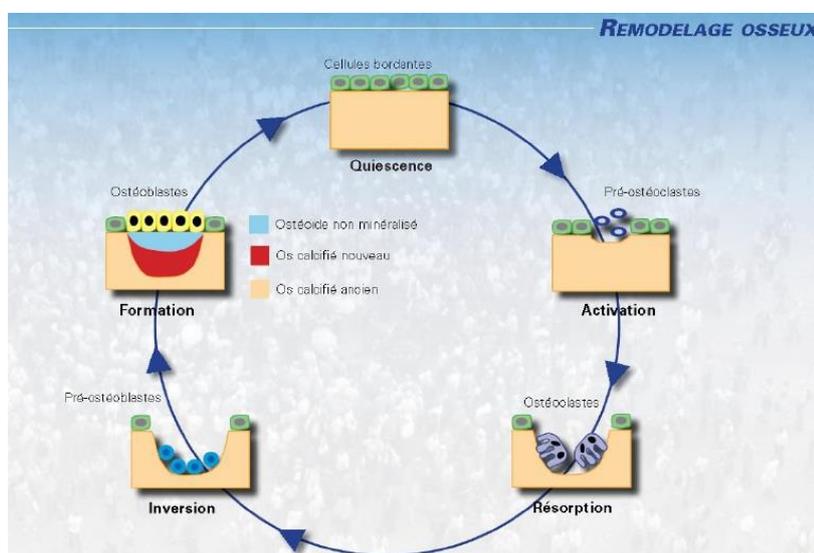


Schéma récapitulatif des différentes phases du cycle du remodelage osseux (Activation, Résorption, Inversion, Formation, Quiescence) [52].

Les différentes étapes de ce remodelage osseux sont sous l'influence de divers facteurs de régulation exogènes et endogènes, dont les facteurs de croissance locaux (essentiellement produits par les ostéoblastes et les cellules du microenvironnement osseux), les facteurs hormonaux (essentiellement la 1,25-dihydroxyvitamine D et l'hormone parathyroïdienne ou PTH) et les contraintes mécaniques.

Cette activité de remodelage osseux, en plus de permettre la croissance et la résistance mécanique du squelette, participe à la régulation de l'homéostasie phosphocalcique. En effet, l'os peut être considéré comme un réservoir d'ions Calcium et Phosphate, qui peuvent être rapidement libérés en cas de besoin de l'organisme. Ce maintien de l'homéostasie phosphocalcique est permis par deux hormones, la 1,25 dihydroxyvitamine D et la Parathormone, et se fait au détriment de la minéralisation squelettique.

En effet, en situation normale, la 1,25 dihydroxyvitamine D (ou 1,25 (OH)<sub>2</sub> D) est une hormone qui agit sur l'os nouvellement formé, en lui fournissant les ions Calcium et Phosphate nécessaires à sa minéralisation, grâce à son action sur l'augmentation de l'absorption intestinale de ces ions. Cependant, lors d'apports extérieurs insuffisants en Calcium ou en Phosphates, l'organisme

va augmenter la sécrétion de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D. Elle va alors favoriser la libération de Calcium et Phosphate contenus dans l'os minéralisé, en activant la différenciation des ostéoclastes [14].

#### II.3.2.1) Activation de la résorption osseuse :

##### • **La PTH (Parathormone) et la PTHrP (Parathyroid Hormone Related Protein) :**

La Parathormone est une hormone parathyroïdienne qui intervient dans la régulation du métabolisme osseux. C'est aussi la seconde hormone essentielle, avec la 1,25 dihydroxyvitamine D, qui intervient dans la régulation de l'homéostasie phosphocalcique. Elle est activée par l'hypocalcémie et inhibée par l'hypercalcémie.

Au niveau rénal, elle permet une augmentation de la réabsorption du Calcium et une diminution de la réabsorption des ions Phosphate. Au niveau osseux, ses effets sont complexes, car elle favorise à la fois l'activité des ostéoclastes et celle des ostéoblastes. Sa fonction est donc de favoriser le renouvellement osseux. La PTH possède également des effets indirects sur le métabolisme osseux, en induisant la synthèse de nombreux facteurs locaux, comme l'interleukine-6 (IL-6) ou les Insulin Growth Factors (IGFs). Malgré son action activatrice à la fois sur les ostéoclastes et les ostéoblastes, ses effets tendent plus globalement vers la perte osseuse [14,52,57].

La PTHrP est un peptide apparenté à la PTH, produit par les cellules du cartilage et les ostéoblastes. Elle possède une portion de structure commune avec la PTH, et peut donc se lier au récepteur de celle-ci. Cependant, ses fonctions sur le métabolisme osseux diffèrent de celles de la PTH : elle favorise la formation et la minéralisation osseuse. Néanmoins, la PTHrP stimule aussi la production de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), qui induit l'ostéoclasie quand il est exprimé à des taux maximaux. Au cours de l'éruption dentaire, elle améliorerait en outre l'expression de CSF et de MCP-1, des molécules sécrétées par le follicule qui vont agir pour le recrutement des cellules mononucléées (chimioattraction) [14,52,57].

##### • **Les cytokines pro-inflammatoires :**

Le TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ) est synthétisé par les cellules monocytaires, les macrophages activés, les kératinocytes ou les cellules ostéoblastiques sous l'influence de plusieurs facteurs moléculaires. Cette cytokine augmente la production d'ostéoclastes et modifie l'activité des ostéoclastes matures. Le TNF- $\alpha$  est donc un puissant facteur de stimulation de la résorption ostéoclastique. Elle agit sur l'ostéoclastogénèse aussi bien par des voies dépendantes de RANK/RANKL que par des voies indépendantes, qui impliquent alors le M-CSF [49,52].

L'IL-1 (Interleukine-1) et l'IL-6 (Interleukine-6) : Permettent aussi la stimulation de la résorption osseuse.

• **Autres molécules en faveur de la résorption osseuse** : Il existe de nombreux autres acteurs de la résorption osseuse, comme les hormones thyroïdiennes, l'Osteoclasts Differentiation Factor (ODF), le facteur de transcription c-fos, ou encore  $\alpha\beta 3$  (dont nous ne précisons pas les rôles ici).

#### II.3.2.2) Inhibition de la résorption osseuse :

• **La calcitonine** : Synthétisée principalement par la thyroïde, elle a une action sur les ostéoclastes à travers des récepteurs spécifiques exprimés seulement par ceux-ci. Elle inhibe directement la résorption osseuse et l'activité des ostéoclastes. Elle aurait notamment un rôle de protection du squelette contre les pertes de minéral osseux pendant les périodes d'intense remodelage osseux (croissance, grossesse) [14,52].

• **Autres molécules en faveur de l'apposition osseuse** : Il existe de nombreux autres acteurs de l'apposition osseuse, comme le Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), les Insulin Growth Factors (IGFs), les Bone Morphogenic Proteins (BMPs), l'hormone de croissance (GH), ou encore les hormones sexuelles, dont les rôles ne seront pas détaillés ici.

#### II.4) Effets de la mutation chérubique de SH3BP2 sur le métabolisme osseux :

En 2007, Ueki Y. et ses collaborateurs ont défini la mutation de SH3BP2 responsable du chérubisme comme une mutation gain de fonction. Par quels mécanismes l'action de la protéine SH3BP2 se trouve-t-elle renforcée chez les patients atteints de chérubisme ? Aussi, quelle influence pourrait avoir la protéine SH3BP2 mutante sur les cellules de la lignée myélomonocytaire, conduisant à la destruction osseuse dans les mâchoires des patients atteints ? Enfin, pourquoi la maladie, qui se développe dans la petite enfance, prendrait-elle fin à l'âge adulte, les cavités kystiques se remplissant alors d'os nouveau ? Ce sont des questions auxquelles, en se basant sur différentes études publiées à ce jour, nous allons tenter d'apporter des réponses dans ce chapitre.

##### II.4.1) Effets de la mutation chérubique P416R sur la stabilité de la protéine Sh3bp2 :

Dans un article de 2011 [12], Levaot N. et coll. ont étudié les concentrations de la protéine Sh3bp2 au sein des macrophages, en comparant les taux de la protéine entre des souris du type sauvage et des souris hétéro et homozygotes pour la mutation. Malgré un taux d'ARNm Sh3bp2 équivalent chez les trois types de souris (mesuré par PCR quantitative), les auteurs ont remarqué que l'état d'équilibre du taux de la protéine était augmenté chez les souris mutantes hétéro et homozygotes. De plus, la demi-vie de la protéine est passée de 6,5 heures chez les souris du type sauvage à 31,4 heures chez les mutants. Les auteurs ont tiré de ces observations la conclusion que la mutation Sh3bp2 conduirait d'une part à l'accumulation de la protéine 3BP2, et augmenterait d'autre part sa stabilité. La protéine 3BP2 mutante échapperait donc à son système de régulation « physiologique ».

Les auteurs sont ensuite parvenus à identifier la Tankyrase comme une protéine pouvant potentiellement se lier à 3BP2 dans les cellules des souris sauvages. La même année, le laboratoire du Dr. Rotin a découvert que les acides aminés le plus souvent mutés dans le chérubisme (RSPDGD) coïncident précisément avec la région de 3BP2 qui est reconnue par la Tankyrase [5,57].

La Tankyrase est une poly(ADP-ribose) polymérase multidomaine (PARP), qui agit sur des protéines cibles en régulant leur ubiquitylation, leur stabilité, et leur fonction [17]. Elles utilisent du NAD<sup>+</sup> comme substrat pour transférer des ADP-riboses sur leurs cibles (ribosylation). Ceci influence le destin des protéines ribosylées, en ayant par exemple des effets sur leur activité, leur turn-over, ou en leur permettant le recrutement de partenaires qui reconnaissent le poly(ADP-ribose).

Le génome humain encode deux Tankyrases ayant des séquences très similaires, TNKS et TNKS2. La Tankyrase permet la ribosylation de 3BP2, ce qui entraînerait son ubiquitylation et sa dégradation subséquente par le protéasome [17,31]. La Tankyrase permettrait donc de contrôler les taux de 3BP2 en programmant sa destruction par le protéasome.

Levaot N. et coll. ont ensuite prouvé, grâce à un test in vitro de ribosylation, que contrairement au 3BP2 physiologique qui forme un complexe avec TNKS2 et est ribosylé, aucune protéine mutante ne se lie à TNKS2 et n'est ribosylée par celui-ci dans les ostéoclastes des souris chérubiques. La mutation chérubique permettrait donc à la protéine mutante 3BP2 de ne pas être ciblée par la Tankyrase, et à ne pas être ribosylée, augmentant ainsi sa stabilité (et donc sa demi-vie). Ceci provoquerait alors une accumulation de 3BP2 mutant dans les ostéoclastes primaires, et augmenterait son potentiel de signalisation [5,20,31].

Pour vérifier ces hypothèses, les auteurs ont réalisé des études sur des souris manquant de TNKS/TNKS2. Ils ont retrouvé chez ces souris chimériques les mêmes caractéristiques phénotypiques

des souris KI/KI chérubiques (c'est-à-dire des souris « Knock-In » homozygotes, dans le génome desquelles la mutation SH3BP2 a été introduite sur les deux allèles du gène correspondant) :

- ✓ une diminution de volume de l'os trabéculaire de 33% (par rapport aux souris sauvages)
- ✓ une augmentation de l'ostéoclastogénèse
- ✓ une augmentation de 70% du nombre d'ostéoclastes à la surface osseuse
- ✓ une augmentation du nombre de cellules TRAP positives

Nous avons donc bien affaire à un gain de fonction de la protéine, la mutation ne conférant pas à SH3BP2 de propriétés néomorphiques, mais permettant à celle-ci d'avoir une action plus durable, notamment sur les ostéoclastes en différenciation. La perte de cette voie de régulation de la protéine SH3BP2 serait à la base des mécanismes moléculaires à l'œuvre dans la physiopathologie du chérubisme.

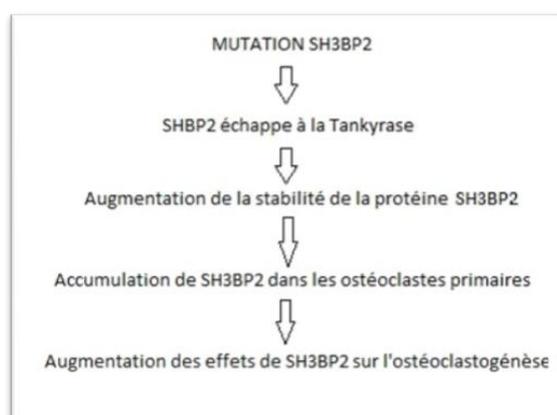


Fig. 2 : Résumé des effets de la mutation du chérubisme sur la stabilité de la protéine SH3BP2. (Taylor M.)

#### II.4.2) Mécanismes d'action de la protéine mutante SH3BP2 sur les ostéoclastes et les ostéoblastes :

La mutation de SH3BP2, responsable du chérubisme, fait apparaître au niveau des mâchoires des lésions kystiques contenant des cellules géantes multinucléées qui résorbent l'os environnant. Par quels mécanismes fondamentaux la protéine Sh3bp2 mutée conduit-elle à la formation de ces cellules ? Nous tenterons ici de répondre à cette question, en vous proposant un résumé simplifié de la littérature.

La plupart des études ont été réalisées sur des souris Knock-in, en introduisant une mutation de SH3BP2 dans le génome de la souris. Bien que la mutation ne soit pas la même que chez l'homme (Pro416Arg chez la souris et Pro418Ag chez l'homme), il existe une grande homologie de séquence de SH3BP2 entre les hommes et les souris, aussi bien au niveau des acides aminés (87%) qu'au niveau nucléotidique (84%) [48].

Les études ont montré que les souris homozygotes porteuses de la mutation chérubique (Sh3bp2KI/KI) sont victimes d'une inflammation systémique et d'une ostéopénie due à une résorption osseuse excessive [1,40,48,54]. Dans un article publié en 2006, Ueki et coll. [54] ont suggéré que l'association entre la résorption osseuse excessive et l'inflammation systémique (dépendante du TNF- $\alpha$ ) chez ces souris devait provenir d'une anomalie des voies contrôlant la différenciation des ostéoclastes et des cellules inflammatoires.

Reichenberger et coll. ont synthétisé, dans un article de 2012, les conséquences de la mutation chérubique sur la lignée myélomonocytaire de la souris [48].

• **Sur les ostéoclastes :**

- Des ostéoclastes qui répondent à des taux beaucoup plus faibles de M-CSF et RANKL
- Une augmentation de l'expression de NFATc1
- Une augmentation de l'expression de la TRAP [34]
- Une augmentation de la résorption osseuse (par augmentation de l'ostéoclastogénèse et de l'activité des ostéoclastes, et non par une augmentation du nombre de précurseurs ostéoclastiques)
- Un nombre accru de noyaux par ostéoclastes

• **Sur les ostéoblastes :**

- Une augmentation du nombre d'ostéoblastes, mais un manque d'ostéoblastes matures/ une maturation retardée, ou une diminution de leur capacité à produire une matrice osseuse minéralisée [40,48].
- Une diminution de l'expression d'OPG par les ostéoblastes. Ce changement dans les rapports OPG/RANKL pourrait aussi avoir un effet sur l'augmentation de l'ostéoclastogénèse.

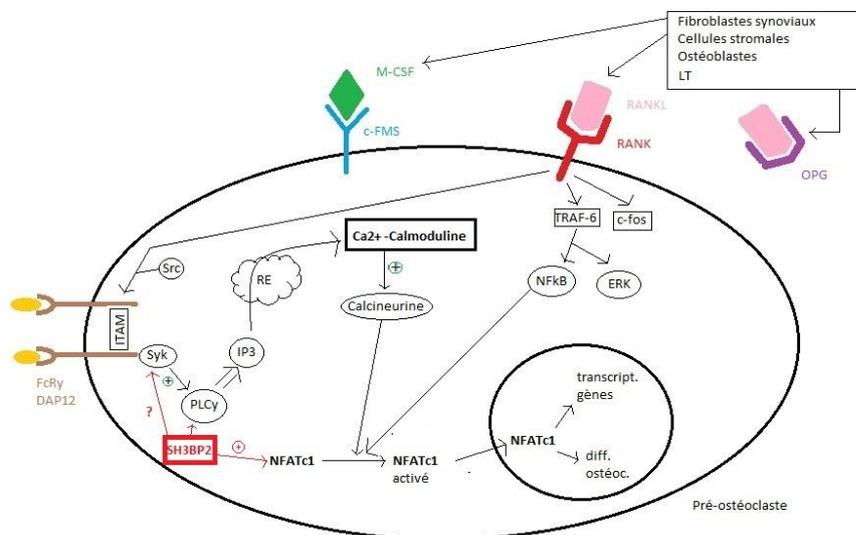
• **Sur les macrophages :**

- Une augmentation des réactions inflammatoires et des taux de TNF- $\alpha$  produits par les macrophages.
- Une augmentation des taux de composants intracellulaires tels que ERK, et une augmentation de la phosphorylation de Syk, ce qui suggère une hyper-réactivité des macrophages en rapport avec la voie de signalisation de ERK.

D'après les différentes études réalisées sur des souris chérubiques, il a donc été montré que le SH3BP2 mutant :

→ possède un rôle régulateur sur le facteur de transcription clef de l'ostéoclastogénèse NFATc1, en augmentant son activation et en stimulant sa translocation dans le noyau. Cette stimulation excessive entraîne le développement d'ostéoclastes hyperactifs et de macrophages produisant une quantité excessive de TNF- $\alpha$ . Ceci à son tour stimule la production de MCSF et RANKL. Puisque la translocation de NFATc1 dans le noyau nécessite sa déphosphorylation, et que SH3BP2 ne possède pas d'activité catalytique, il est légitime de penser que son action se situe au niveau des différents intermédiaires qui stimulent l'activité de la calcineurine [20,41,48,54].

→ pourrait servir d'intermédiaire cytoplasmique dans les pré-ostéoclastes, en agissant sur les récepteurs transmembranaires possédant des motifs ITAM (tels que DAP12 et FcR $\gamma$ ) et les kinases de la famille Src, Syk et PLC $\gamma$ . En effet, on sait aujourd'hui que la protéine SH3BP2 se lie aux intermédiaires Src, Syk, PLC $\gamma$  et Vav dans les lymphocytes. Il est donc légitime de penser qu'elle ait une action similaire dans les ostéoclastes. SH3BP2 permettrait donc une augmentation de l'ostéoclastogénèse via la régulation positive (dépendante du calcium) de NFATc1, en aval de RANKL et des immunorécepteurs à motifs ITAM [30,34,41,48].



**Fig. 3 :** Schéma récapitulatif des effets supposés de la mutation SH3BP2 dans les pré-ostéoclastes : Augmentation de la phosphorylation de Syk, et augmentation de l'activité de Syk en réponse à RANKL ; Potentialisation de la phosphorylation de PLCγ1 et 2 (mais n'augmente pas la quantité totale de PLCγ1 et 2) → Augmentation de l'activité de la calcineurine → augmentation de la translocation nucléaire de NFATc1. Cet effet de SH3BP2 mutant sur l'ostéoclastogénèse pourrait être en aval de Syk. (Taylor M.)

En résumé, la découverte que SH3BP2 (qui n'a pas d'activité catalytique) possède un rôle fondamental dans la régulation de l'homéostasie osseuse en agissant sur la différenciation et la fonction des cellules hématopoïétiques et des ostéoblastes est récente. Le phénotype osseux chérubique proviendrait entre autres d'une augmentation de la réponse des cellules myéloïdes à RANKL et M-CSF, ce qui conduirait à leur différenciation en macrophages exprimant des taux élevés de cytokine pro-inflammatoire TNF- $\alpha$  et en ostéoclastes hyperactifs inhabituellement larges [20,30,33,40,41,54]. Des auteurs comme Ueki ou Lietman ont notamment évoqué la possibilité que la mutation SH3BP2 agisse sur la phosphorylation de la kinase Syk, de ERK1/2 et de Vav, par des mécanismes encore inconnus. Dans quelle mesure les anomalies observées *in vitro* chez la souris reflètent-elles ce qui se passe chez l'homme ? Malgré une atteinte plus systémique chez la souris homozygote que chez l'homme, et des modes de transmission différents (autosomique dominant chez l'homme, et récessif chez les souris), les mécanismes fondamentaux de la maladie pourraient être similaires. La différence entre une atteinte systémique chez la souris et localisée aux mâchoires chez l'homme pourrait être due à des seuils phénotypiques spécifiques aux espèces [40,48]. D'autres études, si possible chez l'homme, restent nécessaires pour établir la pathogénie formelle de la maladie.

#### II.4.3) Hypothèses concernant la localisation stricte aux mâchoires du chérubisme :

Comme nous l'avons vu précédemment, le chérubisme serait dû à une influence de la protéine SH3BP2 mutée sur les cellules myélomonocytaires et les ostéoblastes. Ces cellules étant présentes dans tout le système ostéoimmunitaire de l'organisme, pourquoi chez l'homme le chérubisme est-il strictement limité aux mâchoires ? Certains auteurs (dont Jones, dès 1965 [24]) ont émis l'hypothèse que la maladie est liée au développement dentaire. Nous allons dans un premier temps rappeler les bases de l'éruption dentaire, pour vous donner une meilleure compréhension des phénomènes à l'étude concernant le cours cyclique et la localisation de la maladie.

#### II.4.3.1) Rappels : stades d'éruption dentaire :

Les structures du maxillaire et de la mandibule, dont les organes dentaires, sont originaires du développement du premier arc branchial. Lors du développement embryonnaire, des cellules pluripotentes vont migrer dans le premier arc pharyngé, puis se combiner avec des cellules mésodermiques pour former les éléments du massif facial.

Ainsi, les dents sont composées :

- d'une partie épithéliale, issue de l'ectoderme oral, qui sera à l'origine de l'émail dentaire.
- d'une partie mésenchymateuse, issue des crêtes neurales céphaliques, qui constituera les autres éléments dentaires et péri-dentaires : la pulpe, les odontoblastes, la dentine, le sac folliculaire, et le parodonte.

Loin de se développer de façon autonome, ces deux parties exercent une influence mutuelle l'une sur l'autre, en communiquant par des interactions épithélio-mésenchymateuses, par l'intermédiaire d'une matrice extracellulaire particulière, la membrane basale [53].

#### II.4.3.1.1) Les différents stades de l'odontogénèse :

Le développement dentaire commence à la 6-7<sup>ème</sup> semaine du développement embryonnaire, et se termine avec la fin de la formation radiculaire de la dent de sagesse, entre 18 et 25 ans.

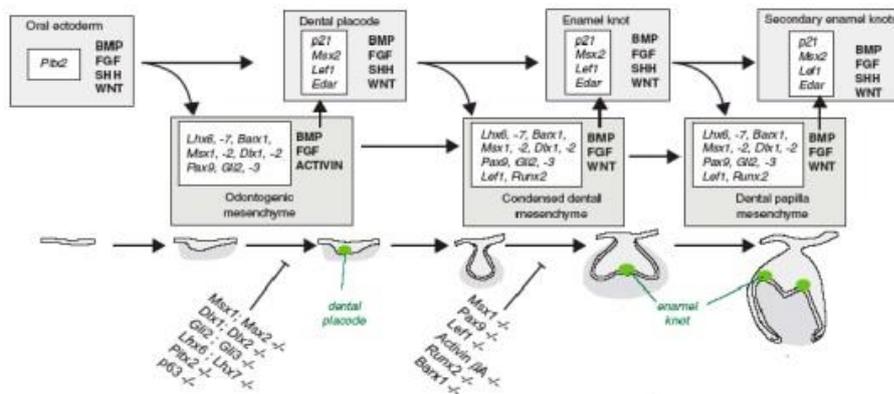
Cette formation dentaire a été classiquement divisée en plusieurs stades :

- ✓ Le stade de lame dentaire primaire, puis de lame dentaire
- ✓ Le stade de placode dentaire
- ✓ Le stade du bourgeon dentaire, où la lame dentaire s'enfonce dans l'ectomésenchyme.
- ✓ Le stade de capuchon ou cupule dentaire, qui marque le début de l'histomorphogénèse dentaire. La partie épithéliale prend à ce stade le nom d'organe de l'émail.
- ✓ Le stade de la cloche, où l'on peut voir clairement la morphologie de la future dent
- ✓ La formation radiculaire, puis l'éruption dentaire.

Les premiers stades de ce développement dentaire vont déterminer la forme et le positionnement des dents, en faisant intervenir différentes voies de signalisation et de communication intercellulaires. Ce dialogue cellulaire est permis par différents acteurs moléculaires tels que des facteurs de croissance, des facteurs de transcription, et des récepteurs de la surface cellulaire. Une fois que la dent a fait son éruption dans la cavité buccale, sa position finale dans l'os alvéolaire sera influencée par les pressions musculaires exercées par la langue, les joues et les lèvres [53]. Dès le stade du bourgeon et jusqu'à la fin de l'éruption, des remaniements osseux très importants sont observés. Ils permettent la formation de la crypte osseuse dans laquelle chaque dent se forme et avec laquelle chaque dent se déplace.

Parmi les acteurs du développement dentaire, on retrouve :

- ✓ des facteurs de croissance faisant partie des familles des TGF- $\beta$  (comme les BMPs ou Bone Morphogenic Proteins, et les FGFs) et des EGF (comme EGF et TGF- $\alpha$ ).
- ✓ des voies de signalisation impliquant le TNF et NF- $\kappa$ B
- ✓ des facteurs de transcription
- ✓ certains gènes comme Msx-1 ou Pax-9. Des mutations sur ces gènes sont notamment responsables d'agénésies dentaires.



Les différents acteurs du développement dentaire [53].

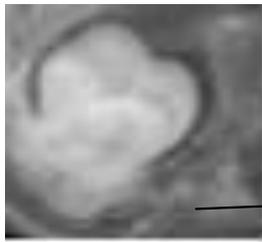
#### II.4.3.1.2) Les mécanismes de l'éruption dentaire :

L'éruption dentaire est le processus biologique par lequel la dent en développement va émerger au sein de la cavité buccale, à travers l'os et la muqueuse orale. Elle est composée de 4 phases :

- ✓ La formation de la racine dentaire
- ✓ La migration occlusale du germe dentaire jusqu'à la muqueuse orale
- ✓ L'effraction de la muqueuse orale, étape cliniquement visible de l'éruption, où la dent fait son entrée dans la cavité buccale.
- ✓ L'établissement de contacts occlusaux avec la dent antagoniste, qui marque la fin de la migration occlusale de la dent [58].

L'éruption dentaire est un évènement dépendant du follicule dentaire et de l'épithélium réduit de l'émail, et de facteurs héréditaires et endocriniens, qui agissent selon différentes voies de signalisation pour conduire à l'établissement d'un chemin d'éruption. Le mouvement du germe dentaire (en coordination avec la croissance des maxillaires et de la face) est permis par un phénomène de résorption osseuse dans la direction du mouvement, et par le phénomène inverse d'apposition osseuse dans la direction opposée [53,57,58].

Le follicule dentaire joue un rôle de coordination et de régulation déterminant dans l'éruption dentaire. Il contrôle le bon déroulement de sa migration apicale en favorisant le recrutement, la prolifération et la différenciation de cellules myéломonocytaires. On peut considérer le follicule dentaire comme une structure bipolarisée, son pôle apical participant à l'induction de l'ostéoclastogénèse, et son pôle basal, quant à lui, favorisant l'induction de l'ostéogénèse. Il est en outre possible qu'il existe une interrelation entre ces deux pôles, qui contrôleraient la quantité globale de résorption ou d'apposition osseuse nécessaire à une bonne éruption [56,57].



Pôle apical favorisant le recrutement et la différenciation des ostéoclastes (production de TNF- $\alpha$ , RANKL, c-fos, CSF-1, EGF et TGF- $\alpha$ ). -> résorption osseuse [16,56,57].

Pôle basal favorisant l'ostéogénèse -> apposition osseuse

La régulation de ces mécanismes de résorption et d'apposition permet donc la mise en place du chemin d'éruption. Le stade de la cupule dentaire est primordial pour le bon déroulement de l'éruption dentaire. Il se produit alors une régulation du tissu ectomésenchymateux en formation autour des germes dentaires. Si le développement dentaire est perturbé, la formation osseuse associée ne sera pas régulée normalement, et il peut y avoir apparition de nouveaux tissus indifférenciés (granulomes) [22].

#### II.4.3.1.3) Le remodelage osseux pendant l'éruption dentaire :

- **La résorption osseuse** : elle a lieu au niveau de la partie coronaire (occlusale) du follicule dentaire, et est induite par les ostéoclastes situés en bordure de l'os au-dessus de la dent. La direction et la vitesse d'éruption sont dépendantes de cette résorption osseuse, et donc de l'activité des ostéoclastes. Bien que ce soit le follicule dentaire qui initie et régule localement l'activité des ostéoclastes, la création d'un chemin d'éruption est un phénomène programmé génétiquement, et celle-ci est indépendante de la position du germe dentaire. Des macrophages apparaissent dans ce chemin d'éruption, et relarguent des enzymes contribuant à la destruction du tissu environnant [57,58].

La résorption osseuse nécessite le recrutement des ostéoclastes. Celui-ci est permis par une cascade de signaux intercellulaires faisant intervenir plusieurs facteurs moléculaires, présents dans la portion coronaire du follicule juste avant l'éruption de celui-ci. On retrouve notamment la production de TNF- $\alpha$ , RANKL, c-fos, CSF-1, EGF et TGF- $\alpha$ .

Le fait que plusieurs de ces molécules possèdent les mêmes fonctions permet au follicule dentaire de faire son éruption même en l'absence d'un ou plusieurs de ces facteurs.

Une fois les cellules monocytaires présentes dans la partie coronaire du follicule, d'autres phénomènes, dont l'action de la PTHrP, sont nécessaires pour permettre leur transformation en ostéoclastes [22,53,55,57].

- **L'apposition osseuse** : A la base de la crypte osseuse, en regard de la partie basale du follicule, se trouve le phénomène inverse d'apposition d'os alvéolaire. Cette apposition osseuse va former le septum inter-radicaire. La régulation de l'ostéogénèse fait aussi intervenir différents acteurs cellulaires et moléculaires, tels que BMP-2, OPG, EGF et son récepteur EGFR [57,58].

#### II.4.3.2) SH3BP2 et Msx-1 :

Malgré les progrès réalisés dans la compréhension du chérubisme, la détermination temporelle et spatiale de cette maladie n'est encore aujourd'hui pas totalement expliquée. Pourquoi cette maladie, d'origine génétique, se déclare-t-elle dans la petite enfance, puis commence sa régression à l'adolescence pour ne laisser presque aucune trace à l'âge adulte ?

« Depuis le début, j'ai été de l'opinion que les dents permanentes sont d'une quelconque façon associées à cette perturbation osseuse » dit Jones dans un article datant de 1965 [24]. En 2005, dans le Journal de Chirurgie Cranio-Maxillo-faciale, HYCKEL P. et ses collaborateurs, suivant l'hypothèse de Jones, ont confirmé l'idée que, du fait que le chérubisme chez l'homme soit localisé strictement au niveau des mâchoires, il pourrait avoir un rapport avec le développement dentaire, et

plus particulièrement celui des deuxièmes et troisièmes molaires [22]. Ils ont ainsi proposé de considérer le chérubisme comme une « *altération génétiquement déterminée du développement du germe dentaire* ». Pour justifier leur hypothèse, ils se sont basés sur les caractéristiques suivantes du chérubisme :

- ✓ les altérations histologiques du chérubisme n'affectent que les structures du premier arc branchial
- ✓ le développement des lésions pseudo-kystiques a lieu le plus souvent dans la zone des molaires
- ✓ les deuxièmes et troisièmes molaires sont régulièrement absentes
- ✓ l'incidence du chérubisme coïncide avec le début de la minéralisation de la deuxième molaire (2-3 ans)
- ✓ le chérubisme commence à régresser spontanément pendant l'adolescence, soit à l'issue normale de l'odontogénèse molaire

De plus, HYCKEL P. et coll. se sont appuyés sur des recherches qui ont déterminé qu'une interaction des récepteurs PTHrP-PTHrP est nécessaire pour l'organisation spatio-temporelle des cellules osseuses, notamment pour leur fonction ostéoclastique dans le développement normal du germe dentaire et de l'os alvéolaire. Les auteurs ont corrélé ces résultats avec la découverte que SH3BP2 interagit avec la protéine chaperon 14-3-3, qui a été décrite comme une protéine régulatrice du récepteur de type I PTH/PTHrP. Peut-on dès lors supposer une influence de SH3BP2 sur la régulation des récepteurs de PTH et PTHrP, qui déterminerait temporairement la morphogénèse de la mâchoire ? [22,35].

Un groupe de gènes a été ciblé par les auteurs. Ce groupe de gènes est le groupe Hox, plus particulièrement le gène MSX-1. En effet, chez les mammifères MSX-1 semble être particulièrement impliqué dans la régulation du dialogue ectomésenchyme-épithélium de la dent en formation, au cours du développement post-natal du germe dentaire. De plus, MSX-1 est désactivé à la fin du développement molaire [22,35]. Une dépendance directe de l'expression de MSX-1 via les récepteurs de la PTH avait déjà été rapportée par Satokata et coll. (2000).

Il est tout à fait imaginable qu'une perturbation dans les voies de signalisation (médiée par SH3BP2) au moment de la transition du stade de germe au stade de la cupule dentaire puisse aboutir à un déficit général dans le développement dentaire. Ainsi, HYCKEL et collaborateurs ont émis l'hypothèse que le phénotype du chérubisme puisse être expliqué par une dysrégulation de la morphogénèse dentaire dépendante de MSX-1. Cela entraînerait alors un défaut de compartimentation spatiale au stade de la cupule des molaires définitives, donc un défaut dans la régulation de la formation osseuse, aboutissant à l'apparition de granulomes à cellules géantes à forte activité ostéoclastique [16,22,27,41,47,58]. La maladie prendrait fin en même temps que le développement molaire, après l'édification radiculaire de la dent de sagesse.

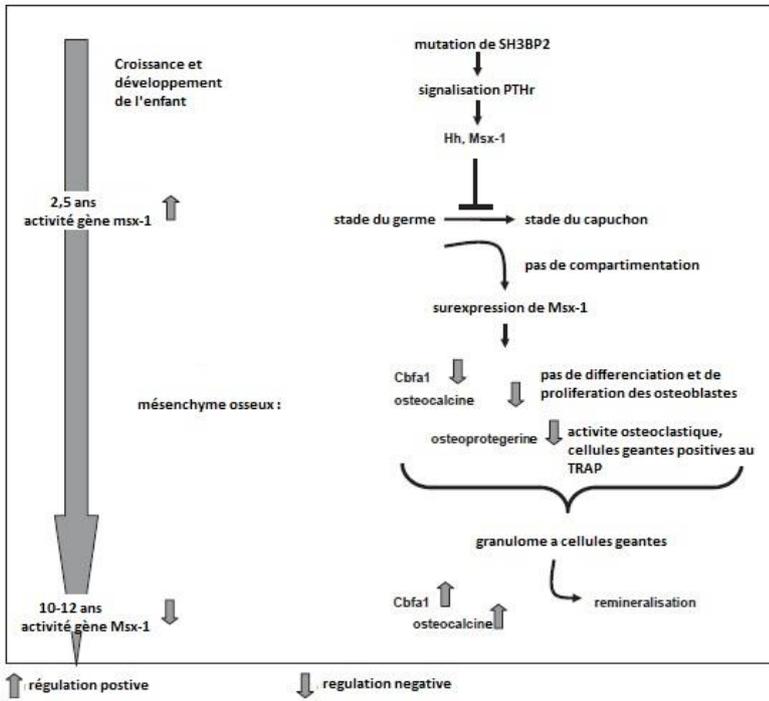


Schéma résumé de la pathogénèse moléculaire du chérubisme vue par HYCKEL P. et coll. [22].

### III/ TRAITEMENTS DU CHERUBISME :

Chaque patient atteint de chérubisme nécessite une prise en charge spécifique en fonction de son âge, du taux de sévérité de la maladie, et de son évolution.

L'équipe pluridisciplinaire responsable de la prise en charge du patient devrait être composée d'un médecin généticien, d'un dentiste, d'un orthodontiste, d'une équipe chirurgicale, d'un ophtalmologue, et d'un assistant social ou un psychologue, ayant tous une expérience pédiatrique [4,43].

### III.1) Dépistage des proches et suivi à long terme :

Une surveillance rigoureuse est bien sûr à préconiser chez les patients atteints de chérubisme. Elle consiste en des évaluations cliniques, radiographiques, dentaires et orthodontiques régulières.

En cas de diagnostic de chérubisme chez un sujet, il est conseillé d'évaluer le risque familial en recherchant la mutation chez les parents proches. Comme il n'y a pas toujours de signes cliniques visibles de la maladie, les proches à risques peuvent faire l'objet d'examens génétiques diagnostique, et radiologiques de surveillance. En effet, la mutation étant héritée de manière autosomique dominante, la descendance directe d'un sujet atteint a 50% de risque d'être atteinte elle aussi. Il faut cependant bien garder à l'esprit que, la mutation pouvant se produire de manière *de novo*, les parents d'un sujet atteint peuvent ne pas être porteurs de la mutation. La consultation génétique peut donc permettre d'une part de dépister les proches à risque et de mettre en place, si besoin, des traitements précoces, et d'autre part de fournir à la famille toutes les informations utiles concernant la nature, le mode d'hérédité, le dépistage et la gestion d'une maladie génétique.

Un test de dépistage de la mutation chez les proches d'un individu atteint pourrait permettre la mise en place d'interventions thérapeutiques précoces chez ceux-ci. De même, si la mutation a été identifiée au sein de la famille, il est possible d'effectuer un diagnostic prénatal pour les grossesses à risque augmenté [4].

### III.2) Traitement chirurgical des lésions kystiques :

La prise en charge des patients atteints de chérubisme par une équipe pluridisciplinaire est indispensable, même s'il n'existe encore aujourd'hui aucun consensus sur la façon d'aborder le traitement du chérubisme [16]. En effet, celui-ci est toujours sujet à controverse entre les auteurs en faveur d'une abstention thérapeutique, et ceux qui préconisent une prise en charge précoce afin de minimiser les problèmes fonctionnels et esthétiques. De plus, comme le degré d'atteinte varie considérablement d'un patient à l'autre, il en va de même des traitements. Enfin, du fait que la maladie régresse spontanément après la puberté et n'engage pas le pronostic vital, il est difficile de savoir exactement dans quels cas intervenir, et dans quelle proportion il faut laisser la maladie suivre son cours naturel jusqu'à sa rémission complète [4,36,38,42,59].

Classiquement, il est reconnu qu'un suivi régulier et une attitude de « wait and see » jusqu'à la fin de la puberté restent l'option de comportement thérapeutique de choix dans la prise en charge du chérubisme, sauf s'il existe une gêne fonctionnelle ou un problème esthétique tels qu'ils exigent une intervention chirurgicale [4,16,21,22,38,46].

Le traitement chirurgical des lésions chérubiques peut consister en un curetage avec ou sans greffe osseuse, une résection partielle, ou une résection de contour. Si certains auteurs (comme Dukart et coll. ou Raposo-Amaral et coll.) mettent en avant le fait que le curetage ou le remodelage chirurgical des lésions pendant leur phase active de croissance donne non seulement de bons résultats mais permet également de stimuler la régénération osseuse, d'autres rapports ont mis en évidence la possibilité de sévères rechutes, voire d'une augmentation de l'agressivité des lésions en cas de chirurgie pendant cette phase de croissance active des lésions chérubiques [21,38,43,47]. Un cas de léiomyosarcome a aussi été rapporté par Shah et coll. après deux procédures de remodelage chirurgical chez un enfant de 10 ans. A contrario, Raposo-Amaral et coll. ont traité huit enfants

sévèrement atteints par une résection du tissu pathologique, et n'ont constaté aucune récurrence des lésions [43].

Il faut bien garder à l'esprit que pendant la phase active des lésions, celles-ci possèdent un potentiel de croissance élevé, et que le curetage chirurgical, étant en outre mutilant, permet rarement l'ablation complète du tissu pathologique. Ainsi, le recours à l'ablation chirurgicale avant la phase de quiescence devrait être limité à des indications spécifiques, comme un élargissement déformant des mâchoires, de lésions agressives associées à des complications comme les problèmes de dyspnée, l'apparition de troubles de la vision ou un impact émotionnel important [4,22,43].

Malgré le fait qu'aucune fracture mandibulaire spontanée n'a été décrite dans la littérature, il paraît évident qu'une extension trop importante des lésions serait susceptible d'augmenter le risque de fracture pathologique de la mandibule. Meng X. et coll. conseillent donc, pour les cas sévères de chérubisme, la réalisation d'une «mandibulectomie segmentaire suivie d'une reconstruction avec lambeau libre de péronée», cette technique s'étant révélée efficace chez deux de leurs patients [38].

Le recours à une lipoaspiration afin de redessiner les contours de la mâchoire est aussi une technique envisageable [4].

Dans un article de 2000, Von Wowern N. a répertorié les interventions chirurgicales subies par 18 patients atteints de chérubisme. Fait intéressant, quel que soit le type d'intervention chirurgicale mis en œuvre, aucun n'a provoqué une récurrence des lésions. Les types d'intervention et les résultats obtenus ont été répertoriés dans le tableau ci-dessous [55].

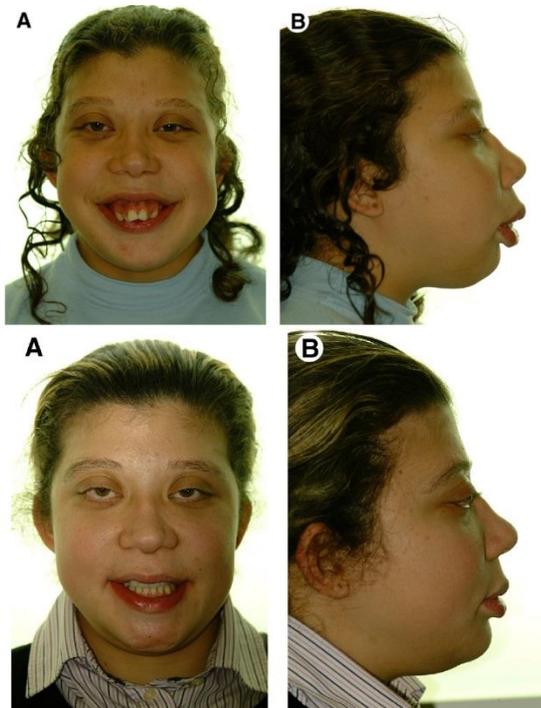
Type of surgical interventions	N	Age in years	Region	Result of treatment	Number of treatments	
					Successful	Failure
In lesional areas of the jaw bone (n = 22)						
Incisional biopsy only	11	$\bar{x} = 9$ (6 to 11)	Mandibular M <sub>1</sub> M <sub>2</sub>	Primary healing without complications or expansion of lesional tissue/buccal bone surface	13	–
	2	20 and 25				
Biopsy, removal of ectopically impacted teeth and correction of buccal bony contours	5	$\bar{x} = 9$ (7 to 14)	Mandibular M <sub>1</sub> M <sub>2</sub>		5	–
Removal of teeth only	1	14	Maxillary	No eruption of M <sub>2</sub> , removal later	2	–
	1	27	P <sub>2</sub> M <sub>2</sub>			
Denudation	1	9	Maxillary M <sub>2</sub>		–	1
Autotransplantations of teeth from lesional area to normal alveolar process	1	11	Mandibular P <sub>2</sub> both sides M <sub>1</sub>	Normal healing without any complications or root resorptions through 5 years or expansion of lesional tissue	1	–
In normal areas of the jaws (n = 3)						
Autotransplantation of teeth from normal to normal bone areas	1	12	Maxillary C in both sides	Normal healing without complications, slight continuous root resorption, 12 years of function before extraction	1	–
Genoplasty ad modum Obvergeser	1	22	Anterior part of mandible	Primary healing without any complications, resulting in improvement of facial appearance with bone healing	1	–
Removal of giant cell granuloma	1	7	Maxillary I <sub>1</sub> I <sub>2</sub>	Primary healing without any complications and with bone healing	1	–
	In total 25 surgical treatments				24	1

n, Number of patients.  
Mean,  $\bar{X}$ .

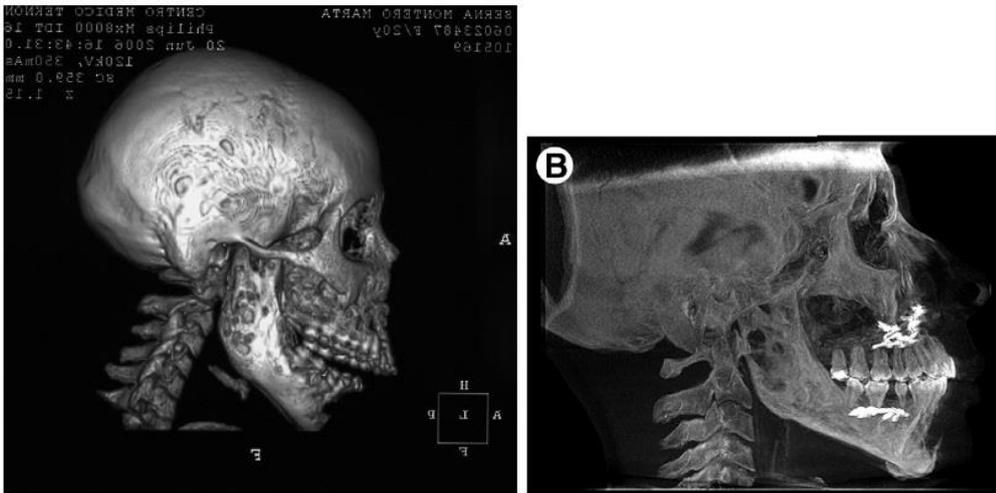
Interventions chirurgicales et résultats chez 18 patients atteints de chérubisme [55].

**Exemple d'une patiente de seize ans atteinte de chérubisme sévère traitée par chirurgie orthognatique [19] :** En 2011, Hernández-Alfaro F. et coll. ont publié un article dans le Journal de chirurgie orale maxillo-faciale. Il s'agit du cas d'une patiente de seize ans atteinte de chérubisme sévère. La patiente présentait une hyperplasie maxillaire antéro-postérieure et verticale, et une hypoplasie mandibulaire. Au niveau dentaire, ils ont pu constater une classe II, ainsi qu'un encombrement sévère et plusieurs dents incluses.

Ils ont débuté le traitement par l'extraction de 7 dents incluses (molaires et prémolaires) et la mise en place d'une thérapeutique orthodontique fixe pendant 15 mois, pour retrouver un alignement dentaire optimal avant la chirurgie orthognatique. Celle-ci a consisté en un Lefort I, avec curettage des lésions osseuses dysplasiques, pour retrouver une occlusion maxillo-mandibulaire correcte. Après chirurgie, un deuxième traitement orthodontique post-opératoire a été mis en place pendant neuf mois. Le traitement a finalement abouti à l'établissement d'une occlusion fonctionnelle de Classe I, et une amélioration de l'esthétique faciale satisfaisante pour la patiente.



Comparaison des photographies exo-buccales de face et de profil avant traitement (photos du haut) et 2 ans après traitement (photos du bas) [19].



Comparaison des cones beam réalisés avant traitement (à gauche), et deux ans après la chirurgie orthognathique (à droite). On peut noter l'absence de croissance de lésions osseuses dysplasiques supplémentaires [19].

### III.3) Traitements des complications respiratoires et/ou oculaires et/ou de la malnutrition liées au chérubisme :

Il est important de rechercher chez les enfants atteints de chérubisme (surtout pour les cas sévères) des troubles respiratoires associés, comme l'apnée obstructive du sommeil, ou l'obstruction des voies aériennes supérieures., en effectuant par exemple une nasopharyngoscopie et/ou une polysomnographie. En cas d'apnée obstructive du sommeil avérée et si l'anatomie le permet, on peut recourir à la pression positive continue. Certains cas de chérubisme ont nécessité une intervention chirurgicale pour corriger la position basse de la langue, ou l'obstruction nasale [43].

Les patients les plus gravement atteints nécessiteront aussi une prise en charge ophtalmologique, en cas de déplacement des globes oculaires ou de troubles de la vision [4].

Enfin, pour les cas les plus graves où l'expansion des lésions est telle qu'elle empêche une bonne mastication/déglutition, les enfants peuvent souffrir d'anémie ou de malnutrition. Un suivi régulier de ces patients ainsi qu'un apport de minéraux essentiels tels que le fer sont donc recommandés [47].

### III.4) Traitement par radiothérapie :

Un traitement par radiothérapie a plusieurs fois été abordé dans la littérature, mais celui-ci a rapidement été abandonné du fait de la possibilité d'une transformation maligne résultant en l'apparition d'ostéosarcomes dans les zones irradiées, ou de la probabilité augmentée d'ostéoradionécrose des maxillaires [22,35,36,43,59]. De plus, la radiothérapie chez l'enfant peut provoquer un retard de croissance des mâchoires.

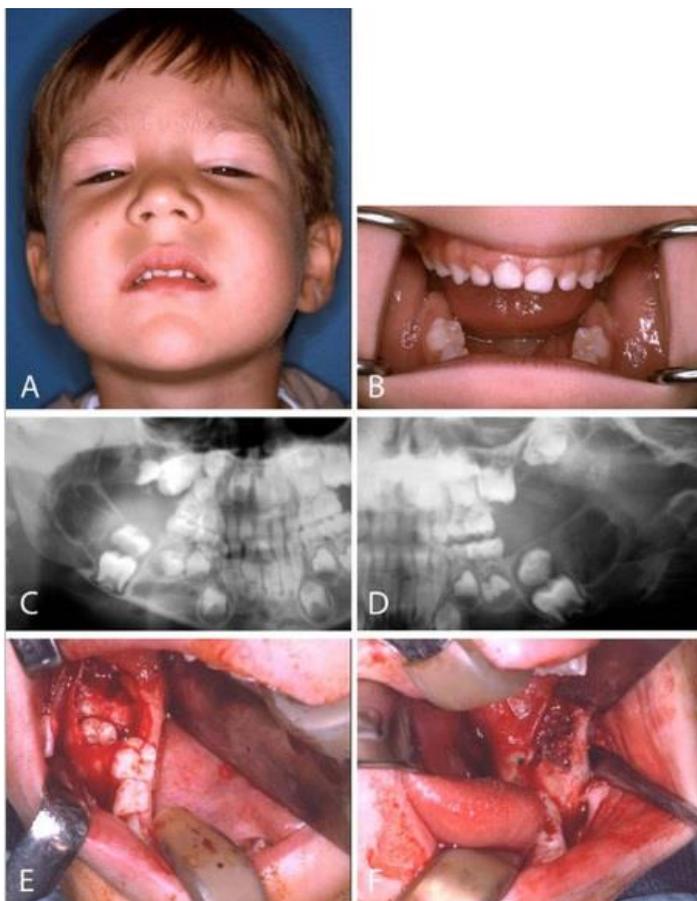
### III.5) Traitement des problèmes purement dentaires liés au chérubisme :

La grande variabilité phénotypique du chérubisme, et les nombreux problèmes dentaires (agénésies, anomalies de forme et de position, résorptions radiculaires, etc.) que l'on peut rencontrer chez les patients atteints font qu'aucune solution satisfaisante n'a encore été adoptée pour la prise en charge dentaire du chérubisme. Il est évident que ces patients doivent bénéficier

d'un suivi clinique et radiographique annuel, surtout lors de la phase de croissance active des lésions. Après la puberté, une fois les lésions devenues quiescentes, un suivi tous les 2 à 5 ans paraît suffisant. Un bon dialogue entre chirurgiens, orthodontiste et dentiste est nécessaire, pour déterminer le pronostic à long terme de la dentition [21,43].

### III.5.1) Pendant la phase active du chérubisme :

Des extractions dentaires peuvent être nécessaires, surtout si les dents apparaissent comme « librement flottantes » dans les radioclastés multiloculaires à la radiographie, ou si elles sont incluses et qu'une traction orthodontique est impossible, ne laissant aucun espoir d'évolution [21,24,43,61].



Exemple d'un enfant de 5 ans, diagnostiqué atteint de chérubisme après un examen dentaire de routine suite à un trauma léger [43] :

- A) L'examen exo-buccal a révélé la plénitude des joues, due à l'expansion des régions malaïres et des angles mandibulaires.
- B) L'examen endo-buccal montre le gonflement des crêtes alvéolaires mandibulaires dans les régions molaires.

C et D) L'examen radiologique (panoramique) révèle des lésions bilatérales radioclaïres dans la mandibule et le maxillaire. Les germes des deuxièmes molaires mandibulaires définitives sont déplacés au-dessus des premières molaires définitives.

E et F) Traitement chirurgical : extraction des germes des deuxièmes molaires mandibulaires définitives, pour laisser place à l'éruption des premières molaires.

Dès 1965, Jones a constaté, chez trois de ses patients en fin d'adolescence, des zones de gonflement persistantes où il restait une/des dents non extraites. A contrario, les zones où les dents permanentes ont été extraites semblaient plus sujettes à la guérison. Il a ainsi émis l'hypothèse que les dents incluses peuvent être source d'irritation, ce qui prolongerait la durée des lésions [24].

Pour corriger précocement les problèmes de malocclusion ou d'éruption ectopique des dents permanentes, un traitement orthodontique de soutien peut être réalisé pendant la phase de croissance active du chérubisme. Les objectifs de ce traitement sont d'une part de consolider la

position des dents ayant fait correctement leur éruption sur les arcades, et d'autre part de laisser les espaces nécessaires à l'éruption/à la traction orthodontique des dents incluses [21,22,36]. Ainsi, le traitement orthodontique permet de garantir la stabilité de la dentition tout au long de l'évolution de la maladie. Cependant, il n'existe encore aucune indication sur l'effet d'un tel traitement sur le comportement des lésions, et sur son pronostic à long terme [21]. Encore une fois, l'attitude la plus sage serait d'attendre la fin de la croissance de l'enfant, et la régression de la maladie avant d'entamer un traitement orthodontique [43].

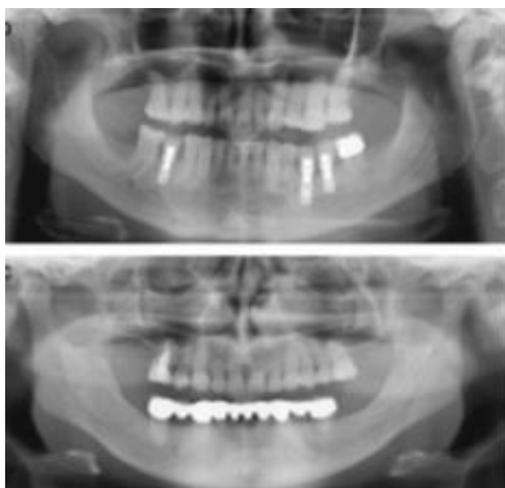
### III.5.2) Après régression des lésions :

Les dents manquantes ou ayant nécessité des extractions peuvent, à la fin de la croissance, être remplacées par les techniques usuelles comprenant des prothèses amovibles, des prothèses fixées et des implants. Après ces phases d'extraction et d'orthodontie, des prothèses amovibles temporaires fréquemment réajustées peuvent être une solution de choix pour pallier aux défauts fonctionnels et esthétiques, jusqu'à la mise en place de l'architecture osseuse définitive, à la fin de l'adolescence.



Photographies intra-buccales d'un patient de 16 ans avec et sans prothèses amovibles transitoires, après traitement chirurgical et orthodontique des lésions chérubiques [36].

Le choix de la thérapeutique implantaire dépend de la qualité de l'os mandibulaire/maxillaire. En effet, sur un os poreux ou pathologique, l'ostéointégration nécessaire à la pérennité de l'implant n'aura pas lieu [35,36,59]. Malgré le bien-fondé de ces recommandations, Trine Prescott et coll. ont constaté, dans leur étude d'une cohorte norvégienne atteinte de chérubisme en 2013, un taux de réussite implantaire de 79%, même quand les implants « *étaient placés dans les radioclastés multiloculaires, l'os adjacent aux implants apparaissant normal dans la plupart des cas* » [46]. Les panoramiques ci-dessous, nous montrent deux choix de reconstitution/de remplacement dentaire [46].



- a) Panoramique d'une femme de 34 ans atteinte de multiples anomalies dentaires, comme le taurodontisme, l'hypercémentose, ou des racines courtes ou tordues. Les trois implants ont été mis en place 16 ans plus tôt [46].
- b) Panoramique d'un homme de 32 ans avec de nombreuses dents absentes, et des dents aux racines courtes ou tordues. Un bridge étendu remplace les dents absentes à la mandibule [46].

La résorption des crêtes alvéolaires et le nombre généralement faible de dents piliers sont des facteurs négatifs pour la rétention d'une éventuelle prothèse. Yilmaz et coll. ont choisi comme thérapeutique prothétique des attachements de précision, montés sur des chapes qui soutiennent une overdenture/une prothèse amovible partielle au niveau de la mandibule de leur patient de 21 ans (photos ci-dessous), pour permettre une rétention supplémentaire de la prothèse et assurer une bonne fonction [59].



### III.6) Prise en charge psychologique :

Bien que Prescott T. et coll. n'aient trouvé aucune différence de la qualité de vie (Health Related Quality of Life, ou HRQoL) entre leurs patients adultes et la population normale [46], aucune étude n'a été menée chez les enfants et adolescents à ce sujet. Ce sont pourtant les plus touchés par la maladie.

Il est évident que la défiguration et les éventuelles complications secondaires des sujets atteints de chérubisme, comme les problèmes de mastication ou d'élocution, peuvent causer un véritable impact émotionnel pour ceux-ci. Il est nécessaire que ces enfants (surtout les plus gravement touchés) et leurs familles bénéficient d'un soutien psychologique adapté.

Il est important que nous rappelions l'existence de plusieurs organisations pouvant offrir soutien et informations aux personnes atteintes de chérubisme ainsi qu'à leurs proches. Celles-ci sont répertoriées dans la liste ci-dessous [43].

\_ GeneTests at NCBI : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/?db=GeneTests>

\_ National Library of Medicine Genetics Home Reference : <http://ghr.nlm.nih.gov/condition=cherubism>

\_ Fibrous Dysplasia Foundation : <http://www.fibrousdysplasia.org/>

\_ AboutFace International : <http://www.aboutfaceinternational.org>

\_ Children's Craniofacial Association (CCA) : <http://www.ccakids.com>

### III.7) Traitements médicamenteux et recherches actuelles :

#### III.7.1) Les traitements à base de calcitonine :

La calcitonine est une hormone calciotrope qui inhibe la résorption osseuse, grâce à son action directe sur les ostéoclastes. Son utilisation pharmacologique, comme traitement dans les maladies entraînant une perte osseuse par une augmentation du taux de résorption osseuse (telles que la maladie de Paget, le granulome central à cellules géantes, et la perte osseuse aiguë suite à une immobilisation soudaine), est ancienne. Une diminution de la perte osseuse a aussi été constatée après un traitement à base de calcitonine chez des patients atteints d'ostéoporose.

Aujourd'hui, l'utilisation de la calcitonine de saumon est devenue plus populaire que l'utilisation de calcitonine humaine en raison de son activité accrue et de sa procuration plus aisée [12,14].

Certains auteurs, ayant constaté que les caractéristiques histo-pathologiques du chérubisme étaient très similaires à celles observées dans le granulome central à cellules géantes, ont décidé d'appliquer les traitements utilisés pour ce dernier au chérubisme. En effet, le traitement par la calcitonine des granulomes centraux à cellules géantes, décrit pour la première fois par Harris en 1993, et a été depuis approuvé et bien documenté [9,12,38,43,50]. Il s'agit d'une option de traitement réalisée en particulier pour les lésions plus larges ou agressives du granulome à cellules géantes, ou les lésions multiples [9,12].

Les lésions chérubiques sont histologiquement indiscernables de celles observées dans le granulome central à cellules géantes ; par conséquent, on pourrait penser que l'augmentation de l'activité ostéoclastique dans les granulomes centraux à cellules géantes étant inhibée par la calcitonine, il en serait de même concernant les cellules géantes multinucléées à activité ostéoclastique du chérubisme. Cependant, à ce jour, peu de rapports ont été publiés en ce qui concerne le traitement par administration de calcitonine comme thérapeutique efficace pour le chérubisme.

Une étude publiée par Southgate J. et ses collaborateurs en 1998 [12,50] a démontré que la calcitonine pouvait avoir des effets positifs sur la résorption osseuse en cause dans les lésions "chérubiques". Le but de cette étude était d'une part, de confirmer que les cellules géantes multinucléées retrouvées à l'examen histologique sont bien des ostéoclastes, et d'autre part de savoir si ces cellules réagissent à la calcitonine. Les auteurs ont étudié quatre enfants d'une même famille, en réalisant des examens cytogénétiques et biochimiques in vitro. En conclusion de cette étude, ils ont trouvé que « les cellules multinucléées dans les lésions chérubiques avaient les caractéristiques phénotypiques des ostéoclastes », et que « la fonction des cellules provenant des lésions chérubiques a été réduite en présence de calcitonine ». Cependant, les auteurs ont aussi souligné un fait important dans leur article : si le traitement est arrêté trop tôt, il peut y avoir une reprise de la maladie. Ils ont retrouvé cet effet chez l'un de leurs quatre patients. Un traitement du chérubisme à base de calcitonine pendant plusieurs années, c'est-à-dire jusqu'à ce que la maladie, suivant son cours naturel, entame sa rémission spontanée, serait-il alors envisageable ? Encore une fois, Southgate et ses collaborateurs ont répondu à cette question en soulevant un fait important : les effets bénéfiques de la calcitonine sur les maladies mettant en jeu une résorption osseuse excessive ont tendance à diminuer avec le temps, les ostéoclastes matures développant une sorte de résistance à la molécule. Ainsi, si l'on prescrit de la calcitonine à un enfant atteint de chérubisme, il devra en prendre jusqu'à l'âge adulte. Cependant, si l'on commence le traitement trop tôt, ses effets risquent de diminuer avant qu'il atteigne la majorité, entraînant une recrudescence des lésions. Dans quelles proportions/conditions la calcitonine serait-elle donc efficace comme traitement du

chérubisme ? En conclusion, les auteurs ne « recommandent pas l'utilisation de cet essai comme moyen de suivi d'enfants atteints de chérubisme », car leurs données proviennent « d'un petit nombre de patients ».

Lannon et Earley n'ont quant à eux observé aucune régression des lésions "chérubiques" chez leur patient traité par 100 UI de calcitonine quotidienne pendant 6 mois [12,43]. Ils ont émis l'hypothèse que, l'administration de calcitonine se faisant par voie sous-cutanée, celle-ci était désagréable à injecter chaque jour par le patient, et qu'il s'en est suivi une mauvaise compliance du patient au traitement. Comme la calcitonine est détruite par les acides gastriques et ne peuvent donc pas être administrées *per os* [9], les auteurs ont donc suggéré qu'une administration par pulvérisation nasale du traitement améliorerait la compliance du patient, et donc l'efficacité du traitement. A contrario, l'absorption par pulvérisation nasale dépend évidemment de l'état de la muqueuse nasale, et donc peut être plus variable [12]. De plus, il a été reconnu que l'efficacité de la calcitonine dans le traitement des granulomes à cellules géantes nécessite une administration prolongée de la molécule (jusqu'à 18 mois) et peut avoir un effet retardé [9,43]. Les auteurs ont donc émis l'hypothèse que la période de traitement était trop courte, et qu'un traitement à plus long terme pourrait améliorer l'efficacité de la calcitonine.

Hart et coll. ont tenté un traitement à la calcitonine par voie nasale pour une durée de un an, mais ont dû arrêter leurs essais en raison de nausées rapportées par leur patient [12].

Le premier rapport favorable d'un traitement par la calcitonine du chérubisme a été fait par De Lange et coll. en 2007 [9]. Ils ont effectué une administration quotidienne de 200 UI de calcitonine de saumon par spray nasal pendant 15 mois, chez un garçon de 11 ans atteint de chérubisme. Ils ont compensé la différence de biodisponibilité entre pulvérisation nasale et injection sous-cutanée par une augmentation de la dose injectée, et ont observé une régression considérable des lésions après l'arrêt du traitement [9,12,43]. Bien qu'il soit possible que la rémission complète des lésions soit le résultat du parcours naturel de la maladie, De Lange et coll. affirment que ceci est peu probable, car cette rémission « s'est produite bien avant l'âge de la puberté ».



Radiographie panoramique avant traitement [9]

Radiographie panoramique trois ans après la fin du traitement [9]

La même année, Boot AM. et coll. [6] ont publié un rapport sur le traitement par la calcitonine de deux adolescents atteints de chérubisme. Le traitement, à base d'injections sous-cutanées quotidiennes de 100 UI de calcitonine sur une durée de un an, a été apparemment efficace chez les deux patients. Pour suivre efficacement la régression des lésions, les auteurs ont réalisé une étude tomodensitographique en 3 dimensions des lésions avant le début de la thérapie, et un an après, à la fin du traitement. Les paramètres biochimiques osseux ont été analysés tous les 6 mois. Après un an de traitement, les lésions kystiques mandibulaires ont considérablement diminué de taille chez les deux patients. Cependant, la densité minérale osseuse n'a pas évolué de manière significative.

Puis en 2011, Etoz et coll. [12] ont testé, chez un patient âgé de 14 ans atteint de lésions peu sévères du chérubisme, localisées à la mandibule, un traitement par pulvérisation nasale de 200 UI de calcitonine de saumon tous les deux jours (soit une dose quotidienne équivalant à 100 UI). Les auteurs ont stoppé le traitement au bout de trois ans, comme la croissance du patient avait pris fin et qu'une régression radiologique des lésions a été observée. Ils ont alors programmé un suivi régulier du patient. Encore une fois, le cours physiologique de la régression de la maladie pourrait être mis en cause, en raison de l'âge avancé du patient. Etoz et coll. ont avancé que l'utilisation de la calcitonine « pourrait être considérée comme un traitement efficace pour les lésions peu sévères du chérubisme », mais ils ont sollicité la mise en place d'autres études pour pouvoir déterminer le régime idéal de traitement par la calcitonine des sujets atteints de chérubisme.



Radiographie panoramique avant traitement [12]

Radiographie panoramique après traitement [12]

La même année, Gomez MF. et coll. [16] ont publié un article sur la prise en charge d'une patiente âgée de 18 ans atteinte d'une forme très agressive de chérubisme limitant l'ouverture buccale. Ils ont associé un curetage chirurgical partiel avec greffe autogène d'os spongieux ou de moelle osseuse des lésions les plus avancées, et un traitement systémique quotidien par pulvérisation nasale de 200 UI de calcitonine de saumon pendant la première année post-opératoire.



Secteur 3 : Comblement des cavités par une greffe de moelle osseuse [16].

Secteur 4 : Comblement des cavités par une greffe autogène d'os spongieux [16].

Après l'intervention chirurgicale, la patiente a été soumise à des examens radiographiques chaque année pendant 4 ans, jusqu'à rémission complète des lésions. Les auteurs ont aussi remarqué une augmentation sériq ue des taux de la phosphatase alcaline, et ont attribué cela au processus de formation osseuse en cours. Ils ont expliqué la présence de trabécules osseuses nouvellement formées dans les zones de greffe et le remplacement des lésions restantes par de l'os néoformé par l'utilisation qu'ils ont faite de la greffe osseuse autogène, qui est un matériau ostéo-inducteur et ostéo-conducteur et qui promeut donc l'accélération de la réparation osseuse. L'utilisation concomitante de la calcitonine a en outre permis de contribuer à la régression des lésions en inhibant la prolifération et l'activité des cellules géantes multinucléées.

La calcitonine de saumon, présentant des résultats variables utilisée seule, pourrait donc se révéler plus efficace si elle est utilisée en association avec un traitement chirurgical des lésions accompagné de greffes d'os spongieux autogène.

**Effets secondaires :** Comme tout traitement médicamenteux, la calcitonine peut produire chez certains patients nombre d'effets indésirables. Parmi les effets retrouvés dans les différentes études, on peut retrouver :

- des nausées
- des bouffées de chaleur
- des vertiges
- un saignement nasal (spécifique à l'administration par pulvérisation nasale)

En général, ces symptômes se déclarent directement après l'administration du traitement, et ne mettent pas directement en jeu la santé du patient. Pour pallier à l'apparition de nausées chez les patients traités, Boot et coll. ont associé aux premières semaines de traitement de la clemastine par voie orale [6,9].

Des recherches plus approfondies sur l'administration de calcitonine pour traiter les patients atteints de chérubisme, de préférence par un essai randomisé en double aveugle, sont encore nécessaires pour confirmer les résultats positifs obtenus dans les différentes études ici décrites.

#### III.7.2) Les traitement à base de bisphosphonates :

Les bisphosphonates sont des médicaments utilisés pour leur action inhibitrice sur les ostéoclastes et l'angiogenèse, ce qui permet la diminution du remodelage osseux. Ils sont principalement utilisés à faible dose, pour lutter contre l'ostéoporose, ou la maladie de Paget.

Le chérubisme faisant partie des maladies provoquant une perte osseuse due à une augmentation de l'activité ostéoclastique, un traitement par bisphosphonates pourrait avoir une conséquence positive sur l'évolution de la maladie. Ce traitement aurait déjà fait ses preuves en tant qu'adjuvant concernant les tumeurs à cellules géantes de l'os [1,28].

Cependant, le seul rapport à notre connaissance concernant l'utilisation des bisphosphonates comme adjuvants thérapeutiques dans le traitement du chérubisme n'a pas montré d'amélioration significative du cours de la maladie [42].

**Effets indésirables :** le principal effet de la prise de bisphosphonates à long terme est l'ostéochimionécrose, ou ostéonécrose médicamenteuse. Elle survient principalement au niveau des mâchoires, à cause des contraintes mécaniques de la mastication et de la septicité du milieu buccal, propice à la colonisation bactérienne. Si de nouvelles études arrivent à prouver l'efficacité d'un traitement du chérubisme par bisphosphonates, les recommandations d'usage sur la prise en charge des patients traités par bisphosphonates devront bien évidemment s'appliquer aux patients atteints de chérubisme. Ces recommandations comprennent un suivi régulier, des précautions concernant les extractions dentaires (à réaliser sous antibioprofylaxie), et une contre-indication à la pose d'implants.

#### III.7.3) Les traitements à base d'interféron :

Les lésions chérubiques, tout comme les lésions à cellules géantes de l'os, sont des lésions richement vascularisées, et ont un taux de récurrence élevé après traitement. L'interféron alpha permet l'inhibition de la résorption osseuse ostéoclastique dans les conditions physiologiques, et participe donc au maintien de la masse osseuse.

L'utilisation de l'interféron alpha comme traitement ou adjuvant au traitement des lésions agressives à cellules géantes a été rapportée par Kaban et coll. en 1999 [32,43]. En 2002, ils ont sorti

dans le Journal de Chirurgie Orale Maxillo-faciale une étude qui comprenait huit patients, ayant tous subi une chirurgie et commencé un traitement à base d'interféron alpha 48 à 72h après l'intervention. Après un suivi pendant 1 à 6 ans, aucune récurrence des lésions n'a été notée. Fait intéressant, Kaban et coll. ont constaté chez tous leurs patients un remodelage osseux rapide en faveur de la formation osseuse au niveau des cavités existant après la chirurgie [25]. Toujours selon Kaban et coll., l'interféron alpha stimulerait les ostéoblastes et pré-ostéoblastes, ce qui serait en faveur de la formation osseuse [25,32,38,43].

How-Kau et coll. ont aussi utilisé le traitement à base d'interféron avant de pratiquer une chirurgie et un traitement orthodontique chez une jeune fille de 15 ans, pour tenter d'interrompre l'évolution des CGM et de réduire la déformation faciale [21].

Utilisé à faible dose comme thérapie anti-angiogénique, l'interféron alpha empêcherait la récurrence des tumeurs à cellules géantes agressives des mâchoires. Ce traitement pourrait donc aussi se révéler efficace dans la prise en charge du chérubisme pendant sa phase de croissance active.

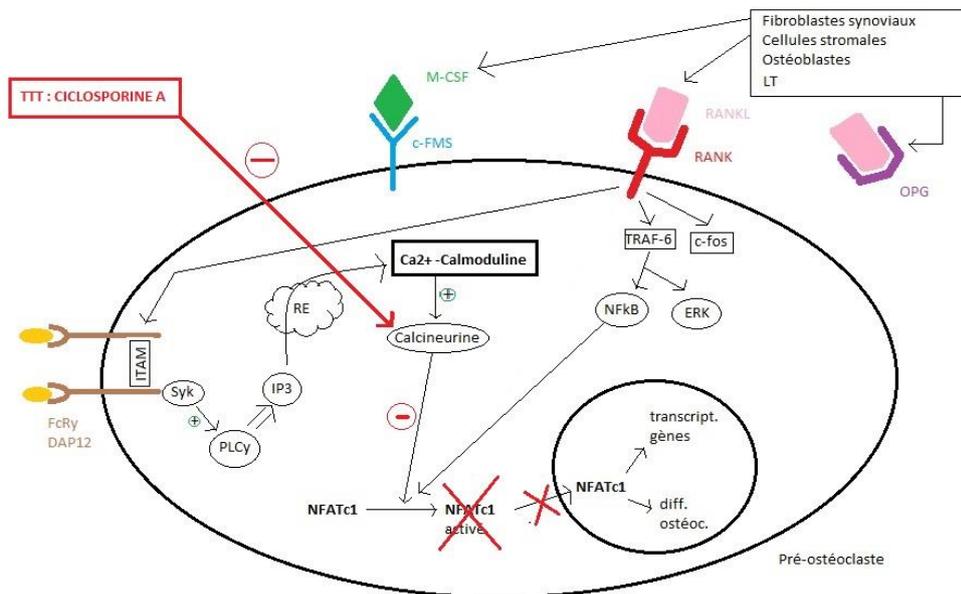
#### III.7.4) Les traitements à base d'inhibiteurs de NFAT :

Dans un article de 2009, McMahon propose une solution de traitement du chérubisme à base de Ciclosporine A, en se basant sur une étude qui suggère que l'inhibition de la Calcineurine dans les ostéoblastes permet une augmentation de la masse osseuse [37]. De plus, comme l'on suppose que les mutations de SH3BP2 augmentent l'activation de NFAT par une voie dépendante de RANKL, un traitement inhibiteur de cette voie pourrait avoir un effet positif sur le chérubisme [48].

En effet, les médicaments immunosuppresseurs, la Ciclosporine A et le Tacrolimus sont connus pour être des inhibiteurs de NFAT (en ciblant la voie NFAT/Calcineurine), et donc permettent d'inhiber la formation des ostéoclastes. En effet, l'inhibition de la calcineurine par la Ciclosporine A entraîne une diminution de la formation du complexe NFAT-Calcineurine intracytoplasmique, et donc une inhibition de la translocation nucléaire de NFAT, qui reste ainsi dans le cytoplasme et n'est pas activé. Ces médicaments peuvent donc se révéler efficace dans tout syndrome d'hyper-résorption ostéoclastique, comme par exemple l'ostéoporose, la polyarthrite rhumatoïde, et le chérubisme [37,48,49].

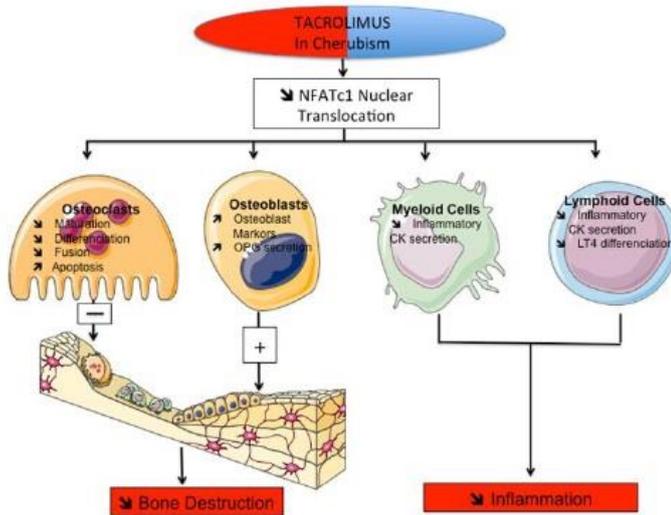
La Ciclosporine A et le Tacrolimus sont des immunosuppresseurs déjà fréquemment utilisés dans les transplantations d'organes, pour palier l'apparition d'une ostéoporose, fréquemment observée chez les patients transplantés.

McMahon étaye son raisonnement en citant une étude qui stipule que la voie Calcineurine/NFAT a été inhibée de 65% chez les souris chérubiques génétiquement modifiées.



**Fig. 4 : Différence entre les voies métaboliques normales et après traitement à la cyclosporine A :**  
 Normales : RANKL-RANK-Calcineurine-NFAT-complexeNFAT/Calcineurine-translocation dans le noyau-activation de l'ADN des ostéoclastes.  
 Cellules traitées : RANKL-RANK-Calcineurine-Cyclosporine A-inhibition Calcineurine. Pas de formation du complexe NFAT/Calcineurine-NFAT. Pas d'activation de l'ADN des ostéoclastes. (Taylor M.)

Pour la première fois en 2014, une étude de Kadlub et coll. a prouvé l'efficacité d'un traitement médicamenteux du chérubisme, à base d'inhibiteur de NFAT, le Tacrolimus [26]. Outre son action inhibitrice sur l'ostéoclastogénèse induite par RANKL, le Tacrolimus augmenterait l'activité ostéoblastique, et potentialiserait la synthèse d'OPG chez les souris chérubiques. Il permettrait aussi de réduire la synthèse de TNF-α par les macrophages.



Effets du Tacrolimus sur le remodelage osseux et l'inflammation [26].

Kadlub et coll. ont donc traité un enfant de 4 ans atteint de chérubisme sévère, qui présentait des complications ophtalmologiques (compression orbitaire) et respiratoires (obstruction nasale complète provoquant des apnées du sommeil traitées par Pression Positive Continue ou PPC) [26]. Après une chirurgie mandibulaire à l'âge de trois ans, un traitement à base de deux doses quotidiennes de Tacrolimus per os a été initié (0,15 mg/kg/j). Un an après le début des prises, les auteurs ont réalisé une biopsie au cours de la deuxième phase chirurgicale du traitement, pour évaluer les effets du Tacrolimus.

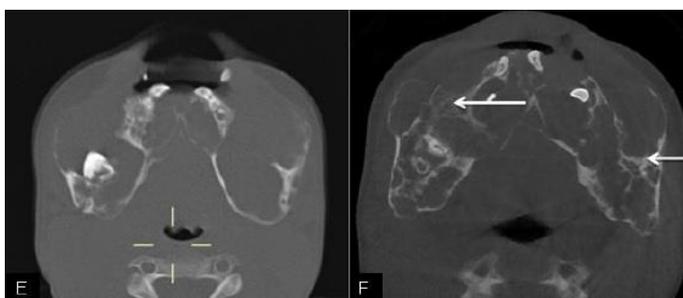
Commentaire [L1]: En toute lettre

Il a été constaté :

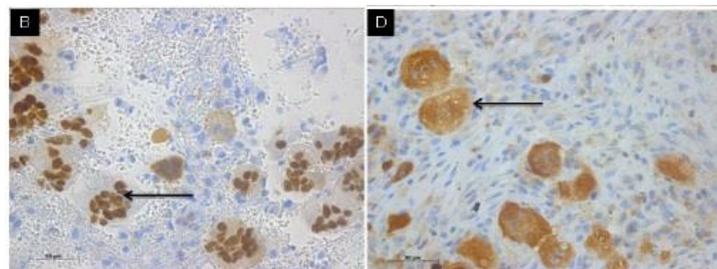
- La régression du gonflement des ganglions lymphatiques
- Un rétablissement de la ventilation nasale, qui a permis l'arrêt de la Pression Positive Continue
- Un nombre d'ostéoclastes significativement diminué
- Des cellules géantes devenues négatives à la coloration TRAP
- Une diminution significative des cellules positives au NFATc1, la coloration au NFATc1 étant retrouvée essentiellement dans le cytoplasme des cellules (NFATc1 « non activé »).



Photographies latérales du patient de 4 ans avant traitement (A), montrant le gonflement des ganglions lymphatiques (flèche), et après traitement (B), montrant la diminution des gonflements maxillaire et ganglionnaire [26].



Cone Beam avant traitement (E), et après un an de traitement au Tacrolimus (F), montrant de nombreuses aires d'ostéogénèse (flèches) [26].



Coupes histologiques montrant la localisation intra-nucléaire du NFATc1 avant traitement (B), et la localisation intracytoplasmique du NFATc1 après traitement (D) [26].

**Effets secondaires d'un traitement par les inhibiteurs de NFAT :** Comme tout traitement médicamenteux, les inhibiteurs de NFAT sont porteurs d'effets indésirables non négligeables. En tant

qu'immunosuppresseurs, ils rendent le patient vulnérable aux infections opportunistes (fongiques ou virales). De plus, ils augmentent le risque de développer une neurotoxicité, une néphrotoxicité, et un lymphome. Le rapport bénéfice/risque d'un traitement à la Ciclosporine A chez les patients atteints de chérubisme, maladie régressant spontanément à l'âge adulte, devrait être particulièrement étudié avant d'entamer un tel traitement.

### III.7.5) Considérer le chérubisme comme un désordre auto-inflammatoire :

Alors que les études des modèles de souris porteuses du chérubisme se sont focalisées sur l'étude du phénotype squelettique de la maladie et sur l'anormalité des ostéoclastes et de leur différenciation, il est récemment apparu que le phénotype retrouvé chez les souris Sh3bp2 KI/KI est au moins en partie causé par une réponse immunitaire anormale. Le gonflement presque systématique des ganglions lymphatiques durant la phase de croissance active des lésions chérubiques est un fait en faveur de cette hypothèse, mais n'a jusqu'à présent été que peu étudié.

Ueki et coll. ont démontré que l'inflammation chronique généralisée chez les souris homozygotes mutantes est suscitée par une augmentation de la production de TNF- $\alpha$  par les macrophages, indépendamment de la participation des cellules T ou B. Après avoir croisé des souris mutantes chérubiques avec des souris TNF $\alpha$ -nulles, ils ont constaté l'absence du gonflement des ganglions lymphatiques, ainsi qu'une absence de l'inflammation systémique et de la perte osseuse chez ces souris [48,54]. En 2011, Levaot et coll. ont aussi constaté une augmentation des taux de TNF- $\alpha$  produits par les macrophages en réponse à l'augmentation des taux de la protéine 3BP2 (et ce même en l'absence de RANKL), fait qui se produit dans le chérubisme [31].

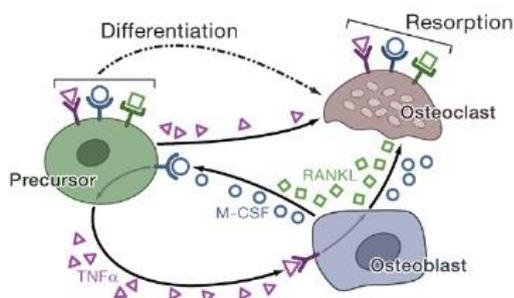
Le TNF- $\alpha$  permet une activation des ostéoclastes [41], et est connu pour être un acteur essentiel dans la défense de l'hôte contre les infections d'origine bactérienne, parasitaire ou fongique. Cependant, l'expression inappropriée de TNF- $\alpha$  peut avoir des effets nuisibles sur l'organisme. Il joue en effet un rôle important sur la perte osseuse dans les maladies inflammatoires, telles que les maladies parodontales ou l'arthrite inflammatoire [41]. Cela se traduit chez la souris chérubique homozygote par des lésions inflammatoires systémiques infiltrantes et une ostéopénie [41,43].

Il existe des preuves selon lesquelles les taux de TNF- $\alpha$  chez les patients atteints de chérubisme seraient élevés [43]. On peut donc soutenir que le phénotype chérubique peut être dû à la réponse immunitaire innée anormale amenant à des taux élevés de TNF- $\alpha$  dans le système de circulation sanguine, et que cette maladie, malgré son caractère régional, serait donc à considérer comme un désordre hématopoïétique dépendant du TNF- $\alpha$ , et devrait faire partie des maladies systémiques auto-inflammatoires dont l'origine génétique est connue [46,48]. Cette découverte représente non seulement une avancée majeure dans la compréhension du chérubisme, mais invite aussi à de nouvelles recherches concernant son traitement.

Les maladies auto-inflammatoires se caractérisent par une réaction excessive du système immunitaire inné vis-à-vis de substances ou de tissus présents dans l'organisme. Ceci donne lieu à une inflammation multisystémique, alors qu'on ne retrouve pas d'agent pathogène en cause, ou qu'il n'existe pas d'augmentation du nombre d'auto-anticorps ou des cellules T. Chez l'homme, les lésions chérubiques sont limitées aux mâchoires, mais on retrouve la présence d'adénopathies loco-régionales (principalement submandibulaires). Chez les souris Sh3bp2 KI/KI en revanche, les lésions inflammatoires infiltrantes sont présentes dans de nombreux organes, et il est maintenant connu que ce processus inflammatoire est entraîné par des taux de TNF- $\alpha$  élevés [48]. Ceci nous amène à penser que le phénotype du chérubisme pourrait bien résulter d'un trouble systémique des cellules myéloïdes autant que d'un trouble de la matrice osseuse.

Le TNF- $\alpha$  produit par les cellules myéloïdes participe à une boucle de régulation positive en stimulant la production de M-CSF et RANKL par les ostéoblastes, qui stimulent à leur tour la production de TNF- $\alpha$  par les cellules précurseurs. Ce trio TNF- $\alpha$ /M-CSF/RANKL possède donc un

pouvoir fortement ostéoclastogénique. Fait intéressant, les souris chérubiques croisées avec des souris « TNF- $\alpha$  nulles » (c'est-à-dire n'exprimant pas de TNF- $\alpha$ ) ne montrent plus de signes d'inflammation ni de perte osseuse [20,41,48].



Les précurseurs des ostéoclastes chez les souris mutantes chérubiques expriment plus de TNF- $\alpha$ , entraînant une régulation positive de M-CSF et RANKL par les ostéoblastes. Cette triade de molécules promeut la différenciation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes [41]

Fait intéressant, cette boucle de maintien de l'expression de TNF- $\alpha$  pourrait être en accord avec le fait que le chérubisme soit limité strictement aux mâchoires et soit connecté au remodelage osseux intense qui se produit pendant la dentition [48]. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, le processus d'éruption met en jeu de nombreuses cytokines, qui pourraient être la source du déclenchement de la boucle d'auto-régulation du TNF- $\alpha$ , qui à son tour déclencherait l'ostéoclastogénèse et un gonflement des ganglions lymphatiques.

### III.7.5.1) Les traitements à base d'anti-TNF- $\alpha$ :

Ainsi, bien qu'on ne comprenne pas encore tout à fait le mode d'action des antagonistes du TNF- $\alpha$  [43], ils pourraient se révéler utiles lors du traitement du chérubisme. En effet, des thérapies à base d'inhibiteurs de TNF- $\alpha$  ou à base d'anticorps permettraient la diminution du nombre de cytokines pro-inflammatoires produites par l'organisme, et donc empêcher « l'engrenage inflammatoire » qui précède la destruction osseuse des mâchoires. De tels traitements ont déjà été approuvés et sont utilisés pour un certain nombre de maladies inflammatoires à médiation immunitaire, telles que la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante ou l'arthrite juvénile idiopathique [4,20,41]. Les antagonistes du TNF- $\alpha$  appartiennent à une nouvelle classe de médicaments, appelés modificateurs de la réponse biologique.

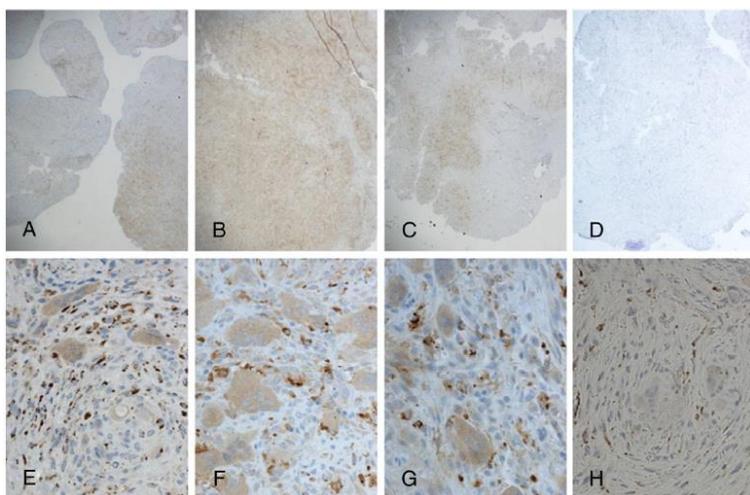
Considérant le fait que le phénotype du chérubisme est donc dû aux ostéoclastes ainsi qu'à la réponse inflammatoire élevée, Pagnini et coll. ont décidé de traiter une fillette de 5 ans atteinte de chérubisme en lui administrant des bisphosphonates (Alendronate) et un anticorps monoclonal anti-TNF- $\alpha$ , l'adalimumab [42]. En effet, L'adalimumab se lie spécifiquement au TNF (*Tumor Necrosis Factor*) dont il neutralise la fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs du TNF p55 et p75 situés à la surface cellulaire. Il module aussi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF (Source : Vidal).

Les doses administrées étaient de 35mg par semaine (per os) pour l'Alendronate, et de 24mg/m<sup>2</sup> d'anti-TNF- $\alpha$  toutes les deux semaines, en sous cutané. Après neuf mois de traitement, ils n'ont remarqué aucune amélioration, que ce soit à l'examen clinique ou après étude tomodensitométrique. Ils ont par conséquent décidé l'arrêt du traitement. Six mois après cet essai clinique, la maladie a continué sa progression de la même façon qu'avant et pendant le traitement.

En se basant eux aussi sur les découvertes d'Ueki et coll., Hero et coll. ont donc tenté de traiter deux enfants atteints de chérubisme avec de l'adalimumab (Humira®, 40mg toutes les deux semaines par voie sous cutanée). Les essais cliniques ont démarré chez le patient 1, un garçon de 7,3 ans, et le patient 2, une fille de 4,8 ans, après confirmation du diagnostic de chérubisme par un test

génétiq[ue] [20]. Le traitement s'est prolongé sur une durée moyenne de deux ans et 6 mois. Pendant toute la durée de celui-ci, et pour pouvoir se faire une idée concrète de l'évolution de la maladie, des données cliniques, radiologiques et histologiques ont été recueillies. Ces données ont été synthétisées et rapportées dans le tableau ci-dessous. Les résultats histologiques des biopsies réalisées avant et tout au long du traitement sont aussi communiqués ci-dessous.

TYPE D'EXAMEN	DEBUT DE TRAITEMENT	COURS DE TRAITEMENT	FIN DE TRAITEMENT
IMAGERIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Patient 1 :</b></li> <li>_ Lésions expansibles multiloculaires dans l'ensemble de la mandibule</li> <li>_ Participation maxillaire dans les régions tubérositaires</li>   <li>• <b>Patient 2 :</b></li> <li>_ Lésions expansibles surtout localisées au niveau de la symphyse mandibulaire</li> <li>_ Participation maxillaire dans la région tubérositaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Patient 1 :</b></li> <li>_ Elargissement modéré des lésions de la symphyse mandibulaire</li> <li>_ Stabilité au niveau du rami/corpus et du maxillaire</li> <li>_ Lymphadénopathie +++ dans la région du cou</li>   <li>• <b>Patient 2 :</b></li> <li>_ Elargissement des lésions symphysaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Patient 1 :</b></li> <li>_ Régression essentiellement au niveau de la région infra-orbitaire du maxillaire</li> <li>_ Légère expansion au niveau du corps et de l'angle mandibulaire</li>   <li>• <b>Patient 2 :</b></li> <li>_ Pas de progression claire dans les changements, lésions stables</li> </ul>
HISTOLOGIE ET IMMUNOHISTOCHEMIE (Patients 1 et 2)	_ Immunopositivité (par coloration) au TNF- $\alpha$ , principalement dans les CGM.	_ Diminution spectaculaire du nombre de CGM, et de leur positivité au TNF- $\alpha$	_ Le nombre de CGM et la positivité au TNF- $\alpha$ semblent revenir à leur niveau de départ, surtout chez le patient 2.



Résultats des biopsies obtenues à partir des lésions mandibulaires chérubiques du patient 2. L'immunopositivité au TNF- $\alpha$  est vue principalement dans les cellules géantes multinucléées.

A et E: 2 deux mois avant le début du traitement; B et F: 7 mois après début du traitement; C et G: 1 an et deux mois après début du traitement; D et H: 2 ans et trois mois après début du traitement.

Agrandissement  $\times 10$  pour les images A-D,  $\times 40$  pour E-H [20].

Ces résultats suggèrent que le traitement à base d'anti-TNF- $\alpha$  des patients atteints de chérubisme permet d'influer sur la progression de la maladie en diminuant le nombre de cellules géantes multinucléées pathogéniques et leur positivité à la coloration au TNF- $\alpha$ , mais cela ne suffit pas à obtenir une régression significative des lésions, et ne fournit pas d'amélioration suffisante à long terme de la maladie.

Cependant, de par la diminution de la positivité de coloration au TNF- $\alpha$  observée, Hero et coll. concluent que l'inefficacité du traitement n'est probablement pas due à une action insuffisante sur les cellules géantes résorbant l'os, mais que « plus probablement, le blocage du TNF- $\alpha$  peut ne pas être un traitement suffisant pour une maladie déjà établie, ou, en comparaison avec les souris homozygotes pour la mutation activatrice SH3BP2, le TNF- $\alpha$  peut avoir un rôle moins important chez les humains hétérozygotes » [20].

**Effets secondaires d'un potentiel traitement à base d'anti TNF- $\alpha$  :** Le traitement aux anti-TNF- $\alpha$  peut provoquer entre autres une diminution de la résistance aux infections, notamment pulmonaires et urinaires, des atteintes hépatiques, hématologiques, cardiaques, et une augmentation du risque de lymphome. Il est donc encore une fois nécessaire d'évaluer le rapport bénéfice/risque d'un tel traitement pour les patients atteints de chérubisme.

### III.7.5.2) Le traitement par transplantation de moelle osseuse :

Début 2015, Yoshitaka et coll. ont publié une étude réalisée sur des souris Knock-In chérubiques ayant subi une transplantation de moelle osseuse, pour traiter l'inflammation et la perte osseuse dont elles étaient victimes. Les cellules de la moelle osseuse provenaient de souris de type sauvage (sans allèle mutant), et ont été transplantées à des souris KI/KI âgées de six et dix semaines, présentant respectivement une inflammation en voie de développement et une inflammation établie. Les résultats qu'ont pu constater Yoshitaka et coll. ont été très encourageants. Les souris KI/KI traitées présentant une diminution des lésions inflammatoires dans divers organes (foie, poumons, mandibule...), une diminution de la perte osseuse, et une augmentation du taux de survie par rapport aux souris KI/KI non transplantées. De plus, les auteurs n'ont constaté aucune élévation des taux de TNF- $\alpha$  sérique après transplantation [61].

Ces résultats, bien que constatés seulement sur le modèle animal, sont encourageants quant à un potentiel traitement des individus atteints de chérubisme par transplantation de moelle osseuse.

### III.7.6) Nouvelles hypothèses sur la pathogénie du chérubisme et conséquences sur les perspectives de traitement :

En 2010, Ueki et ses collaborateurs émettent une nouvelle hypothèse concernant l'étiologie du chérubisme. Ils suggèrent que l'élément déclencheur du chérubisme, longtemps connecté au remodelage osseux intense lors du développement et de l'éruption de la dentition secondaire, pourrait aussi provenir de la réponse hyper-réactive de l'hôte à des agents pathogènes oraux, ou à des dommages physiques se produisant de façon régulière dans la cavité buccale [43]. Ceci pourrait expliquer pourquoi, du moins chez l'homme, les lésions chérubiques se limiteraient strictement aux mâchoires.

Un de ces agents pathogènes oraux, produit par des bactéries à Gram négatif, est le lipopolysaccharide (LPS). En effet, on sait aujourd'hui que les LPS peuvent induire l'expression de TNF- $\alpha$ , l'ostéoclastogénèse et la résorption osseuse [48]. Nous pouvons donc, comme Reichenberger et coll., émettre l'hypothèse que « les patients chérubiques soient prédisposés à des réactions ostéolytiques dans les mâchoires une fois un certain seuil atteint pour les agents d'induction (du remodelage osseux intense en plus de la charge bactérienne commensale) ».

Les ostéoblastes et les macrophages possèdent à leur surface des récepteurs aux éléments faisant suite à une blessure : les DAMPs pour damage-associated molecular patterns, ou aux agents pathogènes : les PAMPs pour pathogen-associated molecular patterns, comme le LTA (des bactéries gram+) et le LPS (des bactéries gram-). Lorsque ces récepteurs Toll-like2 (TLR2) et 4 (TLR4) reconnaissent les PAMPs ou les DAMPs une cascade d'événements impliquant le facteur de différenciation myéloïde 88 (MyD88 et NF- $\kappa$ B) se produit, entraînant la synthèse et la sécrétion de TNF- $\alpha$  [48,60].

Aujourd'hui, on pense que le rôle principal de MyD88 dans l'ostéoclastogénèse induite par les LPS est de stimuler la production de cytokines inflammatoires telles que TNF- $\alpha$ , en activant des facteurs de transcription comme NF- $\kappa$ B, et en stimulant la production de RANKL par les ostéoblastes [48,60].

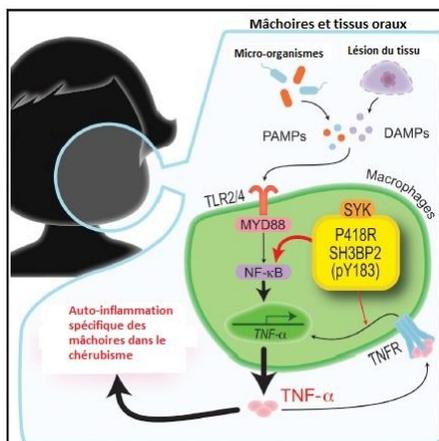
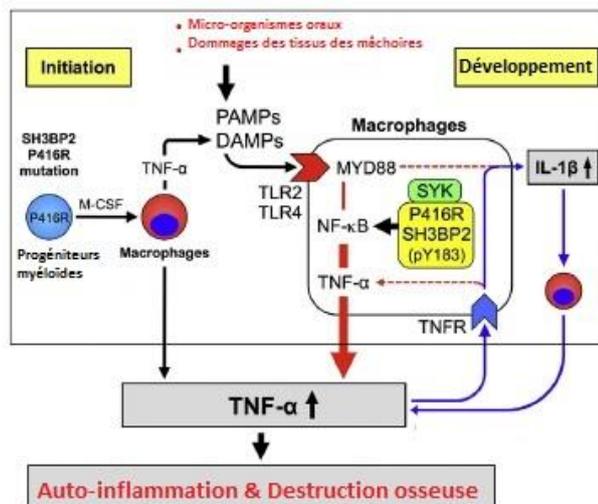


Schéma représentant les voies de signalisation pouvant conduire à l'inflammation spécifique aux mâchoires dans le chérubisme, à partir des événements moléculaires (PAMPs et DAMPs) se déroulant dans la cavité buccale [60].

En 2014, Yoshitaka, associé à Ueki, ont croisé des souris Sh3bp2 KI/KI avec des souris déficientes en MyD88 (Sh3bp2 KI/KI/Myd88<sup>-/-</sup>). Les souris double mutant ont montré une quasi-absence des infiltrats inflammatoires riches en macrophages dans les différents tissus de l'organisme, une diminution du gonflement de la face, ainsi qu'une diminution de la perte osseuse. Les taux de TNF- $\alpha$  sérique chez les doubles mutants étaient nuls, ce qui coïncide avec la diminution significative des lésions inflammatoires observée chez ces souris [60].

Il existe donc certainement un mécanisme d'action, indépendant de l'axe SH3BP2/NFATc1, par lequel MyD88 induit par les LPS joue un rôle dans l'établissement du phénotype du chérubisme en envoyant des signaux pro-inflammatoires à la matrice osseuse et au microenvironnement. Ceci est permis par la proximité étroite des mâchoires avec la cavité buccale, qui abrite une grande variété de micro-organismes pouvant fournir des ligands à TLR2 et TLR4. Par exemple, parmi les bactéries pathogènes présentes dans la cavité buccale, on retrouve la *Porphyromonas gingivalis*, qui active TLR2 et qui est responsable de la maladie parodontale [60].

En résumé, l'activation concomitante de la voie de signalisation TLR-MYD88-NF-κB (permise par la grande quantité de ligands aux TLR), et de Syk-NF-κB-TNF-α (activée par SH3BP2 mutant), associée à la phase de remodelage osseux intense pendant la croissance, serait une cause de l'apparition et du développement des lésions chérubiques chez l'homme.



**Schéma résumé des différentes voies de signalisation menant à l'inflammation et la perte osseuse dans le chérubisme :** Après une stimulation de la production de TNF-α par M-CSF, et une accumulation de ligands pour les récepteurs TLR, le SH3BP2 mutant participe à plusieurs voies de signalisation dans les macrophages, incluant SYK et NF-κB, ce qui augmente encore la production de TNF-α, engendrant une inflammation irréversible avant la puberté [60].

Grâce à cette étude, on pourrait être amenés à résoudre la question de la localisation stricte aux mâchoires du chérubisme chez l'homme, et de sa régression spontanée après la puberté. En effet, les taux de DAMPs et de ligands du TLR réduits après la fin du remodelage osseux pourraient contribuer à la régression spontanée des lésions chérubiques [60].

Le chérubisme, bien qu'aujourd'hui reconnu comme étant une maladie auto-inflammatoire d'origine génétique, conserve encore une part de mystère quant à son étiologie fondamentale.

Comme nous l'avons vu précédemment, il n'existe aucun consensus sur la façon d'aborder le traitement de cette maladie. Il reste cependant essentiel pour les professionnels ayant à prendre en charge un patient atteint de chérubisme d'analyser le comportement intra-individuel de la maladie, pour choisir le moment et le type de traitement les plus appropriés, tout en optimisant au maximum la fonction dentaire et l'esthétique du visage du patient.

Bien que de nouvelles perspectives de traitement voient aujourd'hui le jour grâce aux progrès effectués dans la compréhension de la pathogénie de la maladie, nous regrettons le niveau de preuve insuffisant de toutes les études que nous avons pu vous soumettre. Cela est en partie dû au fait que, le chérubisme ayant une incidence très faible, il est difficile de réunir un nombre de patients assez conséquent pour obtenir des résultats significatifs.

De nouvelles études sont aujourd'hui en cours, notamment sur le rôle des kinases SRC et de NFATc1. Les résultats de ces études pourront peut-être permettre de proposer des traitements médicamenteux efficaces de la maladie, et de fournir une alternative moins mutilante à la chirurgie. Cela améliorerait grandement la qualité de vie des personnes atteintes de chérubisme.

## BIBLIOGRAPHIE :

**1. ALIPRANTIS AO, UEKI Y, SULIANTO R et coll.**

NFATc1 in mice represses osteoprotegerin during osteoclastogenesis and dissociates systemic osteopenia from inflammation in cherubism.  
J Clin Invest 2008;118(11):3775–3789.

**2. ASAGIRI M, SATO K, USAMI T et coll.**

Autoamplification of NFATc1 expression determines its essential role in bone homeostasis  
J Exp Med 2005;202(9):1261-1269.

**3. BARON R.**

L'ostéoclaste et les mécanismes moléculaires de la résorption osseuse  
Paris : Med Sci Pub 2001;17:1260-1269

**4. BASKIN B, BOWDIN S, RAY PN.**

Cherubism.  
GeneReviews®, 2011.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

**5. BERENDSEN AD, OLSEN BR.**

Tankyrase Loses Its Grip on SH3BP2 in Cherubism.  
Cell 2011;147(6):1222-1223.

**6. BOOT AM, KEIZER-SCHRAMA SM, WOLVIUS EB.**

Successful calcitonin therapy of two patients with cherubism.  
Bone 2007;40:S22.

**7. CHOMETTE G, AURIOL M, GUILBERT F et coll.**

Cherubism. Histo-enzymological and ultrastructural study.  
Int J Oral Maxillofac Surg 1988;17(4):219-223.

**8. CLOS J.**

L'immunité chez les animaux et les végétaux : aspects fondamentaux et physiopathologiques.  
Med Sci Pub 2012:300-304.

**9. DE LANGE J, VAN DEN AKKER HP, SCHOLTEMEIJER M.**

Cherubism Treated With Calcitonin: Report of a Case.  
J Oral Maxillofac Surg 2007;65(8):1665-1667.

**10. DECKERT M.**

L'adaptateur 3BP2 Quelle place pour cette protéine dans la signalisation des leucocytes ?  
Med Sci 2006;22(12):1081-1085.

**11. DUCOURS JM, DUCOURS M.**

Chérubisme : à propos d'un cas suivi pendant 18 ans.  
Ann Chir Plast Esthet 2013;58(2):152—158.

**12. ETOZ OA, DOLANMAZ D, GUNHAN O.**

Treatment of cherubism with salmon calcitonin – a case report.  
Eur J Dent 2011;5(4):486–491.

**13. FOUCAULT I, LE BRAS S, CHARVET C et coll.**

The adaptor 3BP2 associates with VAV guanine nucleotide exchange factors to regulate NFAT activation by the B-cell antigen receptor.  
Blood 2005;105(3):1106-1113.

**14. GARABEDIAN M.**

Physiologie du métabolisme phosphocalcique et osseux et besoins en calcium, phosphore et vitamine D chez l'enfant.  
In : Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant. 2e ed.  
Paris : Lavoisier, 2011:1-13.

**15. GHANI N, ABOURAZZAK FE, HARZY T.**

Le remodelage osseux et ses implications thérapeutiques dans l'ostéoporose : mise au point.  
Rev Mar Rhum 2012;21:10-15.

**16. GOMES MF, BRITO PENNA FORTE LF, HIRAOKA CM et coll.**

Case Report-Clinical and Surgical Management of an Aggressive Cherubism Treated with Autogenous Bone Graft and Calcitonin.  
ISRN Dent 2011;11:1-6.

**17. GUETTLER S, LAROSE J, PETSALAKI E et coll.**

Structural Basis and Sequence Rules for Substrate Recognition by Tankyrase  
Explain the Basis for Cherubism Disease.  
Cell 2011;147(6):1340–1354.

**18. HAMNER JE.**

The demonstration of perivascular collagen deposition in cherubism.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1969;27(1):129-141.

**19. HERNANDEZ-ALFARO F, BUA JA, BUENO JM et coll.**

Orthognathic Surgery in Cherubism.  
J Oral Maxillofac Surg 2011;69(2):541-545.

**20. HERO M, SUOMALAINEN A, HAGSTROM J et coll.**

Anti-tumor necrosis factor treatment in cherubism — Clinical, radiological and histological findings in two children.  
Bone 2013;52(1):347-353.

**21. HOW-KAU C, SOUCCAR NM, ENGLISH JD et coll.**

The surgical and orthodontic management of cherubism in a growing child.  
J Craniomaxillofac Surg 2012;40(3):229-233.

**22. HYCKEL P, BERNDT A, SCHLEIER P et coll.**

Cherubism – new hypotheses on pathogenesis and therapeutic consequences.  
J Oral Maxillofac Surg 2005;33(1):61-68.

**23. JONES WA, GERRIE J, PRITCHARD J.**

Cherubism – A Familial Fibrous Dysplasia Of The Jaws.  
J Bone Joint Surg 1950;32B(3):334-347.

**24. JONES WA.**

Cherubism, A thumbnail sketch of its diagnosis and a conservative method of treatment.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1965;20(5):648-653.

**25. KABAN LB, TROULIS MJ, EBB D et coll.**

Antiangiogenic Therapy With Interferon Alpha for Giant Cell Lesions of the Jaws.  
J Oral Maxillofac Surg 2002;60(10):1103-1111.

**26. KADLUB N, VAZQUEZ MP, GALMICHE L et coll.**

Case Report, The calcineurin inhibitor tacrolimus as a new therapy in severe cherubism.

J Bone Miner Res 2014;10:1-27

**27. KIERSZENBAUM AL.**

Histology and cell biology : An Introduction to Pathology

Saint Louis : Mosby 2002

**28. LANDESBURG R, EISIG S, FENNOY I et coll.**

Alternative Indications for Bisphosphonate Therapy.

J Oral Maxillofac Surg 2009;67(suppl 1):27-34.

**29. LEE JS, TARTAGLIA M, GELB BD et coll.**

Phenotypic and genotypic characterisation of Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome.

J Med Genet 2005;42(2):11-16.

**30. LEE JY, JUNG YS, KIM SA et coll.**

Investigation of the SH3BP2 Gene Mutation in Cherubism.

Acta Med Okayama 2008;62(3): 209-212.

**31. LEVAOT N, VOYTYUK O, DIMITRIOU I et coll.**

Loss of Tankyrase-mediated destruction of 3BP2 is the underlying pathogenic mechanism of cherubism.

Cell 2011;147(6):1324–1339.

**32. LI CY, YU SF.**

A novel mutation in the SH3BP2 gene causes cherubism: case report.

BMC Medical Genetics 2006;7(84):1-7

**33. LIETMAN SA, YIN L, LEVINE MA.**

SH3BP2 is an activator of NFAT Activity and Osteoclastogenesis.

Biochem Biophys Res Commun 2008;371(4):644–648.

**34. LIETMAN SA, YIN L, LEVINE MA.**

SH3BP2 Mutations Potentiate Osteoclastogenesis via PLC $\gamma$ .

J Orthop Res 2010;28(11):1425–1430.

**35. LIMA GM, ALMEDA JD, CABRAL LA.**

Cherubism: Clinicoradiographic Features and Treatment.  
J Oral MaxillofacRes 2010;1(2):e2.

**36. MAGANZINI AL, PICON F.**

The multidisciplinary management of the cherubism patient for function and aesthetics.

J World Feder Orthod 2012;1(1):27-33.

**37. MCMAHON MS.**

Is There a Role for NFAT Inhibitors in the Prevention of Bone Destruction?

HSS J 2009;5(2):159–160.

**38. MENG XM, YU SF, YU GY.**

Clinicopathologic study of 24 cases of cherubism.

J Oral Maxillofac Surg 2005;34(4):350–356.

**39. 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 1998;56(11):1336–1342.

**40. MUKHERJEE PM, WANG CJ, CHEN IP et coll.**

Cherubism gene Sh3bp2 is important for optimal bone formation, osteoblast differentiation, and function.

Am J Orthod Dentofac Orthop 2010;138(2):140.e1-140.e11.

**41. NOVACK DV, FACCIO R.**

Jawing about TNF: New Hope for Cherubism.

Cell 2007;128(1):15-17.

**42. PAGNINI I, SIMONINI G, MORTILLA M et coll.**

Ineffectiveness of tumour necrosis factor-alpha inhibition in association with bisphosphonates for the treatment of cherubism.

Clin Exp Rheumatol 2011;29(1):147.

**43. PAPADAKI ME,**

Cherubism : Best clinical practice.

J Rare Dis 2012; 7(Suppl 1): S6.

**44. PENARROCHA M, BONET J, INGUEZ JM et coll.**

Cherubism: A Clinical, Radiographic, and Histopathologic Comparison of 7 Cases.

J Oral Maxillofac Surg 2006;64(6):924-930.

**45. PINHEIRO LR.**

Clinical and Imagiological Findings of Central Giant Cell Lesion and Cherubism.

Braz Dent J 2013;24(1):74-79.

**46. PRESCOTT T, REDFORS M, RUSTAD CF et coll.**

Characterization of a Norwegian cherubism cohort; molecular genetic findings, oral manifestations and quality of life.

Eur J Med Genet 2013;56(3):131-137.

**47. RAPOSO-AMARAL CE, GUIDI MC, WARREN SM et coll.**

Two-stage surgical treatment of severe cherubism.

Ann Plast Surg 2007;58(6):645-51.

**48. REICHENBERG EJ, LEVINE MA, OLSEN BR et coll.**

The role of SH3BP2 in the pathophysiology of cherubism.

Orphanet J Rare Dis 2012;7(Suppl 1):S5.

**49. ROSS P.**

Osteoclasts Biology and Bone Resorption.

In: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.

Amer Soc Bone Min Res, 8e Ed. 2013:25-33.

**50. SOUTHGATE J, SARMA U, TOWNEND JV et coll.**

Study of the cell biology and biochemistry of cherubism.

J Clin Pathol 1998;51(11):831-837.

**51. TAKAYANAGI H, KIM S, KOGA T et coll.**

Induction and Activation of the Transcription Factor NFATc1 (NFAT2) Integrate RANKL Signaling in Terminal Differentiation of Osteoclasts.

Dev Cell 2002;3(6):889-901.

**52. THOMAS T, MARTIN A, LAFARGE-PROUST MH.**

Physiologie du tissu osseux.

Encycl Med Chir (Paris), Appareil locomoteur, 14-002-B-10, 2008.

**53. TUMMERS M, THESLEFF I.**

The importance of signal pathway modulation in all aspects of tooth development.

J Exp Zool B Mol Dev Evol 2009;312(B):309-319.

**54. UEKI Y, LIN CY, SENOO M et coll.**

Increased myeloid cell responses to M-CSF and RANKL cause bone loss and inflammation in SH3BP2 "cherubism" mice.

Cell 2007;128(1):71–83.

**55. VON WOWERN N.**

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 Endod 2000;90(6):765-72.

**56. WAKKACH BC, BERNARD F, CARLE GF.**

L'ostéopétrose, De la souris à l'homme.

Med Sci 2004;20(1):61–7.

**57. WISE GE, FRAZIER BS, D'SOUZA RN.**

Cellular, molecular, and genetic determinants of tooth eruption.

Crit Rev Oral Biol Med 2002;13(4):323–34.

**58. WISE GE.**

Cellular and molecular basis of tooth eruption.

Orthod Craniofac Res 2009;12(2):67-73.

**59. YILMAZ B, OZAN O, KARAAGACLIOGLU L et coll.**

A prosthetic treatment approach for a cherubism patient: A clinical report.

J Prosthet Dent 2006;96(5):313-6.

**60. YOSHITAKA T, MUKAI T, REICHENBERGER EJ et coll.**

Enhanced TLR-MYD88 Signaling Stimulates Autoinflammation in SH3BP2 Cherubism Mice and Defines the Etiology of Cherubism.

Cell Reports 2014;8(6):1752–1766.

**61. YOSHITAKA T, KITAKA M, ISHIDA S et coll.**

Bone marrow transplantation improves autoinflammation and inflammatory bone loss in SH3BP2 knock-in cherubism mice.

Bone 2015;71:201–209.

<p><b>TAYLOR (Maeva).</b> – Chérubisme : Aspects fondamentaux et perspectives de traitement.- 62 f. ; ill. ; tabl. ; 61 ref. ; 30 cm. (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2015)</p>
<p>RESUME</p> <p>Le chérubisme est une maladie d'origine génétique provoquant, pendant la petite enfance, l'apparition de lésions kystiques strictement limitées aux mâchoires, et régressant spontanément à l'âge adulte.</p> <p>Après la description des signes cliniques de la maladie nous montrerons dans ce travail de thèse qu'il est possible, à travers l'étude des effets de la mutation génétique sur les cellules de la lignée myéломonocytaire, de comprendre les mécanismes fondamentaux de la maladie.</p> <p>Puis nous décrivons les traitements conservateurs et chirurgicaux « conventionnels », et les nombreux traitements médicamenteux aujourd'hui à l'étude pour tenter d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes.</p>
<p>RUBRIQUE DE CLASSEMENT : PEDODONTIE / DIVERS</p>
<p>MOTS CLEFS MESH</p> <p>Chérubisme – Cherubism</p> <p>Kystes de la mâchoire – Jaw Cysts</p> <p>Résorption osseuse ostéoclastique – Bone resorption</p> <p>Facteur de transcription NFATc1 – NFATC1 transcription factor</p> <p>Protéine MSx-1 – MSX1 Transcription Factor</p> <p>Calcitonine – Calcitonin</p> <p>Facteur de nécrose tumorale alpha – Tumor Necrosis Factor-alpha</p> <p>Protéine MyD88 – Myeloid Differentiation Factor 88</p>
<p>JURY</p> <p>Président : Professeur Licht B.</p> <p>Assesseur : Docteur Lopez-Cazaux S.</p> <p>Assesseur : Docteur Roy E.</p> <p><u>Directeur</u> : Docteur Dajean-Trutaud S.</p> <p><u>Co-Directeur</u> : Professeur Licht B.</p>
<p>ADRESSE DE L'AUTEUR</p> <p>3 rue des mascarins – 97460 Plateau-Caillou - REUNION <a href="mailto:m.taylor@hotmail.fr">m.taylor@hotmail.fr</a></p>