



Établissement d'un questionnaire qualité de vie pour les patients atteints de chérubisme

Antoine Couturaud

► To cite this version:

Antoine Couturaud. Établissement d'un questionnaire qualité de vie pour les patients atteints de chérubisme. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03463330

HAL Id: dumas-03463330

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03463330>

Submitted on 2 Dec 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

FACULTÉ DE SANTÉ

UFR D'ODONTOLOGIE
5, Rue Garancière 75006 PARIS

Année 2021

N°

THÈSE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR
en CHIRURGIE DENTAIRE

présentée et soutenue publiquement le

par **Antoine COUTURAUD**

**ÉTABLISSEMENT D'UN QUESTIONNAIRE QUALITÉ DE VIE POUR
LES PATIENTS ATTEINTS DE CHÉRUBISME**

Dirigée par Mme la Docteure Amélie COUDERT

JURY

M. le Professeur Vianney DESCROIX

Président

Mme la Docteure Vanessa BAAROUN

Assesseure

Mme la Docteure Julia BOSCO

Assesseure

M. le Docteur Philippe GATEAU

Assesseur

M. le Docteur Jean François NGUYEN

Assesseur

Mme la Docteure Marjorie ZANINI

Assesseure

Mme Amélie COUDERT

Membre Invité



UNIVERSITÉ DE PARIS

Présidente de l'Université :

Mme la Professeure Christine CLERICI

Doyenne de l'U.F.R. d'Odontologie Garancière :

Mme la Professeure Ariane BERDAL

Directrice Générale des Services :

Madame Pascale SAINT-CYR

JURY

M. le Professeur Vianney DESCROIX

Président

Mme la Docteure Vanessa BAAROUN

Assesseure

Mme la Docteure Julia BOSCO

Assesseure

M. le Docteur Philippe GATEAU

Assesseur

M. le Docteur Jean François NGUYEN

Assesseur

Mme la Docteure Marjorie ZANINI

Assesseure

Mme Amélie COUDERT

Membre Invité

M. le Professeur Vianney DESCROIX

Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur en Pharmacie
Diplôme de Doctorat
Professeur des Universités - Praticien
Hospitalier

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Veillez croire en l'expression de ma gratitude et de mon profond respect

Mme la Docteure Vanessa BAAROUN

Docteur en Chirurgie Dentaire
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites de siéger au sein de ce jury, veuillez recevoir toute ma gratitude et ma considération.

Mme la Docteure Julia BOSCO

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites en participant au jury de cette thèse veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

M. le Docteur Philippe GATEAU

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites de siéger au sein de ce jury, veuillez recevoir toute mon estime et ma considération.

M. le Docteur Jean-François NGUYEN

Docteur en Chirurgie Dentaire
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites en participant au jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Mme la Docteure Marjorie ZANINI

Docteur en Chirurgie Dentaire
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites de siéger au sein de ce jury, veuillez recevoir ici l'expression de mes sincères remerciements

Mme Amélie COUDERT

Docteure en biologie
Habilitation à diriger des recherches
Maître de Conférences des Universités

Je vous remercie de m'avoir fait l'immense honneur de m'encadrer tout au long de cette thèse. Merci de m'avoir accompagné pendant ce travail, de m'avoir écouté et d'avoir répondu à mes interrogations tout en faisant preuve de beaucoup de patience et pédagogie. Merci de m'avoir fait découvrir un univers médical différent dans lequel, grâce à vous, ma curiosité n'a cessé de s'accroître avec l'élaboration de ce travail qui ne serait pas là aujourd'hui sans votre précieux soutien.

TABLE DES MATIÈRES

1	LE CHERUBISME : UNE MALADIE RARE	3
1.1	DIAGNOSTICS	3
1.1.1	<i>Diagnostic clinique.....</i>	3
1.1.2	<i>Diagnostic radiologique.....</i>	5
1.1.3	<i>Diagnostic anatomopathologique</i>	8
1.1.4	<i>Diagnostic génétique.....</i>	10
1.1.5	<i>Diagnostics différentiels</i>	10
1.2	ÉVOLUTION.....	12
1.3	TRAITEMENT	13
1.4	HANDICAP.....	16
1.4.1	<i>Court terme.....</i>	16
1.4.2	<i>Moyen terme</i>	17
1.4.3	<i>Long terme.....</i>	17
2	LA QUALITE DE VIE.....	19
2.1	DEFINITION DE LA QUALITE DE VIE	19
2.1.1	<i>Définition générale</i>	19
2.1.2	<i>Cas particulier de l'enfant.....</i>	20
2.1.3	<i>Qualité de vie liée à la santé bucco-dentaire.....</i>	20
2.2	OUTILS DE MESURE DE QUALITE DE VIE	21
2.3	IMPACT DES MALADIES MAXILLO-FACIALES SUR LA QUALITE DE VIE	23
3	ÉTABLISSEMENT DU PROTOCOLE	24
3.1	CONTEXTE DE L'ETUDE	24
3.2	MATERIELS ET METHODES	25
3.2.1	<i>Population</i>	25
3.2.2	<i>Critères d'inclusion et d'exclusions.....</i>	25
3.2.3	<i>Questionnaire</i>	26
3.3	RESULTATS ATTENDUS.....	31
4	DISCUSSION	32
4.1	OBJECTIF DE L'ETUDE	32
4.2	JUSTIFICATIF DU QUESTIONNAIRE	33
4.3	LIMITES DU QUESTIONNAIRE	34
	CONCLUSION	35
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
	TABLES DES ILLUSTRATIONS ET DES TABLEAUX.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

Introduction

Le chérubisme est une pathologie rare (OMIM#118400), pédiatrique et maxillo-faciale touchant les mâchoires des enfants et des adolescents. Il existe dans la littérature 513 cas répertoriés des années 1950 à aujourd'hui. Le chérubisme peut provoquer de volumineuses déformations des maxillaires qui peuvent mettre en péril la vie des patients. Les patients présentent un élargissement symétrique, progressif et indolore des mâchoires, lié à l'apparition de granulomes intraosseux maxillaires et mandibulaires. Le tissu osseux est remplacé par un tissu conjonctif principalement composé de fibroblastes et de cellules géantes multinucléées dites osteoclast-like. Au niveau du développement bucco-dentaire, l'évolution de ses tumeurs peut entraîner des retards d'éruption, des agénésies ou des déplacements dentaires.

Le développement des granulomes entraîne une déformation de la face des enfants atteints. C'est ce faciès aux joues rebondies qui a rappelé à Jones les chérubins de la Chapelle Sixtine qui le premier a donné ce nom à cette pathologie. Derrière cette anecdote charmante se cache une réalité plus difficile pour les enfants atteints. Le curettage des granulomes par les chirurgiens entraîne souvent l'élimination de germes dentaires entraînant des agénésies dentaires iatrogènes parfois nombreuses.

Il existe dans la littérature des questionnaires évaluant la qualité de vie en se basant sur plusieurs critères notamment l'état physique, les sensations somatiques, l'état psychosocial et le statut social (comme le définit l'OMS). Ainsi le chérubisme pourrait nuire à la qualité de vie d'une part à cause des symptômes cliniques et physiques et d'autre part à cause de la détresse psychologique rapportée pour un certain nombre de patients.

Bien qu'un questionnaire évaluant la qualité de vie des patients adultes ayant été atteints de chérubisme ait déjà été rapporté dans la littérature, il semble pertinent de se pencher sur la qualité de vie des enfants et adolescents touchés par cette maladie rare.

L'objectif de cette thèse est donc d'établir un questionnaire évaluant la qualité de vie des jeunes patients atteints de chérubisme afin qu'il soit intégré dans la prise en charge du patient par les spécialistes du chérubisme et ainsi améliorer la prise en charge globale du patient.

1 Le chérubisme : une maladie rare

Williams A. Jones décrit en 1933 pour la première fois dans la littérature la maladie du chérubisme en faisant référence aux faciès de chérubins retrouvés notamment dans le tableau *Les Chérubins* de Raffaello Sanzio (Figure 1). Ce visage joufflu est caractéristique de la maladie bien que son diagnostic soit plus complexe. L'incidence de cette maladie rare est mal connue encore aujourd'hui mais elle est estimée à moins de 1 cas pour 10 000 naissances (Papadaki et al. 2012).



Figure 1: Les chérubins - Détails de la chapelle Sixtine - Raffaello Sanzio

1.1 Diagnostics

Le diagnostic du chérubisme est multiple : il repose tout d'abord sur un diagnostic clinique. Celui-ci est confirmé par un diagnostic radiologique lui-même soutenu par un diagnostic anatomopathologique. Enfin un diagnostic génétique est réalisé, quand cela est possible, pour confirmer la maladie rare.

1.1.1 Diagnostic clinique

L'examen clinique met en évidence un gonflement des mâchoires qui peut apparaître dès les premiers stades de la maladie (Figure 2). Ces gonflements touchent préférentiellement la mandibule et dans les cas les plus sévères les maxillaires. La palpation des aires ganglionnaires met en évidence des adénopathies submandibulaires et cervicales bilatérales (Papadaki et *al.* 2012).



Figure 2 : Photo exobuccale d'une patiente de 15 ans atteinte de chérubisme (Hauret-Clos et al. 2016)

Les formes sévères de la maladie entraînent un gonflement des maxillaires et donc du plancher orbitaire. Cela provoque la déviation de l'œil vers le haut exposant la sclérotique sous l'iris (Figure 3).

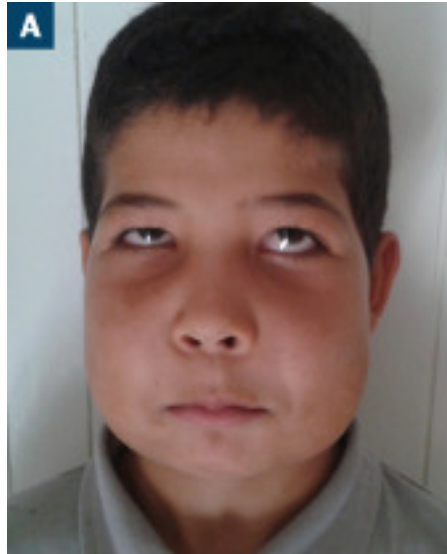


Figure 3 : Photo exobuccale d'un patient atteint d'une forme sévère de chérubisme avec un basculement en haut et en arrière des yeux (Allal et al. 2016)

Les patients peuvent présenter des symptômes dentaires à savoir des malformations dentaires, des agénésies multiples ou bien des éruptions dentaires ectopiques à cause d'un soutien osseux déficient (Papadaki et al. 2012).(Figure 4).



Figure 4 : Photo endobuccale d'un patient atteint de chérubisme montrant les anomalies dentaires de positions et de nombre (Brix et al 2009).

1.1.2 Diagnostic radiologique

Lorsque l'examen clinique oriente vers le diagnostic de chérubisme, un examen radiologique est réalisé pour mettre en évidence les lésions radio-claires multiples, bilatérales et symétriques caractéristiques de la maladie. En fonction de la sévérité, ces lésions peuvent être uniquement

localisées dans les angles mandibulaires ou au contraire étendues jusqu'aux condyles, aux maxillaires voire jusqu'aux arcs zygomatiques (Papadaki *et al.* 2012).

A la radiographie panoramique ou au scanner, les os des maxillaires ont un aspect en bulles de savon. Les lésions osseuses sont multiples, supracentimétriques, mal limitées, multi-loculées et leur contenu est radioclaire (Figure 5). La corticale osseuse est soufflée en raison de la taille de ces lésions volumineuses intra-osseuses.

Une classification radiographique de gravité en fonction de l'étendue a été proposée par Motamedi *et al.* (Kalantar Motamedi *et al.* 1998). Celle-ci est composée de 6 stades.

Le premier grade implique seulement la mandibule et ne montre aucun signe de résorption radiculaire. Le grade 2 inclut les lésions localisées au niveau des maxillaires toujours sans signe de résorption radiculaire. Le grade 3 regroupe les lésions agressives de la mandibule qui entraînent des résorptions radiculaires. Le grade 4 regroupe les lésions agressives du maxillaire et de la mandibule entraînant une résorption radiculaire. Le grade 5 est rare, incluant les lésions expansives et croissantes du maxillaire et de la mandibule pouvant même aller jusqu'à une atteinte du condyle voire du processus coronoïde. Enfin le grade 6 encore plus rare se distingue par une atteinte des orbites (Kalantar Motamedi *et al.* 1998).

Grades	Classes
Grade I : Lésions de la mandibule mais sans signe de résorption de racines	Classe 1 : Lésion solitaire du corps de la mandibule
	Classe 2 : Lésions multiples du corps de la mandibule
	Classe 3 : Lésion solitaire du ramus
	Classe 4 : Lésions multiples du ramus
	Classe 5 : Lésions impliquant le corps de la mandibule et le ramus
Grade II : Lésions implément la mandibule et le maxillaire sans signe de résorption de racine	Classe 1 : Lésions impliquant la mandibule et les tubérosités maxillaires
	Classe 2 : Lésions impliquant la mandibule et le maxillaire antérieur
	Classe 3 : Lésions impliquant la mandibule et le maxillaire entier
Grade III: Lésions agressives de la mandibule avec des signes de résorption des racines	Classe 1 : Lésion solitaire du corps de la mandibule
	Classe 2 : Lésions multiples du corps de la mandibule
	Classe 3 : Lésion solitaire du ramus
	Classe 4 : Lésions multiples du ramus
	Classe 5 : Lésions impliquant le corps de la mandibule et le ramus
Grade IV: Lésions agressives de la mandibule et du maxillaire avec des signes visibles de résorption des racines	Classe 1 : Lésions impliquant la mandibule et les tubérosités maxillaires
	Classe 2 : Lésions impliquant la mandibule et le maxillaire antérieur
	Classe 3 : Lésions impliquant la mandibule et le maxillaire entier
Grade V : Les cas juvéniles rares, grandissant massivement, agressifs et déformant extensivement, impliquant le maxillaire et la mandibule, et pouvant inclure le coronoïde et les condyles	
Grade VI : Les lésions rares, grandissant massivement, agressifs et déformant extensivement, impliquant le maxillaire et la mandibule et les orbites	

Tableau 1 : Classification en grade et en classe des lésions du chérubisme selon Motamedi et al. (Kalantar Motamedi et al. 1998).

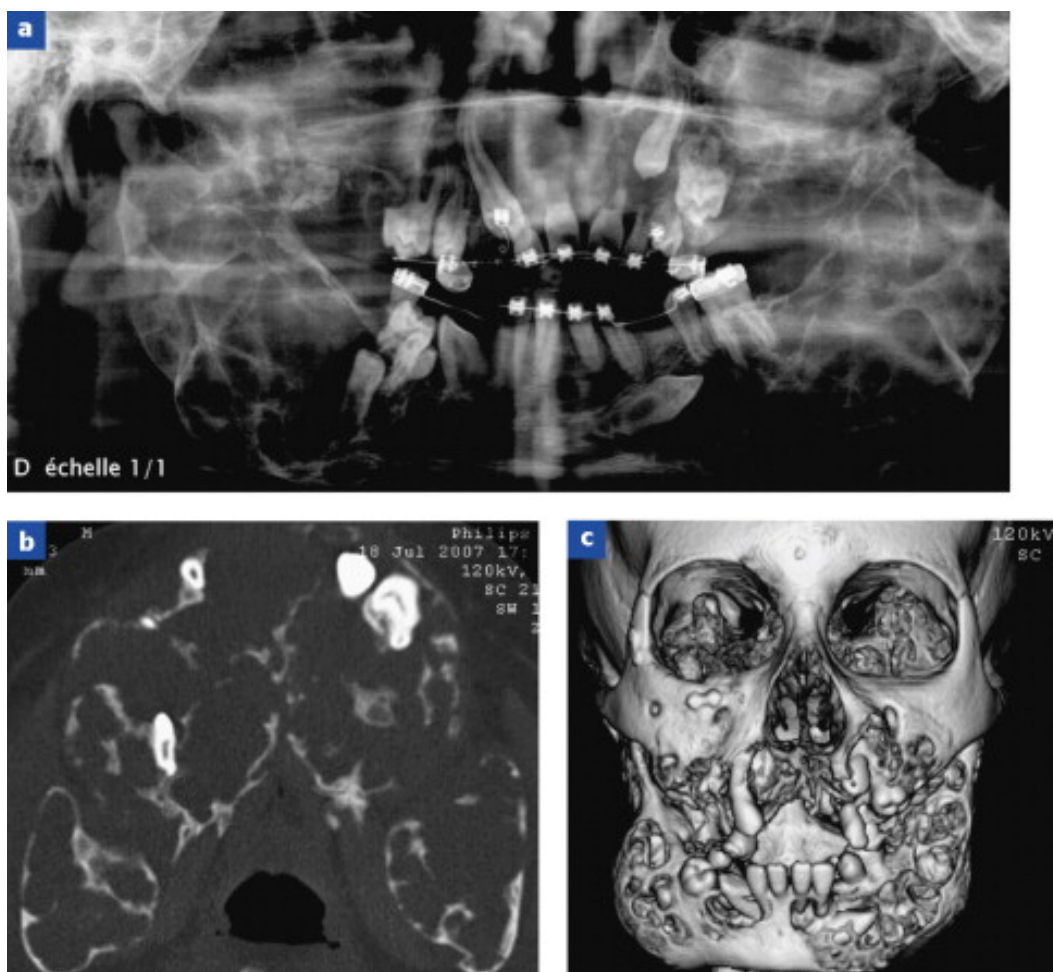


Figure 5 : Radiographie panoramique montrant l'aspect en bulle de savon des lésions ostéolytiques du chérubsime (a). Coupe scanner de la mandibule (b) et reconstitution 3D d'un patient atteint de chérubsime (c) (Allal et al. 2016).

Ces examens radiographiques permettent d'apprécier l'entendue de la maladie, et de déterminer la sévérité de la maladie en fonction des différents os touchés et des caractéristiques des lésions.

1.1.3 Diagnostic anatomopathologique

Pour poser un diagnostic de chérubisme, les lésions sont biopsiées et analysées anatomopathologiquement. Cette analyse met en évidence essentiellement des cellules géantes multinucléées, des monocytes ainsi que des cellules du tissu interstitiel notamment les fibroblastes (Kadlub et al. 2018) (Figure 6).

Chomette *et al.* ont décrit en 1988, 3 stades différents de la maladie. Ils se sont appuyés sur des données histologiques, immunohistochimiques et ultra-structurelles pour établir cette classification.

La première phase est dite « ostéolytique » où sont présentes de multiples cellules géantes multinucléées et rondes. Ces cellules géantes sont dites osteoclast-like du fait de leur ressemblance histologique avec les cellules ostéoclastiques. La lésion est bien vascularisée avec de multiples fibroblastes en périphérie. Cette importante vascularisation explique pourquoi des traces d'hémosidérine (produits de dégradation de l'hémoglobine) sont observées dans les cellules endothéliales. La deuxième étape de « réparation » est associée à une prolifération de cellules fusiformes. Au centre de la lésion des vaisseaux sanguins entourés de cellules fibroblastique associée à un début d'ostéogénèse sont observés. Une matrice osseuse nouvellement formée est observable. La troisième et dernière étape, correspond à la phase de « maturation osseuse » où le tissu ostéoïde devient majoritairement composé de fibres de collagène notamment grâce aux activités des ATPase et des phosphatases alcalines (Chomette *et al.* 1988).

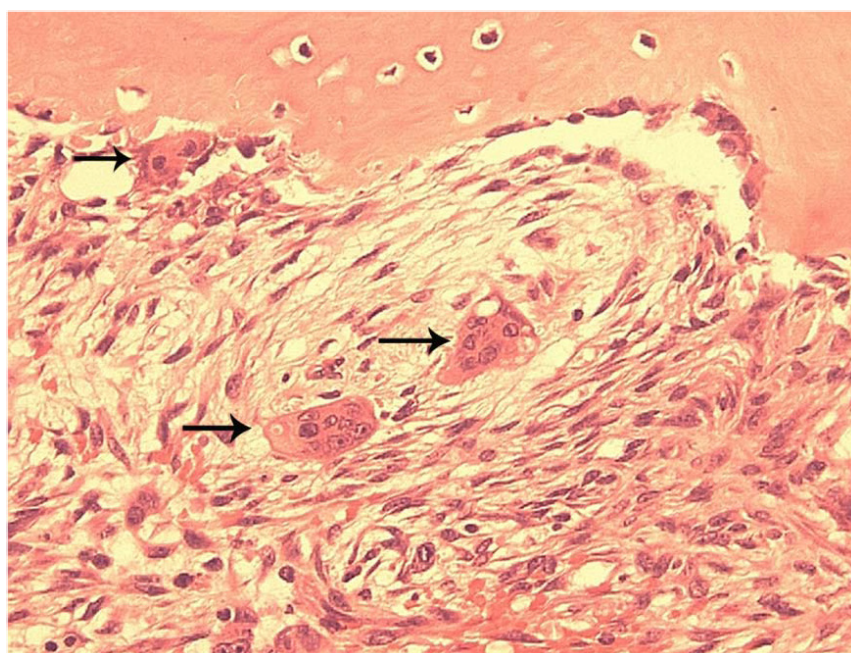
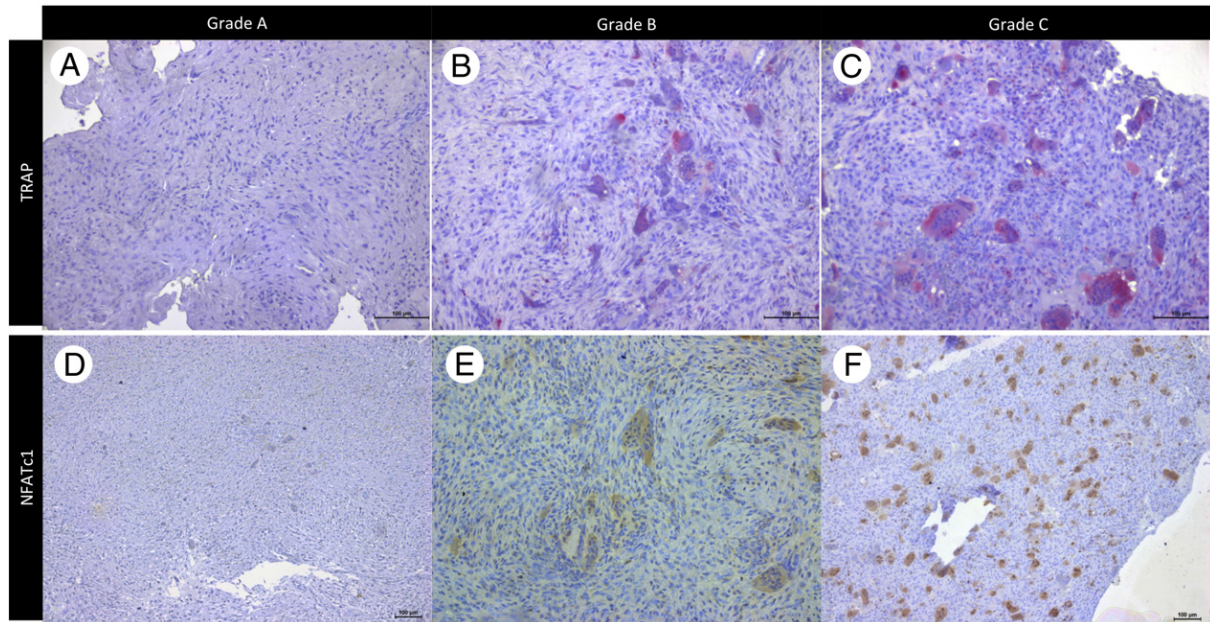


Figure 6 : Coupe histologique montrant les cellules géantes multinucléées (flèches) entourées de stroma à proximité du tissu osseux (Papadaki *et al.* 2012).

Des travaux récents ont permis de mettre en évidence des marqueurs moléculaires de sévérité de la maladie. En effet, une étude s'est intéressée à deux marqueurs histologiques témoins de l'activité ostéoclastique à savoir la localisation cellulaire de NFATc1 (nuclear factor of activated T cell) et l'activité TRAP (Tartrate-resistant acid phosphatase) (Figure 7). L'étude a montré que parmi les 2 groupes dont le grade de la maladie est faible et modérée, ces deux indicateurs étaient faiblement exprimés voire pas exprimés. A contrario, dans le troisième

groupe de patient dont le grade de la maladie est sévère, les deux indicateurs étaient positifs. Il en a été déduit une corrélation entre la localisation nucléaire de NFATc1 ainsi que l'activité de TRAP avec le grade de la maladie. Il est donc intéressant d'utiliser ces deux marqueurs comme test pronostique de sévérité du chérubisme (Kadlub *et al.* 2016).



*Figure 7 : Localisation de NFATc1 et activité TRAP chez des patients atteints de chérubisme de forme légère (grade A) de forme modérée (grade B) et de forme sévère (grade C) (Kadlub *et al.* 2016)*

1.1.4 Diagnostic génétique

Enfin pour confirmer le diagnostic de chérubisme, il est nécessaire d'identifier la mutation impliquée par séquençage d'ADN. La maladie se transmet sur le mode autosomique dominant (Ueki *et al.* 2001). En 2001, Ueki *et al.* identifient la mutation responsable du chérubisme. Cette mutation se trouve dans le gène *SH3BP2* (SH3 domain binding protein 2) sur le chromosome 4 (locus 4p16.3). Les mutations de ce gène entraînent une suractivation des ostéoclastes (Ueki 2007).

1.1.5 Diagnostics différentiels

Le chérubisme est une maladie rare dont le diagnostic est délicat et nécessite la conjonction de ces diagnostics clinique, radiologique et histologique pour être sûr de poser le bon diagnostic.

En effet, il existe des diagnostics différentiels du chérubisme qui impliquent eux aussi un gonflement des mâchoires avec ou sans lésions osseuses associées.

Parmi ceux-ci, il est possible de citer le syndrome de Noonan. C'est une maladie génétique caractérisée par un gonflement du visage ainsi que d'autres comorbidités associées (insuffisance cardiaque, petite taille etc.) (Romano et *al.* 2010) (Figure 8).

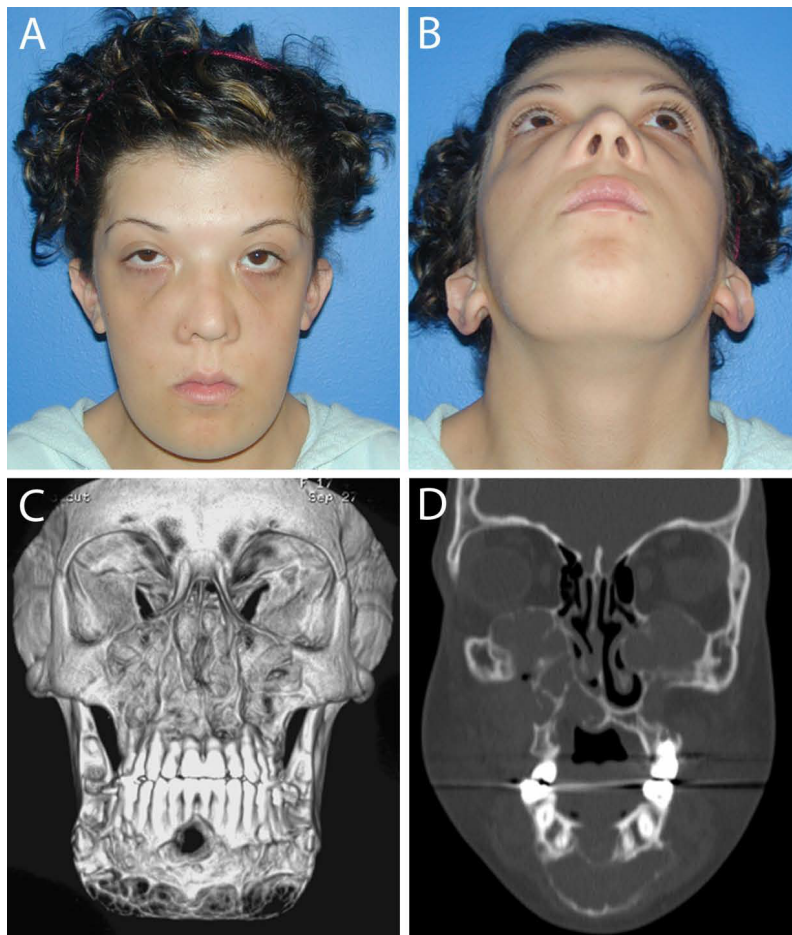


Figure 8 : Photo exobuccale et radiographie scanner de la tête d'une patiente de 15 ans atteinte du syndrome de Noonan (Papadaki et al. 2012).

Sur ces images, les signes cliniques et radiologiques sont très évocateurs du chérubisme. Cependant après séquençage génétique, la mutation *SH3BP2* n'a pas été retrouvée chez cette patiente et le diagnostic de syndrome de Noonan a ensuite été posé après des analyses plus poussées.

De même, en se basant exclusivement sur les signes radiologiques, la plupart des lésions radio claires multi-loculées pourraient faire penser à un chérubisme. Il est possible de citer comme

exemple l'améloblastome ou encore la dysplasie fibreuse comme diagnostics différentiels. Ceux-ci sont donc à éliminer, entre autres, par un examen clinique approfondi.

Parallèlement, en se basant exclusivement sur le diagnostic histologique, une lésion de chérubisme serait très similaire à une lésion de granulome à cellules géantes. En effet, histologiquement, le même type de cellules au sein des lésions ostéolytiques des mâchoires est observé (Kadlub et *al.* 2016).

A cette liste de diagnostics différentiels vient s'ajouter l'hyperparathyroïdisme qui peut entraîner une lyse osseuse similaire à celle observée dans les cas de chérubisme.

Il est donc primordial de réaliser la totalité des examens complémentaires nécessaires au diagnostic du chérubisme pour éliminer ces diagnostics différentiels. Il est important de noter qu'un des caractères très spécifique du chérubisme est l'atteinte symétrique et bilatérale des lésions qui permet d'éliminer un bon nombres de diagnostics différentiels (excepté le syndrome de Noonan).

1.2 Évolution

Le chérubisme est une maladie pédiatrique. Les enfants porteurs d'une mutation de *SH3BP2* qui viennent de naître ne présentent pas de symptômes. En revanche, les premiers symptômes apparaissent entre 2 et 4 ans : le gonflement des mâchoires qui s'intensifie jusqu'à l'âge de 7-8 ans. Les déformations se stabilisent pendant la puberté puis régressent et sont la plupart du temps, indétectables après 30 ans (Ueki et *al.* 2001).

La majorité des cas recensés dans la littérature (environ 500 (Romano et *al.* 2010)) s'intéressent aux patients jeunes présentant encore des symptômes. Peu d'études ont été menées dans le but de suivre l'évolution des patients adultes atteints de chérubisme mais avec une forme qui a régressé. Ainsi, récemment, une étude a montré un cas d'une patiente de 46 ans chez qui le chérubisme s'est réactivée 20 ans après son dernier suivi (Figure 9). La patiente présentait des cas de chérubisme dans sa famille proche, et elle avait été suivie pour un gonflement des mâchoires pendant son adolescence (Balaji et *al.* 2019).

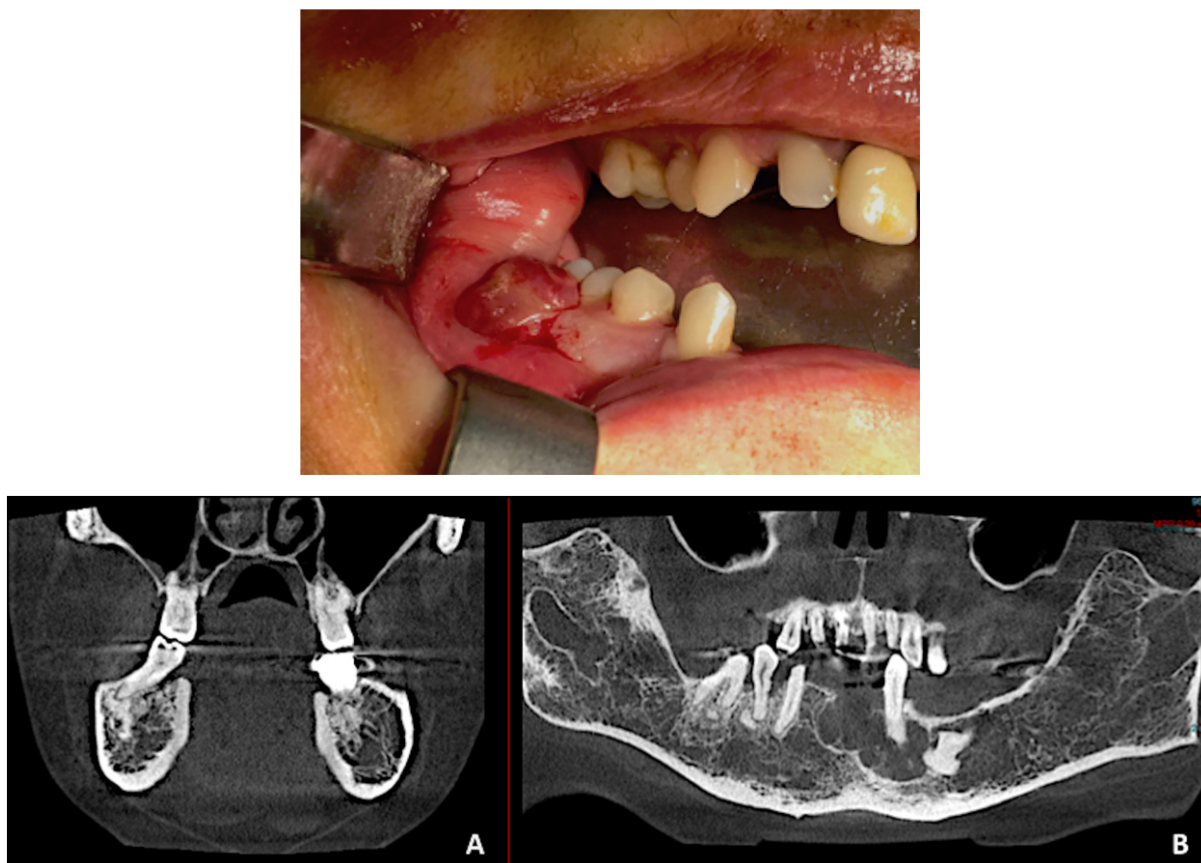


Figure 9 : Photo endobuccale et radiographie type cone beam de la réactivation locale d'un cas de chérubisme chez une patiente de 46 ans (Laroche et al. 2020).

Cet exemple met en évidence le besoin d'un suivi sur le long terme des patients atteints de chérubisme d'une part pour prévenir ce genre de réactivations (qui restent certes exceptionnelles) mais aussi pour mieux surveiller les cas familiaux de chérubisme puisque c'est une maladie génétique à transmission dominante.

1.3 Traitement

Il existe aujourd'hui peu de traitement efficace contre le chérubisme, bien que beaucoup aient été testés. Cependant, en l'absence de signes cliniques évoquant une forme sévère, il est recommandé de s'abstenir de tout traitement, et laisser la maladie régresser d'elle-même après l'adolescence (Papadaki et al. 2012).

En présence de signes fonctionnels graves (atteinte oculaire ou ventilatoire) ou inesthétiques sévères, une chirurgie résectrice peut être réalisée. Cette chirurgie consiste en un curetage des granulomes. Cette solution entraîne souvent une perte précoces des germes dentaires. Après

quoi, il est souvent nécessaire d'avoir recours à une réhabilitation dentaire à l'aide de prothèses, de mainteneurs d'espace voire d'appareils orthopédiques (Papadaki *et al.* 2012).

Une étude clinique basée sur un protocole chirurgical en 2 étapes à 6 mois d'intervalles plus un suivi sur 18 ans a montré que la résection chirurgicale des granulomes et un remodelage osseux chirurgical permettrait non seulement de remodeler le visage joufflu mais surtout de stopper le développement du tissu tumoral (Van Woweren *et al.* 2000).

Molécule	Mode d'action	Conclusion clinique	Références
Biphosphonates	Les biphosphonates sont absorbés par les ostéoclastes lors de la résorption osseuse, et provoquent ainsi la perte de fonction et l'apoptose des ostéoclastes.	L'utilisation de biphosphonates a montré une production de tissu osseux au niveau des mâchoires	Hart <i>et al</i>
Calcitonine	La calcitonine est une hormone qui inhibe l'activité des ostéoclastes.	Résultats et protocoles très diversifiés sans réelle efficacité clinique significative.	Hart <i>et al</i> Lannon and Earley De Lange <i>et al</i> Etoz <i>et al</i> Kömerik <i>et al</i> Mazhar <i>et al</i>
Corticostéroïdes	Bien que leur activité soit mal connue, les corticostéroïdes inhibent la résorption osseuse des ostéoclastes.	Pas efficaces contre le chérubisme.	Machado <i>et al</i>
Denosumab	Cet anticorps monoclonal se lie	Augmentation de la densité osseuse des	Kugushev <i>et al</i> Bar Droma <i>et al</i>

	RANK-L et empêche la maturation des ostéoclastes	mâchoires ainsi qu'une réduction de la taille des lésions osseuses	
Imatinib	Imatinib est un inhibiteur des tyrosines kinases qui jouent un rôle dans les cascades d'activation enzymatique mais dont l'utilisation dans le chérubisme est spéculative	Réduction significative des lésions osseuses jusqu'à laisser du tissu de prolifération résiduel à la place des granulomes. Cet inhibiteur a également permis de corriger la majorité des symptômes dentaires	Eiden <i>et al</i> Ricalde <i>et al</i>
Inhibiteurs du TNF	L'inhibiteur du TNF permet de réduire la réaction inflammatoire.	Pas résultat significatif dans le ralentissement des lésions osseuse.	Hero <i>et al</i> Stoor <i>et al</i>

Tableau 2 : Les différents traitements du chérubisme

1.4 Handicap

Le chérubisme est une maladie dont les complications sont essentiellement maxilo-faciales. En effet, selon la sévérité de l'atteinte, il peut y avoir des déformations faciales très importantes. Ces déformations ont des impacts multiples sur les patients à différents moments de leur vie.

1.4.1 Court terme

Premièrement, l'impact à court terme est esthétique. Le visage est gonflé, déformé par rapport aux autres enfants de cet âge. Bien que cet impact esthétique ne soit que transitoire et régresse spontanément à la fin de la croissance, la période de l'enfance n'en reste pas moins difficile à vivre.

Deuxièmement, l'impact immédiat est dentaire. En cas d'atteinte sévère, une résection chirurgicale est recommandée. Celle-ci induit une perte des germes dentaires (primaires et secondaires) aboutissant à des édentements multiples dès les premières années de vie de l'enfant. Ces édentements multiples requièrent très souvent un appareillage fixe ou amovible (Figure 10) (Papadaki et *al.* 2012).



Figure 10 : Photo endobuccale d'une prothèse pédiatrique fixe remplaçant les incisives permanentes mandibulaires (Boulé-Montpezat et al. 2015)

De ces deux impacts en découle un troisième : un impact psychologique. Il est facilement imaginable que les jeunes patients atteints de chérubisme subissent des remarques ou des moqueries dans leur entourage. Cet aspect psychologique fait partie des critères de sévérité de

la maladie pouvant indiquer une chirurgie résectrice tout comme le décrivent Chrcanovic *et al.* (Romano *et al.* 2010) ainsi que Fernandes Gomes *et al.*

1.4.2 Moyen terme

Sur le moyen terme, l'impact est toujours dentaire. En effet, l'éruption des germes secondaires se fait normalement entre 6 et 14 ans. Or les lésions osseuses constituent des obstacles à l'éruption de ces germes lorsqu'ils se trouvent sur le trajet d'éruption pouvant causer plusieurs anomalies d'éruption. Ces anomalies nécessitent le plus souvent une prise en charge orthodontique complexe (figure 11).



*Figure 11 : Photo endobuccale de la traction orthodontique d'une 27 à l'aide d'une chaînette élastique dans le but de remplacer la 26 (Boulé-Montpezat *et al.* 2015).*

1.4.3 Long terme

La maladie régresse spontanément après la puberté chez la majorité des patients. Malgré cette régression, les patients présentent toujours des séquelles dentaires et psychologiques. D'une part, d'un point de vue dentaire, il a fallu remplacer les dents absentes ou déplacer les dents malpositionnées. Les différentes prothèses implanto-portées, dento-portées ou amovibles doivent être entretenue et refaites lorsqu'elles ne sont plus adaptées. D'autre part, d'un point de vue psychologique, Papadaki *et al.* rapportent chez les patients adultes de l'anxiété liée à la crainte de transmettre la maladie à leur descendance puisque c'est une maladie génétique de transmission autosomique dominante (Papadaki *et al.* 2012).

Les complications physiques, esthétiques et psychologiques restent certes un enjeu majeur dans la prise en charge du chérubisme, mais les complications à l'échelle bucco-dentaire sont un vrai défi pour les chirurgiens-dentistes dans le but de rétablir une denture normale, fonctionnelle, esthétique et durable sur le long terme et d'assurer un continuum dans la prise en charge psychologique de l'enfant.

2 La qualité de vie

Le vieillissement de la population mondiale (Figure 12) peut s'expliquer par l'avancée de la médecine et des traitements. Ce vieillissement de la population augmente d'une part l'espérance de vie et d'autre part, l'incidence des maladies chroniques ou évolutives.

L'efficacité des traitements pour ces maladies qui sont parfois sans guérison possible, peut être mesurée grâce à l'évaluation de la qualité de vie des patients. Qu'est-ce que la qualité de vie et comment peut-elle être mesurée ?

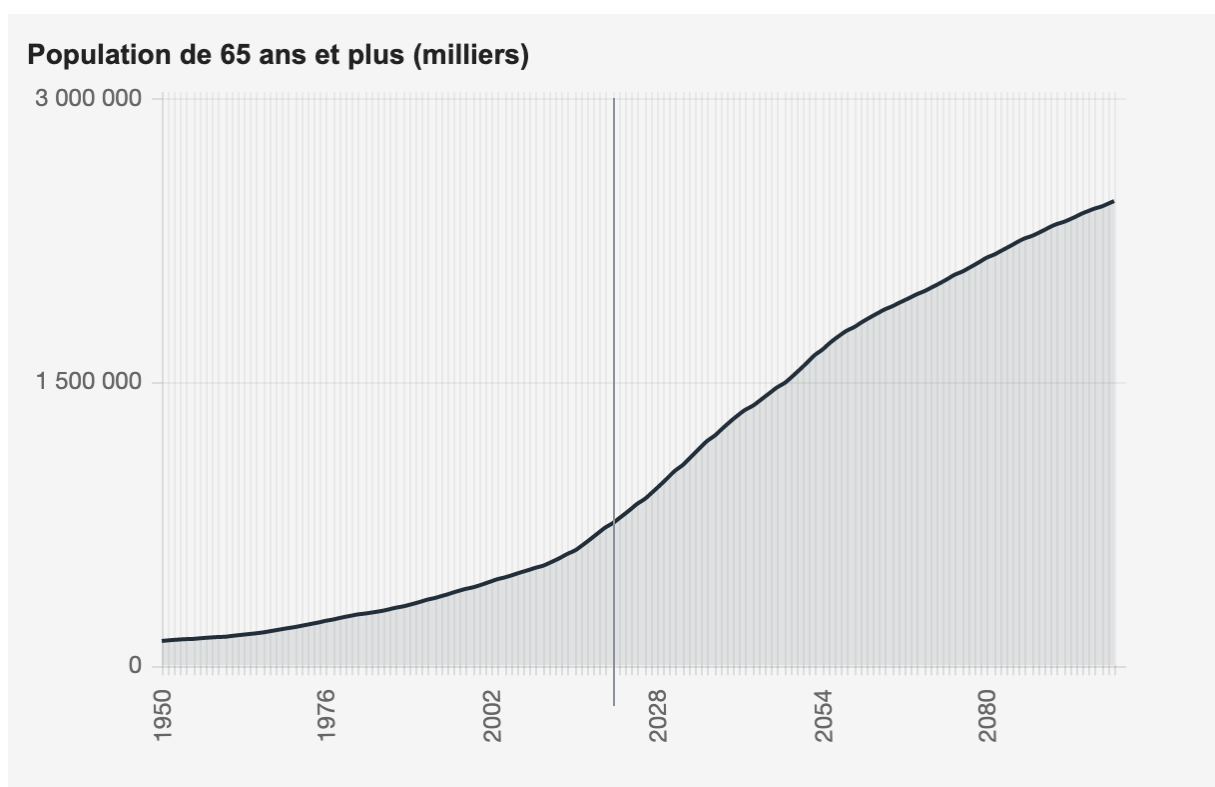


Figure 12 : Évolution et projection de la population de + de 65 ans dans le monde de 1950 à 2100 selon l'Institut National d'Études Démographiques (31).

2.1 Définition de la qualité de vie

2.1.1 Définition générale

L'OMS définit la qualité de vie comme étant « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes, ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ

conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement. » (The WHO 2021).

Par rapport à la définition de la santé donnée par l'OMS en 1948, la notion de qualité de vie fait intervenir une dimension subjective. Ce n'est plus la santé pour tous qui prime, mais bien la qualité de vie de chacun.

La définition de la santé intègre, toujours selon l'OMS, la dimension physique, mentale et sociale. Grâce à la définition de la qualité de vie, il faut ajouter à cela une dimension environnementale, un niveau d'indépendance et les croyances spirituelles ou religieuses.

2.1.2 Cas particulier de l'enfant

Les enfants de moins de 20 ans représentent, en 2015, 32% de la population (UNICEF 2015). Ceux-ci jouissent de libertés et de droits comme par exemple le droit à l'éducation, aux soins, à une alimentation correcte, au développement de leur capacité physique et intellectuelles, et la liberté contre les abus, la violence et l'exploitation. Tous ces droits et libertés sont regroupés au sein de la charte de la Convention Internationale des Droits de l'Enfant (CIDE). Les enfants sont à distinguer des adultes pour plusieurs raisons. Tout d'abord, l'enfant est vulnérable. Il est dépendant d'un adulte qui identifie pour lui ses besoins et prend les responsabilités de ses actions. Ensuite, la période de l'enfance est unique, c'est un développement spécifique très différent des autres périodes de la vie (Wallander et *al.* 2016).

La jeunesse représente l'avenir direct d'une société. Il est donc important d'étudier la qualité de vie de cette partie de la population sans passer par une transgression directe avec les études sur les adultes. L'UNICEF précise que l'attention portée à cette partie de la population a principalement pour but d'assurer le bien-être des enfants. Ces études ne peuvent se réduire à des investissements pour le futur de la société.

2.1.3 Qualité de vie liée à la santé bucco-dentaire

La santé bucco-dentaire est définie par l'OMS comme « l'absence de douleur chronique buccale ou faciale, de cancer buccal ou pharyngé, d'infection ou de lésion buccale, d'anomalie congénitale, de parodontopathie (affection touchant les gencives) de carie et de déchaussement des dents ainsi que d'autres pathologies et troubles affectant la bouche et la cavité buccale » .

Cependant, la mission de santé publique du chirurgien-dentiste ne consiste pas seulement à soulager ou guérir les patients atteints de maladie bucco-dentaire. Il a pour but de prévenir toutes ces maladies en réalisant des contrôles de routine et des actes de prévention pour favoriser la santé. Il existe de nombreuses autres définitions de la santé bucco-dentaire qui ne sont pas réductrices à l'absence de maladies. Mais celle-ci reste aujourd'hui la définition de référence éditée par l'OMS.

De nombreuses études ont montré l'impact inaliénable de la santé bucco-dentaire sur la santé générale comme l'a montré Reissman *et al* ou encore comme le dit Van Der Putten.

Une mauvaise santé orale peut avoir un impact physique et psychologique, mais aussi sur la manière dont les individus grandissent, dont ils profitent de la vie et dont ils se sociabilisent (Friedlander *et al.* 2019).

2.2 Outils de mesure de qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie se fait à l'aide d'indicateurs recourant à des questionnaires à items multiples. Plusieurs questionnaires existent afin d'évaluer la qualité de vie générale des patients qu'ils appartiennent à une population générale ou à une population spécifique.

L'un des plus répandus est le « Medical Outcome Study (MOS)-36 items Short form » aussi appelé le SF 36 introduit en 1992 par Ware et Sherbourne. Celui-ci permet d'évaluer 8 dimensions à savoir l'activité physique, les limites liées à l'activité physique, les douleurs physiques, la santé perçue, la vitalité, la vie et relations avec les autres, la santé psychique et les limites liées à l'état psychique (Ware *et al.* 1992).

L'OMS a également établi son questionnaire WHOQOL 100 « World Health Organization Quality Of Life ». Il regroupe 6 domaines principaux à savoir la santé psychique, la santé physique, le niveau d'autonomie, les relations sociales, l'environnement et la spiritualité. Ce questionnaire a ensuite été réduit à 26 items devenant le WHOQOL-bref, afin de faciliter son utilisation. (The WHO, 1998)

C'est ainsi que se sont développés les questionnaires de qualité de vie liée à la santé bucco-dentaire : ils permettent de mieux comprendre les conséquences psycho-sociales des maladies rares bucco dentaires et de compléter les informations obtenues à travers les analyses cliniques classiques.

Nom du questionnaire	Population testée	Domaines abordés
Social Impact of Dental Disease (SIDD)	Échantillon aléatoire de travailleurs manuels et de leur épouses.	-restrictions alimentaires -restriction sociale -inconfort -image de soi et esthétique
General Oral Health Assessment Index (GOHAI)	Testé au début sur une population âgée 65 ans et + mais validé sur les populations adultes d'âge variés	-dimension fonctionnelle -dimension psycho-sociale -douleur et inconfort
Oral Health-Related Quality of Life (OHRQoL)	Anciens combattants masculins de plus de 45 ans	-activités quotidiennes -activités sociales -conversation -inconfort buccal -difficultés alimentaires -douleurs dentaires
Subjectif Oral Health Statut Indicators (SOHSI)	Population générale de plus de 18 ans	-capacité masticatoire -capacité à parler correctement -douleur oro-faciale -symptôme bucco-dentaire -impact psycho social
Child Oral Health-Related Quality of Life (COHRQoL)	Enfant de 6 à 4 ans en les interrogeant sur les 4 dernières semaines	-symptômes bucco dentaires -limitation fonctionnelle -bien-être émotionnel -bien-être social
Family Impact Scale (FIS)	Même population que le COHRQoL	-émotions parentale -activité familiale -conflits familiaux -poids financier
Child Oral Impact on Daily Performances	Échantillon d'enfants thaïlandais scolarisés de 11 à 12 ans	-parler -s'alimenter -sourire

		-hygiène bucco-dentaire -sommeil -bien être émotionnel -environnement scolaire -contact social
--	--	--

Tableau 3 : Liste non exhaustive de questionnaires de qualité de vie, des domaines abordés et de la population soumise à ces questionnaires.

A travers ces différents questionnaires, plusieurs domaines ressortent fréquemment et semblent être au cœur de l'évaluation de la qualité de vie liée à la santé bucco-dentaire. C'est le cas des fonctions (alimentation, sommeil), de la dimension socio-économique (poids financier, environnement scolaire, relations sociales, relation familiale) et des symptômes dentaires (douleurs dentaires, douleurs oro-faciales, inconfort buccal).

2.3 Impact des maladies maxillo-faciales sur la qualité de vie

Les fonctions oro-faciales telles que la ventilation, la mastication et la phonation sont des besoins physiologiques primaires chez un individu. Or ces besoins essentiels au bien-être quotidien et à l'épanouissement personnel sont très souvent altérés de différentes manières chez les patients atteints de maladies rares maxillo-faciales, ce qui est d'autant plus le cas chez les patients jeunes atteints de chérubisme.

Les thérapies engagées nécessitent très souvent une équipe pluridisciplinaire (équipe chirurgicale, dentiste, orthodontiste et accompagnateur psychologique)

Une étude a déjà montré l'impact du chérubisme entre la qualité de vie et le stress psychologique engendré, chez des patients adultes.

Une étude sur 24 patients atteints de chérubisme en Norvège a montré que l'impact de la maladie sur la qualité de vie ne différait pas significativement avec le groupe de patient test. Il faut noter que dans cette étude la moyenne d'âge des patients est de 35 ans. En sachant qu'à partir de 30 ans, les déformations du visages causées par la maladie ont le plus souvent régressées d'elles-mêmes (Prescott et *al.* 2013).

3 Établissement du protocole

3.1 Contexte de l'étude

Alors que de nombreuses études tentent de mettre en place un traitement efficace pour limiter le gonflement des mâchoires des patients atteints de chérubisme, il n'existe à l'heure actuelle pas de traitement *gold standard* validé scientifiquement. Les traitements actuels se basent essentiellement soit sur une abstention thérapeutique, soit une résection chirurgicale suivie d'une surveillance jusqu'à la régression spontanée des symptômes à la fin de l'adolescence (Papadaki et *al.* 2012) et dans de rares cas sur un traitement médicamenteux (cf Tableau 2 p13-14). Ainsi de nombreux jeunes patients atteints par le chérubisme doivent vivre un quotidien particulier avec leur déformation faciale, leur perte de dents et tous les inconforts qui en découlent.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact des différents symptômes évoqués précédemment sur la qualité de vie des patients atteints de chérubisme pendant la phase symptomatique de leur maladie à savoir dès l'apparition des premiers symptômes (vers 2-3 ans) jusqu'à la régression spontanée après la puberté.

Comme pour la plupart des maladies chroniques encore incurables de nos jours, le meilleur moyen d'évaluer une prise en charge globale d'un patient atteint d'une maladie rare est d'évaluer sa qualité de vie. D'après l'OMS, une maladie chronique est une maladie qui évolue lentement et qui dure longtemps. Selon cette définition, le chérubisme peut tout à fait être qualifié de chronique d'une part par son évolution lente et d'autre part par sa durée dans le temps (jusqu'à sa régression à la fin de la croissance, soit une vingtaine d'année). Dans ce cas du chérubisme qui est en plus une maladie rare maxilo faciale pédiatrique, il serait pertinent de se pencher sur la qualité de vie liée à la santé bucco-dentaire puisque les symptômes touchent très majoritairement la cavité buccale et les fonctions orales.

A travers une évaluation de la qualité de vie liée à la santé bucco-dentaire, cette étude a pour but de définir les domaines de qualité de vie impactés par la maladie et sa prise en charge actuelle dans le but d'optimiser cette prise en charge globale du patient.

3.2 Matériels et méthodes

3.2.1 Population

La population étudiée est une population pédiatrique d'au moins 9 patients (5 garçons et 4 filles) âgés entre 12 et 25 ans en 2021 (cette population est susceptible de s'agrandir si de nouveaux patients répondent aux critères de sélection). Ils présentent en moyenne 3,2 dents manquantes avant chirurgie résectrice et 4,7 dont l'éruption semble compromise sans prendre en compte les 3^{ème} molaires. L'étendue des lésions est décrite dans le tableau 4. Ce tableau n'inclut pas les patients qui pourraient être ajoutés en cours d'étude.

Patient n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Genre	F	M	M	M	M	M	F	F	F
Age en 2021	16	25	22	14	13	14	11	11	12
Age du diagnostic	6	12	15	8	2	6	3	5	8
Mutation de novo (DN) ou Familiale (F)	DN	DN	F	F	F	F	F	F	DN
Nombres de dents manquantes (dents dont l'éruption est peu probable)	0 (3)	4 (1)	0 (2)	0 (4)	18 (2)	4 (12)	0 (10)	3 (5)	0 (4)
Grade selon la classification de Motamedi en 2017	III.5	I.5	I.5	I.5	IV.3	V	VI	VI	I.4

Tableau 4 : Tableau regroupant les caractéristiques principales de la population étudiée

3.2.2 Critères d'inclusion et d'exclusions

Tous les protocoles de recherche biomédicale définissent le profil des personnes pouvant participer à l'étude. Ils utilisent pour cela des critères d'inclusion et d'exclusion. Ces critères sont primordiaux car ils permettent de définir la population ciblée et d'étendre les résultats de l'étude à cette population cible et pas seulement à la population testée. Les critères d'inclusion

sont ceux qui permettent d'entrer dans l'étude tandis que les critères d'exclusion sont ceux qui empêchent de rentrer dans cette même étude. Ils varient en fonction de l'étude et de la population étudiée.

Dans le cas de l'évaluation de la qualité de vie des enfants atteints de chérubisme, l'étude inclura les jeunes patients (25 ans maximum), avec un diagnostic de chérubisme (diagnostic clinique, radiologique, histologique et génétique) suivis dans le service de chirurgie Maxillo-Faciale de l'Hôpital Necker – Enfants Malades et le centre de référence des Maladies Rares MAFACE.

Les patients exclus de cette étude seront ceux qui ne présentent plus de symptôme du chérubisme, dont le diagnostic de chérubisme n'est pas confirmé par les 4 diagnostics (clinique, radiologique, histologique et génétique) qui ne sont pas accompagnés ou dans l'incapacité de répondre à un questionnaire de qualité de vie en français. L'étude exclura les patients en cours de traitement pour d'autres maladies ou atteints d'une autre maladie chronique susceptible d'interférer sur sa qualité de vie indépendamment du chérubisme.

3.2.3 Questionnaire

La qualité de vie est une notion subjective qui a une variabilité inter individuelle : que ce soit en fonction du grade de la maladie, ou du ressenti, deux patients auront systématiquement une évaluation différente de la qualité de vie. D'autre part, il existe une variabilité intra individuelle de la qualité de vie. En effet, celle-ci peut évoluer en fonction de l'avancée de la maladie ou des traitements. Cette notion subtile à évaluer a été définie par Calman *et al* comme étant la différence entre les attentes d'un patient par rapport à ses expériences personnelles. A partir de cette définition, il considère intéressant de mesurer ces « attentes » via un formulaire de qualité de vie.

- **Alimentation**

- J'arrive à mastiquer tous les types de nourritures
 - Jamais
 - Rarement
 - Parfois
 - Souvent
 - Toujours
- Je profite de chacun de mes repas
 - Jamais

- ☐ Rarement
- ☐ Parfois
- ☐ Souvent
- ☐ Toujours

- **Social**

- Je profite de mes relations avec mes amis en dehors de l'école
 - ☐ Jamais
 - ☐ Rarement
 - ☐ Parfois
 - ☐ Souvent
 - ☐ Toujours

- Je profite de mes relations avec mes camarades de classe
 - ☐ Jamais
 - ☐ Rarement
 - ☐ Parfois
 - ☐ Souvent
 - ☐ Toujours

- Mes relations avec mes parents/ frères et sœurs sont agréables
 - ☐ Jamais
 - ☐ Rarement
 - ☐ Parfois
 - ☐ Souvent
 - ☐ Toujours

- **Douleur/inconfort**

- Mes dents me font mal lorsque j'effectue des activités du quotidien (manger, boire, dormir, respirer...)
 - ☐ Jamais
 - ☐ Rarement
 - ☐ Parfois

- Souvent
 - Toujours
- Le manque de dent me gêne/ me font mal dans mes activités du quotidien
 - Jamais
 - Rarement
 - Parfois
 - Souvent
 - Toujours
- **Image de soi/esthétique**
 - Je peux montrer mes dents quand je souris sans complexe
 - Jamais
 - Rarement
 - Parfois
 - Souvent
 - Toujours
 - Je suis à l'aise quand je parle en public
 - Jamais
 - Rarement
 - Parfois
 - Souvent
 - Toujours
- **Fonctionnel**
 - Je peux parler sans problème d'élocution
 - Jamais
 - Rarement
 - Parfois
 - Souvent
 - Toujours

- Je peux respirer avec le nez sans être essoufflé
 - Jamais
 - Rarement
 - Parfois
 - Souvent
 - Toujours

- Je m'endors facilement et ne suis pas réveillé la nuit
 - Jamais
 - Rarement
 - Parfois
 - Souvent
 - Toujours

- **Hygiène bucco-dentaire**
 - J'arrive à me brosser les dents au moins deux fois par jour
 - Jamais
 - Rarement
 - Parfois
 - Souvent
 - Toujours

- **Bien-être social/ émotionnel**
 - Je suis capable de maintenir un équilibre émotionnel sans m'énervier
 - Jamais
 - Rarement
 - Parfois
 - Souvent
 - Toujours

 - Je suis heureux
 - Jamais
 - Rarement

- Parfois
- Souvent
- Toujours

Les réponses à ce questionnaire sont unidirectionnelles car elles évoquent des situations dans la vie courante. Ce mode de réponse est appelé « échelle de réponse de Likert » et associe à chaque réponse une valeur numérique (jamais = 0, rarement = 1, parfois = 2, souvent = 3, toujours = 4)

Ces résultats pourront ensuite être classés puis analysés à l'aide d'un diagramme radar en classifiant les réponses en fonction des domaines des questions.

Le questionnaire spécifique au chérubisme comporte donc 15 questions à choix multiples. Il a été considéré important de regrouper les questions le plus possible afin de limiter le temps de réponse du patient. L'objectif est de minimiser le temps de réponse au questionnaire afin de garder la concentration du patient au maximum pendant l'évaluation de la qualité de vie.

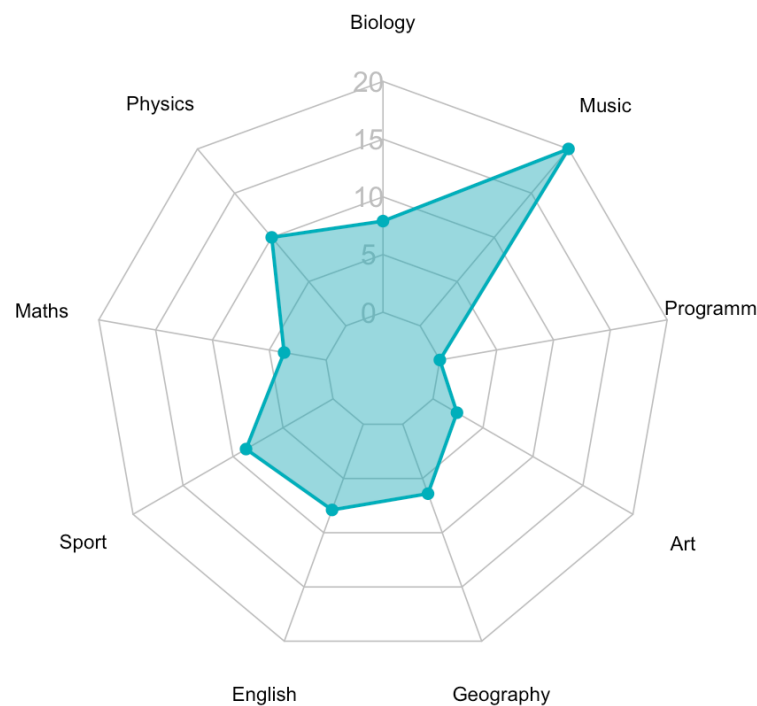


Figure 13 : Exemple de diagramme radar des notes sur 20 d'un élève, montrant la répartition des valeurs en fonction des matières (Datanovia, 2021).

3.3 Résultats attendus

Les patients inclus dans cette étude sont tous atteints d'une maladie rare pédiatrique responsable, entre autre, de la déformation du visage. L'objectif de cette étude est de mettre en évidence l'impact de ces symptômes rares dans la vie de tous les jours d'un enfant dont la vie a été bouleversée. Une qualité de vie générale dégradée et sans doute de manière inégale en fonction des domaines peut donc être anticipée à la fin de cette étude. Aujourd'hui les traitements du chérubisme visent à réduire les déformations faciales et compenser les pertes dentaires induites par le chérubisme en attendant que cela régresse. Il semblerait logique que les domaines de qualité de vie les plus touchés chez la population étudiée soient les domaines qui touchent à l'image de soi et l'estime de soi. Alors que l'enfance est la période pendant laquelle il est important de s'identifier à des modèles, à des figures (qu'elles soient fictives, comme un super héros, réelles comme un chanteur, ou encore familiale comme un parent) les patients se sentent différents des autres à cause de leur maladie rare d'une part et à cause de leur physique très spécifique qui les distingue de tous ceux qu'ils peuvent croiser.

A contrario, des domaines plus fonctionnels comme l'alimentation ou la douleur qui font intervenir des professionnels de santé dans la prise en charge multi disciplinaire, sont sans doute moins impactés dans la qualité de vie grâce aux prises en charge qui existent déjà à savoir des traitements orthodontiques ou prothétiques pour pallier aux édentements multiples et aux encombrements inesthétiques et non fonctionnels. Ces traitements peuvent tout de même impacter psychologiquement le bien-être du patient dans le sens où ce sont des thérapeutiques lourdes rarement adaptées aux jeunes patients qui nécessitent un suivi spécifique.

Ces attentes de résultats sont à confirmer ou infirmer par les résultats des questionnaires remplis par les patients dans le but de perfectionner la prise en charge pluridisciplinaire afin d'améliorer la qualité de vie des jeunes patients.

4 Discussion

4.1 Objectif de l'étude

Le chérubisme est une maladie rare pédiatrique maxillo-faciale qui touche principalement les os des mâchoires qui sont lysés. Cette ostéolyse entraîne le remplacement de l'os par un tissu fibreux qui croît et souffle les corticales et entraîne un gonflement des joues des patients. Les patients présentent alors un faciès plus ou moins déformé en fonction de la sévérité de la maladie, pendant toute leur enfance.

La qualité de vie est la représentation que se fait un individu de sa place dans l'existence. Cette interrogation est primordiale dans des maladies rares comme le chérubisme qui touche moins d'une naissance sur 10 000, puisque ces malades rares ont une représentation très différente de leur place dans l'existence du fait de leurs symptômes peu commun et dont les traitements ne sont pas toujours efficaces dans la majorité des maladies rares.

L'évaluation de la qualité de vie reste aujourd'hui le meilleur outil d'évaluation de la qualité des traitements et de la qualité de la prise en charge pluridisciplinaire face à une maladie rare. Dans le cas du chérubisme, les traitements en cours de test ont pour but de limiter les symptômes à savoir l'ostéolyse des mâchoires, sans réel objectif de soigner la maladie elle-même. Ainsi il est complexe d'évaluer un traitement par rapport à un autre puisque dans aucun cas la maladie ne sera vraiment guérie, elle sera plus atténuée dans un traitement que dans un autre et l'évaluation de cet impact passe par l'évaluation de la qualité de vie.

En 2013, T Prescott *et al.* ont réalisé une étude sur 24 patients atteints de chérubisme dans le but d'évaluer leur qualité de vie à l'aide du questionnaire SF-36, en comparant les résultats de la population atteinte de chérubisme par rapport à un groupe de référence composé par un échantillon de Norvégiens interrogés en 2002. Les auteurs ont préféré utiliser un questionnaire universel de qualité de vie (le SF-36) non spécifique des symptômes bucco-dentaires du chérubisme. Leur étude a montré qu'il n'y avait pas de différence significative de qualité de vie entre les patients atteints de chérubisme et les patients du groupe de référence alors que les domaines évalués (fonctionnement physique, douleur corporelle, santé générale, fonctionnement social, composante émotionnelle et la santé mentale) incluent la majorité des complications du chérubisme. Cependant, la population étudiée a un âge moyen de 35 ans et un âge médian de 33 ans. Or, en sachant que le chérubisme est une maladie qui régresse spontanément sans traitement dans la plupart des cas à la fin de la croissance, les évaluations

de la qualité de vie des patients dont les symptômes ont régressé constituent un biais majeur aux résultats de cette étude (Prescott et *al.* 2013).

Le questionnaire élaboré ici a pour but de centrer la question de la qualité de vie sur les activités du quotidien des enfants touchés par le chérubisme, ceux dont les symptômes n'ont pas encore régressé. C'est pourquoi les patients de plus de 25 ans sont exclus de l'étude. Cette évaluation est réalisable à différentes périodes de la maladie, ce qui permettrait de souligner une évolution, dans un sens ou dans l'autre, de la qualité de vie en rapport avec la progression et/ou la régression de la maladie. Il est concevable de réaliser cette étude dans un premier temps lorsque le diagnostic de chérubisme est confirmé, puis avant et après une éventuelle intervention chirurgicale et/ou avant tout traitement médicamenteux du chérubisme, et enfin avant et après tout traitement dentaire prothétique et orthodontique.

Le résultat de cette étude permettra de construire une courbe représentant l'évolution de la qualité de vie en fonction du temps et donc des symptômes de la maladie. Il sera possible de construire une courbe spécifique de chaque domaine de qualité de vie cité précédemment. Ces résultats auront pour but une amélioration de la prise en charge clinique aussi bien au niveau de la douleur, de la réhabilitation dentaire qu'à la prise en charge psycho-sociale du patient.

4.2 Justificatif du questionnaire

Il existe plusieurs types de questionnaires qui ont déjà été validés scientifiquement (cf tableau 3 p.21-22). Ceux-ci auraient pu être utilisés pour évaluer la qualité de vie des jeunes patients atteints de chérubisme. Cependant, il a été montré plusieurs fois que ces questionnaires restent très généraux et qu'un questionnaire plus spécifique de la maladie étudiée puisse être mieux adapté dans certaines situations (44, 45, 46). C'est pourquoi il a été décidé dans cette étude de réaliser un questionnaire spécifique centré sur les domaines de qualité de vie impactés par le chérubisme.

Tout d'abord l'impact qui paraît le plus évident est l'impact esthétique dû aux déformations causées par le gonflement des mâchoires (cf figure 2 p.5). De cet impact esthétique découle un impact sur la qualité des relations sociales du patient, être différent malgré soi créer une distance entre le patient et les autres qui peuvent nuire à ses relations sociales. Ensuite les conséquences liées à la perte des dents nécessitent une évaluation sur le domaine de l'alimentation. De ce domaine alimentaire découle le domaine fonctionnel : est-ce que les fonctions oro-faciales du patient (ventilation, déglutition, phonation, mastication) sont impactées par la maladie ? Est-ce que la prise en charge actuelle permet de palier à ces dysfonctions ? Il convient également

d'évaluer la capacité du patient à maintenir une hygiène correcte aussi bien alimentaire qu'une hygiène bucco-dentaire (adaptée à son âge mais aussi à ses appareils s'il y en a). Enfin il est nécessaire d'évaluer la douleur ressentie par le patient ainsi que son bien être émotionnel dans sa globalité.

4.3 Limites du questionnaire

La première limite à cette évaluation est le nombre de participants. Dans le cadre de cette maladie rare, les patients inclus dans cette étude sont peu nombreux et proviennent d'environnements très différents les uns des autres. Dans l'objectif de comparer les qualités de vie de tous les patients, il est important de caractériser la population de l'étude (et le milieu dont ils sont issus) à l'aide des indices sociodémographiques.

Par ailleurs, il existe d'autres paramètres capables de biaiser l'évaluation de la qualité de vie, notamment l'origine socio-économique. Pour limiter l'impact de ce biais, une mesure du niveau socio-économique de chaque patient devra être faite en parallèle de l'évaluation de la qualité de vie afin d'évaluer si ce paramètre peut avoir un impact que la qualité de vie des jeunes patients atteints de chérubisme. Cela se traduit par un recueil auprès des patient et de leur parents d'indicateurs socio-économiques qui permettront de classer les patients en différents groupes.

Le questionnaire établi ne prévoit pas de prendre en considération le point de vue des parents ou des proches de manière plus globale. Or comme le mentionnent Berrocoso *et al* dans leur étude, l'impact psychologique sur les parents et les soignants est de plus en plus important au cours des années de la maladie. Les auteurs ont rapporté des troubles du sommeil, des sentiments de culpabilité et de solitude croissants chez les parents dont un enfant est atteint de maladie rare. Il serait donc pertinent, en marge de ce questionnaire, d'interroger les individus qui vivent proches du patient au quotidien sur leur qualité de vie et sur la manière dont le chérubisme qui a atteint leur proche, les affecte eux personnellement.

Conclusion

La prise en charge multidisciplinaire du chérubisme est aujourd'hui composée en majeure partie d'un chirurgien maxillo-facial, d'un pédodontiste et d'un orthodontiste. La prise en charge actuelle n'a pas pour but de soigner la maladie mais bien de réduire au maximum les symptômes de cette maladie rare et les complications qui l'accompagnent. Pour mesurer l'efficacité de cette prise en charge, il est nécessaire de réaliser un questionnaire de qualité de vie afin de se rendre compte si subjectivement, le patient ressent une amélioration grâce à la prise en charge. Actuellement la prise en charge est globalement la même pour tous les patients, or la qualité de vie est subjective, et nécessite de surcroît une prise en charge individualisée en incluant d'autres professionnels de santé responsables des autres domaines de qualité de vie impactés par le chérubisme.

Cette prise en charge personnalisée doit faire intervenir différents acteurs en fonction des résultats de l'évaluation réalisée. Ces acteurs peuvent être des nutritionnistes pour gérer les difficultés alimentaires des patients, des orthophonistes pour aider le développement de la langue, ou encore des psychologues pour accompagner le patient dans les troubles de l'image de soi et de la confiance en soi.

Références bibliographiques

- Allal S, Omor Y, El Hassani R, Jiddane M, Ech-Cherif El Kettani N. Ch.rubisme dans une fratrie de trois. *Feuill Radiol.* 1 f.vr 2016;56(1):21-4.
- Balaji P, Balaji SM. Central giant cell granuloma - A case report. *Indian J Dent Res Off Publ Indian Soc Dent Res.* f.vr 2019;30(1):130-2.
- Bar Droma E, Beck-Rosen G, Ilgiyaev A, Fruchtman Y, Abramovitch-Dahan C, Levaot N, et al. Positive Outcomes of Denosumab Treatment in 2 Patients With Cherubism. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* d.c 2020;78(12):2226-34.
- Berrocoso S, Amayra I, L.zaro E, Mart.nez O, L.pez-Paz JF, Garc.a M, et al. Coping with Wolf-Hirschhorn syndrome: quality of life and psychosocial features of family carers. *Orphanet J Rare Dis.* 19 oct 2020;15(1):293.
- Boul.-Montpezat C. Le ch.rubisme: influence de la croissance dans la prise en charge.:68.
- Brix M, Peters H, Lebeau J. Le ch.rubisme. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1 nov 2009;110(5):293-8.
- Calman KC. Quality of life in cancer patients--an hypothesis. *J Med Ethics.* Sept 1984;10(3):124-7.
- Chomette G, Auriol M, Guilbert F, Vaillant JM. Cherubism. Histo-enzymological and ultrastructural study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* ao.t 1988;17(4):219-23.
- Chrcanovic BR, Guimar.es LM, Gomes CC, Gomez RS. Cherubism: a systematic literature review of clinical and molecular aspects. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 30 juin 2020;
- De Lange J, van den Akker HP, Scholtemeijer M. Cherubism treated with calcitonin: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* ao.t 2007;65(8):1665-7.
- Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med.* mai 1998;28(3):551-8.
- Etoz OA, Dolanmaz D, Gunhan O. Treatment of cherubism with salmon calcitonin: a case report. *Eur J Dent.* ao.t 2011;5(4):486-91.
- 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 [Internet].* 2011 [cit. 22 mars 2021];2011. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3169853/>
- Friedlander L, Berdal A, Boizeau P, Licht BA, Mani.re M-C, Picard A, et al. Oral health related quality of life of children and adolescents affected by rare orofacial diseases: a questionnaire-based cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 4 juin 2019;14(1):124.

- Hart W, Schweitzer DH, Slootweg PJ, Grootenhuis LS. [Man with cherubism]. *NedTijdschr Geneesk.* 1 janv 2000;144(1):34-8.
- Hauret-Clos M, Boul.-Montpezat C, Boileau M-J, Marteau J-M, Fricain J-C. Ch.rubisme : présentation d'un cas clinique suivi pendant 10 ans et revue de littérature. *Médecine Buccale Chir Buccale.* avr 2016;22(2):119-22.
- Hero M, Suomalainen A, Hagstr.m 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):347-53.
- K.merik N, Taş B, .nal L. Cherubism. *Head Neck Pathol.* juin 2014;8(2):164-7.
- Kadlub N, Sessiecq Q, Dainese L, Joly A, Lehalle D, Marlin S, et *al.* Defining a new aggressiveness classification and using NFATc1 localization as a prognostic factor in cherubism. *Hum Pathol.* d.c 2016;58:62-71.
- Kadlub N, Sessiecq Q, Mandavit M, L'Hermine AC, Badoual C, Galmiche L, et *al.* Molecular and cellular characterizations of human cherubism: disease aggressiveness depends on osteoclast differentiation. *Orphanet J Rare Dis.* d.c 2018;13(1):166.
- 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.
- Kugushev AY, Lopatin AV, Yasonov SA. [Unique Experience of Cherubism Targeted Therapy]. *Probl Sotsialnoi Gig Zdr Istor Meditsiny.* ao.t 2019;27(Special Issue):608-22.
- La population en graphiques [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cit.6 avr 2021]. Disponible sur:
https://www.ined.fr/fr/toutsavoirpopulation/graphiques-cartes/population_graphiques/
- Lannon DA, Earley MJ. Cherubism and its charlatans. *Br J Plast Surg.* d.c 2001;54(8):708-11.
- Laroche J, De Pinieux G, Laure B, Joly A. Late reactivation of cherubism in an adult further to local inflammation. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 18 d.c 2020;
- Machado RA, Pontes H, Pires FR, Silveira HM, Bufalino A, Carlos R, et *al.* Clinical and genetic analysis of patients with cherubism. *Oral Dis.* nov 2017;23(8):1109-15.
- Magnifique Graphique Radar dans R avec les Packages FMSB et GGPlot – Datanovia [Internet]. [cit. 25 avr 2021]. Disponible sur:
<https://www.datanovia.com/en/fr/blog/magnifique-graphique-radar-dans-r-avec-les-packagesfmsb-et-ggplot/>
- Majoer BCJ, Andela CD, Bruggemann J, van de Sande MAJ, Kaptein AA, Hamdy NAT, et *al.* Determinants of impaired quality of life in patients with fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 27 avr 2017;12(1):80.
- Mazhar H, Samudrawar R, Gupta R, Kashyap MK. Cherubism in 12 Year Young Female.

- Ann Maxillofac Surg. d.c 2018;8(2):373-6.
- Najirad M, Ma MS, Rauch F, Sutton VR, Lee B, Retrouvey J-M, et al. Oral healthrelated quality of life in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: crosssectional study. Orphanet J Rare Dis. 25 oct 2018;13(1):187.
- Papadaki ME, Lietman SA, Levine MA, Olsen BR, Kaban LB, Reichenberger EJ. Cherubism: best clinical practice. Orphanet J Rare Dis. 2012;7(Suppl 1):S6.
- Pierpont EI, Simmons JH, Spurlock KJ, Shanley R, Sarafoglou KM. Impact of pediatric hypophosphatasia on behavioral health and quality of life. Orphanet J Rare Dis. 12f.vr 2021;16(1):80.
- Prescott T, Redfors M, Rustad CF, Eiklid KL, Geirdal A., 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):131-7.
- 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.
- Reissmann DR, John MT, Schierz O, Kriston L, Hinz A. Association between perceived oral and general health. J Dent. juill 2013;41(7):581-9.
- Ricalde P, Ahson I, Schaefer ST. A Paradigm Shift in the Management of Cherubism? A Preliminary Report Using Imatinib. J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. juin 2019;77(6):1278.e1-1278.e7.
- Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. Pediatrics. Oct 2010;126(4):746-59.
- S E, E L, S M. Involution von Cherubismus im MRT unter Therapie mit Imatinib. ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearned [Internet]. juill 2017 [cit. 21 mars 2021];189(7). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28445911/>
- Stoor P, Suomalainen A, Kemola W, Arte S. Craniofacial and Dental Features in Six Children With Cherubism. J Craniofac Surg. oct 2017;28(7):1806-11.
- The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) [Internet]. [cit. 30 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-HIS-HSIRRev.2012.03>
- 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.
- Van der Putten GJ. [The relationship between oral health and general health in the elderly]. Ned Tijdschr Tandheelkd. d.c 2019;126(12):653-6.

Von Wower 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.* d.c 2000;90(6):765-72.

Wallander JL, Koot HM. Quality of life in children: A critical examination of concepts, approaches, issues, and future directions. *Clin Psychol Rev.* avr 2016;45:131-43. 34.

Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* juin 1992;30(6):473-83.

**Les opinions émises dans les dissertations présentées doivent être considérées comme
propres à leur auteur, sans aucune approbation ni improbation de la Faculté de
Chirurgie Dentaire**

COUTURAUD Antoine. Établissement d'un questionnaire qualité de vie pour les patients atteints de chérubisme. 2021. 44 p. : 13 ill. 5 tabl. Réf. Biblio. : 39 - 41

Sous la direction du Docteur COUDERT Amélie

Th : Chir Dent. : Université de Paris : année

Résumé :

Le chérubisme est une pathologie rare, pédiatrique et maxillo-faciale touchant les mâchoires des enfants et des adolescents. Il existe dans la littérature 513 cas répertoriés des années 1950 à aujourd'hui. Le chérubisme peut provoquer de volumineuses déformations des maxillaires qui peuvent mettre en péril la vie des patients. Les patients présentent un élargissement symétrique, progressif et indolore des mâchoires, lié à l'apparition de granulomes intraosseux maxillaires et mandibulaires. Au niveau du développement bucco-dentaire, l'évolution de ces tumeurs peut entraîner des retards d'éruption, des agénésies ou des déplacements dentaires. Il existe dans la littérature des questionnaires évaluant la qualité de vie en se basant sur plusieurs critères notamment l'état physique, les sensations somatiques, l'état psychosocial et le statut social (comme le définit l'OMS). Ainsi le chérubisme pourrait nuire à la qualité de vie d'une part à cause des symptômes cliniques et physiques et d'autre part à cause de la détresse psychologique rapportée pour un certain nombre de patients. L'objectif de cette thèse est donc d'établir un questionnaire évaluant la qualité de vie des jeunes patients atteints de chérubisme afin qu'il soit intégré dans la prise en charge du patient par les spécialistes du chérubisme et ainsi améliorer la prise en charge globale du patient. L'éventualité d'étendre ce questionnaire aux proches de l'enfant atteint sera envisagée.

Discipline :

Science Biologique

Mots clés français (fMeSH et Rameau) : Chérubisme (FMeSH) ; Maladie génétique (FMeSH) ; Maladie rare (FMeSH) ; Ostéolyse des mâchoires (FMeSH) ; Qualité de vie (FMeSH)

TITRE en anglais :

Development of a quality of life questionnaire for patients with cherubism

English keywords (MeSH) : Cherubism (MeSH) ; Genetic disease (MeSH) ; Rare disease (MeSH) ; Osteolysis of the jaws (MeSH) ; Quality of life (MeSH)

Université de Paris
UFR d'odontologie
5, rue Garancière
75006 Paris