

COMMUNICATION

Approche pharmacologique du chérubisme chez l'Homme: caractérisation cellulaire et moléculaire.

Descroix V¹, Kadlub N^{2,3}, Coudert AE³, Baaroun V^{1,3}, Vasquez MP^{2,3}, Picard A^{2,3}, Berdal A³

¹ Service d'Odontologie Groupe Hospitalier Pitie Salpêtrière, Boulevard de l'Hôpital, 75013, Paris, FRANCE

² Service de Chirurgie Maxillo-Faciale Hôpital Necker Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75015, Paris, FRANCE

³ Laboratoire Physiopathologie Orale Moléculaire Inserm U 872, 15-21 rue de l'École de Médecine, 75006, Paris, FRANCE

Introduction

Le chérubisme est une maladie génétique rare, de transmission autosomique dominante liée à une mutation sur le chromosome 4 (4p16.3, gène SH3BP2). Chez la souris, la mutation de Sh3bp2 entraîne une inflammation systémique dépendante du TNF α et une ostéolyse dépendante de RANKL et de TNF α . Le TNF α tiendrait un rôle clé dans le développement et l'entretien de la maladie. Le modèle murin peut-il s'appliquer à l'homme? Une caractérisation cellulaire et moléculaire du chérubisme humain est une étape indispensable à la compréhension des mécanismes physiopathologiques.

Matériels et Méthodes

À partir des tumeurs mandibulaires ou maxillaires, une étude en immunohistochimie et cytométrie en flux ont permis la caractérisation des cellules de ces granulomes. L'expression de RANK, RANKL, OPG, TNF et TNFR1 a été évaluée en RT-qPCR et en immunohistochimie. Une culture de cellules a été réalisée, pour étudier d'une part leur capacité de différenciation en ostéoclastes et d'autre part les cytokines secrétées par ces cellules.

Résultats

Trois enfants atteints de chérubisme d'expression clinique différente ont été inclus. La composition tissulaire des différents échantillons est très hétérogène, avec un nombre variable de cellules géantes

multinucléées dans un tissu riche fibreux et inflammatoire. Nos résultats montrent une faible expression du TNF α et une surexpression de RANKL et de NFATc1. Les cultures cellulaires montrent que les cellules issues des lésions de chérubisme ont la capacité de se différencier en ostéoclastes en présence de MCSF et RANKL. Ces cellules sécrètent principalement de l'IL6.

Conclusion

Contrairement au modèle murin, le TNF α ne semble pas jouer un rôle essentiel dans le développement et l'entretien de la maladie. Nos résultats suggèrent l'implication de la voie NF κ B, notamment liée à une augmentation de RANKL et une activation de NFATc1. Le blocage de cette voie permettrait de stopper l'évolutivité de la pathologie. Cette découverte aurait une conséquence thérapeutique immédiate. Les inhibiteurs de NFATc1 pourraient jouer un rôle dans le traitement des chérubismes agressifs et incontrôlables.

DESCROIX Vianney
vdescroix@gmail.com