



Le chérubisme : influence de la croissance dans la prise en charge

Camille Boulé-Montpezat

► To cite this version:

Camille Boulé-Montpezat. Le chérubisme : influence de la croissance dans la prise en charge. Chirurgie. 2015. dumas-01193136

HAL Id: dumas-01193136

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01193136>

Submitted on 4 Sep 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
Collège des Sciences de la Santé
UFR des Sciences Odontologiques

Année 2015

N°62

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT en DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par Camille BOULÉ-MONTPEZAT

Née le 20/03/1990 à Toulouse (31), France

Le 31/08/2015

Le chérubisme : Influence de la croissance dans la prise en charge

Directeur de thèse

Docteur Jean-Marie MARTEAU

Membres du Jury

Président	Mme Marie-Josée BOILEAU	Professeur des Universités
Directeur	M. Jean-Marie MARTEAU	Maître de Conférences des Universités
Rapporteur	M. Yves DELBOS	Maître de Conférences des Universités
Assesseur	M. Patrick ROUAS	Maître de Conférences des Universités
Invité	Mme Marie-Pierre CARAT-SARRACANIE	Ancien Assistant Hospitalo-Universitaire

UNIVERSITE DE BORDEAUX

Président

M. Manuel TUNON de LARA

Directeur de Collège des Sciences de la Santé

M. Jean-Luc PELLEGRIN

COLLEGE DES SCIENCES DE LA SANTE UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE DES SCIENCES ODONTOLOGIQUES

<i>Directrice</i>	Mme	Caroline BERTRAND	58-02
<i>Directrice Adjointe – Chargée de la Formation initiale</i>	Mme	Dominique ORIEZ	58-01
<i>Directeur Adjoint – Chargé de la Recherche</i>	M.	Jean-Christophe FRICAIN	57-02
<i>Directeur Adjoint – Chargé des Relations Internationales</i>	M.	Jean-François LASSERRE	58-02

ENSEIGNANTS DE L'UFR

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Caroline	BERTRAND	Prothèse dentaire	58-02
Mme	Marie-José	BOILEAU	Orthopédie dento-faciale	56-02
Mme	Véronique	DUPUIS	Prothèse dentaire	58-02
M.	Jean-Christophe	FRICAIN	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Elise	ARRIVÉ	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
Mme	Cécile	BADET	Sciences biologiques	57-03
M.	Etienne	BARDINET	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Michel	BARTALA	Prothèse dentaire	58-02
M.	Cédric	BAZERT	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Jean-Pierre	BLANCHARD	Prothèse dentaire	58-02
M.	Christophe	BOU	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
Mme	Sylvie	BRUNET	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
M.	Sylvain	CATROS	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
M.	Stéphane	CHAPENOIRE	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M.	Jacques	COLAT PARROS	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M.	Reynald	DA COSTA NOBLE	Parodontologie	57-01
M.	François	DARQUE	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	François	DE BRONDEAU	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Yves	DELBOS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Raphael	DEVILLARD	Odontologie conservatrice- Endodontie	58-01
M.	Emmanuel	D'INCAU	Prothèse dentaire	58-02
M.	Bruno	ELLA NGUEMA	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M.	Dominique	GILLET	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	Jean-François	LASSERRE	Prothèse dentaire	58-02

M.	Yves	LAUVERJAT	Parodontologie	57-01
Mme	Odile	LAVIOLE	Prothèse dentaire	58-02
M.	Jean-Marie	MARTEAU	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
Mme	Javotte	NANCY	Odontologie pédiatrique	56-01
Mme	Dominique	ORIEZ	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	Jean-François	PELI	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	Philippe	POISSON	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
M.	Patrick	ROUAS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Johan	SAMOT	Sciences biologiques	57-03
Mme	Maud	SAMPEUR	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Cyril	SEDARAT	Parodontologie	57-01
Mme	Noémie	THEBAUD	Sciences biologiques	57-03
M.	Eric	VACHEY	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01

ASSISTANTS

Mme	Audrey	AUSSEL	Sciences biologiques	57-03
M.	Terence	BARSBY	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Mme	Aurélien	BARSBY-EL-KHODER	Prothèse dentaire	58-02
M.	Julien	BROTHIER	Prothèse dentaire	58-02
M.	Mathieu	CLINKEMAILLIE	Prothèse dentaire	58-02
M.	Mathieu	CONTREPOIS	Prothèse dentaire	58-02
M.	Guillaume	CRESTE	Prothèse dentaire	58-02
Mme	Clarisse	DE OLIVEIRA	Orthopédie dento-faciale	56-02
Mme	Hélène	DENOST	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
M.	Guillaume	FENOUL	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Mme	Elsa	GAROT	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Nicolas	GLOCK	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
Mme	Sandrine	GROS	Orthopédie dento-faciale	56-02
Mme	Olivia	KEROURÉDAN	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-02
Mme	Alice	LE NIR	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
Mme	Karine	LEVET	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
M.	Alexandre	MARILLAS	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	Matthieu	MEYER	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
Mme	Darrène	NGUYEN	Sciences biologiques	57-03
Mme	Virginie	PANNEREC	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
Mme	Chloé	PELOURDE	Orthopédie dento-faciale	56-02
Mme	Candice	PEYRAUD	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Jean-Philippe	PIA	Prothèse dentaire	58-02
M.	Mathieu	PITZ	Parodontologie	57-01
M.	Clément	RIVES	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	François	VIGOUROUX	Parodontologie	57-01

REMERCIEMENTS

A notre présidente

Madame le professeur Marie-Josée BOILEAU

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Sous section Orthodontie Dento-Faciale 56-02

Merci de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury. Je tenais à vous remercier pour tout ce que vous avez apporté au service de Pellegrin lorsque vous étiez chef de pôle. Merci pour votre gentillesse, votre bonne humeur et votre disponibilité lors de l'étude du cas de Margot et merci de m'avoir permis de la rencontrer.

Veuillez trouver l'expression de mes remerciements les plus sincères.

A notre Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Jean-Marie MARTEAU

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Sous section Chirurgie Buccale pathologie thérapeutiques 57-02

Merci de l'honneur et du plaisir que vous me faites en acceptant de diriger ce travail. Merci de m'avoir encadrée et guidée lors de l'élaboration de cette thèse mais aussi lors de mes deux années à Pellegrin, j'ai beaucoup ris et appris à vos côtés. Vous êtes essentiel au bon fonctionnement du service et à la formation des étudiants.

Pour finir, je vous remercie pour votre pédagogie, votre soutien, votre bonne humeur, votre bienveillance et surtout de m'avoir supporté durant mes journées à dix milles à l'heure !

Je vous prie de trouver dans le travail toute l'expression de ma sincère gratitude.

A notre rapporteur de thèse

Monsieur le Docteur Yves DELBOS

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Sous section Odontologie Pédiatrique 56-01

Merci d'avoir accepté de collaborer à ce travail et d'être mon rapporteur. J'ai beaucoup apprécié travailler avec vous durant mes deux années à l'hôpital. Merci de m'avoir guidée lors de la réalisation de ce travail, de vos précieux conseils pour ma présentation au congrès de Nantes et merci surtout d'avoir su gérer mes lacunes informatiques. J'ai beaucoup appris avec vous durant ces deux années hospitaliers et je vous remercie pour votre très grande disponibilité, votre gentillesse, votre patience ainsi que votre soutien.

Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

A notre assesseur

Monsieur le Docteur Patrick ROUAS

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Sous section Odontologie Pédiatrique 56-01

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Ce fut un réel plaisir de travailler à vos côtés pendant 3 ans à l'hôpital. Merci pour l'ensemble des connaissances que vous avez pu m'apporter, de m'avoir encouragée lors de la préparation de ma présentation au congrès de Nantes, de m'avoir soutenue toutes ces années et surtout cette année et merci pour votre humour et votre gentillesse.

Je vous prie de trouver ici mes remerciements les plus sincères.

A notre invitée

Madame le Docteur Marie-Pierre CARAT-SARRACANIE

Ancienne Assistante Hospitalo-Universitaire

Sous section Odontologie Pédiatrique 56-01

Merci de l'honneur que vous me faites en acceptant d'être mon invitée de thèse. Ce fut un immense plaisir d'être à vos côtés durant plus d'un an dans votre cabinet pédiatrique, vous m'avez tellement appris ! Merci de votre gentillesse, de votre sourire et votre bonne humeur permanente, de votre soutien et merci de me faire confiance et de faire de moi votre future collaboratrice. Je pense que je peux le dire, vous êtes mon Mentor ☺ !

Je vous prie de trouver ici mes remerciements les plus sincères.

A ma famille,

A mes parents, merci pour votre éternel soutien, merci de m'avoir soutenue pendant toutes mes scolarités, notamment la P1... merci de m'avoir supporté et tant aidé. Sans vous je n'aurais jamais réussi ...

A ma sœur Clémentine et mon frère Alexandre, merci de supporter mes conseils dentaire à longueur de temps !

A ma grand mère Maïcole et JJ, merci pour vos relectures nocturnes si précieuses et votre très grand soutien.

A mon GPJ, merci d'être là en ce jour de soutenance. Merci pour tous tes conseils et ton soutien.

Aux Boulé : notamment à Françoise, Pierre, Dominique, merci de venir de loin et de me faire l'honneur d'être présent le jour de ma soutenance.

Aux Montpezat : notamment à Olivier, merci mon parrain préféré d'être présent le jour de ma soutenance.

A mes amis,

A Jean, merci de m'avoir supportée, épaulée et fait rire cette année et toutes celles qui ont précédé. Merci pour toutes tes belles attentions à mon égard, ta patience, ta compréhension et ton soutien sans faille depuis notre Bac et nos P1. Je suis très heureuse de t'avoir à mes côtés ...

A mes colocs d'amour :

A Axelle, merci mon Axou pour toutes ces années de complicité, de rire et de soirées dans notre super appartement que nous avons choisi ensemble. Tu es ma plus grande alliée depuis la P2.

Merci pour les vacances à Tignes, le paradis du ski ainsi qu'à Toulon, le pays des cagoles et le Ferret chez Yakou et Mamichel.

A Cosset, merci ma CossCoss pour ces trois parfaites années de colocation à tes côtés. Merci de m'avoir fait tant rigoler et d'avoir su si bien partager notre cher et tendre canapé lors de nos lendemains de soirées difficiles. Sans oublier Rougnac City, merci pour ce super weekend.

A Vianney, Thibaut et Lucas, mes autres colocs qui se sont succédés pendant ces quatre années.

A mes amis de toujours :

A Claire, merci mon petit bout pour ton amour, ton écoute et ton soutien durant ces presque 15 ans d'amitié ...

A Lisa, merci mon Lison pour ces 15 super années d'amitiés. CLC en force, qu'on ne l'oublie pas !

A Justin, merci mon StinJu d'être toujours présent depuis la 6^{ème}. Avec Claire et Lisa vous êtes mes piliers. Merci également pour tes litrons de champagne qui ont accompagnés toutes nos soirées depuis le début.

A Adèle (et Benoit), merci mon Adèlon, mon Carlos, pour toutes ces années d'amitiés. Quand je pense à notre rencontre, je pense à nos cours d'histoire en première... ☺

A mes amis de fac :

A Noémie, ma Nono, ma Nonotch22, ma coug', mon éternel adolescente, merci pour ton soutien, ton écoute, ta sagesse durant ces années dentaire. Merci pour la Guyane, la Martinique, le Crit, le sport et ... les Suites !

A Nadège, ma Nadou, un grand merci tout particulier pour toi pour la réalisation de cette thèse grâce à tes relectures si précieuses ! Merci également d'être si drôle, de ton écoute, de tes conseils et de ta sensibilité !

A Clara, ma Chloro, ma Chamboune, merci pour toutes ces super années dentaire à rire avec toi. Merci également pour notre week end au « Pays basque, près de Bayonne » ahah !

A Anaïs, ma Rozie, merci pour ces années passées avec toi ma Rozen et merci pour nos weekend au skiiiiiii.

A Alex Attard, ton petit chausson te remercie de toutes ses années à tes cotés.

A mes petits Réu, merci pour votre classe et élégance qui ont rythmées nos années dentaire.

A mes chers voisins : Pedro, Momo, Clem, Zaco, à nos quatre années de voisinage.

A mes binômes :

Pierre Saïd, Leyla et PH, Pierre, merci tu as été un super binôme pour débiter. Leylouch', merci pour cette super 5^{ème} année à tes côtés à l'hôpital. Qu'est ce qu'on a pu rire (trop ?)... Et merci de m'avoir encouragée et écoutée. De plus, je suis très fière de ta réussite en Ortho. PH, merci pour ces vacances « pédo exclusive », pour ton soutien, pour notre complicité et pour notre premier rempla en Guadeloupe.

A mes post T1 préf :

A Alexia, Sarah, et Marianne, Votre éternelle petite D2 vous remercie pour toutes les soirées à vos côtés. Je pense notamment au CRIT et à ce super GOD inoubliable. Et merci pour vos précieux conseils pour l'élaboration de cette thèse.

Aux internes, Anaïs Cavaré, Camille Landric et Mapi, merci de votre aide.

A ma patiente Margot et ses parents, merci de me faire l'honneur d'être présents lors de cette soutenance. Merci de votre coopération, de votre gentillesse et de votre soutien.

TABLE DES MATIERES

Introduction	9
I. Cadre de la pathologie.....	9
1.1 Définition	9
1.2 Prévalence et pénétrance	12
1.3 Évolution de la maladie	12
1.4 Étiologie	12
1.4.1 Gène responsable.....	12
1.4.2 La protéine	13
1.4.3 Rôle de la protéine.....	14
1.4.4 Conséquences	14
1.4.5 Limitation aux maxillaires : hypothèses	16
1.4.6 Évolution en fonction de l'âge : hypothèses	18
1.5 Qualité de vie.....	19
1.6 Conseil et centre de référence	19
II. Caractéristiques de la maladie.....	20
2.1 Le diagnostic positif	20
2.1.1 Éléments cliniques.....	20
2.1.1.1 Aspects extra-craniaux.....	20
2.1.1.2 Aspects cranio-faciaux.....	20
2.1.1.3 Aspects maxillo-dentaires.....	22
2.1.2 Éléments histologiques.....	24
2.1.2.1 Aspect histologique.....	24
2.1.2.2 Cinétique.....	26
2.1.3 Éléments radiologiques.....	26
2.1.3.1 l'Orthopantomogramme	26
2.1.3.2 La téléradiographie.....	28
2.1.3.3 La Tomodensitométrie (TDM) et le Cone Beam Computer Tomography (CBCT).....	29
2.1.3.4 l'Imagerie par Résonance Magnétique.....	31
2.1.4 Éléments biologiques	32
2.1.5 Éléments génétiques.....	32
2.2 Diagnostic différentiel.....	33
2.2.1 Syndrome de Ramon.....	33
2.2.2 Syndrome de Noonan.....	33
2.2.3 Dysplasie fibreuse des os.....	34

2.2.4	Tumeurs brunes de l'hyperparathyroïdie.....	34
2.2.5	Granulome central à cellules géantes.....	35
2.2.6	Tumeur à cellules géantes.....	36
2.2.7	L'hyperostose corticale infantile (HCl) ou maladie de Caffey et Silvermann	36
2.2.8	Améloblastomes, kyste dentigères, myxome odontogène	37
2.3	Thérapeutiques	37
2.3.1	Thérapeutique chirurgicale	37
2.3.1.1	La chirurgie esthétique remodelante	37
2.3.1.2	Le curetage lésionnel.....	38
2.3.1.3	L'extraction dentaire	38
2.3.1.4	La greffe osseuse	38
2.3.2	Thérapeutique médicamenteuse.....	39
2.3.2.1	La calcitonine	39
2.3.2.2	L'anti TNF alpha	39
2.3.2.3	Le tacrolimus	40
2.3.2.4	La radiothérapie	40
III.	Revue systématique de la littérature	41
3.1	Contexte.....	41
3.2	Objectifs.....	41
3.3	Matériels et méthodes.....	41
3.3.1	Critères d'inclusions	41
3.3.2	Critères d'exclusions.....	42
3.3.3	Méthodes de recherche des études	42
3.3.4	Collecte des données et analyse.....	43
3.4	Résultats.....	43
3.4.1	Description de l'étude	43
3.4.2	Qualité des études incluses.....	45
3.4.3	Résultats des traitements	45
3.5	Discussion.....	49
IV.	Cas de Margot	50
	Conclusion	56
	Table des illustrations	57
	Bibliographie	59

INTRODUCTION

Le chérubisme est une maladie génétique rare causant des lésions fibro-osseuses soit uniquement au niveau de la mandibule soit au niveau de la mandibule et du maxillaire.

Elle est caractérisée généralement par un gonflement bilatéral et indolore des mâchoires donnant à l'enfant un aspect « joufflu ».

Lorsqu'il y a une atteinte du maxillaire, il se produit un déplacement des yeux vers le haut. C'est cet aspect de la maladie qui a permis à Jones (1) en 1933 de nommer pour la première fois cette maladie « Chérubisme » en référence aux anges chérubins des artistes de la renaissance.

Cette maladie à transmission autosomique dominante est causée par la mutation du gène SH3BP2 (2).

Elle a la particularité d'apparaître entre 2 et 7 ans et d'évoluer jusqu'au début de la puberté puis de régresser à l'âge adulte.

La prévalence est inconnue mais elle serait inférieure à 1/10 000 et seulement 300 cas ont été reportés dans la littérature (3).

Le diagnostic repose sur l'histoire familiale et l'âge d'apparition de la maladie ainsi que l'aspect clinique, radiologique et histologique. Des tests génétiques sont réalisés lorsque l'histoire familiale n'est pas retrouvée.

Nous décrirons en premier lieu la maladie ainsi que son étiologie. Puis nous aborderons le diagnostic via les éléments cliniques, histologiques et radiologiques. Nous réaliserons ensuite une revue systématique de la littérature afin de définir le traitement à mettre en place en fonction de l'évolution de la maladie. Pour finir, nous illustrerons cette pathologie et sa prise en charge au travers du cas clinique de Margot, suivi au CHU de Bordeaux.

I. Cadre de la pathologie

1.1 Définition

Le chérubisme (OMIM #118400) est une maladie rare causant des lésions fibro-osseuses seulement au niveau de la mandibule ou au niveau de la mandibule et du maxillaire.

Elle est généralement caractérisée par un gonflement bilatéral et indolore des mâchoires. Lors d'atteintes sévères du maxillaire il se produit un déplacement des yeux vers le haut donnant un aspect de chérubin, comme ceux dessinés par les peintres de la renaissance (Figure 1).

C'est une maladie génétique rare à transmission autosomique dominante causée par la mutation du gène SH3BP2 qui a la particularité d'apparaître entre 2 et 7 ans (3). Il se produit une phase active de gonflement jusqu'au début de la puberté suivie d'une phase de stabilisation. Ce n'est qu'en fin de puberté que survient la phase de rémission qui est spontanée et qui peut être totale ou partielle (4).



Figure 1 : Chérubin de « La Madone Sixtine » de Raphaël

Un système de grade a été réalisé pour classer la maladie en fonction de la localisation et de la sévérité de la lésion. Kalantar Motamedi (5) développe en 1998 ce système en cinq grades (I à V) et en 2007, Raposo-Amaral (6) propose d'ajouter un VIème grade à la classification impliquant l'atteinte orbitaire.

Certains auteurs ne se servent pas de cette classification car ils pensent que chaque patient est unique (3).

	Classe 1	Classe 2	Classe 3	Classe 4	Classe 5
Grade I : Lésions mandibulaire sans signe de résorption osseuse.	Lésion unique dans le corps de la mandibule	Multiples lésions dans le corps de la mandibule	Lésion unique dans le ramus	Multiples lésions dans les rami	Lésions intéressant le corps de la mandibule et les rami
Grade II : Lésions impliquant la mandibule et le maxillaire sans résorption radiculaire.	Lésions impliquant la mandibule et les tubérosités maxillaires	Lésions impliquant la mandibule et la partie antérieure du maxillaire	Lésions impliquant la mandibule et l'ensemble du maxillaire		
Grade III : Lésions agressives de la mandibule avec des signes de résorptions radiculaires.	Lésion unique dans le corps de la mandibule	Multiples lésions dans le corps de la mandibule	Lésion unique dans le ramus	Multiples lésions dans les rami	Lésions intéressant le corps de la mandibule et les rami
Grade IV : lésions impliquant la mandibule et le maxillaire et montrant des signes de résorptions radiculaires.	Lésions impliquant la mandibule et les tubérosités maxillaires	Lésions impliquant la mandibule et la partie antérieure du maxillaire	Lésions impliquant la mandibule et l'ensemble du maxillaire		
Grade V : Lésions agressives et très déformantes impliquant le maxillaire et la mandibule et parfois atteignant le processus coronoïde et les condyles.					
Grade VI : Lésions agressives et très déformantes impliquant le maxillaire et la mandibule et parfois atteignant les orbites.					

Tableau 1 : Synthèse de la classification de Kalantar Motamedi (1998) et de Raposo-Amaral (2007) réalisée selon la localisation et la sévérité. (Raposo-Amaral et al. 2007)(6)

Le grade peut changer au cours du suivi du patient (7) mais il semblerait généralement que le grade soit stable à la puberté.

1.2 Prévalence et pénétrance

La prévalence est inconnue mais elle est probablement inférieure à 1/10000. La littérature rapporte environ 300 cas (3).

Quant à la fréquence de cette maladie, elle est difficile à déterminer du fait de sa rareté.

La pénétrance est de 100% chez les hommes et de 50 à 70 % chez les femmes. Il n'y a pas de différence raciale ou ethnique et aucune étude épidémiologique n'existe pour le chérubisme (8).

Cependant EJ Reichenberger (8) affirme que la pénétrance est difficile à justifier car la maladie n'est pas facilement détectable chez les sujets les plus âgés atteints d'une forme légère de chérubisme. En effet, ils présentent des lésions remodelées avec un os mandibulaire normal et aucun signe radiographique.

Cette pénétrance inégale entre les hommes et les femmes devrait donc être considérée comme erronée car elle est basée sur de mauvaises interprétations cliniques

1.3 Évolution de la maladie

Le chérubisme présente la particularité d'être une maladie évolutive. C'est-à-dire que l'enfant naît sans lésion et ce n'est qu'entre 2 et 7 ans en moyenne que se déclare la maladie. Les lésions apparaissent lors de la phase active qui a lieu jusqu'à la puberté puis vient ensuite la phase de stabilisation à l'adolescence et enfin la phase de rémission spontanée vers l'âge adulte. Cette rémission peut être totale ou partielle (4).

1.4 Étiologie

Le chérubisme est une maladie génétique à transmission autosomique dominante. Cependant des cas à transmission récessive peuvent exister.

Parmi les 300 cas rapportés dans la littérature, il a aussi été constaté des cas sporadiques (9) et des néomutations (10).

Ueki *et al.* (11) expliquent les cas sporadiques par une éventuelle seconde mutation non déterminée.

1.4.1 Gène responsable

Le gène responsable a été mis en évidence en 2001 par Ueki (11)

Il s'agit de la mutation du gène SH3BP2 situé sur le chromosome 4p16.3. Ce gène contient 13 exons et code pour une protéine SH3BP2 formée par 561 acide-aminés (12)

Il existe sept mutations qui touchent l'exon 9 identifiés par Ueki *et al* (13). Cependant Carvalho (14) a découvert une mutation inhabituelle au niveau de l'exon 4 et une au niveau de l'exon 3.

1.4.2 La protéine

La protéine SH3BP2 est constituée d'un domaine N'-terminal pleckstrin homology (PH), d'un domaine riche en proline (PR) et d'un domaine C-terminal Src-homology 2 domain (SH2).

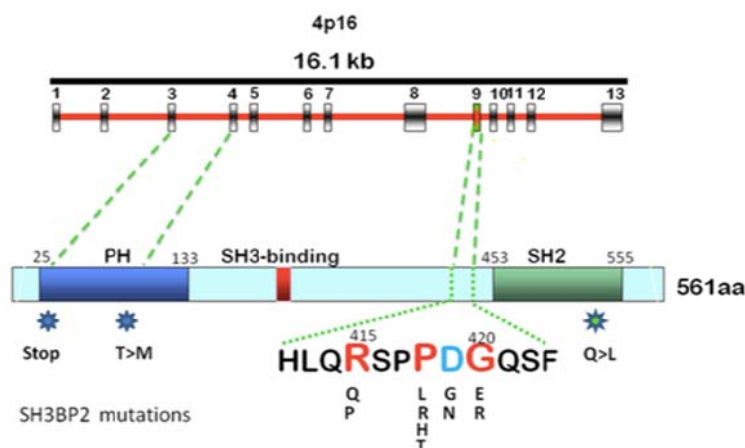


Figure 2 : Carte génétique et structure de la protéine SH3BP2 mutée (Reichenberger et al. 2010)(8)

Les mutations sur l'exon 9 sont localisées dans un intervalle de 6 acide-aminés dans le domaine riche en proline. Toutes ces mutations correspondent à une transition ou une transversion d'un nucléotide, ce qui entraîne une substitution d'acides-aminés. Nous avons alors une protéine faux sens. Des récents travaux suggèrent que la mutation faux-sens mène à un gain de fonction de la protéine (8).

Les mutations découvertes par Carvalho sur l'exon 4 et 3 sont situées sur le domaine PH. La mutation sur l'exon 3 correspond à une délétion d'un nucléotide ce qui entraîne la production d'un codon STOP. Il s'agit alors d'une mutation non-sens : la protéine est tronquée. Nous avons donc un patient atteint sévèrement du chérubisme.

Nucleotide change	Amino acid change	Exon	Phenotype	Detection	Literature
c.1244G>C	p.Arg415Pro	9	cherubism	germline	Ueki et al. (2001)
c.1244G>A	p.Arg415Gln	9	cherubism	germline	Ueki et al. (2001)
c.1253C>T	p.Pro418Leu	9	cherubism	germline	Ueki et al. (2001)
c.1253C>G	p.Pro418Arg	9	cherubism	germline	Ueki et al. (2001)
c.1253C>A	p.Pro418His	9	cherubism	germline	Ueki et al. (2001)
c.1252C>A	p.Pro418Thr	9	cherubism	germline	de Lange et al. (2007)
c.1256A>G	p.Gln419Gly	9	cherubism	germline	Li and Yu (2006)
c.1255G>A	p.Asp419Asn	9	cherubism	germline	Lietman et al. (2006)
c.1258G>C	p.Gly420Arg	9	cherubism	germline	Ueki et al. (2001)
c.1258G>A	p.Gly420Arg	9	cherubism	germline	Lo et al. (2001)
c.1259G>A	p.Gly420Glu	9	cherubism	germline	Ueki et al. (2001)
c.147del(Translation stop at nt325 (TGA))	p.Arg49ArgfsX26	3	severe cherubism	germline	Carvalho et al. (2008)
c.320C>T	p.Thr107Met	4	cherubism	germline	Carvalho et al. (2009)
c.1442A>T	p.Gln481Leu	11	giant cell granuloma	somatic	Carvalho et al. (2009)

Figure 3 : Mutation de SH3BP2 (Reichenberger et al. 2010)(8)

Reichenberger affirme que pour tous les patients détectés dans son laboratoire, il ne peut pas établir de corrélation entre le génotype et le phénotype.

1.4.3 Rôle de la protéine SH3BP2

SH3BP2 a été identifié comme une protéine c-Abl (11). C'est une protéine adaptatrice (« second messenger ») localisée dans le cytoplasme et le noyau des cellules impliquées dans la croissance cellulaire, la survie et la différenciation, notamment dans les cellules hématopoïétiques. Cette protéine contrôle la signalisation intracellulaire et interagit avec de nombreuses protéines : SYK, VAV, PLCy1, PLCy2 et SRC .

SH3BP2 joue donc un rôle crucial dans la différenciation et la fonction des cellules hématopoïétiques, notamment dans les cellules de la lignée myéloïde ce qui lui confère un rôle dans l'immunité innée.

1.4.4 Conséquences

Les conséquences de la protéine mutée ne sont pas encore bien comprises. Cependant, l'hypothèse présentée semble être celle faisant le plus consensus (8).

La mutation SH3BP2 est à l'origine de la sur-activation de la protéine. On a vu que cette protéine était exprimée dans les cellules progénitrices myéloïdes. Ces cellules ont comme ligand : M-CSF (macrophage colony stimulating factor) et RANK-L (ligand de RANK qui est responsable de la différenciation des ostéoclastes). Ces deux ligands entraînent l'activation de deux mécanismes :

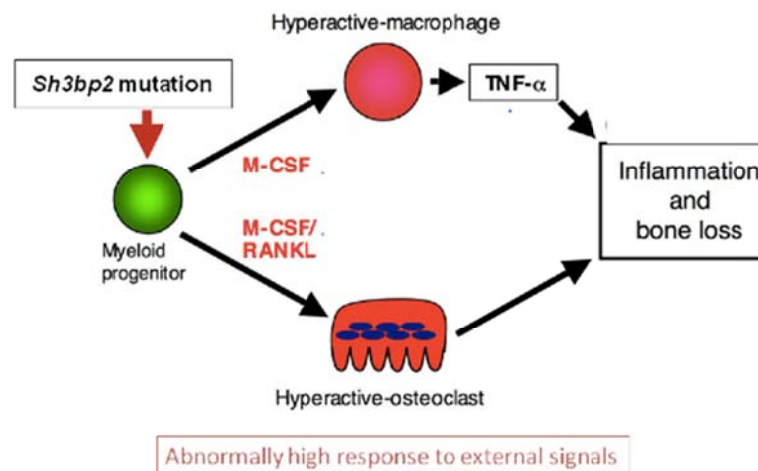


Figure 4 : Le rôle de TNF alpha, M-CSF et RANKL dans la pathologie du chérubisme (Reichenberger et al. 2010)(8)

- La formation des ostéoclastes via la voie SYK.

La protéine mutante entraîne une hyperphosphorylation de SYK ce qui mène à une sur-expression du facteur de transcription NFATC1. La translocation sur le promoteur du gène SH3BP2 de ce facteur de transcription sur-exprimé conduit à une hyperactivité des ostéoclastes, entraînant une résorption osseuse importante.

NFATc1 est la cible de SH3BP2 qui est régulé par RANK-L et M-CSF.

- La formation des macrophages via la voie ERK.

Cette voie est perturbée par la protéine mutante ce qui entraîne une production excessive de TNF alpha par les macrophages conduisant à une réaction inflammatoire (15).

TNF alpha possède une boucle de rétroaction positive car elle augmente la production de RANK-L et de M-CSF par les ostéoblastes.

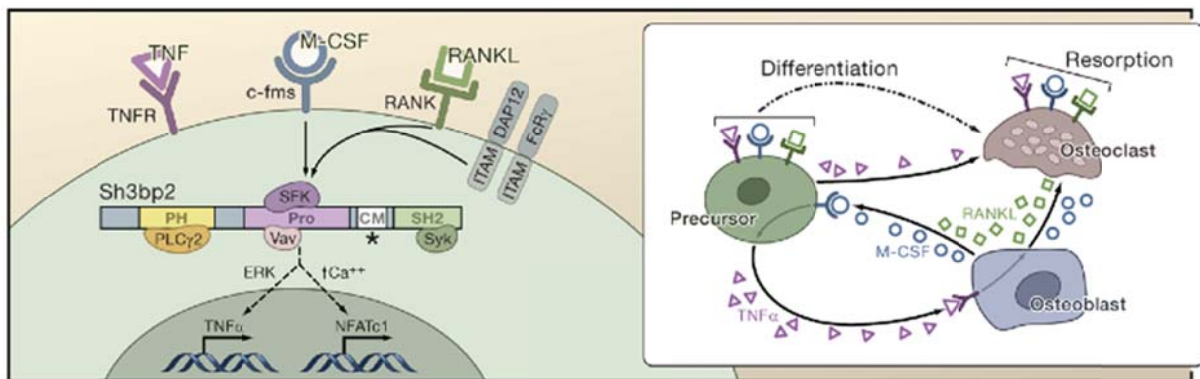


Figure 5 : Voies intracellulaires impliquées dans la production excessive de TNF alpha et de NFATc1 suite à la mutation du gène SH3BP2 (Novack et al. 2007)(15)

Des études (8) ont montré qu'en l'absence de NFATc1 il n'y a pas de formation d'ostéoclastes mais il y a tout de même une augmentation de l'inflammation, ce qui suggère qu'il existe bien deux mécanismes.

On parle de réaction auto-inflammatoire car les cellules myéloïdes appartenant au système immunitaire inné sont activées spontanément et de manière pathologique. Cette réaction est indépendante du système immunitaire acquis.

L'augmentation de TNF alpha par les macrophages semble avoir un rôle essentiel dans la pathogénicité de la maladie (16)(13).

Récemment, d'autres études (17) ont montré une autre conséquence de la protéine mutée.

La mutation interrompt l'interaction entre SH3BP2 et TANKYRASE, ce qui entraîne une réduction de l'ADP-ribosylation du mutant SH3BP2 qui crée une sur-production de TNF alpha par les macrophages.

Les conséquences de la mutation de la protéine sont encore à étudier.

La surproduction d'ostéoclastes crée des lacunes osseuses qui semblent être comblées par des masses tissulaires fibreuses extensives au niveau des maxillaires. Cette atteinte est limitée aux maxillaires et commence entre 2 et 7 ans pour se rétablir après la puberté. Comment ces phénomènes s'expliquent-ils ? Plusieurs hypothèses ont été établies.

1.4.5 Limitation aux maxillaires : hypothèses

Hypothèse 1: Cause odontogène :

Lors de l'éruption des dents définitives (5-6 ans) il y a un rapide remodelage osseux qui se réalise et ceci entraîne un recrutement de cytokines (TNF). Cela pourrait être ces cytokines et l'hypersensibilité des cellules myéloïdes qui déclenchent une boucle de rétroaction positive de l'expression des TNF alpha menant à la formation d'ostéoclastes, à la prolifération des tissus fibreux et au gonflement des ganglions sub-mandibulaire.

Raposo-Amaral fait l'hypothèse que les condyles et les os zygomatiques ne sont pas atteints car les dents ne se développent pas dans cette partie du squelette (6).

Hypothèse 2 : Micro-organismes et micro-traumatismes

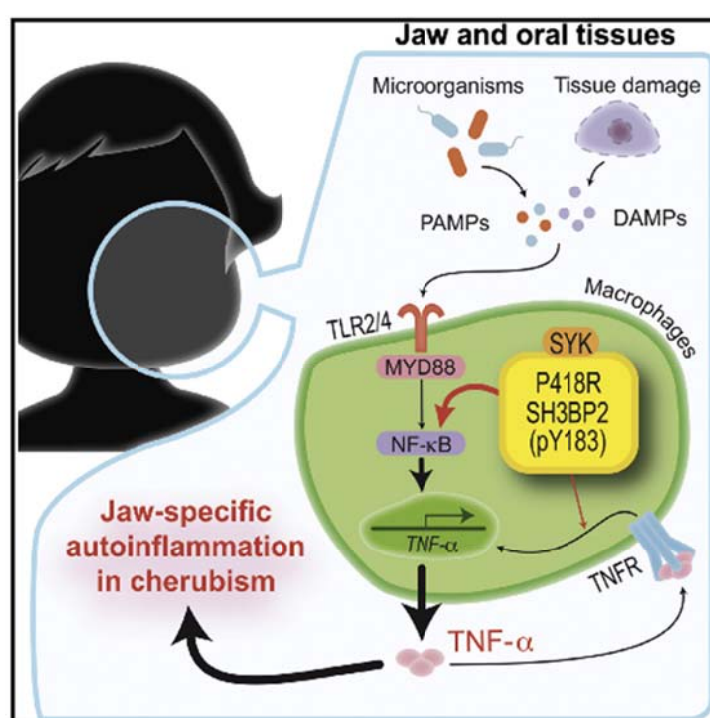


Figure 6 : Rôle des microorganismes et des pathogènes oraux dans la maladie (Yoshitaka et al. 2014)(18)

Yoshitaka et Ueki (18) montrent que les macrophages mutants sur des souris sont hypersensibles aux PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns) et aux DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns) via l'activation de Toll Like Recepteur (TLR 2 et 4), en résultant la sur-production de TNF alpha par l'intermédiaire de la voie MYD88. On peut donc suspecter que les patients porteurs de la mutation SH3BP2 pourraient avoir une réponse immunitaire hyper-active face à un pathogène oral ou à un dommage physique qui se produit de façon régulière dans la cavité orale.

Ces pathogènes oraux (PAMPs) pourraient être des micro-organismes apparaissant lors d'un changement de flore de la cavité buccale qui a lieu pendant le changement de denture (flore commensale, plaque dentaire, bactérie pathogène *Porphyromas gingivalis*). Les dommages physiques (DAMPs) seraient les micro-traumatismes générés

par la mastication ainsi que le remodelage osseux qui a lieu lors du passage à la denture définitive.

Ces micro-organismes et dommages physiques ont lieu au niveau des maxillaires : c'est ainsi que s'explique l'atteinte spécifique des maxillaires.

Cependant il reste des études à mener pour confirmer l'hypothèse. Il faudrait étudier la production de cytokine par les macrophages.

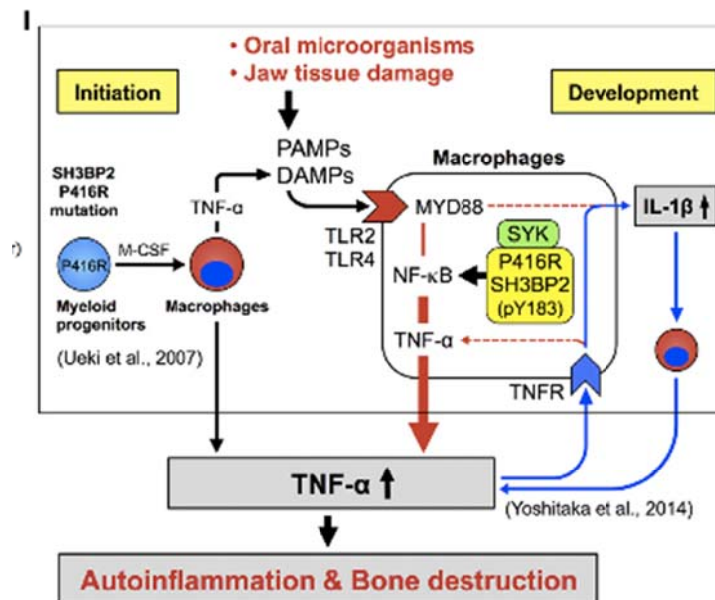


Figure 7 : Proposition schématique de la pathologie du chérubisme. L'inflammation n'est pas seulement causée par MCSF mais aussi par les ligands de TLR. (Yoshitaka et al. 2014)(18)

Yoshitaka *et al.* font alors l'hypothèse que réduire les micro-organismes dans la cavité buccale par des antibiotiques améliorerait ou supprimerait les symptômes. Ils font donc une étude sur les souris sans les germes pathogènes mais il se produit quand même une inflammation. Les DAMPs joueraient alors un rôle majeur dans l'activation des TLR2 et TLR4.

En conclusion, l'augmentation de l'activation du médiateur (DAMPs et PAMPs) de TLR de la voie de signalisation MYD-88 joue un rôle dans l'inflammation et la résorption osseuse de la mandibule et du maxillaire. Les auteurs ajoutent qu'une thérapie génique visant la voie de signalisation SYK permettrait de réduire l'inflammation et la destruction osseuse.

Hypothèse 3: Cellules mesenchymateuses

Interaction avec le gène Hox-gène Msx-1 :

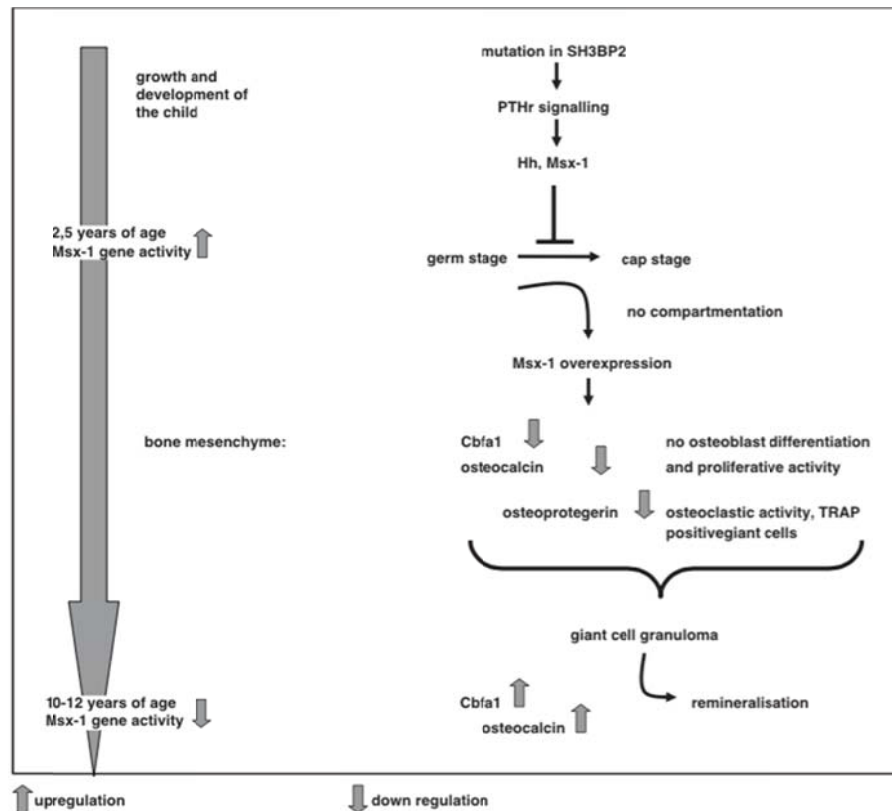


Figure 8: Schéma présentant les molécules proposés dans la pathogénèse du chérubisme. (Hyckel et al. 2005)(19)

Selon Hyckel (19), le chérubisme peut être défini comme une modification génétiquement déterminée du développement du germe de la dent, du fait de l'association avec le développement de la 2^{ème} et de la 3^{ème} molaire. L'interaction entre la PTH (Parathormone) et son récepteur PTHr est perturbée par la mutation SH3BP2 qui entraîne une interaction avec l'activité du gène Hox-MSX-1 (gène candidat des anomalies de l'odontogénèse). Lors de la formation de la 2^{ème} et de la 3^{ème} molaire, le cloisonnement spatial nécessaire pour le développement normal de la dent n'a pas lieu. Ceci a pour conséquence un dérèglement mésenchymateux de la formation osseuse et un développement de cellules géantes granulomateuses.

1.4.6 Évolution et involution : hypothèses

Hypothèse hormonale:

Les hormones stéroïdes inhibent la formation ostéoclastique. Cependant, lors de la puberté, il y a une augmentation d'oestradiol et de testostérone, suggérant une normalisation des ostéoclastes lors de la puberté.

Hypothèse du remodelage osseux :

Yoshitaka (18) montre que lors de l'arrivée des dents définitives, la croissance de la mâchoire et le remodelage osseux entraînent la production de DAMPs dans la mâchoire et stimulent les TLR dès l'âge de 2-5 ans. Il spécule alors qu'une diminution de DAMPS après la puberté (car il n'y a plus lieu d'avoir de remodelage osseux) expliquerait la diminution des lésions.

De plus, le mécanisme qui régule la réponse du système immunitaire inné (voie Myéloïde Differentiation Primary response gene 88 : MYD 88) est âge-dépendant : elle est redondante et moins importante avec l'âge. Il suggère alors que la réduction de l'implication du médiateur de la voie MYD88 dans l'activation des macrophages pourrait être une raison hypothétique pour la régression des lésions après la puberté.

1.5 Qualité de vie

T. Prescott (20) a étudié la qualité de vie des Norvégiens de plus de 16 ans atteint de chérubisme. Il en a conclu que ces norvégiens sont psychologiquement bien adaptés et qu'ils ont une bonne qualité de vie mais que leur qualité de vie relative à la santé orale est moins bonne.

L'équipe de Prescott pense que ces adultes ont été affectés par leur condition de vie et leur traitement étant plus jeunes. Une étude prospective est en cours pour connaître les conditions de vie des enfants de moins de 16 ans.

Une étude comparative a été menée en Norvège par Amy Østertun Geirdal (21) afin d'évaluer la qualité de vie et la détresse psychologique chez des adultes atteints d'une maladie orofaciale. Amy Østertun Geirdal compare le chérubisme, la dysplasie ectodermique et le syndrome de Treacher Collins, elle constate que le chérubisme est la maladie qui entraîne le moins de détresse psychologique et la meilleure qualité de vie par rapport aux deux autres maladies oro-faciales.

Pour chaque personne souffrant de chérubisme (en fonction de son l'âge, du stade de la maladie et des manifestations cliniques) il devrait y avoir une évaluation individuelle et un apprentissage à la gestion de la maladie.

1.6 Conseil et centre de référence

Il n'existe pas de centre de référence spécifique au chérubisme mais il existe un centre de référence des manifestations odontologiques des maladies rares au CHU de Strasbourg , un centre de référence des malformations rares de la face et de la cavité buccale à Paris (CHU paris-est hôpital Rothschild) ainsi qu'un centre de référence des anomalies de développement et des syndromes malformatifs à Bordeaux (CHU Pellegrin), à Paris (Bondy et Créteil), à Clermont-Ferrand, à Dijon, à Rennes et à Rouen.

Quand la mutation SH3BP2 est constatée dans une famille, il est techniquement possible de le diagnostiquer, de faire des tests génétiques prénataux et de faire de la prévention.

Du fait du caractère fibreux de la lésion osseuse, il y a une contre-indication à pratiquer des sports à risque (sport de contact et collectif) afin d'éviter des chocs mandibulaires pouvant entraîner une fracture (22).

II. Caractéristiques de la maladie

Nous avons vu que le chérubisme atteignait préférentiellement la mandibule et le maxillaire ou seulement la mandibule entre de 2 et 7 ans. Nous allons décrire les caractéristiques bien particulières de la maladie afin de déterminer le diagnostic positif et différentiel à l'aide des éléments cliniques, histologiques, radiologiques, biologiques et génétiques. Puis nous terminerons par évoquer les différents traitements proposés dans la littérature.

2.1 Le diagnostic positif

Le diagnostic du chérubisme repose sur plusieurs éléments cliniques. Certains sont retrouvés de façon systématique et d'autres de façon plus exceptionnelle.

2.1.1 Éléments cliniques

Le chérubisme est une pathologie qui présente une atteinte typiquement cranio-faciale et maxillo-dentaire mais des atteintes extra-craniales ont été rapportées dans la littérature.

2.1.1.1 Aspects extra-craniaux

Les implications extra-craniales sont extrêmement rares mais trois cas ont été rapportés dans la littérature avec une atteinte des côtes non expansive. Ces atteintes étaient asymptomatiques et il n'y a pas eu de suivi réalisé (23)(24). Un cas de craniosynostose avec un hippocratisme digital a aussi été rapporté (25) mais il n'est pas clair que ces phénotypes coïncident ou soient associés au chérubisme.

Cependant, tous ces cas n'ont pas été confirmés par des tests génétiques.

De plus, il est important de préciser qu'il y a une absence de retard mental et d'anomalie endocrinienne.

2.1.1.2 Aspects cranio-faciaux

Les enfants atteints de chérubisme présentent une face inférieure élargie, ce qui leur donne un aspect joufflu caractéristique.



*Figure 9 : Enfant de 10 ans présentant un aspect typique de la maladie.
(Ducours 2012)(22)*

Cette tuméfaction mandibulaire et maxillaire est bilatérale, symétrique et indolore et elle est constituée d'un tissu dysplasique fibreux qui peut refouler différentes structures de la face comme :

- Les globes oculaires :

Les globes oculaires sont refoulés vers le haut et exposent la bande sclérotique sous irienne, donnant à l'enfant un regard vers le haut caractéristique de la maladie (26)(27)(28). Ceci a lieu seulement lors d'une atteinte importante du maxillaire.



Figure 10 : Femme de 31 ans avec un déplacement orbital vers le haut exposant la bande sclérotique sous irienne (Ahmadi et al. 2003)(27)

- Le nez :

La masse fibreuse crée un élargissement de la racine du nez (29)

- La base du crâne et le maxillaire :

La tuméfaction peut entraîner un hypertélorisme si elle est située au niveau de la base du crâne, entre les deux yeux (30).

Il existe des complications au niveau de ces structures, notamment des complications ophtalmiques comme une exophtalmie, une rétraction de la paupière inférieure, un ptosis, une diplopie et une perte de l'acuité visuelle par compression du nerf optique (28)(27)(31).

Ces atteintes cranio-faciales, notamment ophtalmiques, persistent souvent après la phase de régression qui a lieu après la puberté (27)(32).

Il est important de signaler que, comme vu précédemment, l'atteinte touche plus préférentiellement la mandibule. Les signes cranio-faciaux majeurs sont l'élargissement de la face inférieure entraînant un gonflement des joues caractéristiques. Les autres signes cranio-faciaux dépendent de la localisation de la lésion qui diffère selon la sévérité de la maladie.

2.1.1.3 Aspects maxillo-dentaires

Les manifestations maxillo-dentaires sont nombreuses et se caractérisent le plus fréquemment par un élargissement mandibulaire lié à la tuméfaction fibreuse qui entraîne le gonflement des joues.

Puis apparaissent de façon moins fréquente en fonction de la localisation et la sévérité de la lésion :

- Un palais en V dû à la tuméfaction des procès alvéolaires.(7)
- Un refoulement du canal mandibulaire.(33)
- Le comblement du vestibule par la tuméfaction.
- Une gencive épaisse.
- Le gonflement des ganglions sub-mandibulaires pendant la phase active expansive.(3)



Figure 11 : Palais en V (Penarrocha et al. 2006)(7)

Des rapports de cas de chérubisme sont associés à une fibromatose gingivale (34)(35). La combinaison de ces deux affections pourrait être une coïncidence, mais les auteurs estiment qu'il pourrait s'agir de l'expression d'un même état pathologique (Syndrome de Ramon).

Cependant Roginski (36) montre un cas de fibromatose gingivale, sans association avec un retard mental ou d'hypertrichose, ce qui élimine le diagnostic du syndrome de Ramon pour cet enfant.

De plus, on observe de façon fréquente des complications dentaires variables suivant l'âge du début d'apparition de la maladie et de sa sévérité. Nous pouvons retrouver :

- Des agénésies dentaires, notamment des 2^{ème} et des 3^{ème} molaires le plus fréquemment (37)(38).
- Des dents impactées (39).
- Des dents « flottantes » dans la lésion (40)(16).
- Des exfoliations précoces des dents déciduales (16)(41).
- Des anomalies d'éruption (37).
- Des anomalies de formes (38).
- Des résorptions radiculaires entraînant parfois une mobilité dentaire (38)(41).
- Des positions ectopiques (37).



Figure 12 : Panoramique d'une jeune fille de 12 ans présentant des anomalies de forme, de position, des résorptions radiculaires, des impactions, d'agénésies ainsi que des exfoliations précoces (Tsodoulos et al. 2014)(38)

Associé à ces troubles nous retrouvons fréquemment une mauvaise hygiène (42), notamment lors d'atteinte radiculaire. Nous supposons que la mobilité dentaire perturbe l'enfant dans son brossage quotidien.

Dans la majorité des cas, les dents maxillaires sont beaucoup moins touchées que les dents mandibulaires (43).

Ces atteintes maxillo-faciales peuvent entraîner des complications comme :

- Des problèmes d'occlusion générant ainsi des problèmes de mastication (38).
- Des problèmes de phonation dus à un palais en V(44)

- Des problèmes respiratoires, qui, même s'ils sont fréquemment absents lors de la maladie, peuvent s'observer lors de la présence d'un palais en V (cette forme entraîne le positionnement de la langue en arrière et crée une obstruction) ou lors d'oblitération de la paroi nasale par la lésion. Des infections nasales chroniques ou d'apnée du sommeil peuvent se manifester (45).

Concernant l'état de la muqueuse orale et de la sécrétion salivaire, Prescott (20) conclut qu'il n'y a aucune différence remarquable entre un patient sain et un patient souffrant de chérubisme.

2.1.2 Eléments histologiques

Les éléments histologiques permettent de confirmer le diagnostic. De plus l'aspect histologique du chérubisme est proche de celui du granulome à cellules géantes.

2.1.2.1 Aspect histologique

Dans cette affection, le tissu spongieux est remplacé par un tissu composé de :

- Cellules géantes plurinucléées :

On les nomme « ostéoclast-like » car elles ont des attributs d'ostéoclastes.

Elles sont irrégulièrement dispersées et souvent agrégées par endroits.

Ces cellules sont TRAP positive (Phosphatase Acide Tartrate Résistante), c'est un marqueur pour évaluer l'activité des ostéoclastes.

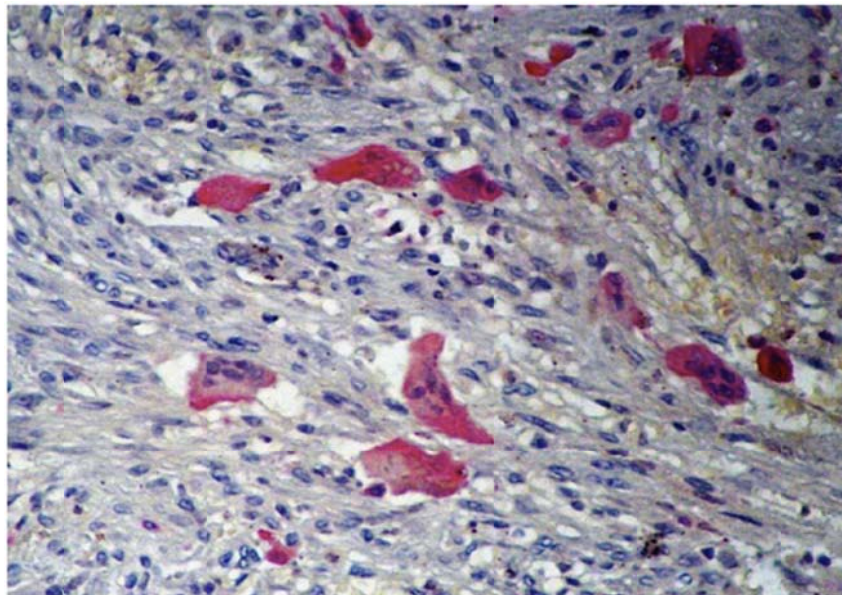


Figure 13 : Cellules géantes TRAP positive x100 (Meng et al. 2005)(44)

- Cellules fusiformes ayant une caractéristique de jeunes fibroblastes.
- Nombreux petits capillaires bordés de grandes cellules endothéliales
- Cellules ovoïdes ayant des caractéristiques proches des cellules ostéoblastiques.

- Occasionnellement, des travées de tissu ostéoïde ou osseux.

Les cellules endothéliales et les fibroblastes jeunes actifs, sécrètent des dépôts d'hémosidérine. Ces dépôts sont des produits de décomposition de l'hémoglobine qui signent l'hémorragie. A proximité de ces foyers hémorragiques se trouvent des cellules géantes plurinucléées ainsi que des fibres de collagène éosinophile entourant les capillaires. Ce collagène crée une fibrose périvasculaire qui pourrait expliquer une anoxie tissulaire, à l'origine de la lésion (46).

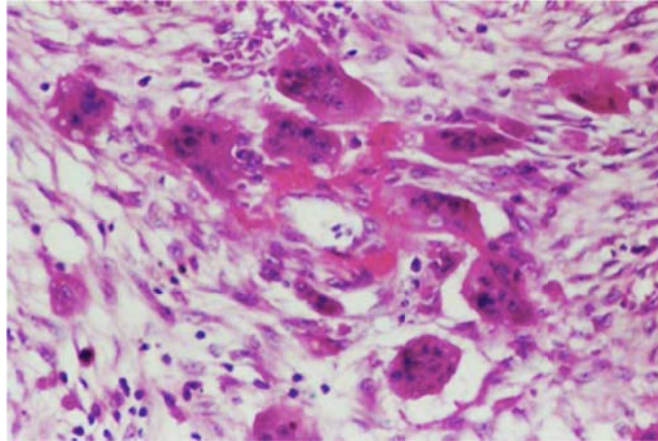
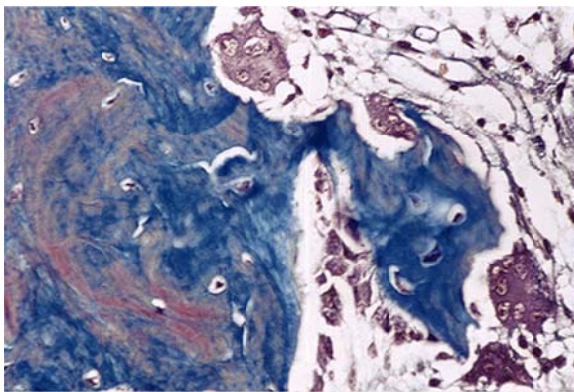
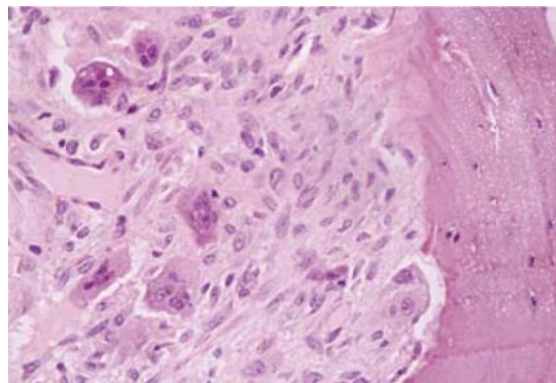


Figure 14 : Cellules géantes multinucléées dispersées autour du vaisseau sanguin et collagène éosinophile périvasculaire. Coloration Hématoxyline-Eosine-Safran (HES) (Meng et al. 2005)(44)

Nous pouvons comparer ces coupes histologiques à une coupe de tissu osseux sain :



A



B

Figure 15 : Coupe histologique d'un tissu osseux sain

- A. Tissu osseux sain contenant des ostéocytes dans la matrice osseuse et des ostéoblastes ainsi que des ostéoclastes dans le tissu osseux (Le tissu osseux. Cours FMPMC-PS- histologie).*
B. Cellules géantes multinucléées dans le tissu fibreux adjacent au tissu osseux. X40 (Ahmadi et al.2003)(27)

2.1.2.2 Cinétique

Les détails histologiques à différents stades de la maladie sont rarement décrits. Chomette (47) est le seul à avoir décrit l'évolution histologique de la maladie en trois phases :

- Phase ostéolytique :

La phase ostéolytique correspond à la phase où la lésion est très vascularisée (les dépôts d'hémosidérine sont abondants) et possède de nombreuses cellules géantes multinucléées TRAP positive signant une forte activité ostéoclastique.

Cette phase se produit lors de l'enfance : c'est la phase expansive.

- Phase de réparation conjonctive :

On constate une augmentation de l'apparition de fibroblastes associée à de nombreux vaisseaux sanguins ainsi qu'une activité ostéoclastique toujours persistante. Les fibroblastes sécrètent des phosphatases alcalines et sont capables d'induire la formation de substance ostéoïde, signant le début d'une ostéogénèse.

Cette phase se produit lors de la puberté.

- Phase de réparation osseuse :

Il se produit la formation d'une nouvelle matrice osseuse par les cellules fusiformes de type fibroblastique (qui serait des pseudo-ostéoblastes).

Cette phase a lieu après la puberté.

2.1.3 Éléments radiologiques

Il existe différents types d'imagerie permettant d'évaluer l'os atteint par la maladie. En accord avec le principe de ALARA (As Low As Reasonable Achievable), il est important de faire de l'optimisation des procédures. C'est-à-dire de réduire les rayonnements ionisant émis à un niveau aussi bas qu'il est raisonnablement possible tout en obtenant les informations nécessaires pour notre diagnostic (48).

Nous allons voir les différents types d'imagerie utilisés pour le diagnostic du chérubisme.

2.1.3.1 l'Orthopantomogramme

L'orthopantomogramme, ou autrement appelé radiographie panoramique, est l'examen de débrouillage qui est prescrit en première intention lors d'une suspicion de chérubisme.

La radiographie panoramique permet une vision globale en deux dimensions du maxillaire et de la mandibule et permet de visualiser les rapports de la lésion avec les structures anatomiques avoisinantes.

La radiographie panoramique confirme, pour la maladie du chérubisme, les anomalies dentaires associées (agénésies, résorptions radiculaires, inclusions, impactions...).

Cette imagerie permet de mettre en évidence les lésions qui sont **symétriques, multiloculaires, radioclares, bien délimitées, et parcourues de quelques cloisons et d'aspect en « bulle de savon »** ou autrement appelée en « nid d'abeille »(46)(49).

L'imagerie au cours de l'évolution de la maladie semble changer. Il semblerait que les lésions soient en petites « bulle de savon » puis deviennent plus larges au cours du temps.

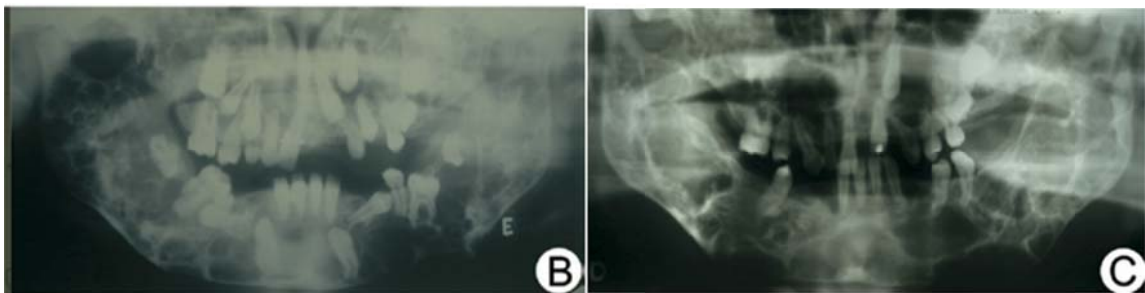


Figure 16 : Un enfant suivi à 13 ans puis à 16 ans. Les lésions sont devenues moins présentes mais plus larges (Carvalho Silva et al. 2007)(37)

Autre exemple :

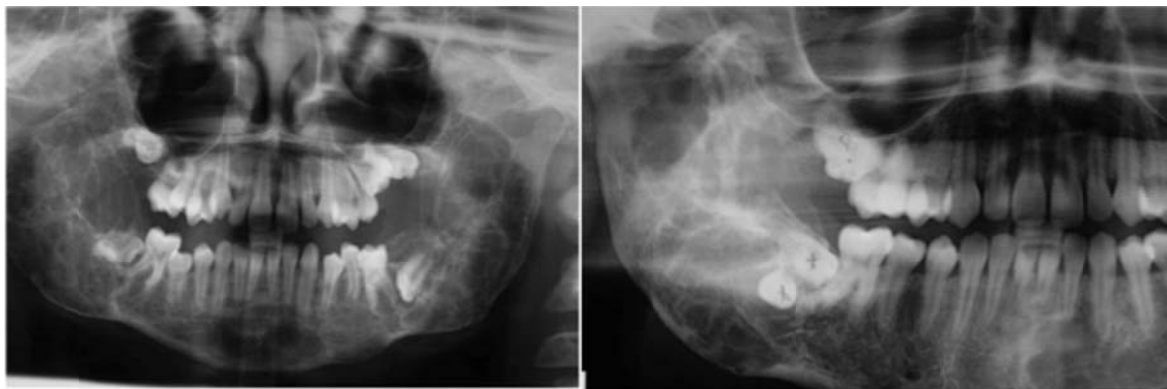


Figure 17 : Cas d'une jeune fille de 10 ans à gauche et à 13 ans à droite. Les lésions sont devenues plus larges. (Ducours 2012)(22)

Cinétique :

A la mandibule, l'altération osseuse commence au niveau de l'angle de la mandibule remonte au niveau du ramus, puis peut continuer dans le corps de la mandibule pouvant déplacer le canal mandibulaire. Dans certains cas, la lésion peut s'étendre jusqu'au processus coronoïde mais implique très rarement le condyle. Quand le processus commence à la mandibule, les lésions au maxillaire se manifestent plus tardivement. Les lésions au maxillaire commencent dans la région tubérositaire et peuvent facilement atteindre les sinus. Dans certains cas sévères, la lésion peut atteindre le plancher orbitaire et causer des exophtalmies jusqu'à limiter les mouvements oculaires (45).

Pendant la phase de rémission, l'os peut être totalement remanié sans aucune trace de kystes préexistants ou bien il peut persister des déformations corticales avec des zones hétérogènes parsemées de quelques plages hypodenses (Figure 18).

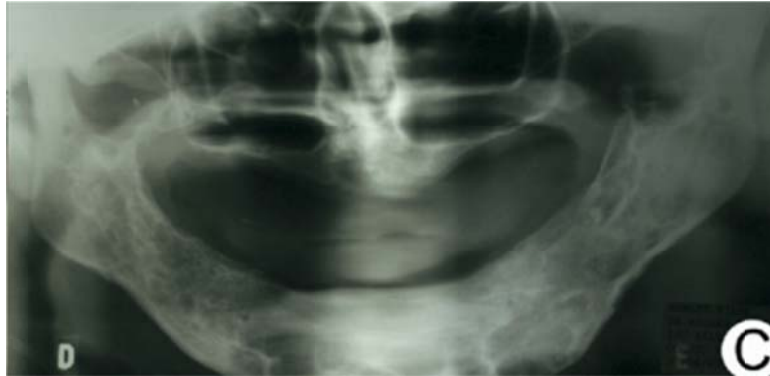


Figure 18 : Patient de 22 ans présentant des zones persistantes hypodenses (Carvalho Silva et al. 2007)(37)



Figure 19 : Patiente de 22 ans présentant une rémission complète (Ducours 2012)(22)

Ce type d'imagerie ne donne pas d'informations suffisantes pour pouvoir planifier un plan de traitement et donner un diagnostic de certitude. Il ne nous donne pas non plus de notion de profondeur, pour cela il faudra réaliser une téléradiographie de face et de profil, une tomодensitométrie ou une IRM.

2.1.3.2 La téléradiographie

La téléradiographie de face et de profil a un intérêt dans l'évaluation de l'étendue de la lésion dans le sens sagittal et transversal. Elle présente aussi un intérêt dans l'éventuelle prise en charge orthodontique ou dans la planification d'une intervention chirurgicale (50).

On peut visualiser les lésions kystiques de la région mentonnière, la voute, la base et la selle du crâne.



Figure 20 : Téléradiographie de profil (Holst et al. 2009)(50)

2.1.3.3 La tomodensitométrie (TDM) et le Cone Beam Computer Tomography (CBCT)

La tomodensitométrie (TDM) ou le Cone Beam Computed Tomography (CBCT) sont des examens de seconde intention. Ce sont des imageries qui peuvent offrir une reconstitution en deux ou trois dimensions.

La TDM permet d'obtenir de très bons renseignements sur la structure osseuse, sur la sévérité des lésions, l'extension de la lésion aux tissus mous et sur l'évaluation de l'altération de la densitométrie des lésions.

Par ailleurs, le CBCT permet d'obtenir des détails plus précis et plus fins (51). C'est une méthode de radiographie de choix pour le suivi car il est peu irradiant et l'image est de meilleure qualité (4).

La TDM et le CBCT peuvent objectiver des lésions hypodenses ostéolytiques hypertrophiantes localisées au maxillaire et à la mandibule. Ces lésions présenteront un aspect polygédrique et multikystique avec des cloisons discontinues et des trabéculations.

Ces imageries permettent :

- De visualiser la présence des germes de dents permanentes ou non, leur orientation ou leur localisation.
- De visualiser la corticale. Dans le cadre de la maladie, on pourra retrouver une corticale amincie, soufflée, et parfois une rupture de cette corticale.

- De visualiser l'étendue de la lésion ainsi qu'une évaluation plus précise des rapports avec les structures anatomiques environnantes, telle que le plancher orbitaire ou le canal mandibulaire (50).

Elles ont un rôle dans le diagnostic et dans la décision d'un plan de traitement. Elles constituent aussi un guide opératoire et permettent une meilleure compréhension de la maladie grâce à la reconstitution virtuelle 3D (50)(52).

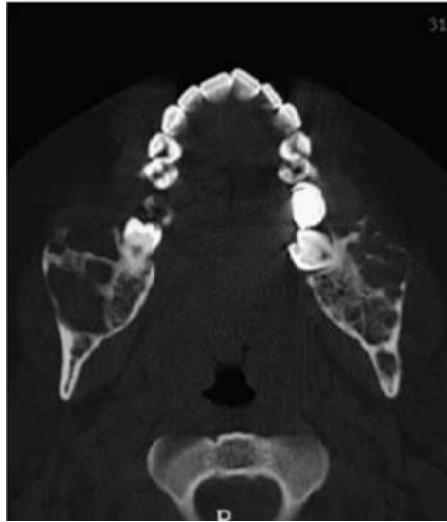


Figure 21 : Scanner : coupe axiale montrant l'expansion de la lésion et la finesse de l'os cortical au niveau de l'angle et du ramus de la mandibule (Gomes et al. 2005)(39)



Figure 22 : Scanner en coupe coronale montrant les lésions ostéolytiques hypertrophiantes bilatérales et symétriques (Mnari et al. 2005)(49)

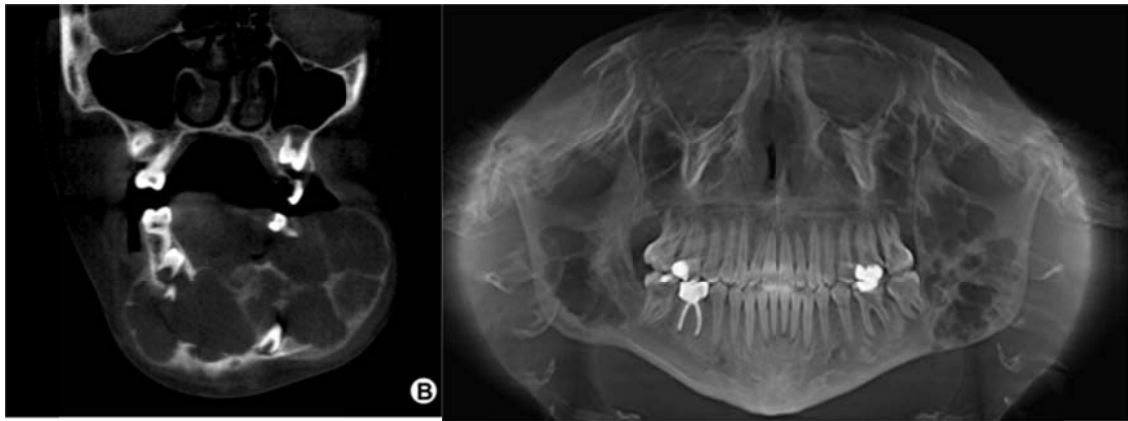


Figure 23 : CBCT montrant les lésions polyloculaires (Pinheiro et al. 2013) (51)

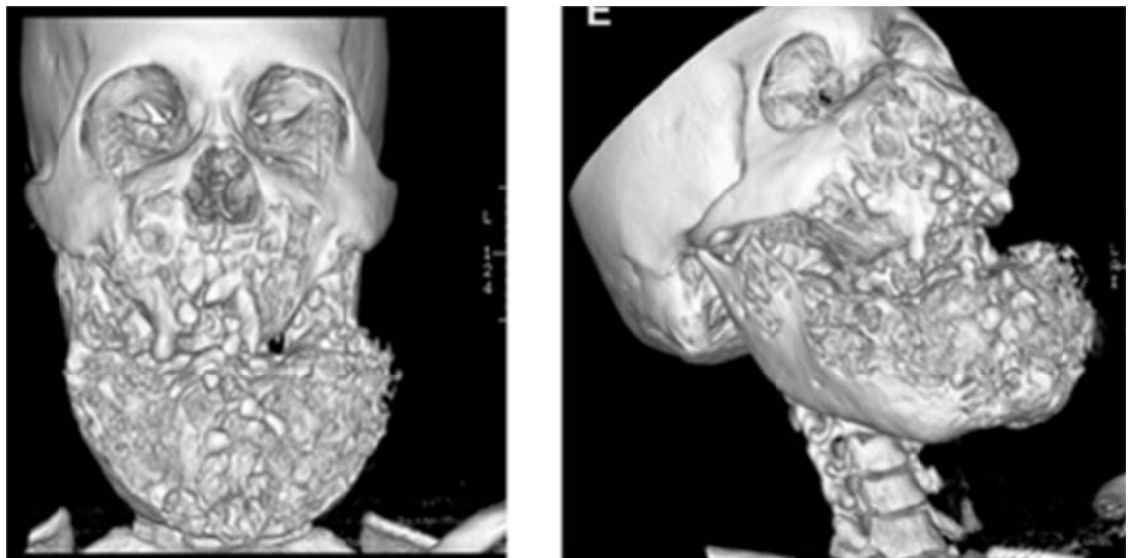


Figure 24 : Reconstitution 3D virtuel. (Pontes et al 2007)(52)

2.1.3.4 l'Imagerie par Résonance Magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est malheureusement peu utilisée chez les patients touchés par le chérubisme. C'est pourtant un examen de choix qui a l'avantage d'être non irradiant.

Grace à l'IRM on observe les tissus mous.

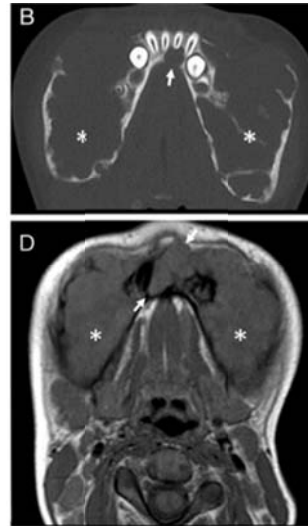
Dans le cadre de cette maladie nous pouvons observer des masses lobulées correspondantes aux lésions.

Elle permet également de mieux apprécier les parties molles péri-lésionnelles et notamment de rechercher une complication oculaire compressive au niveau du nerf optique (49).

Le rôle de l'IRM est de faire un bilan d'extension de la lésion.

Il peut être utilisé en complément de la radiographie panoramique et du scanner afin de différencier le tissu fibreux du tissu muqueux pseudo cystique car ni le scanner, ni la

radiographie panoramique ne le permettent. L'IRM à l'avantage d'être non-irradiant. Il serait alors intéressant de l'utiliser afin d'aider le clinicien à réaliser le diagnostic et le traitement du chérubisme (53).



*Figure 25 : Image par Résonance Magnétique
(Hero et al 2013)(16)*

En conclusion, les différentes imageries contribuent au diagnostic positif, au bilan préopératoire et à la surveillance post thérapeutique (49).

2.1.4 Eléments biologiques

Dans la maladie du chérubisme, il n'existe pas de modifications des marqueurs du métabolisme osseux. Le métabolisme minéral est normal.

Le taux de calcium sérique, de TSH, LH, FSH, T3, T4, phosphore, de parathormone (PTH), de la protéine apparentée à la parathormone (PTHrP), la calcitonine et la phosphatase alcaline (ALP) sont typiquement dans les valeurs normales (41).

Le taux de phosphatase alcaline peut être augmenté durant la phase active de la maladie (54)(36)(55).

Il n'existe pas de marqueurs sanguins spécifiques au chérubisme permettant de faire son diagnostic mais ils servent à faire des diagnostics différentiels. Par exemple, l'analyse biochimique permet de différencier le chérubisme de l'hyperparathyroïdisme (46).

2.1.5 Eléments génétiques

Nous avons vu que le diagnostic du chérubisme repose sur les éléments cliniques et radiographiques et qu'il peut être complété par des analyses histologiques. Par ailleurs, les analyses génétiques ne sont pas systématiques si le patient rapporte une histoire familiale associée. Cependant, des cas de néo-mutation ont été rapportés et dans ces cas-ci, l'analyse génétique est recommandée afin d'établir le diagnostic de certitude (10).

2.2 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel repose sur des éléments cliniques, histologiques, radiologiques et génétiques.

En premier lieu, il sera important de réaliser un diagnostic différentiel avec les pathologies syndromiques semblables. Ensuite, des éléments radiologiques peuvent évoquer de nombreuses pathologies. Une corrélation de ces éléments avec des éléments cliniques ou histologiques afin de réaliser le diagnostic différentiel sera recommandée.

2.2.1 Syndrome de Ramon

Ce syndrome est défini comme un chérubisme par ces éléments cliniques, radiologiques et histologiques semblables. Cependant, la différence réside dans le fait que ces lésions sont toujours associées à :

- Une fibromatose gingivale
- De épilepsie
- Une déficience mentale
- Une hypertrichose
- Un arrêt de la croissance

C'est une maladie très rare associée au chérubisme (56) ; seulement 8 cas ont été rapportés dans la littérature.

Nous pouvons aussi citer la neurofibromatose de type 1 (57) qui a été rapportée associée au chérubisme ainsi qu'une association avec le syndrome de l'X fragile (58).

2.2.2 Syndrome de Noonan

La présence de dysmorphie faciale ainsi que les anomalies dentaires du syndrome de Noonan peuvent évoquer la parenté avec le chérubisme, d'autant que ce syndrome a parfois été observé en association avec une tumeur centrale à cellules géantes ou de multiples tumeurs mandibulaires évoquant le chérubisme.

La différence se fera grâce aux manifestations caractéristiques de ce syndrome qui sont :

- Un hypertélorisme
- Une petite tille
- Un ptosis
- Une dysmorphie faciale caractéristique
- Une anomalie cardiaque congénitale
- Des oreilles bas implantées en rotation postérieure avec un hélix épais
- Un cou palmé court
- Une déformation de la cage thoracique
- Une déficience intellectuelle légère
- Une cryptorchidie
- Des difficultés d'alimentation durant la petite enfance

Le diagnostic différentiel se précise par l'aspect génétique. Le syndrome de Noonan est causé par la mutation des gènes PTPN11 et SOS1 (59).

2.2.3 Dysplasie fibreuse des os :

La dysplasie fibreuse des os est une maladie bénigne congénitale mais non héréditaire, où l'os normal est remplacé par un tissu pseudo-fibreux renfermant une ostéogénèse immature. Cette maladie est le plus souvent asymptomatique mais peut parfois être spontanément douloureuse : elle apparaît entre 5 et 30 ans.

Cliniquement, les atteintes les plus fréquentes sont les côtes, le col fémoral et l'extrémité céphalique (maxillaire, voûte du crâne et mandibule).

Radiologiquement, on retrouve des lésions hétérogènes uniques ou multiples, radioclares ayant un aspect de « verre dépoli » caractéristique de la maladie. Les lésions sont très rarement bilatérales.

De plus, cette dysplasie fibreuse est due à la mutation du gène *GNAS* codant la sous-unité α de la protéine G dans les cellules cibles.

Les lésions radiologiques associées à l'apparition précoce, peuvent faire penser au chérubisme mais l'histoire de la maladie, l'aspect génétique, l'atteinte asymétrique ainsi que l'absence de rémission spontanée confirment le diagnostic de dysplasie fibreuse des os (60).



Figure 26 : Dysplasie fibreuse des os (Orcel et Chapurlat 2007)(60)

2.2.4 Tumeurs brunes de l'hyperparathyroïdie

Les tumeurs brunes sont des lésions ostéolytiques rares dues à une activité ostéoclastique accrue liée à l'hyperparathyroïdie. Les localisations les plus fréquentes sont les côtes, les clavicules, la ceinture pelvienne et la mandibule. L'atteinte du maxillaire reste exceptionnelle (46).

Cliniquement, les tumeurs brunes se présentent sous forme de tuméfactions osseuses responsables de déformations faciales, de chutes ou de mobilités dentaires. Elles sont la plupart du temps asymptomatiques.

Histologiquement et radiologiquement, elles sont très ressemblantes avec les granulomes à cellules géantes et avec les dysplasies fibreuses.

Le diagnostic différentiel se fait grâce au bilan biologique et par les pathologies associées. Le bilan montre un taux anormal de calcium, phosphore et phosphatase alcaline.

Le traitement correspond au traitement de l'hyperparathyroïdie.

2.2.5 Granulome central à cellules géantes:

Les granulomes à cellules géantes (GCCG) correspondent à des lésions asymptomatiques avec une tuméfaction intra-orale de croissance lente. Cette lésion se rencontre plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes avec une localisation deux fois plus fréquente à la mandibule. Chez l'homme, le pic d'incidence se situe entre 10 et 14 ans, tandis que chez la femme, il se trouve entre 15 et 19 ans.

Il a été décrit deux formes de GCCG, la forme non agressive et la forme agressive. Dans sa forme non agressive, la lésion correspond une tuméfaction asymptomatique osseuse recouverte d'une muqueuse brunâtre de croissance lente. La forme agressive est d'évolution rapide, la taille de la lésion est importante et elle est associée à des douleurs, une ulcération de la muqueuse et à des troubles de la sensibilité.

En cas de forme agressive, il y a un fort risque de récurrence (20 à 25% des cas)(61).

L'étiologie de cette maladie reste actuellement mal connue.

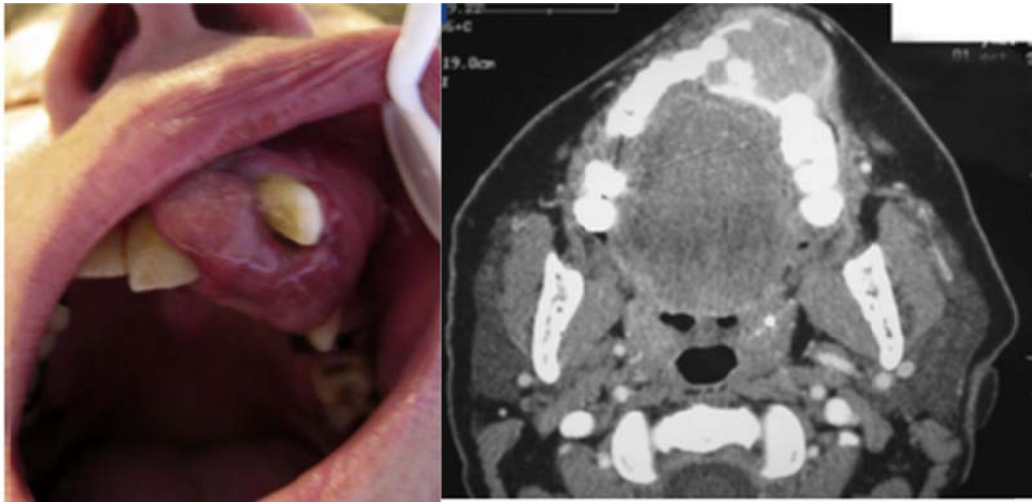
Radiologiquement, la lésion peut aller d'une simple petite lésion uniloculaire à d'importantes lésions multiloculaires associées à des déplacements dentaires, des résorptions radiculaires voire des perforations de la corticales osseuse.

Les lésions sont le plus souvent unilatérales et asymétriques.

Histologiquement, elles sont identiques au chérubisme.

En conséquence, le diagnostic différentiel repose sur l'examen clinique et radiologique.

Des traitements médicamenteux ont été proposés afin d'éviter la chirurgie, il s'agit d'injections de corticoïdes intralésionnel, de calcitonine sous cutanées, ou d'interféron alpha en association avec un geste d'exérèse. Mais en l'absence d'essais cliniques randomisés, l'efficacité de ces traitements n'est pas prouvée (46).



*Figure 27 : Granulome central à cellules géantes maxillaire.
Aspect clinique et tomodensitométrie (Barthélémy et al. 2009)(46)*

2.2.6 Tumeur à cellules géantes

La tumeur à cellules géantes correspond à une tumeur osseuse primitive bénigne. Les lésions sont douloureuses et elles touchent le plus souvent les femmes entre 20 et 40 ans. L'atteinte est rare chez les enfants avant la soudure du cartilage de conjugaison. La lésion touche plus préférentiellement les os longs et très exceptionnellement les mâchoires. Elle peut entraîner des fractures et des métastases dans les cas les plus graves (62).

Leur étiologie est en général inconnue.

La radiographie montre une lésion unie ou multiloculaire, bien délimitée et unilatérale. La corticale est amincie, soufflée et il y a parfois une rupture de cette corticale. Il n'y a pas de sclérose entre la tumeur et l'os sain.

Histologiquement on retrouve une association de cellules géantes et de cellules mononuclées au sein d'un tissu conjonctif pauvre en collagène. Les cellules géantes sont très régulièrement disposées dans la matrice (signe d'agressivité).

Le taux de récurrence est important, il est de 50% et le risque de transformation maligne est de 10 à 20%. En raison de ces risques, le curetage est insuffisant et le traitement de choix est l'exérèse chirurgicale (46).

2.2.7 L'hyperostose corticale infantile (HCI) ou maladie de Caffey et Silvermann

C'est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante liée à des mutations du collagène de type I. C'est une affection rare atteignant les os plats, d'étiologie inconnue et touchant préférentiellement les nouveau-nés et les jeunes nourrissons. Elle est caractérisée par une irritabilité, des douleurs, une sensibilité à la palpation, une hyperesthésie, une anémie, un gonflement des tissus mous et des rougeurs sur une ou plusieurs parties du corps.

L'évolution se fait habituellement vers la guérison spontanée entre 3 semaines et 3 mois (63).

Les signes radiologiques montrent une atteinte symétrique et bilatérale formée par un épaississement cortico-périosté sous les zones de gonflement des tissus mous.

Le diagnostic différentiel repose sur les éléments cliniques.

2.2.8 Améloblastomes, kyste dentigères, myxome odontogène

Les lésions du chérubisme sont radioclares, il va de soit qu'il convient de faire le diagnostic différentiel avec les nombreuses pathologies à lésions radioclares comme les améloblastomes, les kystes dentigères ou les myxomes odontogènes (64). Le diagnostic différentiel repose sur l'examen clinique, histologique et sur l'histoire familiale.

2.3 Thérapeutiques

Plusieurs thérapeutiques peuvent être envisagées. Tout d'abord l'abstention thérapeutique car si l'on suit le cours de la maladie, il se produit une rémission spontanée. Cependant les préjudices esthétiques associés ont donné lieu à des recours chirurgicaux, comme le remodelage esthétique chirurgical, le curetage lésionnel ou encore l'extraction dentaire, associés ou non à des greffes osseuses.

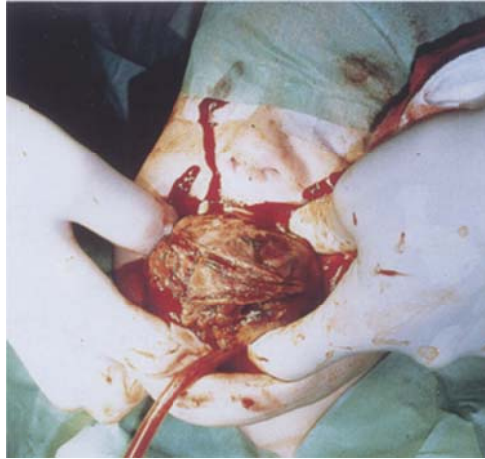
Des thérapeutiques plus conservatrices ont vu le jour, comme les traitements médicamenteux par calcitonine, anti TNF alpha ou par tacrolimus. Ces thérapeutiques conservatrices peuvent être associées à des traitements chirurgicaux.

2.3.1 Thérapeutiques chirurgicales

2.3.1.1 La chirurgie esthétique remodelante :

Une chirurgie remodelante peut être nécessaire en cas de déformation importante entraînant un préjudice esthétique. Certains auteurs (65) préconisent la chirurgie précoce car elle pourrait modifier le cours de la maladie en accélérant l'involution. Cette hypothèse n'a pas été confirmée.

Cependant, Shah *et al.* (66) montrent un cas de léiomyosarcome après une chirurgie trop précoce et concluent l'abstention thérapeutique lors de la phase active d'expansion.



*Figure 28 : Chirurgie esthétique remodelante chez un jeune garçon de 7 ans
(Lannon et al. 2001) (67)*

2.3.1.2 Le Curetage lésionnel

Certains auteurs (44) affirment que le curetage lésionnel permet un arrêt de la croissance lésionnelle et stimulerait même la régénération osseuse. Au contraire, d'autres auteurs pensent que le curetage stimule la croissance lésionnelle (68). Il ne semble pas y avoir de consensus sur ce sujet.

Le traitement par curetage lésionnel est le traitement de choix pour les granulomes à cellules géantes et c'est pour la forte ressemblance histologique que ce traitement a été préconisé dans les cas de chérubisme.

Le curetage lésionnel peut être associé à un remodelage osseux esthétique (2)(69).

Cependant, le chérubisme peut être à l'origine de complications ophtalmiques importantes entraînant des exophtalmies et des diminutions de l'acuité visuelle par compression du nerf optique. Dans ces situations, un curetage chirurgical est primordial et urgent (28).

2.3.1.3 L'extraction dentaire

L'extraction dentaire est réalisable car Jones (70) pensait que l'étiologie du chérubisme était d'origine odontologique. C'est pour cela qu'il préconisait l'extraction des dents situées dans les lésions afin de permettre la guérison. Cette hypothèse n'a pas été prouvée et reste peu conservatrice.

Cependant, lorsque les dents impactées sont « irrécupérables » et causent des complications (sinusites par exemple), l'extraction est préconisée.

2.3.1.4 La Greffe osseuse

Des greffes osseuses ont été réalisées du fait de leurs propriétés ostéoinductrices et ostéoconductrices. Une étude montre un cas avec une greffe autogène chez un adulte de 18 ans montrant de bons résultats.



Figure 29 : Greffe osseuse après curetage lésionnel chez un jeune adulte de 18 ans (Gomes et al. 2010) (71)

La greffe osseuse est recommandée lorsque après curetage un risque de fracture est avéré (65).

2.3.2 Thérapeutique médicamenteuse

2.3.2.1 La calcitonine

La calcitonine est un traitement qui peut se faire par injection intralésionnelle ou par spray nasal. Il a pour but d'inhiber les ostéoclastes. Ce traitement est indiqué lors de granulomes à cellules géantes.

Histologiquement, le chérubisme est très proche des granulomes à cellules géantes. Du fait de leur similitude, ce traitement a été envisagé pour traiter le chérubisme.

Lannon (67) a réalisé en 2001 le traitement par calcitonine de façon discontinue et n'a pas obtenu d'amélioration. De Lange(40) et Etoz (72) ont rapporté de bons résultats en utilisant la calcitonine de façon continue pendant 15 et 30 mois.

Le traitement par la calcitonine du chérubisme est donc controversé et mérite de nouvelles études.

La preuve de l'efficacité de la calcitonine n'est pas prouvée et des effets secondaires peuvent intervenir (nausées, vomissements, diarrhée).

2.3.2.2 L'Anti-TNF alpha

Des études réalisées par Yoshitaka (73) ont montré que l'augmentation des TNF alpha par les macrophages commence vers l'âge d'une semaine chez la souris. Ces résultats nous amènent à réfléchir sur la gestion post-natale de l'administration d'anti TNF alpha pour prévenir ou améliorer les symptômes.

L'auteur a trouvé que l'administration post-natal d'anti TNF alpha (Etanercept) est capable de prévenir le développement de l'inflammation quand l'administration se réalise sans inflammation. Cependant si le traitement est donné de façon discontinue et après la phase active d'inflammation, les effets sont limités.

En conclusion, l'administration d'Etanercept doit se faire avant la phase active (formation des lésions) et de manière continue jusqu'à la puberté pour garder une phase inactive.

Hero *et al.* (16) ont montré l'échec d'un traitement par un anti TNF alpha (adalimumab) chez un patient avec des lésions actives.

On peut conclure que TNF alpha n'aurait pas un rôle si important dans la pathologie car les auteurs ne trouvent pas de régression ni de prévention des lésions.

Ce traitement a été testé avec l'association de biphosphonate mais n'a pas rapporté de succès(74).

2.3.2.3 Le Tacrolimus

Le Tacrolimus est un immunosuppresseur. Il a pour rôle d'inhiber la formation de la calcineurine (qui a pour fonction d'activer le facteur de transcription NFATc1). L'inactivation de ce facteur de transcription entraîne une diminution de la formation des cellules de la lignée myéloïde et lymphoïde et une diminution des ostéoclastes. Ceci entraîne une diminution de la destruction osseuse et de l'inflammation, recherchée dans le traitement du chérubisme.

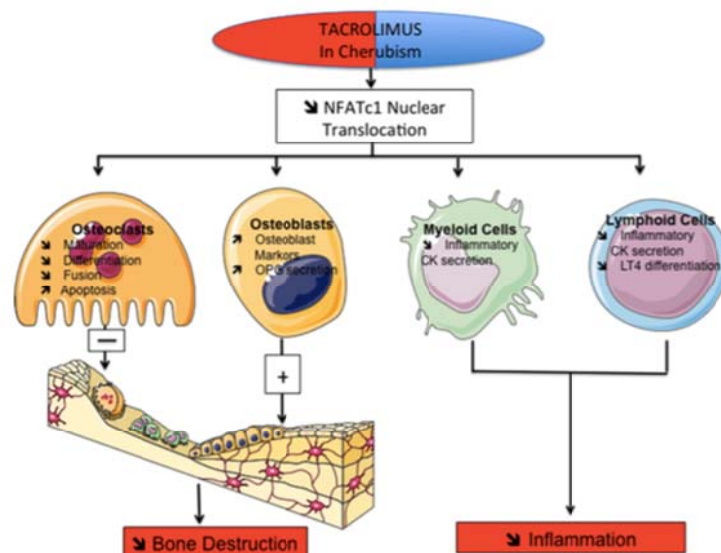


Figure 30 : Les effets du Tacrolimus (Kadlub *et al.* 2014)(75)

Une étude a été réalisée en 2015 et les résultats sont porteurs d'espoir (75).

2.3.2.4 La radiothérapie

Des cas de traitement par radiothérapie ont été reportés dans la littérature (76) et se sont révélés être un véritable échec. Des ostéosarcomes et des anomalies de développement maxillaire et/ou mandibulaire ont été observés. Elle est aujourd'hui contre indiquée pour le traitement du chérubisme.

A ce jour, il n'existe aucun traitement de référence pour le chérubisme.

Cependant, des traitements sont en cours d'expérimentation, comme par exemple la transplantation de moelle osseuse pour des cas où l'atteinte est très sévère (77).

La thérapie génique est une voie à exploiter, notamment en ciblant les facteurs de transcription NFATc1 (78) ou encore les voies de signalisation des cellules progénitrices de la lignée myéloïde (18).

Cependant, toutes ces thérapeutiques doivent être réalisées au moment opportun. Rappelons que la maladie présente une phase active, une phase de stabilisation et une phase de rémission. Nous allons réaliser une revue systématique de la littérature afin d'essayer de réaliser une « guide line » pour savoir à quel moment intervenir et par quel moyen thérapeutique.

III. Revue systématique de la littérature

3.1 Contexte

Comme nous l'avons vu précédemment, le chérubisme est une maladie évolutive avec différentes phases. Une phase active de gonflement de l'enfant jusqu'au début de la puberté, une phase de stabilisation et enfin une phase de rémission spontanée à l'âge adulte.

Différents traitements sont proposés dans la littérature. Ces traitements sont des traitements chirurgicaux, comme la chirurgie de remodelage esthétique, le curetage lésionnel ou la greffe osseuse, ainsi que des traitements médicamenteux, comme la calcitonine, les anti TNF alpha et les tacrolimus.

Nous avons vu qu'aucun traitement ne fait consensus et certains sont controversés.

A ce jour, il n'existe pas de publication faisant la synthèse des différentes solutions thérapeutiques en fonction des différents stades la maladie.

A quel moment les utiliser ? Lesquelles choisir ?

Nous avons décidé de réaliser une revue systématique des différents traitements proposés par la littérature.

3.2 Objectifs

Essayer de réaliser une ligne guide thérapeutique en fonction du stade de la maladie.

3.3 Matériels et méthodes

3.3.1 Critères d'inclusions

- type d'étude

Nous cherchons à identifier toutes les publications concernant toutes les thérapeutiques envisagées: études cliniques randomisées contrôlées (RCT), études cliniques contrôlées (CCT) prospectives ou rétrospectives, séries de cas (case séries), rapport de cas (case report). Les recherches ont été restreintes aux publications en langue anglaise ou française concernant uniquement des applications sur l'homme.

- Types de participants

Tout âge de patients atteint de chérubisme dont le diagnostic a été confirmé par une analyse clinique, radiographique, histologique et par l'histoire familiale ou l'analyse génétique.

- Types de traitements

Tous les traitements chirurgicaux et médicamenteux.

- Critères de jugement

Les critères de jugement principaux sont l'aboutissement à un résultat, qu'il soit un succès ou un échec, et que le suivi ait été réalisé pendant un minimum de 6 mois à plusieurs années.

3.3.2 Critères d'exclusions

- Les articles rédigés dans une langue autre que l'anglais ou le français.
- Les patients atteints de chérubisme compliqué d'autre(s) syndrome(s) seront exclus.
- Les articles où le suivi n'a pas été réalisé.
- Les essais thérapeutiques sur la souris
- Les articles où le traitement n'est pas clairement expliqué.

3.3.3 Méthodes de recherche des études

Une recherche électronique a été entreprise en utilisant les bases de données de Pubmed/MEDLINE (de 1950 à Mai 2015).

La stratégie de recherche a été d'utiliser des mots-clés libres car aucun terme du MeSH n'était spécifique:

N° 1	Mots clés
1	Cherubism
2	Therapy
3	Surgical
4	Tumor necrosis
5	Calcitonin
6	Tacrolimus
7	[(#1) AND (#2)] AND [(#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6)]

Tableau 2 : Stratégie de recherche Pubmed

Les références bibliographiques des revues et articles originaux ont été entrecroisées pour identifier des études supplémentaires.

3.3.4 Collecte des données et analyse

Toutes les études identifiées par les stratégies de recherche ont été évaluées sur leurs titres et résumés : les articles identifiés comme pertinents ont été retenus.

Ces études pouvant être potentiellement incluses ont par la suite été jugées sur leur texte complet. Les études ne présentant pas tous les critères d'inclusions ou présentant un critère d'exclusion ont été rejetées.

Enfin l'extraction des données a été réalisée à partir du texte entier des articles inclus. Nous avons collecté les informations suivantes :

- Auteurs
- Année
- Sexe
- Age de début
- Age de traitement
- Stade
- Grade
- Type de traitement
- Suivi
- Résultat

La qualité des études incluses a été évaluée et un rang GRADE leur a été attribué selon les recommandations de l'HAS (Avril 2013).

3.4 Résultats

3.4.1 Description de l'étude

Concernant les traitements chirurgicaux :

[Chérubism] AND [Therapy] AND [Surgical] :

La recherche initiale a identifié 50 études. Après élimination de ceux qui sont sans rapport, 17 pourraient être potentiellement incluses. Après évaluation des titres et des résumés 8 ont été rejetées. A ce résultat, s'ajoutent 6 études complémentaires. Au final, nous avons 15 études incluses



Figure 31 : Protocole appliqué pour la revue systématique [Chérubism] AND [Therapy] AND [Surgical]

Concernant les traitements médicaux :

- **[Cherubism] AND [Therapy] AND [Calcitonine] :**

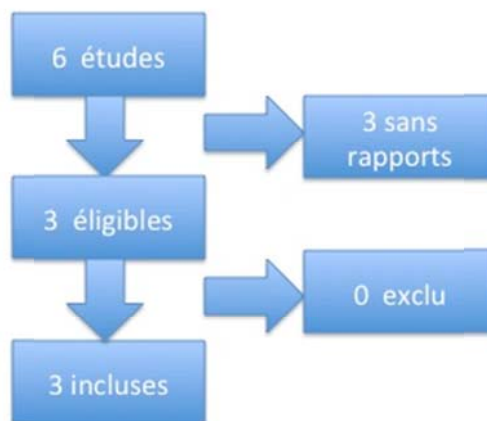


Figure 32 : Protocole appliqué pour la revue systématique [Cherubism] AND [Therapy] AND [Calcitonine]

- **[Cherubism] AND [Therapy] AND [Anti tumor] :**

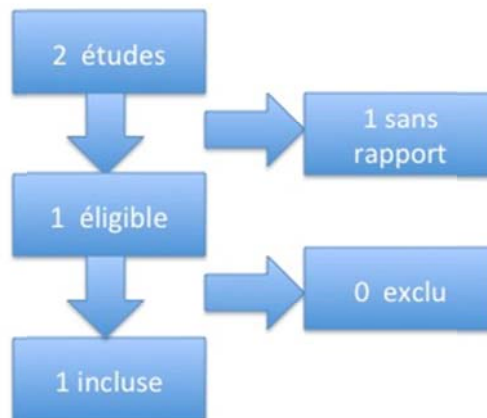


Figure 33 : Protocole appliqué pour la revue systématique [Cherubism] AND [Therapy] AND [Anti tumor]

- **[Cherubism] AND [Therapy] AND [Tacrolimus]:**



Figure 34 : Protocole appliqué pour la revue systématique [Cherubism] AND [Therapy] AND [Tacrolimus]

3.4.2 Qualité des études incluses

Toutes les études incluses sont des rapports de cas, elles représentent donc un GRADE C ce qui équivaut à un faible niveau de preuve scientifique.

3.4.3 Résultats des traitements

<u>Traitements chirurgicaux :</u>										
<i>Auteurs</i>	<i>Année</i>	<i>Sexe</i>	<i>Age de début</i>	<i>Age TTT</i>	<i>Phase</i>	<i>Grade</i>	<i>Traitement</i>	<i>Suivi</i>	<i>Résultats</i>	<i>Succès/Echec</i>
Remodelage esthétique :										
Lannon(67)6)	2001	H	6 ans	7 ans	Active	I5	Remodelage	0,6 ans	Récidives	ECHEC
Lannon(67)6)	2001	H	6 ans	9 ans	Stable	I5	Remodelage	2 ans	Stabilité lésions	SUCCES
Kozakiewicz(36)	2001	F	5 ans	19 ans	Stable	I	Remodelage	7 ans	Absence de récurrences	SUCCES
Shah(55)	2004	H	3 ans	10 ans	Active	VI	Remodelage	3 ans	Léiomyosarcome	ECHEC
Koury(57)	1993	H	?	10 ans	Active	I5	Remodelage	5 ans	Lésion vasculaire	ECHEC
Silva(32)	2007	H	4 ans	14 ans	Stable	II	Extraction et remodelage	6 ans	Régression des lésions	SUCCES
Silva(32)	2007	F	4 ans	17 ans	Stable	III	Extraction et remodelage	3 ans	Régression des lésions	SUCCES
Curetage lésionnel										
Penarrocha(4)	2006	F	4 ans	4 ans	Active	IV	Curetage	10 ans	Récidives	ECHEC
Meng(4)	2004	F et H	?	7,9,9,11ans	Active	I	Curetage	1,2,10,15 ans	Absence de récurrences	SUCCES

Kadlub(64)	2014	H	2 ans	3 ans	Active	IV	Curetage	1 ans	Récidives	ECHEC
Mortellaro(66)	2009	H	3 ans	3 ans	Active	II	Curetage	8 ans	Régénération osseuse	SUCCES
Ducours(20)	2013	F	2 ans	10,13,20 ans	Active	II	Curetage	2 ans	Récidive puis rémission à 20 ans	ECHEC
Curetage et greffe										
Zachariades(54)	1985	H	?	5 ans	Active	II	Curetage lésionnel et greffe osseuse	8 ans	Régénération osseuse	SUCCES
Gomes(60)	2011	F	4,5 ans	18 ans	Stable	II	Curetage, greffe osseuse et calcitonine	4 ans	Régénération osseuse	SUCCES
Curetage lésionnel et remodelage osseux										
Reddy(58)	2012	H	8 ans	25 ans	Stable	III	Curetage lésionnel et remodelage	2 ans	Absence de récurrences	SUCCES
Hamner(44)	1969	F	2 ans	3 ans	Active	V	Curetage et remodelage	1 ans	Récidives	ECHEC

Tableau 3 : Traitements chirurgicaux

<u>Traitement médicamenteux</u>										
<i>Auteurs</i>	<i>Année</i>	<i>Sexe</i>	<i>Age début</i>	<i>Age TTT</i>	<i>Phase</i>	<i>Grade</i>	<i>Traitement</i>	<i>Suivi</i>	<i>Résultats</i>	<i>S/E</i>
Anti TNF alpha										
Hero(11)	2012	H	4,4 ans	7,3 ans	Active	?	Anti tumor	0,9 ans	Progression des lésions	ECHEC
Hero(11)	2012	F	4,5 ans	4,8 ans	Active	?	Anti tumor	0,9 ans	Stabilité des lésions	ECHEC
Calcitonine										
Lannon(56)	2001	H	6 ans	7 ans	Active	I5	Calcitonine discontinue	0,6 ans	Stabilité des lésions	ECHEC
De Lange(35)	2007	H	?	11 ans	Active	III	Calcitonine continue	3 ans	Régression des lésions	SUCCES
Etoz(61)	2011	H	4 ans	14 ans	Stable	I	Calcitonine continue	3 ans	Régression des lésions	SUCCES
Tacrolimus										
Kadlub(64)	2014	H	2 ans	3 ans	Active	IV	Tacrolimus	1 ans	Stabilité des lésions	SUCCES

Tableau 4 : Traitements médicamenteux

3.5 Discussion

Au niveau de la méthodologie, nous avons pu souligner que toutes ces études ne présentaient que des cas cliniques et donc étaient d'un niveau de preuves faible. Les conclusions de ces études sont donc peu fiables.

Mis à part l'abstention thérapeutique qui semble être le meilleur choix compte tenu de l'évolution favorable de la maladie, la littérature propose des thérapeutiques chirurgicales et médicamenteuses afin de diminuer les préjudices esthétiques causés par la maladie.

Concernant les traitements chirurgicaux nous pouvons distinguer quatre types de traitements dans nos résultats.

Les premiers concernent les traitements par remodelage esthétique, trois auteurs montrent des échecs en phase active tandis que deux autres auteurs mettent en évidence des succès en phase stable. Par conséquent, le traitement chirurgical esthétique par remodelage est non recommandé en phase active car pouvant entraîner des complications sévères comme des léiomyosarcomes ou des lésions vasculaires. Ce traitement est préconisé en phase de stabilisation et lorsqu'il y a un préjudice esthétique très important.

Le deuxième type concerne le curetage lésionnel qui ne crée pas de consensus. Des échecs sont présentés en phase active ainsi que des succès. Certains auteurs comme Zachariades ou Meng pensent que le curetage va modifier le cours de la maladie en stimulant la régénération osseuse alors que d'autres, comme Hamner pensent que le traitement va activer les lésions. Aucune de ses hypothèses n'a été confirmée.

Donc, par mesure de précaution il est préconisé de s'abstenir en phase active afin d'éviter le risque de récives.

Cependant, il existe une exception (non traitée dans cette revue) : lorsqu'il y a une atteinte sévère du maxillaire entraînant la compression du nerf optique et causant de nombreux préjudices (diplopie, exophtalmie, diminution de l'acuité visuelle...), un traitement de décompression par curetage est à réaliser en urgence. Le bénéfice est plus important que le risque de récive.

Le troisième type associe la chirurgie remodelante et le curetage lésionnel. Les résultats montrent des succès en phase stable et des échecs en phase active. Il est donc préconisé d'attendre la fin de la phase active avant toute intervention.

Le quatrième type traite de la greffe osseuse et montre de bons résultats. Une étude en phase active et une étude en phase stable ont été citées. D'autres études restent à mener car la question est de savoir si les bons résultats en phase stable sont dus à la greffe osseuse par le recrutement des cellules où si ils sont dus au cours de la maladie qui de toutes les façons aurait donné de bons résultats ?

Ensuite, concernant les traitements médicaux, trois traitements ont été évoqués dans la littérature.

Les traitements par anti TNF alpha n'ont pas montré leur efficacité. TNF alpha n'aurait peut être pas un rôle si important dans la maladie. Son rôle reste à étudier plus

spécifiquement.

Les traitements par calcitonine montrent de bons résultats lorsque l'administration est réalisée de façon continue. D'autres études restent à mener pour confirmer l'efficacité de ce traitement. Cependant, ces traitements peuvent entraîner des effets secondaires.

Enfin, un traitement par Tacrolimus a vu le jour en 2015 et est porteur d'espoir pour cet enfant de 4 ans porteur d'un chérubisme sévère : les résultats sont convaincants. Il s'agit seulement d'une première étude réalisée sur un enfant atteint de chérubisme, il va de soit que d'autres études seront à réaliser pour confirmer les résultats.

Qu'en est il des traitements pour rétablir la fonction ?

La lecture de la littérature nous a permis de lire des études montrant des traitements orthodontiques ainsi que des tractions chirurgico-orthodontiques réalisés chez ces enfants atteints de chérubisme sans aucune difficulté. Un autre article d'Hernandez-Alfaro (80) a montré un succès de la chirurgie orthognatique en fixant des plaques au niveau des tissus sains chez une adolescente de 16 ans.

De plus, des études montrent des réhabilitations par prothèse amovible et fixe (81) chez un patient âgé de 21 ans ainsi que par des traitements implantaires chez des patients âgés de 43 ans et 21 ans (82)(83). Le succès de la chirurgie implantaire était dû à l'aide de la chirurgie guidée 3D qui a permis une implantation dans les zones d'os les moins fibreuses possible.

IV. Cas de Margot



Figure 35 : Margot, vue de face à 8 ans

Margot, s'est présentée en première consultation au CHU de Bordeaux à l'âge de 4,5 ans car ses parents s'inquiétaient du gonflement progressif qui avait eu lieu dès l'âge de 3 ans. Le gonflement était sans douleur mais les parents s'inquiétaient de l'impact psychologique que pouvait avoir ce gonflement.

Margot ne présente pas d'antécédents familiaux ni de facteur de consanguinité.

L'âge d'apparition et le faciès joufflu ont permis d'évoquer le diagnostic de chérubisme.

A l'examen clinique, des agénésies des dents déciduales (55, 73, 75, 83, 85) sont retrouvées.

L'examen radiologique montre des lésions radioclares, symétriques et multiloculaires.

Un test génétique a été demandé. Margot présente une néomutation située sur l'exon 9 du gène SH3BP2. Le diagnostic de chérubisme a été confirmé.

Il a été convenu rapidement de ne pas intervenir avant la puberté et de réaliser des suivis annuels.

Lors de ces suivis, l'examen clinique révèle une phase active de gonflement entre 3 ans et 10 ans. Une surveillance dentaire est préconisée à l'aide d'examen radiologiques. Les radiographies panoramiques annuelles ont identifié la présence d'agénésies des dents définitives (18, 28, 34, 37, 38, 47, 48) ainsi que des exfoliations précoces des dents déciduales (74, 84), des résorptions radiculaires (31, 32, 41, 42, 43), des impactions (17, 26, 27, 33, 34) et une dent surnuméraire secteur 3.

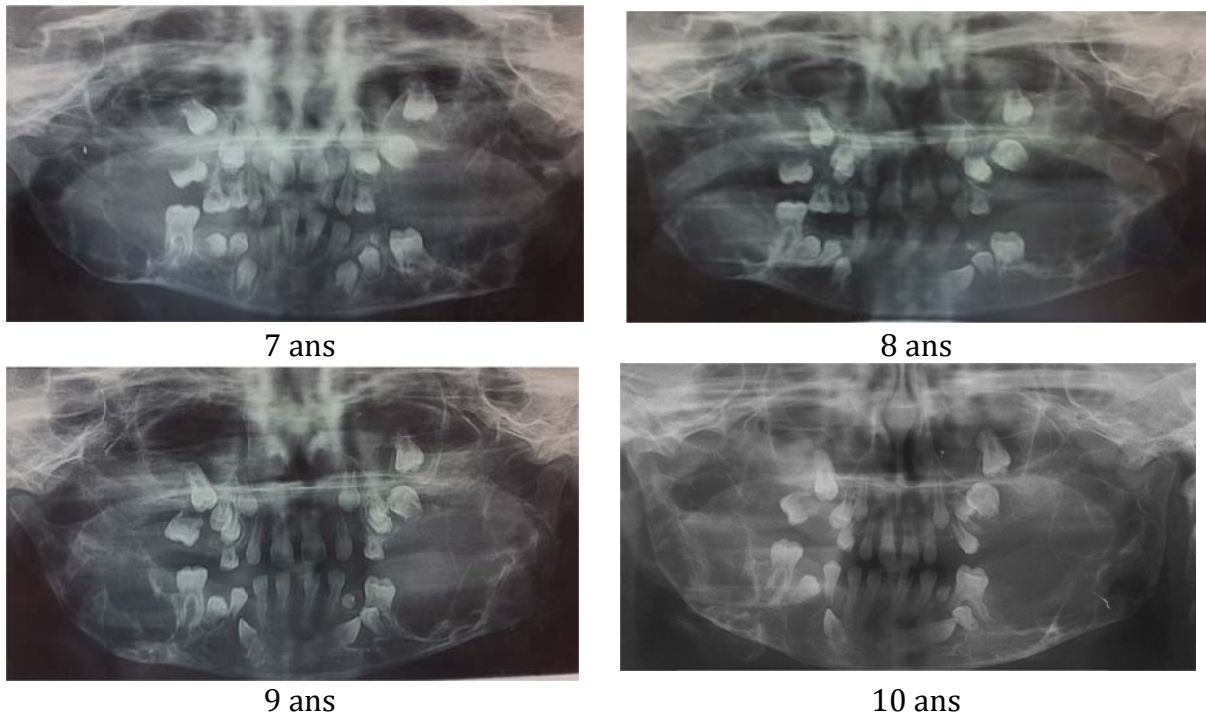


Figure 36 : Panoramique de 7 ans à 10 ans. Notons l'évolution des lésions.

A 10 ans, le côté gauche de Margot présentait des signes d'involution, tandis que le côté droit était toujours en évolution.

Lors de cet examen clinique, une Classe II2 fut observée. Cependant, le traitement orthodontique ne fut pas immédiatement recommandé. L'attente de la fin de la phase active fut préconisée.



Figure 37 : Vue exobuccale à 10 ans. Une Classe II2 est observée.



11 ans



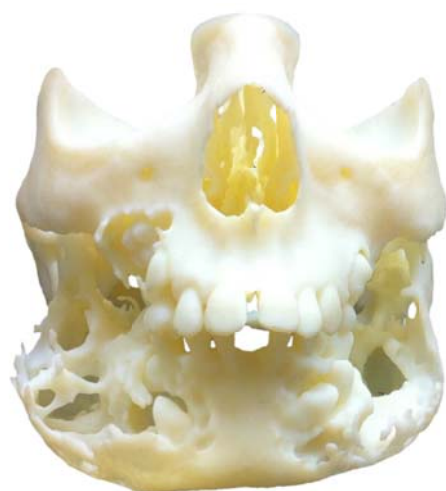
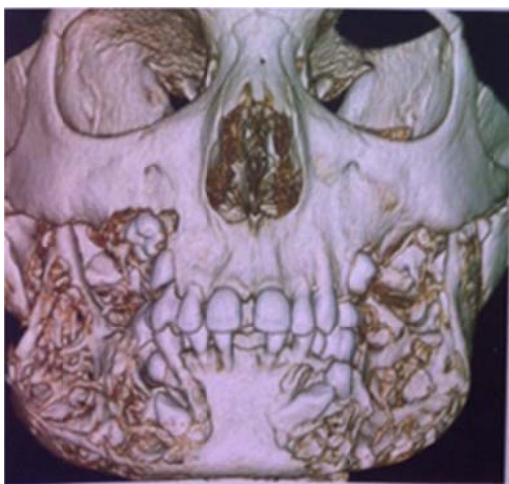
12 ans

*Figure 38 : Radiographie panoramique à 11 ans et 12 ans.
Notons le début de régression des lésions à gauche.*



Figure 39 : Scanner en 2011

A 13 ans, la phase d'involution a été déclarée au niveau postérieur.
Un scanner ainsi qu'une reconstitution 3D en résine fut réalisée afin de se rendre compte de l'importance des lésions.



*Figure 40 : Reconstitution 3D numérique et en résine
par le Dr Laurentjoye (2013)*

De plus, un nouveau plan de traitement a pu être mis en place. Il s'agissait d'un traitement chirurgico-orthodontique afin d'amener le maximum de dent sur l'arcade et de corriger la classe II ainsi que les malpositions dentaires.

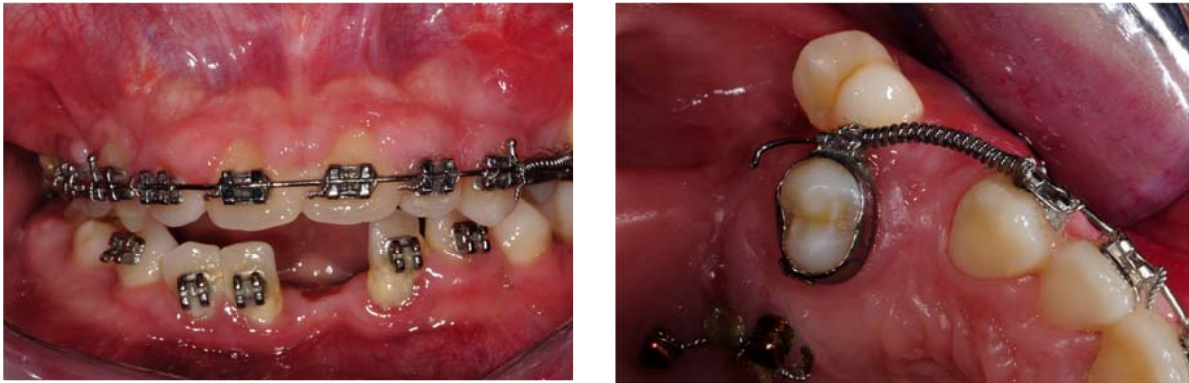


Figure 41 : Vue endobuccale du traitement orthodontique

Une première chirurgie a eu lieu, il s'agissait de réaliser une désinclusion et une traction de 13 et 23 à l'aide de chainettes.

Un deuxième scanner a été prescrit après la fin de la traction. Une évolution lésionnelle est notée en antérieur.

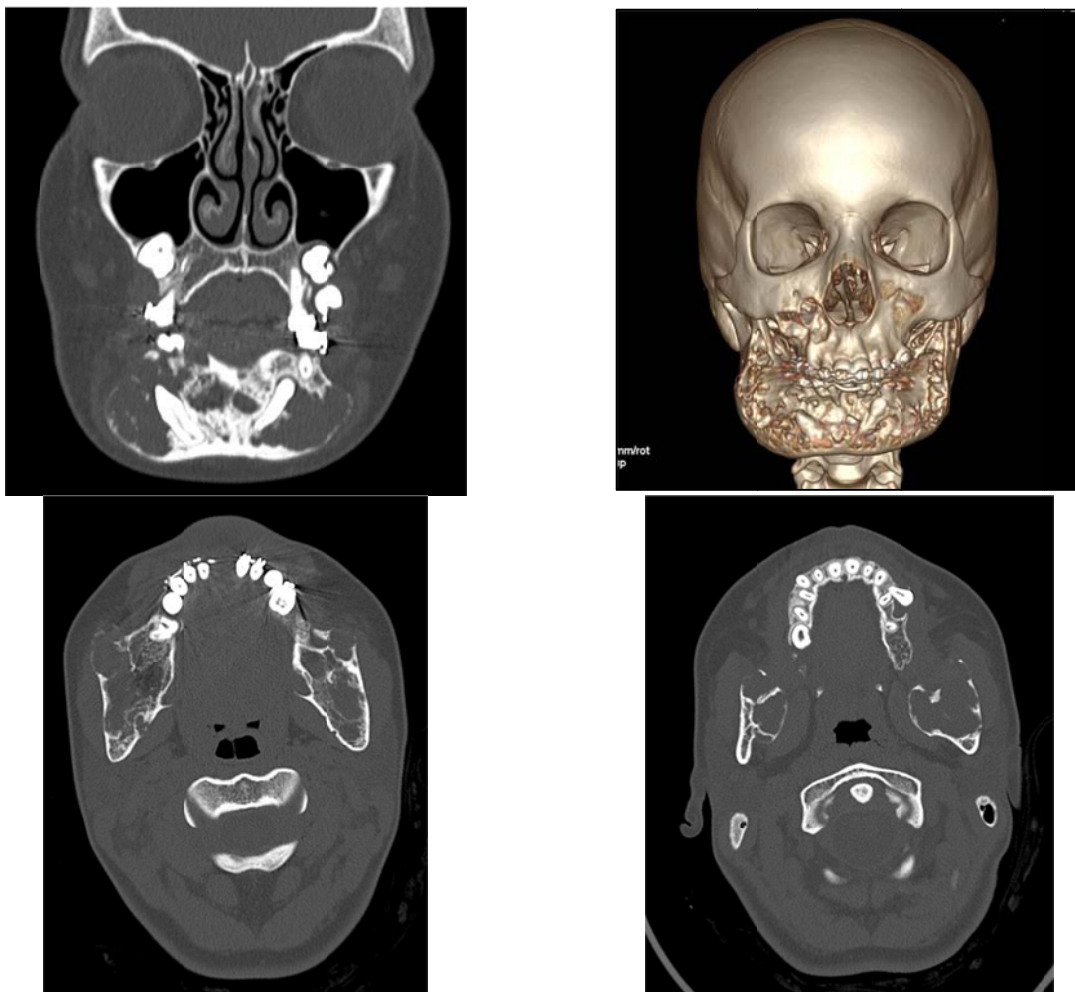


Figure 42 : Scanner vue transversale et horizontal ainsi qu'une reconstitution 3D

Puis à 14 ans, la désinclusion de 17 et 27 ainsi que l'extraction de 26 ont été réalisées. Dans un deuxième temps, une pose de deux minivis a été effectuée afin de tracter 27.



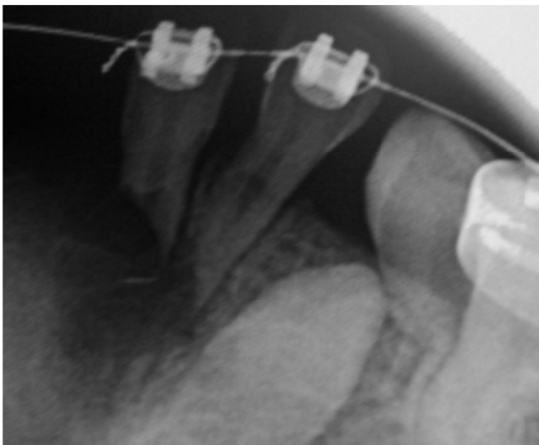
A



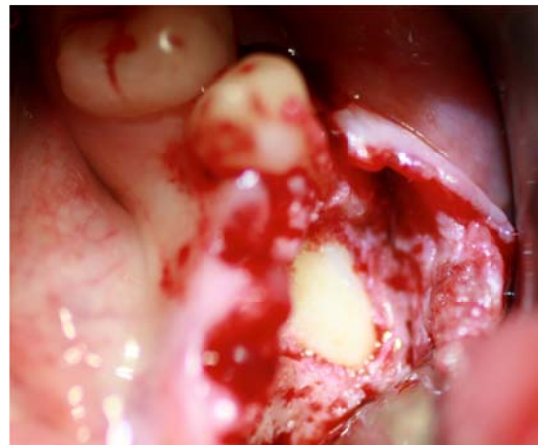
B

*Figure 43 : A. Vue endobuccale de la désinclusion de 17
B. Vue endobuccale des deux minivis*

Aujourd'hui à 15 ans, Margot a subi la désinclusion de 43 et 33 ainsi que l'extraction de 32, 32, 41, 42 car la résorption radiculaire causait une trop grande mobilité.



A



B

*Figure 44 : A. Radiographie retroalvéolaire de la résorption radiculaire de 31 et 32.
B. Vue endobuccale de 33 incluse*

Actuellement, un mainteneur d'espace fixe transitoire a été mis en place permettant de remplacer les incisives mandibulaires afin de gérer l'aspect esthétique. Concernant l'aspect fonctionnel, les tractions orthodontiques ainsi que le traitement multibagues sont en cours afin d'améliorer le pronostic.



A



B

*Figure 45 : A. Mainteneur d'espace fixe transitoire remplaçant les incisives mandibulaires
B. Chaînette pour traction de 27*



Figure 46 : Margot, aujourd'hui à 15 ans

Les objectifs à court terme sont de terminer les tractions orthodontiques ainsi que la mise en place de prothèse amovible d'usage pendant la phase de croissance tout en restant dans un environnement de confiance avec des suivis réguliers.

A long terme, la solution implantaire sera envisageable car la littérature nous offre de bons résultats. Enfin, si la rémission spontanée de Margot est partielle et que le gonflement lui porte préjudice, une chirurgie de remodelage esthétique pourra lui être proposée.

CONCLUSION

Le chérubisme est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante touchant les jeunes enfants entre 2 et 7 ans, et ce jusqu'à la puberté. C'est une maladie séquencée en plusieurs stades et dont la prévalence est inconnue.

Le gène muté est le gène SH3BP2 situé sur le bras court du chromosome 4. Cette mutation a pour conséquence une sur-activité de la protéine produite donnant lieu à une inflammation et à une résorption osseuse importante. Ce qui donne un aspect joufflu caractéristique des enfants atteints.

Le diagnostic repose sur l'histoire familiale et l'âge d'apparition de la maladie ainsi que l'aspect clinique, radiologique et histologique. Si l'histoire familiale n'est pas retrouvée, des tests génétiques sont réalisés.

Il existe des formes cliniques très variables, qui ne sont pas prédictibles car il n'y a pas de corrélation entre le génotype et le phénotype.

Malgré les différents traitements mis à notre disposition dans la littérature, aucun ne fait réellement consensus pour une prise en charge en fonction de l'âge du patient. Il est globalement difficile d'évaluer le traitement le plus optimal entre le traitement chirurgical et médicamenteux car on ne sait pas lequel est le plus efficace.

Cependant, une prise en charge multidisciplinaire ainsi qu'un suivi au long cours sont primordiaux afin de gérer les préjudices esthétiques et fonctionnels engendrés. C'est ce qu'illustre le cas de Margot.

L'avenir de la prise en charge reposerait sur des thérapies géniques pour corriger les mutations du gène et/ou sur des traitements précoces permettant de mettre en place un traitement médicamenteux afin d'intercepter la maladie.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Liste des figures

Figure 1 : Chérubin de « La Madone Sixtine » de Raphaël	10
Figure 2 : Carte génétique et structure de la protéine SH3BP2 mutée (Reichenberger et al. 2010)(8)	13
Figure 3 : Mutation de SH3BP2 (Reichenberger et al. 2010)(8)	13
Figure 4 : Le rôle de TNF alpha, M-CSF et RANKL dans la pathologie du chérubisme (Reichenberger et al. 2010)(8)	14
Figure 5 : Voies intracellulaires impliquées dans la production excessive de TNF alpha et de NFATc1 suite à la mutation du gène SH3BP2(Novack et al. 2007)(15).....	15
Figure 6 : Rôle des microorganismes et des pathogènes oraux dans la maladie (Yoshitaka et al. 2014)(18).....	16
Figure 7 : Proposition schématique de la pathologie du chérubisme. L'inflammation n'est pas seulement causée par MCSF mais aussi par les ligands de TLR.(Yoshitaka et al. 2014)(18).....	17
Figure 8: Schéma présentant les molécules proposés dans la pathogénèse du chérubisme.(Hyckel et al. 2005)(19).....	18
Figure 9 : Enfant de 10 ans présentant un aspect typique de la maladie.(Ducours 2012)(22).....	21
Figure 10 : Femme de 31 ans avec un déplacement orbital vert le haut exposant la bande sclérotique sous irienne (Ahmadi et al. 2003)(27).....	21
Figure 11 : Palais en V (Penarrocha et al. 2006)(7).....	22
Figure 12 : Panoramique d'une jeune fille de 12 ans présentant des anomalies de forme, de position, des résorptions radiculaires, des impactions, d'agénésies ainsi que des exfoliations précoces (Tsodoulos et al. 2014)(38)	23
Figure 13 : Cellules géantes TRAP positive x100 (Meng et al. 2005)(44)	24
Figure 14 : Cellules géantes multinucléées dispersées autour du vaisseau sanguin et collagène éosinophile périvasculaire. Coloration Hématoxyline-Eosine-Safran (HES) (Meng et al. 2005)(44) ...	25
Figure 15 : A. Tissu osseux sain contenant des ostéocytes dans la matrice osseuse et des ostéoblastes ainsi que des ostéoclastes dans le tissu osseux. (Le tissu osseux. Cours FMPMC-PS-histologie). B. Cellules géantes multinucléées dans le tissu fibreux adjacent au tissu osseux. X40(Ahmadi et al.2003)(27).....	25
Figure 16 : Un enfant vu à 13 ans puis à 16 ans. Les lésions sont devenues moins présentes mais plus larges (Carvalho Silva et al. 2007)(37).....	27
Figure 17 : Cas d'une jeune fille de 10 ans à gauche et à 13 ans à droite. Les lésions sont devenues plus larges.(Ducours 2012)(22)	27
Figure 18 : Patient de 22 ans présentant des zones persistantes hypodenses (Carvalho Silva et al. 2007)(37).....	28
Figure 19 : Patient de 22 ans présentant une rémission complète (Ducours 2012)(22)	28
Figure 20 : Téléradiographie de profil (Holst et al. 2009)(50)	29
Figure 21 : Scanner : coupe axiale montrant l'expansion de la lésion et la finesse de l'os cortical au niveau de l'angle et du ramus de la mandibule(Gomes et al. 2005)(39).....	30
Figure 22 : Scanner en coupe coronale montrant les lésions ostéolytiques hypertrophiantes bilatérales et symétriques.(Mnari et al. 2005)(49)	31
Figure 23 : CBCT montrant les lésions polylocaires (Pinheiro et al. 2013) (51).....	31
Figure 24 : Reconstitution 3D virtuel. (Pontes et al 2007)(52).....	32
Figure 25 : Image par Résonance Magnétique (Hero et al 2013)(16)	32
Figure 26 : Dysplasie fibreuse des os (Orcel et Chapurlat 2007)(60)	33
Figure 27: Granulome central à cellules géantes maxillaire. Aspect clinique et tomodensitométrie (Barthélémy et al. 2009)(46).....	36
Figure 28 : Chirurgie esthétique remodelante chez un jeune garçon de 7 ans (Lannon et al. 2001) (67).....	38

Figure 29 : Greffe osseuse après curetage lésionnel chez un jeune adulte de 18 ans (Gomes et al. 2010) (71).....	39
Figure 30 : Les effets du Tacrolimus (Kadlub et al. 2014)(75)	40
Figure 31 : Protocole appliqué pour la revue systématique [Chérubism] AND [Therapy] AND [Surgical].....	44
Figure 32 : Protocole appliqué pour la revue systématique [Cherubism] AND [Therapy] AND [Calcitonine]	44
Figure 33 : Protocole appliqué pour la revue systématique [Cherubism] AND [Therapy] AND [Anti tumor]	45
Figure 34 : Protocole appliqué pour la revue systématique [Cherubism] AND [Therapy] AND [Tacrolimus]	45
Figure 35 : Margot, vue de face à 8 ans	50
Figure 36 : Panoramique de 7 ans à 10 ans. Notons l'évolution des lésions.	51
Figure 37 : Vue exobuccale à 10 ans. Une Classe II2 est observée.	51
Figure 38 : Radiographie panoramique à 11 ans et 12 ans. Notons le début de régression des lésions à gauche.....	52
Figure 39 : Scanner en 2011.....	52
Figure 40 : Reconstitution 3D numérique et en résine par le Dr Laurentjoye (2013)	52
Figure 41 : Vue endobuccale du traitement orthodontique	53
Figure 42 : Scanner vue transversale et horizontal ainsi qu'une reconstitution 3D.....	53
Figure 43 : A.Vue endobuccale de la désinclusion de 17 B.Vue endobuccale des deux minivis.....	54
Figure 44 : A. Radiographie retroalvéolaire de la résorption radiculaire de 31 et 32. 2. B. Vue endobuccale de 33 incluse.....	54
Figure 45 : A. Mainteneur d'espace fixe B.Chaînette pour traction de 27 transitoire remplaçant les incisives mandibulaires	55
Figure 46 : Margot, aujourd'hui à 15 ans	55

Liste des tableaux

Tableau 1 : Synthèse de la classification de Kalantar Motamedi (1998) et de Raposo-Amaral (2007) réalisée selon la localisation et la sévérité. (Raposo-Amaral et al. 2007)(6).....	11
Tableau 2 : Stratégie de recherche Pubmed.....	42
Tableau 3 : Traitements chirurgicaux.....	47
Tableau 4 : Traitements médicamenteux	48

BIBLIOGRAPHIE

1. Jones WA, Gerrie J, Pritchard J. Cherubism--familial fibrous dysplasia of the jaws. *J Bone Joint Surg Br.* août 1950;32-B(3):334-47.
2. Reddy G, Reddy GSP, Reddy NS, Badam RK. Aggressive form of cherubism. *J Clin Imaging Sci.* 2012;2:8.
3. Papadaki ME, Lietman SA, Levine MA, Olsen BR, Kaban LB, Reichenberger EJ. Cherubism: best clinical practice. *Orphanet J Rare Dis.* 24 mai 2012;7 Suppl 1:S6.
4. Kau CH, Souccar NM, English JD, Kamel SG, Wong ME. The surgical and orthodontic management of cherubism in a growing child. *J Cranio-Maxillofac Surg.* avr 2012;40(3):229-33.
5. Kalantar Motamedi MH. Treatment of cherubism with locally aggressive behavior presenting in adulthood: report of four cases and a proposed new grading system. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* nov 1998;56(11):1336-42.
6. Raposo-Amaral CE, de Campos Guidi M, Warren SM, Almeida AB, Amstalden EMI, Tiziane V, et al. Two-stage surgical treatment of severe cherubism. *Ann Plast Surg.* juin 2007;58(6):645-51.
7. Peñarrocha M, Bonet J, Mínguez JM, Bagán JV, Vera F, Mínguez I. Cherubism: a clinical, radiographic, and histopathologic comparison of 7 cases. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* juin 2006;64(6):924-30.
8. Reichenberger EJ, Levine MA, Olsen BR, Papadaki ME, Lietman SA. The role of SH3BP2 in the pathophysiology of cherubism. *Orphanet J Rare Dis.* 24 mai 2012;7 Suppl 1:S5.
9. Brix M, Peters H, Ranfaing E, Richbourg B. Aspects génétiques du chérubisme. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* avr 2006;107(2):105-8.
10. Wagel J, Luczak K, Hendrich B, Guziński M, Sasiadek M. Clinical and radiological features of nonfamilial cherubism: A case report. *Pol J Radiol Pol Med Soc Radiol.* juill 2012;77(3):53-7.
11. Ueki Y, Tiziani V, Santanna C, Fukai N, Maulik C, Garfinkle J, et al. Mutations in the gene encoding c-Abl-binding protein SH3BP2 cause cherubism. *Nat Genet.* juin 2001;28(2):125-6.
12. Mangion J, Rahman N, Edkins S, Barfoot R, Nguyen T, Sigurdsson A, et al. The Gene for Cherubism Maps to Chromosome 4p16.3. *Am J Hum Genet.* juill 1999;65(1):151-7.
13. Ueki Y, Lin C-Y, Senoo M, Ebihara T, Agata N, Onji M, et al. Increased myeloid cell responses to M-CSF and RANKL cause bone loss and inflammation in SH3BP2 « cherubism » mice. *Cell.* 12 janv 2007;128(1):71-83.

14. Carvalho VM, Perdigão PF, Amaral FR, de Souza PEA, De Marco L, Gomez RS. Novel mutations in the SH3BP2 gene associated with sporadic central giant cell lesions and cherubism. *Oral Dis.* janv 2009;15(1):106–110.
15. Novack DV, Faccio R. Jawing about TNF: new hope for cherubism. *Cell.* 12 janv 2007;128(1):15–17.
16. Hero M, Suomalainen A, Hagström J, Stoor P, Kontio R, Alapulli H, et al. Anti-tumor necrosis factor treatment in cherubism — Clinical, radiological and histological findings in two children. *Bone.* janv 2013;52(1):347–353.
17. Guettler S, LaRose J, Petsalaki E, Gish G, Scotter A, Pawson T, et al. Structural basis and sequence rules for substrate recognition by Tankyrase explain the basis for cherubism disease. *Cell.* 9 déc 2011;147(6):1340–1354.
18. Yoshitaka T, Mukai T, Kittaka M, Alford LM, Masrani S, Ishida S, et al. Enhanced TLR-MYD88 Signaling Stimulates Autoinflammation in SH3BP2 Cherubism Mice and Defines the Etiology of Cherubism. *Cell Rep.* sept 2014;8(6):1752–1766.
19. Hyckel P, Berndt A, Schleier P, Clement JH, Beensen V, Peters H, et al. Cherubism – new hypotheses on pathogenesis and therapeutic consequences. *J Cranio-Maxillofac Surg.* févr 2005;33(1):61–68.
20. Prescott T, Redfors M, Rustad CF, Eiklid KL, Geirdal AØ, Storhaug K, et al. Characterization of a Norwegian cherubism cohort; molecular genetic findings, oral manifestations and quality of life. *Eur J Med Genet.* mars 2013;56(3):131–137.
21. Geirdal AØ, Saltnes SS, Storhaug K, Åsten P, Nordgarden H, Jensen JL. Living with orofacial conditions: psychological distress and quality of life in adults affected with Treacher Collins syndrome, cherubism, or oligodontia/ectodermal dysplasia—a comparative study. *Qual Life Res.* 2015;24(4):927–935.
22. Ducours J-L, Ducours M. Chérubisme : à propos d'un cas suivi pendant 18 ans. *Ann Chir Plast Esthét.* avr 2013;58(2):152–158.
23. Cornelius EA, McClendon JL. Cherubism--hereditary fibrous dysplasia of the jaws. Roentgenographic features. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* mai 1969;106(1):136–143.
24. Wayman JB. Cherubism: a report on three cases. *Br J Oral Surg.* juill 1978;16(1):47–56.
25. Stiller M, Urban M, Golder W, Tiziani V, Reichenberger E, Frege J, et al. Craniosynostosis in cherubism. *Am J Med Genet.* 11 déc 2000;95(4):325–331.
26. Carroll AL, Sullivan TJ. Orbital involvement in cherubism. *Clin Experiment Ophthalmol.* févr 2001;29(1):38–40.

27. Ahmadi AJ, Pirinjian GE, Sires BS. Optic neuropathy and macular chorioretinal folds caused by orbital cherubism. *Arch Ophthalmol.* avr 2003;121(4):570-3.
28. Elfahsi A, Oujilal A, Lahlou M, Lazrak A, Kzadri M. Une complication ophtalmologique du chérubisme. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* févr 2007;108(1):58-60.
29. Brix M, Peters H, Lebeau J. Le chérubisme. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* nov 2009;110(5):293-8.
30. Desmots F, Gabaudan C, Soulier B, Richez P, Roux L. Un cas de chérubisme. Réponse au e-quid de mars. *J Radiol.* mai 2011;92(5):467-71.
31. Yoo SH, Pineles SL, Jarrahy R, Velez FG. Ophthalmic manifestations of cherubism. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* févr 2015;19(1):70-2.
32. Colombo F, Cursiefen C, Neukam FW, Holbach LM. Orbital involvement in cherubism. *Ophthalmology.* oct 2001;108(10):1884-8.
33. 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.* déc 2000;90(6):765-72.
34. Benazza D, Elmouadden M, Benjalloun A, Jiddane M, Elatiaoui F, Benzarti N. La fibromatose gingivale associée au chérubisme. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* juin 2005;106(3):174-6.
35. Ramon Y, Berman W, Bubis JJ. Gingival fibromatosis combined with cherubism. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* oct 1967;24(4):435-48.
36. Roginsky VV, Ivanov AL, Ovtchinnikov IA, Khonsari RH. Familial cherubism: the experience of the Moscow Central Institute for Stomatology and Maxillo-Facial Surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* mars 2009;38(3):218-23.
37. Carvalho Silva E, Carvalho Silva GC, Vieira TC. Cherubism: Clinicoradiographic Features, Treatment, and Long-Term Follow-Up of 8 Cases. *J Oral Maxillofac Surg.* mars 2007;65(3):517-22.
38. Tsodoulos S, Ilia A, Antoniadis K, Angelopoulos C. Cherubism: A Case Report of a Three-Generation Inheritance and Literature Review. *J Oral Maxillofac Surg.* févr 2014;72(2):405.e1-405.e9.
39. Gomes MF, de Souza Setúbal Destro MF, de Freitas Banzi EC, dos Santos SH, Claro FA, de Oliveira Nogueira T. Aggressive behaviour of cherubism in a teenager: 4-years of clinical follow-up associated with radiographic and histological features. *Dento Maxillo Facial Radiol.* sept 2005;34(5):313-8.
40. De Lange J, van den Akker HP, Scholtemeijer M. Cherubism Treated With Calcitonin: Report of a Case. *J Oral Maxillofac Surg.* août 2007;65(8):1665-7.

41. Kozakiewicz M, Perczynska-Partyka W, Kobos J. Cherubism--clinical picture and treatment. *Oral Dis.* mars 2001;7(2):123□30.
42. Vaillant JM, Romain P, Divaris M. Cherubism. Findings in three cases in the same family. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* nov 1989;17(8):345□9.
43. Corduant M, Gugny PJ. A rare facial disorder: cherubism. *Actual Odonto-Stomatol.* juin 1989;42(166):317□34.
44. Meng X-M, Yu S-F, Yu G-Y. Clinicopathologic study of 24 cases of cherubism. *Int J Oral Maxillofac Surg.* juin 2005;34(4):350□6.
45. Lima G de MG, Almeida JD, Cabral LAG. Cherubism: clinicoradiographic features and treatment. *J Oral Maxillofac Res.* 2010;1(2):e2.
46. Barthélémy I, Mondié J-M. Tumeurs et pseudotumeurs des maxillaires riches en cellules géantes. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* sept 2009;110(4):209□13.
47. Chomette G, Auriol M, Guilbert F, Vaillant JM. Cherubism. Histo-enzymological and ultrastructural study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* août 1988;17(4):219□23.
48. Imagerie en odontologie pédiatrique : indications, modalités et précautions [Internet]. [cité 9 juin 2015]. Disponible sur: <http://www.information-dentaire.fr/011025-22842-Imagerie-en-odontologie-pediatrique-indications-modalites-et-precautions.html>
49. Mnari W, Ennouri S, Jlassi H, Mighri K, Driss N, Hamza H-A. Le chérubisme : à propos d'une nouvelle observation avec revue de la littérature. *Ann Otolaryngol Chir Cervico-Faciale.* nov 2005;122(5):260□4.
50. Holst AI, Hirschfelder U, Holst S. Diagnostic potential of 3D-data-based reconstruction software: an analysis of the rare disease pattern of cherubism. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* mars 2009;46(2):215□9.
51. Pinheiro LR, Pinheiro JJV, Júnior SA, Guerreiro N, Cavalcanti MGP. Clinical and imagiological findings of central giant cell lesion and cherubism. *Braz Dent J.* 2013;24(1):74□9.
52. Pontes FSC, Ferreira AC, Kato AM, Pontes HAR, Almeida DS, Rodini CO, et al. Aggressive case of cherubism: 17-year follow-up. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* mai 2007;71(5):831□5.
53. Mazza D, Ferraris L, Galluccio G, Cavallini C, Silvestri A. The role of MRI and CT in diagnosis and treatment planning of cherubism: a 13-year follow-up case report. *Eur J Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent.* mars 2013;14(1):73□6.
54. Özkan Y, Varol A, Turker N, Aksakalli N, Basa S. Clinical and radiological

evaluation of cherubism: a sporadic case report and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* sept 2003;67(9):1005□12.

55. Faircloth WJ, Edwards RC, Farhood VW. Cherubism involving a mother and daughter: case reports and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* mai 1991;49(5):535□42.

56. Suhanya J, Aggarwal C, Mohideen K, Jayachandran S, Ponniah I. Cherubism combined with epilepsy, mental retardation and gingival fibromatosis (Ramon syndrome): a case report. *Head Neck Pathol.* juin 2010;4(2):126□31.

57. Van Capelle CI, Hogeman PHG, van der Sijs-Bos CJM, Heggelman BGF, Idowu B, Slootweg PJ, et al. Neurofibromatosis presenting with a cherubism phenotype. *Eur J Pediatr.* sept 2007;166(9):905□9.

58. Quan F, Grompe M, Jakobs P, Popovich BW. Spontaneous deletion in the FMR1 gene in a patient with fragile X syndrome and cherubism. *Hum Mol Genet.* sept 1995;4(9):1681□4.

59. Beneteau C, Cavé H, Moncla A, Dorison N, Munnich A, Verloes A, et al. SOS1 and PTPN11 mutations in five cases of Noonan syndrome with multiple giant cell lesions. *Eur J Hum Genet EJHG.* oct 2009;17(10):1216□21.

60. Orcel P, Chapurlat R. Fibrous dysplasia of bone. *Rev Prat.* 31 oct 2007;57(16):1749□55.

61. Rachmiel A, Emodi O, Sabo E, Aizenbud D, Peled M. Combined treatment of aggressive central giant cell granuloma in the lower jaw. *J Cranio-Maxillofac Surg.* avr 2012;40(3):292□7.

62. Giri GVV, Sukumaran G, Ravindran C, Narasimman M. Giant cell tumor of the mandible. *J Oral Maxillofac Pathol JOMFP.* avr 2015;19(1):108.

63. Ly-Ba A, Abdallah OA, Ba-Diop S, Ly-N'Diaye F, badiane M, Sarr M, et al. [Infantile cortical hyperostosis: case report]. *Mali Méd.* 2007;22(4):54□7.

64. Atalar MH, Arslan M, Aker H, Müslehiddinoğlu A. Cherubism: an unusual cause of bilateral mandibular swellings. *Eur J Radiol Extra.* janv 2004;49(1):11□5.

65. Zachariades N, Papanicolaou S, Xypolyta A, Constantinidis I. Cherubism. *Int J Oral Surg.* avr 1985;14(2):138□45.

66. Shah N, Handa KK, Sharma MC. Malignant mesenchymal tumor arising from cherubism: a case report. *J Oral Maxillofac Surg.* juin 2004;62(6):744□9.

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

68. Koury ME, Stella JP, Epker BN. Vascular transformation in cherubism. *Oral Surg*

Oral Med Oral Pathol. juill 1993;76(1):20□7.

69. Hamner JE, Ketcham AS. Cherubism: an analysis of treatment. Cancer. mai 1969;23(5):1133□43.

70. Jones WA. Cherubism. A thumbnail sketch of its diagnosis and a conservative method of treatment. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. nov 1965;20(5):648□53.

71. Fernandes Gomes M, Ferraz de Brito Penna Forte L, Hiraoka CM, Augusto Claro F, Costa Armond M. Clinical and Surgical Management of an Aggressive Cherubism Treated with Autogenous Bone Graft and Calcitonin. ISRN Dent. 2011;2011:1□6.

72. Etoz OA, Dolanmaz D, Gunhan O. Treatment of cherubism with salmon calcitonin: a case report. Eur J Dent. août 2011;5(4):486□91.

73. Yoshitaka T, Ishida S, Mukai T, Kittaka M, Reichenberger EJ, Ueki Y. Etanercept Administration to Neonatal SH3BP2 Knock-In Cherubism Mice Prevents TNF- α -Induced Inflammation and Bone Loss: ETANERCEPT FOR TNF- α -INDUCED INFLAMMATION/BONE LOSS IN CHERUBISM MICE. J Bone Miner Res. mai 2014;29(5):1170□82.

74. Pagnini I, Simonini G, Mortilla M, Giani T, Pascoli L, Cimaz R. Ineffectiveness of tumor necrosis factor-alpha inhibition in association with bisphosphonates for the treatment of cherubism. Clin Exp Rheumatol. févr 2011;29(1):147.

75. Kadlub N, Vazquez M-P, Galmiche L, L'Herminé AC, Dainese L, Ulinski T, et al. The calcineurin inhibitor tacrolimus as a new therapy in severe cherubism. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 10 déc 2014;

76. Peters WJ. Cherubism: a study of twenty cases from one family. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. avr 1979;47(4):307□11.

77. Yoshitaka T, Kittaka M, Ishida S, Mizuno N, Mukai T, Ueki Y. Bone marrow transplantation improves autoinflammation and inflammatory bone loss in SH3BP2 knock-in cherubism mice. Bone. févr 2015;71(0):201□9.

78. Aliprantis AO, Ueki Y, Sulyanto R, Park A, Sigrist KS, Sharma SM, et al. NFATc1 in mice represses osteoprotegerin during osteoclastogenesis and dissociates systemic osteopenia from inflammation in cherubism. J Clin Invest. 3 nov 2008;118(11):3775□89.

79. Mortellaro C, Bello L, Lucchina AG, Pucci A. Diagnosis and treatment of familial cherubism characterized by early onset and rapid development. J Craniofac Surg. janv 2009;20(1):116□20.

80. Hernández-Alfaro F, Arenaz Búa J, Mareque Bueno J, Badía C. Orthognathic Surgery in Cherubism. J Oral Maxillofac Surg. févr 2011;69(2):541□5.

81. Yilmaz B, Ozan O, Karaagaciloglu L, Ersoy AE. A prosthetic treatment approach

for a cherubism patient: A clinical report. J Prosthet Dent. nov 2006;96(5):313-6.

82. Dewan K, Bishop K. Management of a patient suffering with Cherubism with dental implants. Eur J Prosthodont Restor Dent. juin 2011;19(2):67-71.

83. Khojasteh A, Sadr SJ, Saboury A, Shidfar S. Onlay bone augmentation and bilateral open sinus lifting with simultaneous implant placement in a cherubic patient. J Craniofac Surg. 2014;25(2):e193-6.

Vu, Le Président du Jury,

Date, Signature :

Vu, la Directrice de l'UFR des Sciences Odontologiques,

Date, Signature :

Vu, le Président de l'Université de Bordeaux,

Date, Signature :