



HAL
open science

Lymphome B non Hodgkinien à localisation mandibulaire : à propos d'un cas clinique

Céline Claire Cossecq

► **To cite this version:**

Céline Claire Cossecq. Lymphome B non Hodgkinien à localisation mandibulaire : à propos d'un cas clinique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01972361

HAL Id: dumas-01972361

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01972361>

Submitted on 7 Jan 2019

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.

U.F.R. D'ODONTOLOGIE

Année 2018

Thèse n°66

THESE POUR L'OBTENTION DU
**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN CHIRURGIE
DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement

Par COSSECQ Céline, Claire

Née le 23/04/1992 à Bordeaux

Le 17 Décembre 2018

**Lymphome B non Hodgkinien à localisation mandibulaire :
à propos d'un cas clinique**

Sous la direction du Dr : Jean-Marie MARTEAU

Membres du jury :

M. le Pr. Jean-Christophe FRICAIN
Mme. Le Dr. Mathilde FENELON
M. le Dr. Yves LAUVERJAT

Président
Rapporteur
Examineur

*A mes oncles, Dominique et Jean-Luc.
A toute ma famille, qui m'a toujours soutenue, et en particulier mes parents et ma sœur,
toujours présents, au quotidien comme dans les moments difficiles,
je ne serai pas arrivée jusqu'ici sans vous.
A tous mes amis proches, sans vous citer un par un, merci pour toutes ces années.
Enfin à Maxime, depuis 7 ans maintenant, les mots ne suffisent plus, merci pour tout.*

ENSEIGNANTS SECTIONS / DÉPARTEMENTS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

			Départements	
Mme	Caroline	BERTRAND	Prothèses	58-01
Mme	Marie-José	BOILEAU	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Sylvain	CATROS	Chirurgie orale	57-01
M	Raphaël	DEVILLARD	Odontologie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Véronique	DUPUIS	Prothèses	58-01
M.	Bruno	ELLA NGUEMA	Fonctions/dysfonctions, imagerie et biomatériaux	58-01
M.	Jean-Christophe	FRICAIN	Chirurgie orale	57-01

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

SECTION 56 - Développement, croissance et prévention

56-01	Odontologie pédiatrique et orthopédie dento-faciale			
M.	Etienne	BARDINET	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Cédric	BAZERT	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	François	DARQUE	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	François	DE BRONDEAU	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Yves	DELBOS	Odontologie pédiatrique	56-01
Mme	Javotte	NANCY	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Patrick	ROUAS	Odontologie pédiatrique	56-01
Mme	Maud	SAMPEUR	Orthopédie dento-faciale	56-01
56-02	Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale			
Mme	Elise	ARRIVÉ	Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale	56-02
M.	Christophe	BOU	Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale	56-02
M.	Philippe	POISSON	Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale	56-02

SECTION 57 - Chirurgie orale, parodontologie, biologie orale

Mme	Cécile	BADET	Biologie orale	57-01
Mme	Sylvie	BRUNET	Chirurgie orale	57-01
M.	Yves	LAUVERJAT	Parodontologie	57-01
M.	Jean-Marie	MARTEAU	Chirurgie orale	57-01
M.	Johan	SAMOT	Biologie orale	57-01
M.	Cyril	SEDARAT	Parodontologie	57-01
Mme	Noélie	THEBAUD	Biologie orale	57-01

SECTION 58 - Réhabilitation orale

M.	Michel	BARTALA	Prothèses	58-01
M.	Jacques	COLAT PARROS	Fonctions/dysfonctions, imagerie et biomatériaux	58-01
M.	Jean-Christophe	COUTANT	Fonctions/dysfonctions, imagerie et biomatériaux	58-01
M.	Emmanuel	D'INCAU	Prothèses	58-01
M.	Dominique	GILLET	Odontologie restauratrice et endodontie	58-01
M.	Jean-François	LASSERRE	Prothèses	58-01
Mme	Odile	LAVIOLE	Prothèses	58-01
M.	Adrien	NAVEAU	Prothèses	58-01
M.	Jean-François	PELI	Odontologie restauratrice et endodontie	58-01
M.	Eric	VACHEY	Odontologie restauratrice et endodontie	58-01

ASSISTANTS

SECTION 56 - Développement, croissance et prévention

56-01 Odontologie pédiatrique et orthopédie dento-faciale				
Mlle	Camille	BOULÉ-MONTEPEZAT	Odontologie pédiatrique	56-01
Mlle	Anaïs	CAVARÉ	Orthopédie dento-faciale	56-01
Mme	Clarisse	DE OLIVEIRA	Orthopédie dento-faciale	56-01
Mme	Elsa	GAROT	Odontologie pédiatrique	56-01
Mme	Marie	MÉDIO	Orthopédie dento-faciale	56-01
Mme	Chloé	PELOURDE	Orthopédie dento-faciale	56-01
56-02 Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale				
M.	Cédric	FALLA	Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale	56-02
Mme	Noëlla	RAJONSON	Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale	56-02
Mme	Audrey	SAY LIANG FAT	Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale	56-02

SECTION 57 - Chirurgie orale, parodontologie, biologie orale

Mme	Mathilde	FENELON	Chirurgie orale	57-01
Mme	Agathe	GREMARE	Biologie orale	57-01
M.	Emmanuel	MASSON-REGNAULT	Chirurgie orale	57-01
Mme	Meryem	MESFIOUI	Parodontologie	57-01
M.	Antoine	PEPELUT	Parodontologie	57-01

SECTION 58 - Réhabilitation orale

Mme	Audrey	AUSSEL	Fonctions/dysfonctions, imagerie, biomatériaux	58-01
Mme	Mathilde	BOUDEAU	Odontologie conservatrice et endodontie	58-01
M.	Wallid	BOUJEMAA AZZI	Odontologie conservatrice et endodontie	58-01
M.	Hubert	CHAUVEAU	Odontologie conservatrice et endodontie	58-01
M	Pierre-Hadrien	DECAUP	Fonctions/dysfonctions, imagerie, biomatériaux	58-01
Mme	Séverine	DESCAZEUX	Odontologie conservatrice et endodontie	58-01
M.	Mickaël	HYVERNAUD	Prothèses	58-01
Mme	Olivia	KEROUREDAN	Odontologie conservatrice et endodontie	58-01
M.	Adrien	LASTRADE	Prothèses	58-01
Mme	Aude	MÉNARD	Prothèses	58-01
M.	Thibaut	ROULLAND	Prothèses	58-01
M.	François	ROUZÉ L'ALZIT	Prothèses	58-01
Mme	Sophia	ZIANE	Odontologie conservatrice et endodontie	58-01

Remerciements

A notre Président de thèse

Monsieur le Professeur Jean-Christophe FRICAIN
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Directeur adjoint des Sciences Odontologiques
Sous-section Chirurgie Orale 57-01

Merci de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury. Les quelques mois passés à vos côtés lors de vos consultations de spécialité ont été très instructifs et m'ont permis d'appréhender avec plus de sérénité la chirurgie et la dermatologie orale.

Je vous prie d'accepter, Monsieur, l'expression de ma profonde gratitude et de mes sentiments les plus respectueux.

A notre Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Jean-Marie MARTEAU
Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier
Sous-section Chirurgie Orale 57-01

Je vous suis infiniment reconnaissante d'avoir accepté de diriger cette thèse, de m'avoir accompagnée et guidée tout au long de son élaboration. J'ai pris grand plaisir à travailler avec vous durant mes années de clinique. Je tenais à vous remercier pour votre investissement, votre pédagogie et votre bienveillance auprès des étudiants, toujours avec humour. Un grand merci également pour votre gentillesse et votre soutien lors des moments de doute.

Je vous prie de trouver dans ce travail, l'expression de ma sincère gratitude.

A notre Rapporteur de thèse

Madame le Docteur Mathilde FENELON

Assistante Hospitalo-Universitaire

Sous-section Chirurgie Orale 57-01

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse et d'en être le rapporteur. Merci d'avoir accepté de collaborer à ce travail. Merci également pour le partage de votre précieuse iconographie et votre disponibilité.

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

A notre Assesseur

Monsieur le Docteur Yves LAUVERJAT

Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier

Sous-section Parodontologie 57-01

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je tiens à vous remercier pour l'enseignement clinique que vous m'avez délivré tout au long de mon apprentissage à l'hôpital Pellegrin.

Veuillez recevoir ici l'affirmation de mon profond respect.

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS UTILISÉES	4
INTRODUCTION	5
1 : GÉNÉRALITÉS	6
<i>1.1. Rappels</i>	6
1.1.1. Système Immunitaire.....	6
1.1.2. Système Lymphatique.....	10
<i>1.2. Lymphocytes B</i>	11
1.2.1. Structure d'un lymphocyte B	11
1.2.2. Ontogénie des lymphocytes B	13
<i>1.3. Lymphomes</i>	15
1.3.1. Définitions	15
1.3.2. Lymphomatogenèse et facteurs de risque connus.....	15
1.3.3. Classifications	16
1.3.4. Lymphomes non Hodgkiniens.....	20
1.3.5. Diagnostic	23
1.3.6. Pronostic.....	27
1.3.7. Traitements	29
1.3.8. Précautions odontologiques relatives au traitement du lymphome	34
2 : OBSERVATION	37
<i>2.1. Historique</i>	37
2.1.1. Motif de consultation	37
2.1.2. Antécédents.....	38
2.1.3. Examen clinique.....	38
2.1.4. Examens complémentaires.....	40

2.2. Chirurgie d'exérèse	42
2.3. Diagnostic.....	44
2.3.1. Analyse histo-pathologique	44
2.3.2. Diagnostic histo-pathologique.....	49
2.3.3. Bilan d'extension	49
2.5. Traitement.....	51
2.5.1. Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)	52
2.5.2. Mode d'administration.....	52
2.5.3. Cycles de chimiothérapie.....	53
2.5.4. Radiothérapie et thérapies complémentaires	53
2.5.5. Traitements complémentaires	53
2.5.6 Effets indésirables.....	54
2.6. Évolution.....	54
2.6.1. Possibilités d'évolution des LNH.....	54
2.6.2. Deuxième RCP.....	55
2.6.3. Examen anatomopathologique d'une lésion suspecte.....	55
2.7. Chirurgie implantaire.....	56
2.7.1. Pose des implants	56
2.7.2. Couronnes sur implants.....	57
2.7.3. Suivi	57
3 : DISCUSSION	59
3.1. Revue de la littérature	59
3.1.1. Introduction.....	59
3.1.2. Matériels et méthodes	59
3.1.3. Résultats	61
3.1.4. Conclusion	64

3.2. <i>Discussion</i>	65
3.2.1. Épidémiologie	66
3.2.2. Signes cliniques.....	66
3.2.3. Signes Radiologiques	67
3.2.4. Diagnostic différentiel	68
3.2.5. Traitement.....	68
3.2.6. Évolution.....	69
CONCLUSION	71
TABLE DES ILLUSTRATIONS	72
BIBLIOGRAPHIE	73

ABRÉVIATIONS UTILISÉES

ABC : Activated B-cell subtype (Sous type cellulaire B activé)	LDGCB : Lymphome diffus à grandes cellules B
AC : Anticorps	LDH : Lactate Deshydrogénase
AEG : Altération de l'état général	LMNH : Lymphome Malin Non Hodgkinien
AG : Antigène	LNH : Lymphome Non Hodgkinien
AM : Anticorps Monoclonal	LOP : Lymphome Osseux Primitif
BCR : B-Cell Receptor	LT : Lymphocyte T
CD : Cluster of Differentiation	LT4 : Lymphocyte T4
CG : Centre Germinatif	LT8 : Lymphocyte T8
CIP : Chambre Implantable Percutanée	LTc : Lymphocyte T cytotoxique
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité	LTh : Lymphocyte T helper
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène	MALT : Mucosa Associated Lymphoid Tissue
CSH : Cellule Souche Hématopoïétique	MeSH : Medical Subject Headings
CSL : Cellule Souche Lymphoïde	NLM : U.S. National Library of Médecine
DLBCL : Diffuse Large B-Cell lymphoma	OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group	ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
EMC : Encyclopédie Médico-Chirurgicale	REAL : Revised European American Lymphoma
GCB : Germinal centre B-cell subtype (sous type cellulaire B du centre germinal)	RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
HLA : Human Leukocyte Antigen	SI : Système Immunitaire
ICD-O : International classification of Diseases for Oncology	TEP : Tomographie par émission de position
Ig : Immunoglobuline	VADS : Voies Aérodigestives Supérieures
IMT : Index Médiastino-Thoracique	VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
IPI : Index Pronostic International	
LB : Lymphocyte B	

INTRODUCTION

Les lymphomes primitifs de la mandibule sont rares. Selon Bachaud et al. (1992), ils représentent environ 0,6% des lymphomes non hodgkiniens extra-ganglionnaires. En effet, seulement une centaine de cas localisés à la mandibule ont été rapportés dans la littérature.

Une des difficultés diagnostiques est liée à la grande variabilité clinique des symptômes, sans signe pathognomonique. Ils se manifestent le plus souvent par une tuméfaction indolore, éventuellement ulcérée dans la cavité buccale. La confusion initiale avec une pathologie d'origine dentaire est fréquemment rapportée (1).

Le diagnostic des lymphomes osseux primitifs a bénéficié ces dernières années des progrès de l'imagerie médicale et de l'analyse immuno-histochimique. Les renseignements qui en découlent permettent une meilleure approche pronostique et thérapeutique. Les errances diagnostiques résultent souvent d'une démarche incomplète car le chirurgien-dentiste a tendance à s'intéresser uniquement aux pathologies locales (2).

A travers un cas clinique et une revue de la littérature, nous exposerons les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et radiologiques des lymphomes diffus à grandes cellules B, primitifs osseux mandibulaires. L'objectif de cette thèse est de permettre d'affiner le diagnostic différentiel de ce type de lymphome avant biopsie, pour adapter la prise en charge et optimiser le geste chirurgical, de façon à éviter les chirurgies inutilement invasives et mutilantes.

1 : GÉNÉRALITÉS

1.1. Rappels

1.1.1. Système Immunitaire

Le système immunitaire (SI) est un système de défense remarquablement adaptatif capable de créer une très grande variété de cellules et de molécules susceptibles de reconnaître et d'éliminer spécifiquement un nombre pratiquement illimité d'agresseurs. Il évolue au gré des contacts avec des substances environnementales étrangères ou non au corps humain et a pour rôle de maintenir l'intégrité biologique de l'organisme en assumant :

- La reconnaissance et la tolérance du soi et du non-soi inoffensif
- La reconnaissance et l'élimination du non-soi et du soi altéré (3).

Pour assurer ces fonctions de reconnaissance et d'élimination, l'immunité met en jeu une multitude de différents acteurs tels que les organes lymphoïdes, les cellules immunitaires, et les molécules solubles ou membranaires.

Le soi d'un individu est défini par des récepteurs protéiques du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Ces molécules spécifiques à chaque individu sont régulées par un groupe de gènes nommés : Human Leukocyte Antigen (HLA) (4).

Il existe deux types de molécules du CMH :

- Le CMH de type I : présent dans presque toutes les cellules de l'organisme. Celui-ci leur permet d'être reconnues comme appartenant à ce même organisme : c'est ce qu'on appelle la reconnaissance du soi.
- Le CMH de type II : retrouvé principalement dans les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes B, nommées cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Ce CMH de type 2 permet aux CPA, après leur liaison à des antigènes (AG), d'effectuer des interactions cellulaires amenant à la présentation de ces AG aux lymphocytes T (LT) initiant l'immunité cellulaire adaptative.

Après pénétration d'un antigène dans le corps, Il existe deux grands types de mécanismes de défense : (3–5)

- Le mécanisme de défense inné ou naturel qui est génétiquement hérité et **non spécifique** de l'antigène comme :
 - *La barrière cutanéomuqueuse* qui empêche la pénétration des organismes via des actions mécaniques (poils, desquamation, jonctions serrées par desmosomes ou hémi-desmosomes, toux, salivation, le flux urinaire etc.), des actions chimiques (glandes sudoripares, sébacées, sécrétion de mucus etc.) mais aussi par des actions biologiques initiées par la flore commensale,
 - *Les protéines antimicrobiennes* comme les lysozymes, défensines etc.
 - *La phagocytose*, un mécanisme de destruction cellulaire réalisé par les monocytes, macrophages et autres CPA,
 - *La réaction inflammatoire* augmentant le nombre de leucocytes sur le site de l'infection via une augmentation du diamètre des vaisseaux de la zone infectée, du débit sanguin et la libération de médiateurs chimiques,
 - *Le système du complément*, un système complexe de plus de 30 protéines plasmatiques et membranaires qui vont stimuler l'inflammation, la phagocytose mais aussi participer au recrutement des lymphocytes initiant ainsi la réponse adaptative,
 - *Les lymphocytes Natural Killer (NK)*, capables de tuer sélectivement les cellules tumorales ou infectées par des microbes tout en sécrétant des cytokines, qui stimulent et orientent l'immunité adaptative.

- Les mécanismes de défense spécifique : réponse adaptative qui prend ensuite le relais par le biais d'une **reconnaissance spécifique** de l'antigène quand l'immunité innée n'est pas suffisante :
 - *L'immunité humorale* agit contre les bactéries et les virus **extracellulaires** circulant dans le sang ou la lymphe avec une action dirigée des lymphocytes B et des anticorps (AC) en 3 phases :
 - *Une phase de reconnaissance et de sélection clonale* : Le lymphocyte B peut être activé directement par reconnaissance d'un antigène par son récepteur BCR qui est un anticorps membranaire spécifique des LB.

Ce récepteur BCR sera décrit plus loin en détail. On appelle cela, la réponse humorale **T-Indépendante**. Le lymphocyte B peut être aussi activé après stimulation par des lymphocytes T via synthèse de cytokines, on parlera alors de réponse humorale **T-dépendante**.

- *Une phase de prolifération et de différenciation* : L'initiation et l'amplification des lymphocytes B amène à leur différenciation en **lymphocytes B mémoires** ayant pour rôle de mémoriser les propriétés de l'antigène les ayant activés. Ceci permet de créer une réponse immunitaire plus rapide, plus longue, plus intense et plus spécifique dans le cas d'une seconde infection par ce même antigène. Ils se différencient également en **plasmocytes** pour la production d'anticorps aussi appelés immunoglobulines (Ig) pouvant être membranaires ou circulantes. Ces AC seront identiques aux AC membranaires du LB (BCR) ayant été liés spécifiquement à l'AG au moment de la phase de reconnaissance.
 - *Une phase effectrice* ou les AG et AC spécifiques se lieront sous la forme d'un **complexe immun** bloquant la réplication de ces AG et facilitant ainsi leur destruction par phagocytose via les macrophages.
- *L'immunité cellulaire* agit contre les AG **intracellulaires** via l'action cellulaire des lymphocytes T. La reconnaissance d'un AG amènera à une cascade cellulaire pouvant être résumée en 3 phases comme précédemment pour les lymphocytes B (sélection clonale, différenciation et phase effectrice) avec certaines particularités liées aux lymphocytes T.
- Notamment, ceux-ci ne peuvent reconnaître directement les AG, la liaison se fera donc par le biais d'un complexe spécifique entre les récepteurs des lymphocytes T (TCR) et le CMH situé sur les CPA. Il existe deux types de LT :
- Les lymphocytes T8 possédant un récepteur de surface CD8, se différencient, après sélection clonale, en **lymphocytes T8 mémoires** et **lymphocytes T cytotoxiques** (Ltc). Ces derniers, dans une dernière phase effectrice, libèreront des protéines telles que la perforine entraînant l'apoptose des cellules infectées.

- Les lymphocytes T4 possédant un récepteur de surface CD4 se différencient, après sélection clonale, en **lymphocytes T4 mémoires** et **lymphocytes T auxiliaires ou helper** (LTh). Ces LTh, ont la capacité de libérer des cytokines, molécules dites de communication, agissant en tant que médiateur pour orienter vers une des deux réponses immunitaires spécifiques, en particulier l'interleukine 2 (IL-2) qui est un facteur de croissance et de différenciation.

Ces lymphocytes auxiliaires sont la **clé de voute** du système immunitaire. Ils sont au carrefour des deux types de réponses immunitaires spécifiques : immunité à médiation humorale et cellulaire, car permettent l'expansion clonale des autres lymphocytes en initiant et amplifiant leur activation.

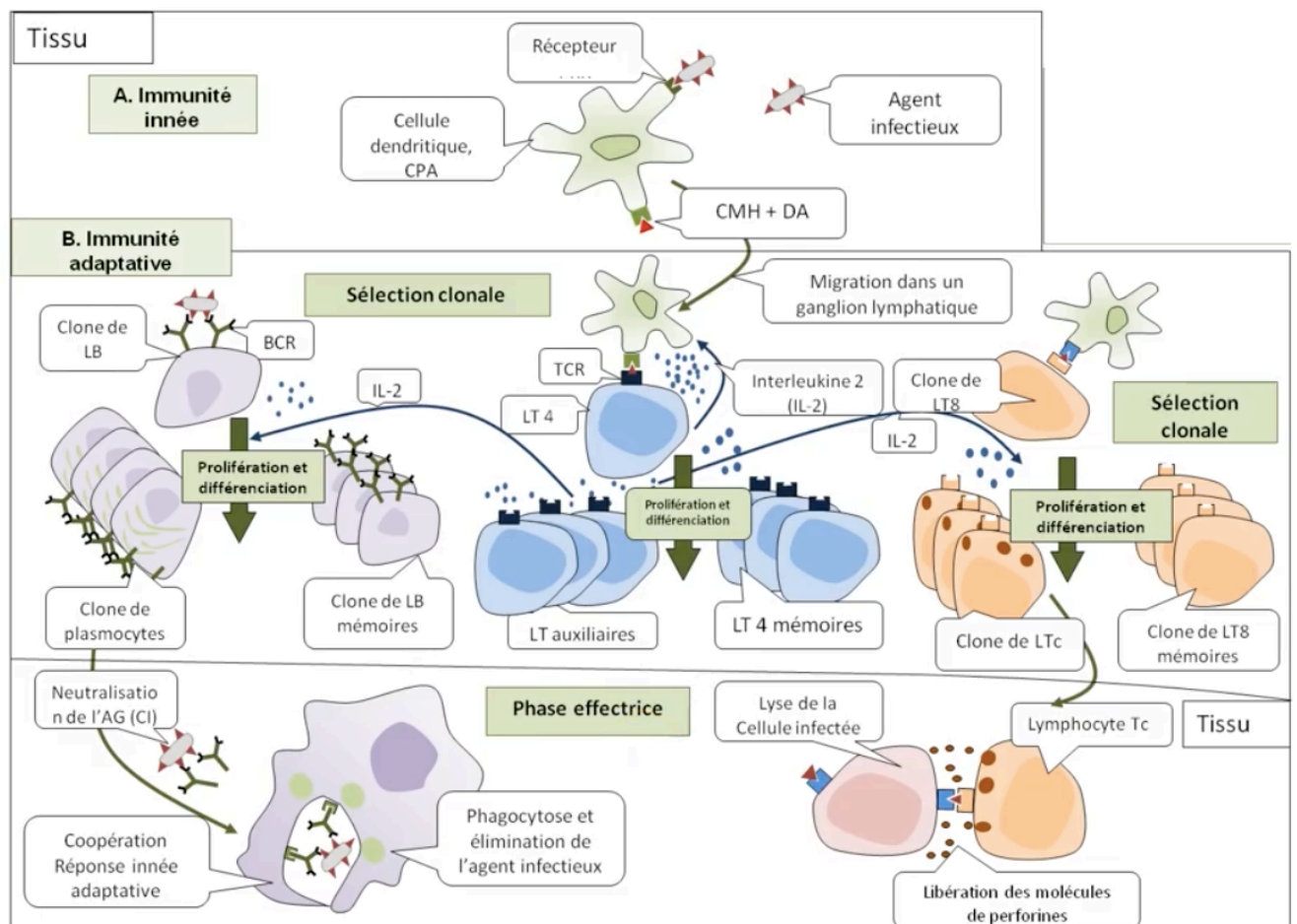


Figure 1 : Collaboration de l'immunité innée et acquise

1.1.2. Système Lymphatique

1.1.2.1. Organes et tissus lymphoïdes (3) (6)

Les organes et les tissus lymphoïdes correspondent au lieu de résidence des lymphocytes et d'autres cellules du système immunitaire. Ils se distinguent en deux groupes :

- Les organes lymphoïdes primaires centraux, colonisés par les cellules souches lymphoïdes (CSL) qui ont la capacité de **produire** et/ou de provoquer la prolifération et la maturation des lymphocytes T ou B avec :
 - Le thymus jouant un rôle primordial dans la maturation des lymphocytes T,
 - La moelle osseuse qui produit les différentes lignées de cellules souches hématopoïétiques (CSH) multipotentes.
- Les organes lymphoïdes secondaires, lieu de **concentration** des lymphocytes, au niveau desquels s'effectue **l'activation** de la réponse immunitaire adaptative des lymphocytes qui se différencieront en cellules effectrices ou mémoire avec :
 - *Les ganglions lymphatiques*, répartis dans tout l'organisme, le plus souvent regroupés en aires ganglionnaires. Ils ont un rôle de prolifération et de différenciation des cellules immunitaires ainsi que de filtration et d'épuration de la lymphe par le drainage des cellules présentatrices d'antigènes et antigènes provenant des tissus. Ils permettent aussi l'induction de la réponse immunitaire adaptative contre un antigène.
 - *La rate*, organe abdominal intra-péritonéal, situé dans l'hypochondre gauche, non branché sur la circulation lymphatique mais sur la circulation sanguine. Elle permet la régulation de la formation et de la destruction des éléments figurés du sang (hématies notamment) et la rencontre entre antigène et lymphocytes.
 - *Les MALT* (« Mucosa Associated Lymphoid Tissue ») caractérisés par la présence de lymphocytes B avec quelques nappes diffuses de lymphocytes T comprenant :
 - Les amygdales linguales, pharyngiennes, vélopalatines et tubulaires dont l'ensemble constitue l'anneau de Waldeyer.
 - Les plaques de Peyer correspondant à des agrégats de follicules lymphoïdes primaires et secondaires au niveau de la paroi intestinale (partie terminale de l'intestin grêle).

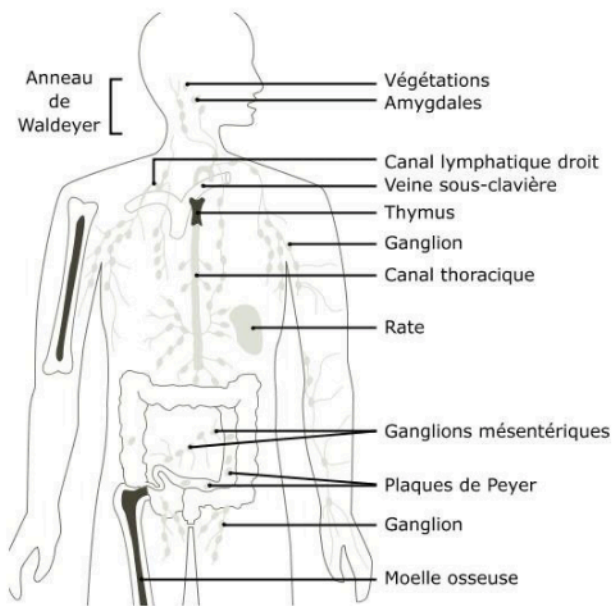


Figure 2 : Organes et tissus lymphoïdes
Jean-Luc Aymeric, Gérard Lefranc - Immunologie Humaine, 2011 (3)

1.1.2.2. Réseau lymphatique (6)

Le réseau lymphatique permet donc de relier ces organes et tissus lymphoïdes entre eux par les vaisseaux lymphatiques. Ces capillaires drainent une partie du liquide interstitiel qui baigne les tissus, où patrouillent les leucocytes (polynucléaires, monocytes, lymphocytes). Le liquide, alors appelé lymph, finit par retourner dans la circulation sanguine via le canal thoracique. Sur son parcours, la lymphe traverse de nombreux ganglions lymphatiques dans lesquels les leucocytes rencontreront les agents pathogènes et initieront leur différenciation.

1.2. Lymphocytes B

1.2.1. Structure d'un lymphocyte B

Les cellules lymphoïdes appelées lymphocytes lorsqu'elles sont matures, sont au nombre de 1500 à 4000 par mm³ de sang. Les lymphocytes B représentent 5 à 15% de ces cellules lymphoïdes circulantes.

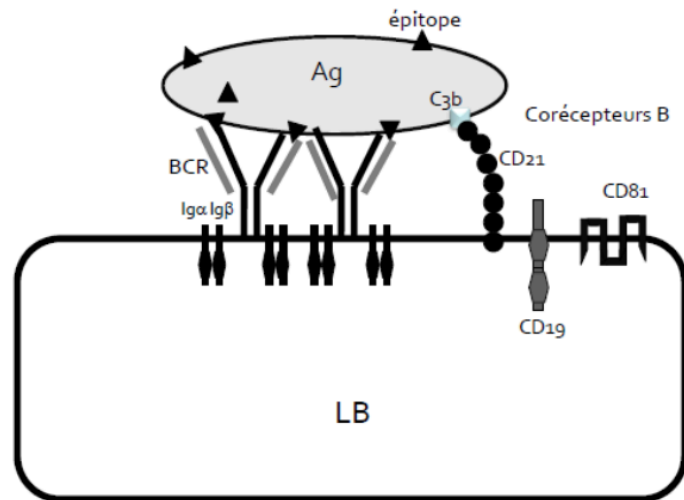


Figure 3 : Structure d'un lymphocyte B
Jean-Luc Aymeric , Gérard Lefranc - Immunologie Humaine, 2011 (3)

Les lymphocytes B expriment à l'état naïf (c'est à dire avant liaison avec un antigène) plusieurs immunoglobulines ou glycoprotéines membranaires spécifiques (7) :

- Une immunoglobuline membranaire associée à un hétérodimère Ig α Ig β CD79 constituant le B-Cell Receptor (BCR) capable de se lier à des antigènes spécifiques (3). Pour produire un signal suffisant, plusieurs BCR associés à leur hétérodimère Ig α Ig β CD79 doivent reconnaître via leur site de reconnaissance d'AG : le paratope, le déterminant antigénique (épitope) exprimé à la surface de cet AG.
- Des récepteurs pour les interleukines (molécules de communication, facteur de croissance et de différenciation).
- D'autres glycoprotéines de surface peuvent jouer un rôle de marqueurs cellulaires, de corécepteurs, de signalisation, ou d'adhésion cellulaire. Nous décrivons de façon non exhaustive :
 - CD19, CD21 et CD81 associées en « Co-récepteur B ». En se fixant au complexe C3b du complément, ce co-récepteur permet son activation.
 - CD20, une glycoprotéine jouant un rôle important dans la maturation des LB. Elle est toutefois absente des lymphocytes B immatures ou différenciées en plasmocytes. Cette glycoprotéine est aussi le récepteur spécifique d'un anticorps monoclonal nommé Rituximab. (voir : 1.3.7. Traitements)

La nomenclature « CD » (Cluster of Differentiation) a été proposée et établie par une conférence internationale sur les antigènes des leucocytes humains (HLA), en réunion à Paris en 1982. Cette classification est utilisée pour l'identification et l'immuno-phénotypage des cellules du système immunitaire. Ces glycoprotéines identifiées peuvent jouer un rôle de marqueur, de co-anticorps, de signalisation, ou d'adhésion cellulaire (8).

1.2.2. Ontogénie des lymphocytes B

L'ontogénie des lymphocytes B correspond d'une part au développement de ceux-ci, à leur maturation, et enfin à l'acquisition de la tolérance du soi. Globalement on peut considérer que la maturation des lymphocytes B correspond à l'acquisition de leur récepteur BCR.

1.2.2.1. Développement des lymphocytes B (7) (9)

Le développement des lymphocytes B se fera au niveau de la moelle osseuse à partir des cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ces dernières formeront des progéniteurs lymphocytaires communs, autrement appelées cellules souches lymphoïdes (CSL), dont une partie migrera vers le thymus pour la formation des lymphocytes T et l'autre restera dans la moelle pour former les lymphocytes B ; on parlera à ce moment-là de cellule pro-B.

On peut séparer l'ontogénèse des lymphocytes B en deux phases principales :

- La première pour la **prolifération et la maturation** des lymphocytes B qui est *indépendante* de l'antigène. Elle se déroule dans la moelle osseuse et aboutit à la génération de lymphocytes B matures mais naïfs.
- La seconde phase, **d'activation et de différenciation finale**, est *dépendante* des antigènes du soi d'abord, puis du non-soi en périphérie, au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Elle aboutit à la formation de plasmocytes et de cellules B mémoires spécifiques d'un antigène.

1.2.2.2. Maturation des cellules pro-B (3) (9)

On distingue différentes étapes de maturation du lymphocyte B dont chacune est caractérisée par des réarrangements successifs au niveau du BCR. On passe d'un « pro-B précoce » à un stade « B immature » qui permettra l'acquisition de la tolérance au soi en purgeant les LB auto-réactifs. Cette sélection est possible par la présence, au niveau de la moelle osseuse, de cellules stromales qui expriment à leur surface les peptides du soi du CMH.

Le stade « B mature » est le stade ultime de développement dans la moelle. Ces cellules vont ensuite migrer vers les organes lymphoïdes secondaires, au niveau desquels ils rencontreront un antigène qui induira leur hypermutation somatique et commutation de classe.

1.2.2.3. Hypermutation somatique et commutation de classe (3)

Une fois arrivés au niveau des organes lymphoïdes secondaires, les lymphocytes B sont matures mais naïfs. Une rencontre avec un antigène spécifique entrainera une cascade d'évènements amenant à leur activation.

L'hypermutation somatique est un processus complexe de réarrangements géniques au niveau des gènes codant les régions variables des immunoglobulines amenant à une augmentation de l'affinité et de la spécificité des sites de reconnaissance d'antigènes sur les BCR. Cette hypermutation permettra d'obtenir la synthèse d'immunoglobulines circulantes (plasmocytes) dont l'affinité pour l'antigène est accrue.

Après sélection positive des lymphocytes B portant une immunoglobuline de forte affinité pour l'antigène, la commutation de classe ou commutation isotypique encore appelée "class switching", permet la prolifération des cellules B activées en plasmocytes et lymphocytes B mémoire.

1.3. Lymphomes

1.3.1. Définition

Le lymphome, aussi plus rigoureusement appelé lymphome malin ou lymphosarcome est la plus fréquente des hémopathies (tumeurs malignes des cellules sanguines) (10).

C'est une prolifération cancéreuse qui se développe dans le tissu lymphoïde au dépend de **précurseurs post médullaires matures** des lymphocytes, excluant d'une part les leucémies lymphoïdes aiguës et chroniques issues de précurseurs immatures, et d'autre part les myélomes, proliférations plasmocytaires (11).

Les lymphomes touchent principalement les organes lymphoïdes, c'est à dire les ganglions, la rate, le thymus, ou les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT), mais peuvent également avoir d'autres localisations (formes cutanées, osseuses etc.) (12).

1.3.2. Lymphomatogenèse et facteurs de risque connus

Les lymphomes sont des maladies clonales, c'est à dire dues à la **prolifération incontrôlée** de cellules malignes issues d'une même cellule-mère. A chaque étape de la différenciation cellulaire de la lignée lymphocytaire peuvent survenir des évènements oncogéniques responsables de la malignité, telles que des translocations chromosomiques bloquant la différenciation, empêchant l'apoptose et/ou en induisant la prolifération (13).

Les causes précises de cette maladie sont inconnues à ce jour, néanmoins, on retient un certain nombre de facteurs de risque pouvant contribuer à une transformation maligne (10), (14) :

- L'immunodépression congénitale ou acquise, induite par une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), une transplantation d'organe ou un traitement par immunosupresseurs,
- Certaines maladies dysimmunitaires telles que le syndrome de Gougerot-Sjögren, la thyroïdite de Hashimoto, la sarcoïdose, ou plus particulièrement la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, ou la maladie cœliaque comme démontré par Zintzaras et al. (15),

- Certaines infections bactériennes ou virales par : Helicobacter pylori, Campylobacter Jejuni, Chlamydia psittaci, ou encore par le Virus de l'hépatite C, le Virus Epstein Barr, L'herpès virus humain de type 8 ou bien l'Human T-cell lymphoma virus (HTLV)-1,
- L'exposition à des radiations ionisantes ou à des toxiques chimiques : certains solvants comme le benzène, la dioxine, certains pesticides et herbicides. On observe un risque important de contraction de LMNH chez les agriculteurs.
- Le tabac et l'alcool sont également des facteurs de risques importants.
- Il a été démontré que le risque de LMNH diffus à grandes cellules B en particulier peut être augmenté suite à une consommation excessive de produits laitiers ou de protéines animales (16).

1.3.3. Classifications

Pour que le diagnostic d'un lymphome soit complet, il est nécessaire d'établir son **type**, (morphologique, cytologique, histologique, immunophénotypique, cytogénétique et moléculaire) son **stade** d'extension et son **grade** (indolent ou agressif). Ces informations sont essentielles pour déterminer le rythme d'évolution de la maladie et la prise en charge thérapeutique.

1.3.3.1. Classification des lymphomes selon leur type

1.3.3.1.1. Classification OMS (17)

Au cours des quarante dernières années, pour tenter de regrouper les différentes entités, la classification des lymphomes a été plusieurs fois remaniée, en passant par la classification de KIEL ou de REAL (Revised European American Lymphoma).

La dernière classification en vigueur actuellement est celle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) revisitée en 2016/2017. Cette dernière ne regroupe plus, à la différence de la classification de REAL, les lymphomes selon leur « grade de malignité ».

Elle les classe sur des critères cytologiques (grandes contre petites cellules), histologiques (nodulaire contre diffus), immunophénotypiques (selon les marqueurs CD), cytogénétiques et moléculaires.

Son but est de constituer une classification standard consensuelle. On note quatre grands groupes :

- Les Néoplasies Lymphoïdes B matures : dont font partie les lymphomes diffus à grandes cellules B, type de lymphome que nous allons décrire par la suite,
- Les Néoplasies Lymphoïdes T et NK matures,
- Les Lymphomes de Hodgkin,
- Les Syndromes Lymphoprolifératifs post-transplantation.

1.3.3.1.2. Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie (18)

La Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie (CIM-O) est utilisée depuis près de 25 ans, principalement dans les registres de tumeurs ou du cancer, en vue du codage de la localisation anatomique (topographie) et du type histologique (morphologie) des tumeurs. Ces informations sont habituellement obtenues à partir de rapports de pathologie.

Dans l'élaboration de cette édition de la CIM-O, un effort particulier est fait pour reprendre la nomenclature utilisée par l'OMS.

1.3.3.2. Classification des lymphomes selon leur stade : Classification de Ann Harbor – Costwolds (19)

La classification d'Ann Arbor modifiée selon Cotswolds permet de définir le stade d'extension du lymphome, en d'autres termes l'ampleur de sa propagation. Les stades localisés I-II ont habituellement un meilleur pronostic que les stades disséminés III-IV, mais ceci n'est pas constant pour toutes les entités de lymphomes. Une masse tumorale volumineuse est souvent qualifiée d'atteinte « bulky ». L'utilisation des lettres X pour une masse volumineuse, et S pour l'atteinte splénique, sont d'usage moins courant.

- Stade
 - **I** : Atteinte d'une seule aire ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde extra-ganglionnaire (IE),
 - **II** : Atteinte de deux aires ganglionnaires (ou plus) du même côté du diaphragme, ou associée à une seule atteinte extra-ganglionnaire de contiguïté (IIE),
 - **III** : Atteintes ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme, éventuellement associées à une atteinte splénique (IIIS),
Atteinte d'un seul organe extra-ganglionnaire de contiguïté (IIIE),
 - **IV** : Atteinte extra-ganglionnaire distincte d'une localisation extra-ganglionnaire contiguë.
- Signes généraux
 - **A** : Absents.
 - **B** : Présence d'un ou plusieurs signes généraux :
 - Fièvre > 38°C pendant plus d'une semaine sans infection documentée,
 - Amaigrissement de plus de 10% du poids du corps au cours des 6 derniers mois,
 - Sueurs nocturnes profuses obligeant le patient à se changer souvent.
 - **X** : Masse tumorale volumineuse (qualifiée d'atteinte « bulky ») :
 - Masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au tiers du diamètre transverse thoracique au niveau du disque intervertébral T5-T6 (rapport médiastino-thoracique (MT) > 0.33 sur un cliché thoracique),
 - Ou masse ganglionnaire égale ou supérieure à 10 cm.
 - **E** : Atteinte d'un seul viscère contigu ou situé à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint.

1.3.3.3. Classification des lymphomes selon leur grade

Une fois le type et le stade du lymphome établi, il est important de déterminer son **degré de différenciation** qui fournit des renseignements sur l'agressivité de la tumeur et permet de prévoir son comportement. Ces renseignements permettent de déterminer l'intensité de la stratégie du traitement.

Le degré de différenciation est établi grâce à l'apparence des cellules cancéreuses, leur caractéristique unique, leur fonctionnement et leur rapidité d'évolution et de division.

On distingue classiquement les **lymphomes indolents**, mal différenciés à croissance lente et les **lymphomes agressifs**, tels que les lymphomes diffus à grandes cellules B, modérément et bien différenciés à croissance rapide.

Les différentes caractéristiques sont résumées dans le tableau suivant :

	Indolent	Agressif
Proportion des cas	40 %–50 %	50 %–60 %
Rythme d'évolution	Lent	Rapide
Symptômes	Les patients ne présentent généralement aucun symptôme au moment du diagnostic. Le cancer a donc tendance à être étendu.	Les patients présentent généralement des symptômes qui les incitent à consulter un médecin.
Début du traitement	Souvent, les patients ne nécessitent pas de traitement immédiat. La méthode employée dans ce cas est souvent d'attendre tout en restant vigilant.	Les patients peuvent nécessiter un traitement immédiat plus intensif.
Pronostic	Bonne réponse au traitement. La récurrence est fréquente et un traitement subséquent est souvent nécessaire.	Excellente réponse au traitement.

Figure 4 : Tableau résumé des deux différents grades de lymphomes

1.3.4. Lymphomes non Hodgkiniens

Deux grands types de lymphomes sont individualisables, les lymphomes hodgkiniens catégorisés par la présence de cellules de Reed-Steinberg et les lymphomes non hodgkiniens (LNH). Les LNH désignent des proliférations tumorales dérivées des lymphocytes B, T ou NK à différents stades de différenciation ou d'activation (14) (20).

Notre cas intéressant un LNH diffus à grandes cellules B, nous ne décrivons pas les autres types de LNH.

1.3.4.1. Lymphomes diffus à grandes cellules B (13) (14) (20) (21)

Le lymphome diffus à grandes cellules B (en anglais « Diffuse Large B-Cell lymphoma » DLBCL) est le type de LNH le plus commun représentant environ 30 à 40% de tous les cas.

L'entité anatomo-clinique « Lymphome diffus à grandes cellules B » est définie comme une prolifération clonale de lymphocytes B matures à architecture diffuse, de grande taille, dont le noyau est au moins deux fois plus grand que celui d'un lymphocyte normal, ou plus grand que celui d'un macrophage.

Ces lymphomes constituent un ensemble de tumeurs très hétérogènes sur le plan morphologique, biologique et clinique et sont catégorisés comme « agressifs », à la fois par une évolution spontanée rapidement fatale mais aussi par une possibilité de guérison après traitement. Ils sont généralement responsables de tumeurs au niveau d'organes lymphoïdes, mais les lymphocytes anormaux sont susceptibles d'atteindre toutes les parties du corps via les vaisseaux lymphatiques ou sanguins. Comme dans le cas que nous allons décrire, nous pouvons également les retrouver au niveau de territoires non lymphatiques : on les nomme lymphomes extra-ganglionnaires.

1.3.4.2. Lymphomes extra-ganglionnaires (22–25)

Les lymphomes extra-ganglionnaires représentent environ 5 à 25% des LNH. Cliniquement, ils se distinguent du lymphome ganglionnaire par une croissance localisée mais très destructrice. Les plus fréquents sont les lymphomes digestifs et les lymphomes ORL, mais ils peuvent toucher pratiquement tous les tissus ; en particulier la peau et le système nerveux central.

Ils peuvent également, comme dans notre cas clinique, être primitifs de l'os.

Il existe de rares cas d'atteinte lymphomateuse extra-ganglionnaire osseuse, pouvant se présenter de 3 façons distinctes :

- Une atteinte osseuse secondaire témoignant d'une rechute durant l'évolution d'un lymphome non hodgkinien traité (60% des cas),
- Une atteinte osseuse qui révèle un lymphome diffus,
- Ou bien, un lymphome osseux **primitif**, une entité relativement rare que nous allons développer ici.

Les lymphomes osseux primitifs (LOP) encore appelés réticulosarcomes de Parker et Jackson, premiers à les décrire en 1939, sont rares. Le LOP se définit, d'après les critères de COLEY, comme un lymphome prenant son point de départ dans l'os, avec une lésion osseuse unique, et chez lequel aucune participation des ganglions lymphatiques ou d'un autre organe ne se manifeste dans les 6 mois qui suivent le diagnostic.

Il est essentiel de distinguer un lymphome osseux primitif et une atteinte osseuse survenant au cours d'un lymphome diffus. Car si les atteintes primitives sont classées I.E dans la classification de Ann Arbor, les atteintes secondaires font classer le lymphome en stade IV, de pronostic beaucoup plus péjoratif.

1.3.4.3. Épidémiologie

Tous types histologiques confondus, le lymphome est l'hémopathie maligne la plus fréquente au 8ème rang des cancers dans l'Union Européenne.

L'institut de veille sanitaire fournit des données précises concernant l'épidémiologie des lymphomes en France, séparant les lymphomes hodgkiniens des LNH qui se situent au 5ème rang des cancers les plus fréquents.

Concernant le type histologique : le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est le type de LNH le plus commun représentant environ 30 à 40% de tous les cas (13).

L'incidence s'observe à tout âge, y compris chez l'enfant et l'adolescent. Il semble exister une légère augmentation de fréquence dans la 4ème décennie avec une moyenne à 42 ans et un pic de fréquence situé vers 46 ans. On observe également une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,5 (21).

Concernant la localisation, les lymphomes non hodgkiniens surviennent souvent en dehors des tissus lymphatiques ; les lymphomes extra-ganglionnaires représentent environ 5 à 25% des LNH (14). La région de la tête et du cou est le deuxième site le plus atteint après le tractus gastro-intestinal et la cavité buccale en particulier représente 2 à 3% des sites extra ganglionnaires. (1) En représentant 5% des tumeurs malignes de la tête et du cou, le lymphome est la deuxième tumeur la plus fréquente après le carcinome épidermoïde dans cette localisation.

Certaines études ont montré pour la forme orale une prédominance du sous-type à grandes cellules B, qui représente 50 % à 68% de l'ensemble LNH oraux (20).

Dans sa forme orale, le LNH peut siéger au niveau du tissu osseux ou des parties molles. Les sites les plus communs au niveau de la cavité orale sont le palais mou, les amygdales et les glandes salivaires accessoires. D'autres localisations sont très rares : notamment la gencive, le périapex et l'os. (20)

Malgré leur rareté, les LOP ont des caractéristiques bien connues : épidémiologiquement, le lymphome osseux primitif est une entité relativement rare représentant :

- 1 à 3% de l'ensemble des lymphomes
- 3% des tumeurs osseuses malignes (23)
- environ 5% de tous les lymphomes non hodgkiniens (LNH) (22)
- 5% des LNH extra-ganglionnaires. (24)

Ils touchent plus fréquemment l'homme que la femme avec un sex-ratio de 1,3 à 2 en fonction des études. Ils peuvent survenir à tout âge avec un pic de fréquence autour de 45 ans, mais restent rare pendant l'enfance. La localisation osseuse et en particulier mandibulaire est toujours une rareté : elle représente 0,6 % des cas (BAUCHAUD et al. 1992). (21)

Leur fréquence a probablement été sous-estimée dans les anciennes études du fait de bilans d'extension incomplets. (24)

1.3.5. Diagnostic

De présentation très polymorphe, les lymphomes sont diagnostiqués par l'analyse anatomopathologique d'une biopsie, d'une adénopathie, ou d'un organe atteint mais certains signes peuvent être évocateurs d'un tableau de lymphome.

1.3.5.1. Signes cliniques (20 – 23) (26)

Au niveau systémique, les signes cliniques caractéristiques évocateurs d'un lymphome apparaissent souvent à un stade avancé. On peut retrouver un tableau de fièvre ainsi qu'un amaigrissement rapide et récent, avec présence d'adénopathies superficielles et multiples (en général asymétriques et indolores). Ces signes sont souvent accompagnés d'une sudation importante ainsi que de douleurs abdominales et thoraciques dues à l'accroissement ganglionnaire comprimant les structures avoisinantes.

Tous les organes peuvent être atteints, sans exception, et donnent lieu à une symptomatologie qui leur est propre. Par exemple un déficit moteur accompagné d'aphasie, et de confusion pour une localisation cérébrale. Ceci explique le pléomorphisme clinique important de ces tumeurs. Tout médecin, quelle que soit sa spécialité, y compris le chirurgien-dentiste peut être confronté au diagnostic d'un lymphome (26).

Concernant notre cas clinique, le diagnostic précoce de lymphome peut être particulièrement difficile lorsque la lésion osseuse est la seule manifestation. En particulier pour le lymphome primaire de la mandibule, sur la base d'un tableau symptomatologique non spécifique aussi bien cliniquement que radiologiquement. De plus, en début d'évolution, ces lésions osseuses sont souvent cliniquement latentes ou pauci-symptomatiques, ce qui retarde leur diagnostic.

Au niveau endo-buccal on peut cependant retrouver plusieurs signes cliniques :

- Une zone érythémateuse,
- Une tuméfaction gingivale indolore,
- Une ulcération de surface,
- Des mobilités dentaires (20),

- Des algies dentaires inexpliquées, secondaires à l'infiltration de la pulpe dentaire par les cellules lymphomateuses (21),
- Parfois des trismus ou otalgies (22).

Certains signes cliniques exo-buccaux peuvent être observés, tels que des adénopathies sous mandibulaires associées à des douleurs hémi-mandibulaires, avec épisodes d'hypoesthésie labiale homolatérale associées ou non à un signe de Vincent.

Il est important de souligner que la caractéristique clinique qui ressort des différentes observations des LOP dans la littérature est la conservation habituelle de l'état général même si la lésion est localement très extensive (23).

1.3.5.2. Signes radiologiques (20) (23) (24) (27)

L'aspect radiologique des lymphomes osseux primitifs est souvent variable et non spécifique, mais certains critères peuvent orienter vers le diagnostic : (24)

- Le lymphome osseux primitif se présente habituellement comme une lésion lytique, parfois mixte rarement purement condensante.
- L'ostéolyse est l'aspect radiographique le plus fréquent et présent dans 70% des cas. Elle peut prendre un aspect moucheté présentant de nombreuses petites lacunes rondes ou ovales, confluentes en plages à bords flous (type 2 de Lodwick) ou perméatif avec de très petites images lacunaires, ou de petites fentes ostéolytiques de taille uniforme conférant à la corticale un aspect feuilleté (type 3 de Lodwick).

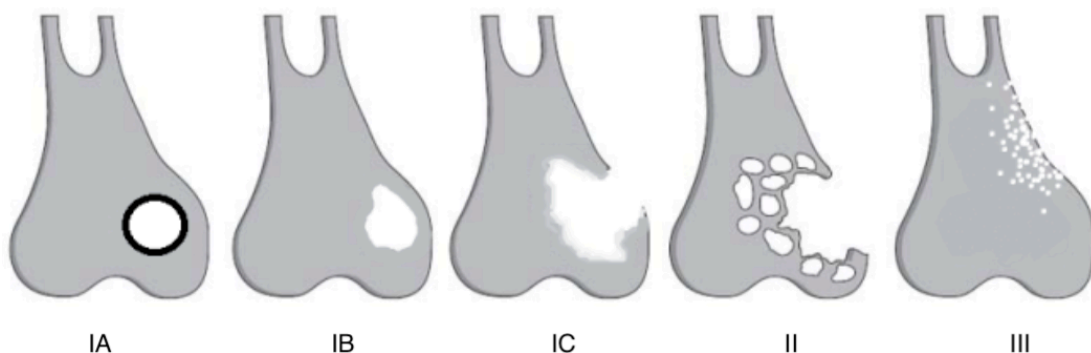


Figure 5 : Classification de Lodwick

Amara H. et al. Lymphomes osseux primitifs : Apport de l'imagerie médicale. J Radiol. (23)

- Les ruptures corticales ou les fractures pathologiques, indiquent un envahissement probable au sein des parties molles adjacentes, une tumeur plus agressive et un pronostic péjoratif. (23)
- Des séquestres osseux sont visualisés dans 11% à 16% des cas. (23)
- Des appositions périostées pouvant être spiculées sont présentes dans environ 50% des cas. (27)
- La localisation mandibulaire quant à elle, peut être associée à un élargissement du canal alvéolaire inférieur ou du foramen mentonnier. (20)

1.3.5.3. Signes biologiques (28)

Les anomalies biologiques sont fréquentes au cours des lymphomes, On peut observer :

- Des troubles de l'hémogramme, à savoir : une anémie, une lymphopénie, une thrombopénie, une polynucléose, une hyperéosinophilie, une thrombocytose inflammatoire,
- Un syndrome inflammatoire biologique classique avec majoration de la vitesse de sédimentation et de la C Réactive Protéine.
- Une augmentation de LDH. C'est une enzyme importante dans la transformation des sucres en énergie, et un marqueur indirect de la masse tumorale.
- Une majoration de la β_2 microglobuline. C'est une protéine retrouvée à la surface de la plupart des cellules et sécrétée dans le sang principalement par les LB et les cellules tumorales. Sa concentration augmente en même temps que la production et/ou la destruction cellulaire.
- Une hypercalcémie est rare et exceptionnellement révélatrice. Elle est retrouvée dans moins de 10% des formes évoluées de LMNH.
- Parfois la présence d'une immunoglobuline monoclonale sérique (IgM) dans 4 à 5% des LMNH.

L'atteinte osseuse n'a aucune spécificité, on peut seulement observer une élévation des phosphatases alcalines qui peut témoigner de la majoration du turn over osseux.

1.3.5.4. Diagnostic différentiel (20) (25) (27) (29) (30)

Les signes cliniques font souvent errer le diagnostic autour de pathologies odontogènes telles que la maladie parodontale, les péricoronarites, ou l'abcès parodontal, mais surtout autour d'ostéites post-extractionnelles qui présentent une série de symptômes cliniques communs avec le lymphome pouvant expliquer les troubles sensoriels.

Les signes radiologiques aspécifiques de lésion lytique parfois mixte rarement purement condensante, peuvent évoquer selon leur aspect plusieurs diagnostics différentiels. On peut citer de façon **non exhaustive** :

- Les artéfacts ou superpositions radiologiques,
- Les granulomes ou pathologies péri-apicales,
- Les tumeurs bénignes odontogènes tels que l'améloblastome, le kératokyste odontogénique ou le myxome, ou non odontogènes tels que certains kystes (anévrismal, solitaire..)
- Les tumeurs malignes odontogènes (carcinome intra-osseux primitif) ou non odontogènes (ostéosarcome, chondrosarcome, fibrosarcome)
- Les tumeurs secondaires (métastases osseuses).

Dans les cas décrivant des hypoesthésies labio-mentonnières, il faut également penser à tout syndrome apparenté qui affecterait les cellules de Schwann de la gaine neurale, comme la neurofibromatose de type néoplasie endocrinienne multiple 2b, ou une malformation artérioveineuse vasculaire associée au canal mandibulaire.

Le signe évocateur d'une pathologie maligne est souvent une inflammation dentaire réfractaire à tous les traitements prodigués par le chirurgien-dentiste traitant pendant des mois.

Concernant les lymphomes osseux primitifs mandibulaires, en l'absence de biopsie, les signes cliniques et radiologiques ne sont pas suffisamment évocateurs : la confirmation du diagnostic de lymphome est toujours anatomopathologique.

1.3.6. Pronostic

Sur une base épidémiologique, la survie des LNH à 1 an est de 68,8% et de 47,7% à 5 ans. (14) Les formes extra-ganglionnaires de la région oro-pharyngée sont, en général, de mauvais pronostic (2). Cependant, le diagnostic de LOP est important à connaître et à établir car son pronostic est bien meilleur que celui des autres lésions osseuses malignes primitives (31).

Les facteurs pronostics témoignent de l'agressivité de la maladie, de son extension et de la capacité du malade à supporter la maladie ou le traitement et permettent de prévoir l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement.

1.3.6.1. Facteurs anatomo-pathologiques (32) (33)

Selon l'algorithme immunohistochimique de Hans, on peut isoler deux sous-groupes de lymphomes : les formes avec un phénotype de centre germinatif (CG) de bon pronostic et les formes de phénotype activé, (ABC « Activated B-Cell Subtype ») de mauvais pronostic. En effet, les patients ayant un profil CG ont un meilleur pronostic que ceux ayant un profil ABC, à stade IPI comparable.

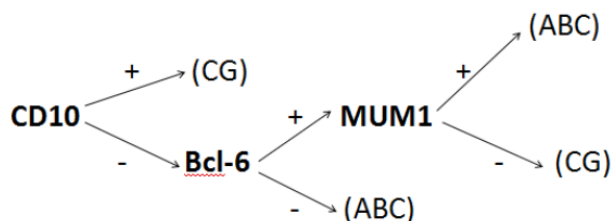


Figure 6 : Algorithme immuno-histochimique de Hans
Russano de Paiva et al. - Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes non hodgkiniens, 2009 (33)

Des voies oncogéniques majeures ont été identifiées, impliquant notamment BCL-6, BCL-2, MUM1, KI-67 et représentant des cibles thérapeutiques potentielles. Nous ne détaillerons pas la régulation de ces voies très complexes, mais elles sont importantes à identifier, car elles représentent des cibles thérapeutiques potentielles et des potentiels biomarqueurs pronostiques. Selon Russano et al., un pourcentage de cellules marquées par l'AC Ki-67 supérieur à 60 % serait un facteur de mauvais pronostic. La forte expression de BCL-2 serait également associée à un mauvais pronostic (44 % des cas).

1.3.6.2. Facteurs liés à la tumeur (19) (23)

- La taille de la plus volumineuse masse tumorale mesurée par scanographie, avec une plus grande limite de 7cm.
- Le nombre de localisations extra-ganglionnaires, ainsi que la présence de certaines d'entre elles au niveau de la moelle osseuse, ou du système nerveux central, qui influencent spécifiquement le pronostic.
- Les taux sériques de LDH et de $\beta 2$ microglobuline qui sont des paramètres fiables de l'importance des masses tumorales et probablement de leur vitesse de croissance et agressivité.
- D'autres facteurs biologiques tels qu'un taux d'albumine diminué (représentant le défaut de nutrition du patient), une vitesse de sédimentation élevée et une baisse du taux d'hémoglobine (anémie).
- En particulier pour les LOP : une atteinte osseuse multifocale, une extension aux parties molles, une réaction périostée ou une fracture pathologique. (23)

1.3.6.3. L'index IPI (22)

L'index IPI (Index Pronostic International des lymphomes diffus à grandes cellules) a été établi à partir d'une étude internationale menée par les plus grands groupes d'étude sur les lymphomes à partir des données de plus de 4000 malades. Il est très largement utilisé. Pour le calculer on additionne le nombre de facteurs défavorables de 0 à 5 parmi les éléments ayant été retenus comme étant les plus importants :

- L'âge : < ou > à 60 ans : Un âge supérieur à 60 ans serait de mauvais pronostic car la capacité à supporter des traitements intensifs se réduit avec l'âge,
- Le taux de LDH (normal / élevé),
- L'état général du patient (ECOG 0-1 / 2-4) : témoigne de sa capacité à supporter la maladie. L'échelle de performance la plus utilisée est l'échelle ECOG (« l'Eastern Cooperative Oncology Group ») qui va de 0, où le patient n'a pas d'atteinte de l'état général, mène une vie normale au stade 4 où le patient ne se lève plus,
- Le stade Ann Harbor (I-II / III-IV),
- Le nombre d'atteinte des organes (0 ou 1 / plus de 1).

1.3.6.4. Autres facteurs (1) (23)

La localisation maxillaire ou mandibulaire n'influence pas le pronostic.(1)

De toutes les tumeurs osseuses primitives, les LOP sont ceux qui ont leur meilleur taux de survie globale à 5 ans qui varie de 50 à 88%. (23)

1.3.7. Traitements

La réponse au traitement des différents LNH dépend du type et du stade de la maladie, ainsi que d'un certain nombre d'autres facteurs tels que l'âge, l'état de santé général du patient ainsi que de ses paramètres sanguins. L'abstention thérapeutique peut être envisagée pour certaines formes de lymphomes indolents mais à l'heure actuelle, le traitement de référence des lymphomes non hodgkiniens repose sur une polychimiothérapie associée ou non à une immunothérapie et une radiothérapie.

D'autres méthodes telles qu'une intensification thérapeutique avec greffe de moelle osseuse, ou certaines thérapeutiques adjuvantes sont également utilisées en fonction de l'indication. Nous décrivons de façon brève les possibilités de traitement sans rentrer dans les détails qui relèvent de l'onco-hématologie.

1.3.7.1. Chirurgie (34)

Actuellement, la place de la chirurgie dans la prise en charge des lymphomes osseux primitifs est limitée. La biopsie chirurgicale initiale permet le diagnostic de LOP. Le rôle de la chirurgie se résume au traitement des fractures pathologiques ou des lésions menaçantes de fracture

1.3.7.2. Immuno-polychimiothérapie (34) (35–38)

Le traitement par chimiothérapie consiste en l'inhibition de la croissance tumorale par des agents cytotoxiques. Les maladies hématologiques malignes sont parmi les cancers les plus sensibles à la chimiothérapie.

Dans le cadre de la chimiothérapie du LNH, plusieurs médicaments sont souvent associés. On parle alors de poly-chimiothérapie.

L'association médicamenteuse la plus souvent administrée comme traitement initial, nommée « CHOP », est composée de :

- Cyclophosphamide (Endoxan) : agent alkylant, provoquant des lésions au niveau de l'ADN par formation de ponts inter-chaine,
- Hydroxyadriamycine plus couramment appelée Doxorubicine (Adriamycine) c'est une anthracycline : agent s'intercalant entre les brins d'ADN,
- Oncovin (Vincristine) inhibant la polymérisation du fuseau mitotique,
- Prednisone (Cortancyl), un corticoïde.

Le traitement devient plus efficace quand plusieurs médicaments sont utilisés ensemble car l'effet de chacun est renforcé ; on appelle cela le **synergisme**. En effet, ces médicaments associés ont des modes d'action différents afin d'altérer ou de détruire les cellules cancéreuses de plusieurs façons et les rendre ainsi plus vulnérables.

Le protocole CHOP a été développé dans le milieu des années 1970. Il s'est avéré dès le départ supérieur aux autres et s'est imposée comme le traitement de référence. Selon Ben Salah et al., il n'y aurait probablement pas de bénéfices à l'utilisation d'une chimiothérapie plus intensive comme l'ACVBP (Doxorubicine, Cyclophosphamide, Bleomycine, Vincristine et Prednisone). Mais depuis quelques années, des taux de récurrence importants ont amené à l'introduction d'une immunothérapie par anticorps monoclonal supplémentaire.

Le principe d'immuno-polychimiothérapie repose donc sur l'association d'une chimiothérapie et d'une immunothérapie par anticorps monoclonal.

Les anticorps monoclonaux (AM) sont des immunoglobulines ne reconnaissant qu'un seul épitope sur un antigène donné. Utilisés en médecine ils repèrent et bloquent les récepteurs des cellules cancéreuses. Ces protéines contribuent à l'envoi de signaux qui indiquent aux cellules de croître ou de se diviser. En ciblant ces molécules, les AM interrompent la croissance et la propagation des cellules cancéreuses tout en limitant les dommages aux cellules normales. C'est un type de traitement ciblé.

L'anticorps monoclonal utilisé ici est nommé : Rituximab on parle alors du protocole R-CHOP, soit l'association chimiothérapeutique CHOP et le Rituximab (Rituxan).

Le Rituximab a pour cible les glycoprotéines CD20 des lymphocytes B qui ne sont pas présentes sur les cellules immatures. Ceux-ci ne sont donc pas touchés par le traitement et permettent la repopulation après arrêt du traitement.

Les cycles de chimiothérapie seront effectués selon un calendrier précis en fonction des critères de gravité et du pronostic. Le rythme d'administration varie en fonction des types de lymphomes, en général entre 14 et 21 jours pour les LNH à grandes cellules. L'intervalle entre les cures, le nombre de cures et la place de la radiothérapie restent cependant des questions débattues en réunion de concertation pluridisciplinaire.

1.3.7.3. Radiothérapie (39)

Le protocole de radiothérapie consiste en l'application de rayonnements ionisants (électrons, photons..) à haute dose (45-75Gy) et de façon ciblée, provoquant l'altération de l'ADN des cellules cancéreuses en minimisant l'impact sur les tissus sains. Pour les LNH, lors de la radiothérapie externe, un appareil émet des radiations à travers la peau jusqu'à la tumeur et une partie du tissu qui l'entoure.

Selon l'emplacement de la tumeur, le champ de rayonnement peut comprendre seulement les régions qui contiennent des cellules tumorales, mais aussi certains tissus sains environnants.

Cependant, notamment pour les cancers des VADS, certains tissus sont très radiosensibles et la radiothérapie entraîne des effets secondaires indésirables sur la muqueuse buccale et les glandes salivaires. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité est une technique récente qui combine plusieurs faisceaux avec une homogénéité différente et parfaitement contrôlée, ce qui permet une distribution très précisément adaptée aux contours de chaque volume.

La place de la radiothérapie dans la prise en charge des lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) de stade localisé reste aujourd'hui débattue.

C'est dans ce contexte que l'étude prospective randomisée 02-03 LYSA-GOELAMS (Groupe Ouest-Est des leucémies aiguës et autres maladies du sang) s'est proposée d'évaluer le rôle de la radiothérapie chez des patients présentant un LDGCB de stade I/II, non bulky (< 7 cm), en rémission complète après quatre à six cures de R-CHOP délivrées tous les quatorze jours. Dans cette étude prospective, les résultats démontrent que dans le LDGCB à stade limité non volumineux, le R-CHOP seul (4 à 6 cycles) induit un taux de récives complètes très élevé avec une très bonne survie globale et un très faible taux de rechute. Avec le suivi actuel, l'ajout de la radiothérapie n'est pas significativement supérieur au R-CHOP seul et devrait être réservé à la minorité des patients qui n'atteignent pas de rémission complète après R-CHOP.

1.3.7.4. Thérapies complémentaires (34,40)

Il existe, au-delà de l'immuno-polychimiothérapie ciblée et de la radiothérapie, des thérapies complémentaires telles que :

- La greffe de cellules souches. Ces cellules issues de la moelle ou du sang permettent de reconstituer l'hématopoïèse après une chimiothérapie intensive myéloablative. Dans le cas de l'autogreffe, on prélève les cellules souches directement chez le patient, mais il est possible que son état de santé ne le permette pas par exemple en présence de certains types de LNH qui se sont propagés à la moelle osseuse ou au sang. Dans ce type de cas, on effectuera une greffe allogénique à partir d'un donneur présentant une compatibilité tissulaire avec le patient, déterminée par le biais d'un procédé de typage des antigènes du Human Leukocyte Antigen (HLA).
- La thérapie biologique. Aussi appelée biothérapie ou thérapie par modificateurs de la réponse biologique, ce protocole a recours à des substances naturelles ou artificielles pour modifier le comportement des cellules cancéreuses, les détruire, ou en renforçant le système immunitaire. Les molécules utilisées sont généralement des interférons α induisant la production de protéines de la fonction immunitaire ou des immunomodulateurs tels que le Thalidomide (médicament angiogénique).

1.3.7.5. Effets indésirables

1.3.7.5.1. Effets indésirables généraux (26) (36)

La radiothérapie entraîne généralement une forte fatigue accompagnée de nausées et vomissements.

La chimiothérapie R-CHOP est un traitement très aplasiant et toxique ayant pour effets indésirables principaux des neutropénies et thrombopénies doses-dépendantes, des nausées et vomissement, une alopecie. Des cas de cystites hémorragiques et de cardiotoxicité ont également été décrits.

La prise de corticoïdes (prednisone) peut entraîner une rétention hydro-sodée, des œdèmes et quelques cas de diabète ont également été répertoriés.

1.3.7.5.2. Effets indésirables buccaux (26) (36)

Beaucoup des effets indésirables des traitements anticancéreux concernent la radiothérapie. Le plus important est le risque d'ostéoradionécrose. Selon la théorie des « 3H » de Marx, le traitement par radiothérapie à forte doses (supérieures à 40Gy) cause une hypovascularisation, une hypocellularité et une hypoxie des cellules provoquant une atteinte des cellules endothéliales ainsi qu'une baisse du potentiel de reconstruction et du renouvellement cellulaire. Ceci associé indirectement à une sclérose des glandes salivaires créant un milieu propice pour le développement des infections, ainsi qu'à des radiomucites terriblement douloureuses et une fibrose des muscles rendant les mesures d'hygiène difficiles, le risque d'ostéoradionécrose est présent à vie et la difficulté de traitement justifie pleinement la prise en charge précoce des patients irradiés par l'odontologiste

Dans notre cas clinique, le patient n'ayant pas subi de radiothérapie, nous nous concentrerons essentiellement sur les effets secondaires buccaux suite à la chimiothérapie. Ceux-ci sont réversibles à l'arrêt du traitement et sont généralement de deux types :

- Les effets indésirables directs, sont des réactions aiguës au traitement avec principalement la présence d'ulcérations nommées mucites.

Leur taille est souvent inférieure aux ulcérations retrouvées suite à une radiothérapie mais on peut retrouver plusieurs grades : d'un érythème non douloureux (grade I) à des érosions ou ulcérations saignantes accompagnées de sévères douleurs empêchant de s'alimenter ou de boire (grade IV : nécessitant une nutrition parentérale).

Dans certains cas sévères on peut être amené à stopper le traitement ce qui entraîne une perte de chance. Le traitement de ces mucites relève du champ de l'oncologue mais le chirurgien-dentiste a un rôle important dans la prévention de l'hygiène bucco-dentaire. On peut retrouver également en fonction des molécules utilisées pour le traitement, des stomatites, des paresthésies, une dysgueusie et une xérostomie entraînant l'apparition de caries serpiginieuses.

- Les effets indésirables indirects ne sont pas fréquemment retrouvés au niveau buccal mais sont des répercussions dues à l'anémie et la neutropénie : on peut retrouver des difficultés de cicatrisation et certaines infections opportunistes telles que des candidoses chez les sujets immunodéprimés.

1.3.8. Précautions odontologiques relatives au traitement du lymphome

1.3.8.1. Avant le traitement (41)

D'une façon générale, le praticien doit être préoccupé par deux types de complications majeures chez des patients traités par chimiothérapie : **l'infection et l'hémorragie.**

Avant le début du traitement par chimiothérapie, la recherche de foyers infectieux dentaires, définis par la présence effective de foyers bactériens et leur élimination doit être faite dans un délai court afin que la cicatrisation muqueuse soit acquise avant le début du traitement (au moins 21 jours avant). Qu'il s'agisse d'une affection avérée ou qu'il n'y ait pas de répercussion clinique au moment de l'observation (dent nécrosée, en désinclusion..).

Pour cela on effectue un bilan bucco-dentaire le plus tôt possible pour laisser le temps de réaliser les soins avant le début du traitement anticancéreux.. On effectue si possible une remise en état de la dentition par un détartrage, le traitement des caries et une vérification des prothèses si le patient en porte. Il faut de plus essayer de lutter contre l'intoxication alcoolo-tabagique.

1.3.8.2. Pendant le traitement (41)

Pendant la chimiothérapie aucun acte chirurgical n'est souhaitable, les soins invasifs sont à éviter autant que faire se peut. Concernant les soins urgents, s'ils doivent impérativement être réalisés, des précautions sont à prendre vis à vis :

- Du risque infectieux car la chimiothérapie entraîne une **neutropénie**. Il n'y a pas réellement de consensus mais dans tous les cas, l'oncologue en charge du patient sera consulté avant des soins invasifs pour connaître le statut immunitaire du patient et discuter du bien-fondé d'une prophylaxie anti-infectieuse.

Ces neutropénies peuvent causer des ulcérations buccales, mucites, celles-ci peuvent être améliorées ou prévenues par une irrigation fréquente par des solutions antiseptiques, et un traitement symptomatique par des antalgiques. Une prévention antifongique peut également être prescrite pour lutter contre les candidoses opportunistes.

- Du risque hémorragique car la chimiothérapie entraîne une **thrombocytopénie**. Les gestes chirurgicaux invasifs seront réalisés seulement s'ils sont urgents, en connaissance du bilan biologique (hémogramme, hémostase) et après discussion avec l'oncologue traitant. Les techniques locales d'hémostase doivent être utilisées : compression, sutures soigneuses et serrées, applications d'agents hémostatiques locaux résorbables, application de colles biologiques, etc.

Dans le cas de manifestations plus conséquentes et/ou d'échec des techniques locales, le praticien traitant sera consulté et une transfusion plaquettaire pourra être envisagée.

Des précautions sont à prendre également à l'égard du stress : nous réaliserons si possible des soins de courte durée et de préférence le matin, couverts éventuellement par une sédation pharmacologique.

Dans le cadre de l'anesthésie il n'y a pas de contre-indication à l'usage des vaso-constricteurs. Les injections seront réalisées lentement et après aspiration.

Dans tous les cas, une hygiène buccale rigoureuse est fondamentale. Elle fera l'objet d'un suivi fréquent.

1.3.8.3. Après le traitement (41)

Dans le cas des patients ayant été irradiés, pour la prévention des caries dues à la xérostomie, il est recommandé de réaliser des gouttières de fluorothérapie avec une ordonnance de gel fluoré (Fluocaril® bifluoré 2000) de 3 flacons à renouveler deux fois (pour 6 mois) : le patient devra porter les gouttières une fois par jour pendant 10 minutes à vie.

En général, les soins de routine peuvent être réalisés si le nombre total de leucocytes est supérieur à 2000/mm³, et le nombre de plaquettes supérieur à 50 000/mm³. Ces valeurs sont, en moyenne retrouvées 17 jours après la chimiothérapie.

Les notions d'évolution et de suivi seront abordées dans la partie cas clinique.

2 : OBSERVATION

Nous avons reçu le patient, monsieur T., pour la première fois au service d'Odontologie du groupe hospitalier Pellegrin, CHU de Bordeaux, en Août 2016.

2.1. Historique

2.1.1. Motif de consultation

Le patient est reçu au service d'odontologie pour une première consultation le 24 août 2016. Il décrit une apparition épisodique de douleurs dentaires inhabituelles de type décharges électriques depuis juin 2015 associées depuis peu à une paresthésie mandibulaire du quart inférieur droit. La fréquence de ces épisodes semble s'amplifier au fil du temps. Une aggravation des symptômes début juillet 2016 l'avait amené à consulter son chirurgien-dentiste puis un ORL.

Lorsque nous recevons le patient en août, plusieurs examens ont déjà été réalisés, notamment :

- Une consultation chez un ORL le 29 juillet 2016. Celui-ci dissocie rapidement les douleurs dentaires des antécédents tympaniques du patient et lui prescrit un scanner réalisé le 5 août 2016 mettant en évidence une plage d'ostéolyse en avant de l'angle mandibulaire droit.
- Un bilan hématologique prescrit par son médecin généraliste dont les résultats ne montrent aucun signal préoccupant.
- Une radiographie thoracique prescrite par son médecin généraliste, également normale. C'est un examen de première intention en cas de suspicion d'atteinte médiastinale ou pulmonaire sur laquelle on peut mesurer l'Index Médiastino-Thoracique (IMT). Cet index est le rapport de la plus grande largeur du médiastin sur la largeur du thorax. Si ce rapport est supérieur à 0,33 il peut révéler des anomalies du parenchyme pulmonaire, un épanchement pleural, une lésion pariétale.

2.1.2. Antécédents

Le patient est âgé de 64 ans, marié, père de deux enfants, ancien directeur d'établissements sociaux et actuellement à la retraite. Il s'agit d'un patient en parfait état général, sportif, pesant 77kg pour 1m74 (IMC 25,43), sans allergie ni aucun traitement en cours avec pour antécédents médicaux :

- Une appendicectomie réalisée à l'âge de 15 ans,
- Un traumatisme de l'oreille droite en 1987 ayant entraîné une perforation tympanique avec plastie et épisodes mycotiques répétés,
- Une arthrose du genou non traitée.

Le patient ne fume pas et ne présente pas d'addictions ou habitudes nocives. Il n'a pas d'antécédents oncologiques, personnels ou familiaux.

Au cours de l'interrogatoire le patient nous décrit une certaine fatigue, une perte de poids de 8kg sur l'année 2015-2016 due à un régime, mais pas de sueurs nocturnes ni d'épisodes de fièvre.

2.1.3. Examen clinique

Lors de la première consultation, nous avons effectué un examen clinique complet, exo et endo-buccal classique et approfondi à la recherche de signes d'appels généraux ou fonctionnels.

2.1.3.1. Examen exo-buccal

A l'inspection, nous recherchons d'éventuelles lésions cutanées associées. Le patient ne présente pas d'asymétrie ni de déviation de l'hémiface et l'aspect des téguments est normal. Une légère tuméfaction est palpable au niveau de l'angle mandibulaire droit, sans mobilité, adhérente par rapport aux plans profonds. Les aires ganglionnaires cervicales sont palpées à la recherche d'adénopathies cervico-faciales : il existe une adénopathie sous-mandibulaire droite de petite taille, ferme, non douloureuse.

Le patient nous décrit des troubles de la sensibilité faciale, avec des sensations de type picotements, brûlures et démangeaisons au niveau de l'hémi-mandibule droite.

L'examen de l'ATM est normal des deux côtés au niveau de l'amplitude et du trajet et nous n'observons pas de gnathosonies.

2.1.3.2. Examen endo-buccal

A l'inspection on observe une bonne hygiène bucco-dentaire globale. La muqueuse et le parodonte sont sains, pas d'inflammation gingivale généralisée. Nous remarquons :

- L'absence de dents 18, 26, et 27,
- La présence de volumineux amalgames sur 17, 15, 38, 37 et 47 ,
- Des couronnes céramo-métalliques sur 16, 36, 44 et 46

Nous avons focalisé notre examen endo-buccal sur la zone postérieure du secteur 4 qui pourrait être responsable des signes cliniques évoqués par le patient. Nous remarquons une discrète tuméfaction en distal de 47, non mobile, souple, non indurée, adhérente aux plans profonds et non douloureuse. La gencive de recouvrement est normale et ne présente pas d'ulcération ni de saignement au contact. Concernant l'environnement dentaire nous rappelons que 46 est dépulpée, présentant une couronne céramo-métallique débordante en distal et après examen, 47 et 48 sont vitales. Nous objectivons une augmentation de la profondeur du sondage en distal de 46, mais sans mobilité dentaire associée.

Nous n'observons pas de signes cliniques oraux de dégénérescence maligne tels qu'une dysphagie, dysphonie, otalgie réflexe (douleur irradiante), difficulté à la protraction linguale, trouble de l'ouverture buccale, douleurs lors de la déglutition, changement du son de la voix, ou stomatorragies. Nous n'observons pas non plus de signes fonctionnels locaux : saignement, suppuration, halitose, xérostomie etc..

2.1.4. Examens complémentaires

Un orthopantomogramme et une tomographie volumétrique mandibulaire sont prescrits pour une exploration radiologique de la zone mandibulaire droite.



Figure 7 : Orthopantomogramme

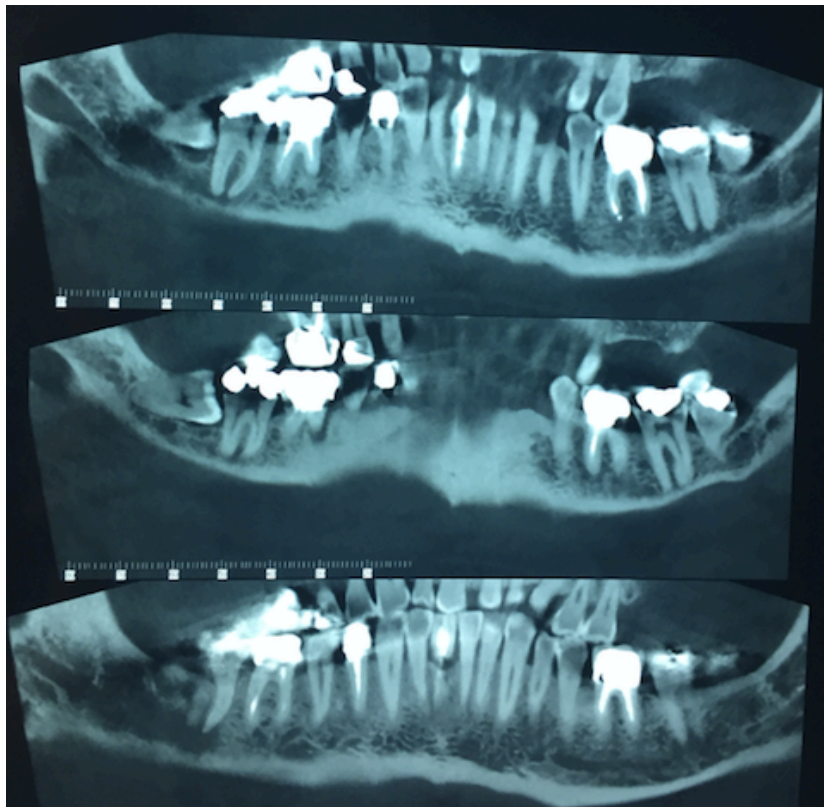


Figure 8 : Coupes coronales panoramiques de la tomographie volumétrique

Une tomographie volumétrique mandibulaire a été réalisée le 31 août 2016. Cet examen peut être utile à la détection d'éléments séméiologiques comme des ruptures corticales, séquestres osseux etc. (24)

L'imagerie montre une lésion ostéolytique unique, hétérogène, de la région mandibulaire droite. Les limites sont floues et les bords irréguliers avec absence de liseré d'ostéocondensation.

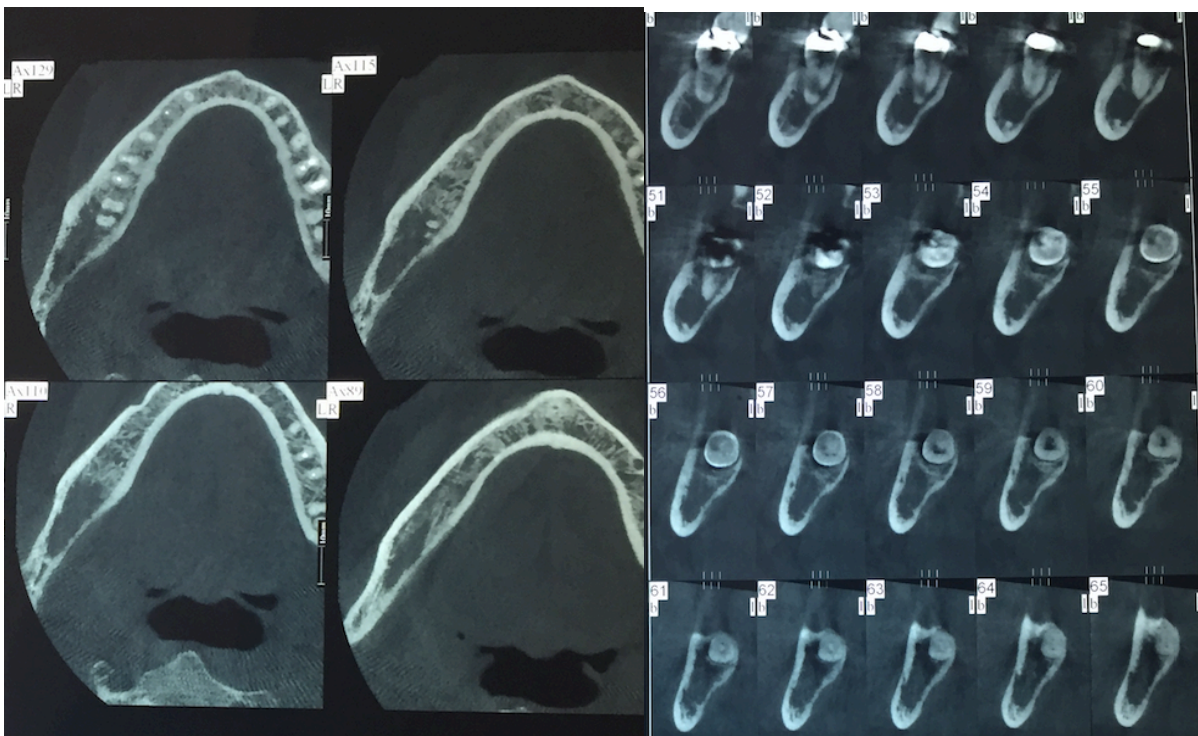


Figure 9 : Coupes axiales et sagittales de la tomographie volumétrique

Cette ostéolyse chemine sous la 48 jusqu'au contact des apex de 47 rendant impossible l'individualisation du canal mandibulaire droit. Les corticales semblent respectées, cependant il existe une apposition périostée sur le versant lingual visible sur les coupes transversales où la corticale semble présenter de micro zones perméatives : élément pouvant expliquer parfaitement la symptomatologie. Il ne semble pas exister d'envahissement des tissus mous. La possibilité d'un kyste dentigère péri coronaire au départ de 48, ou d'une ostéite au départ de 47, est évoquée. Mais compte tenu de l'hypoesthésie labio-mentonnière, nous n'excluons pas la possibilité d'un processus tumoral d'allure évolutive. Cet examen radiologique sera à confronter obligatoirement à une analyse histologique.

2.2. Chirurgie d'exérèse



Figure 10 : Vue endo-buccale pré opératoire

Courtoisie Dr Mathilde Fénelon, Pôle d'odontologie et santé buccale, Hôpital Pellegrin, Bordeaux

L'intervention chirurgicale de biopsie et exérèse de la lésion ostéolytique mandibulaire et avulsion de 47 et 48 a été réalisée le 5 septembre 2016 dans le service d'odontologie au CHU de Pellegrin. Au préalable, les bénéfices et risques de l'intervention chirurgicale ont été exposés au patient, en particulier concernant une possible atteinte du nerf alvéolaire inférieur.

Les étapes chirurgicales d'après le compte rendu opératoire ont été les suivantes :

- Anesthésie loco-régionale à l'épine de Spix avec complément vestibulaire,
- Incision vestibulaire intra-sulculaire au niveau de 46 et 47 avec décharge distale,
- Décollement sous-périosté du lambeau muqueux récliné par des écarteurs,
- Fraisage osseux et avulsion des dents 47 et 48,
- Curetage appuyé de la lésion osseuse envoyée en analyse anatomopathologique,
- Nettoyage au sérum Bétadine[®],
- Fermeture soignée du lambeau au Vicryl 3/0[®].

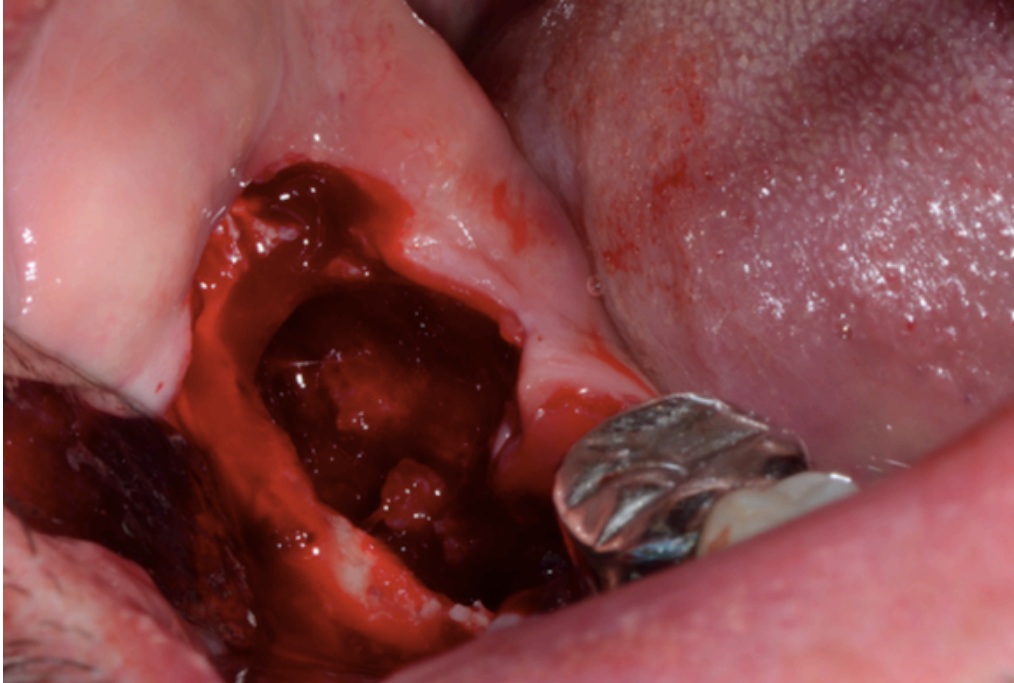


Figure 11 : Vue per opératoire avant curetage de la lésion
Courtoisie Dr Mathilde Fénelon, Pôle d'odontologie et santé buccale, Hôpital Pellegrin, Bordeaux

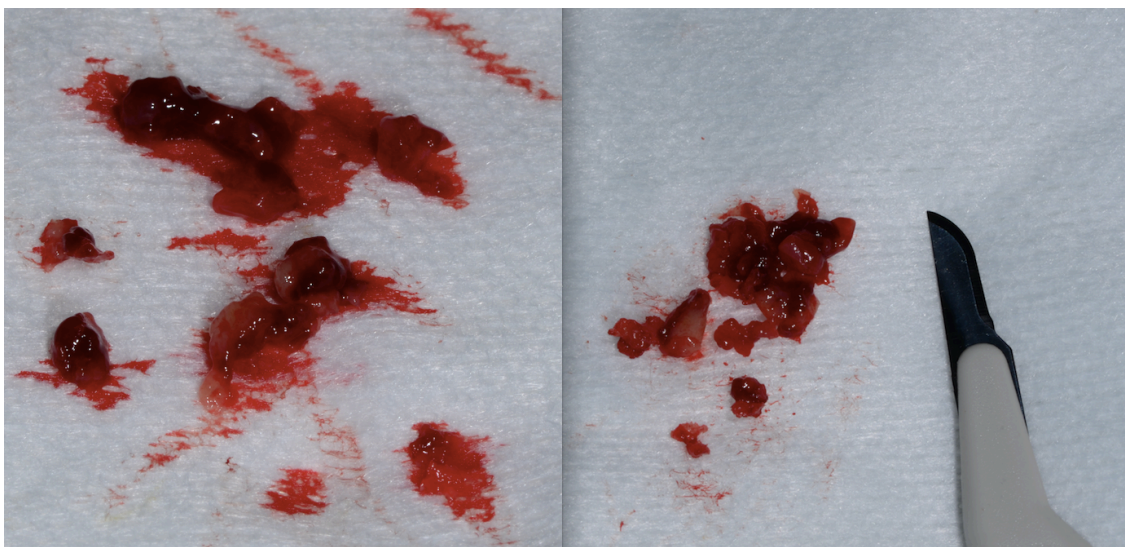


Figure 12 : Lésion envoyée en analyse anatomopathologique
Courtoisie Dr Mathilde Fénelon, Pôle d'odontologie et santé buccale, Hôpital Pellegrin, Bordeaux

2.3. Diagnostic

Pour effectuer un diagnostic positif de lymphome, une analyse histologique et immunohistochimique seront pratiquées (à partir du fragment fixé au formol). Selon les cas et les possibilités locales, l'immunophénotypage en cytométrie de flux et l'analyse cytogénétique du tissu frais ainsi que la biologie moléculaire vont permettre d'affiner le diagnostic (14).

2.3.1. Analyse histo-pathologique

Rappelons tout d'abord, qu'un résultat histopathologique négatif ne permet pas d'exclure définitivement un LNH car l'infiltrat inflammatoire peut masquer les cellules tumorales, et le lymphoblaste est très vulnérable (25).

2.3.1.1. Coupes histologiques

L'anatomopathologiste évalue l'architecture globale de la lésion (folliculaire ou diffuse), l'aspect des cellules (taille, en mitose ou non, leur aspect, la présence de nucléole, le cytoplasme etc.) et complète l'analyse par une immunohistochimie via des marquages avec des anticorps ciblant les lymphocytes B (CD20) et les lymphocytes T (CD3, CD5). Des immunomarquages complémentaires sont en général réalisés pour déterminer l'agressivité du lymphome (expression des oncogènes MYC et BCL2, par exemple).

Le prélèvement constitué de deux pots a été examiné sur 3 blocs d'inclusion : Bloc 1 , 2A-2B.

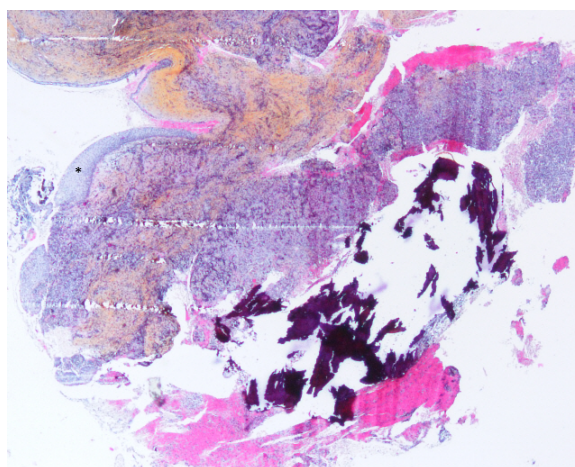


Figure 13 : Coupe histologique, coloration HES, grossissement X2
Courtoisie Pr Antoine De Mascarel, Département de pathologie, Hôpital Haut-Lévêque, Bordeaux

L'observation de l'architecture se fait à faible grossissement au départ. Celui-ci sera augmenté petit à petit pour évaluer la taille des cellules. La figure 13 est une coupe histologique au grossissement x2, coloration HES. On peut observer différentes variations de couleurs :

- Le jaune orange correspond un tissu fibrosé
- Le rose clair à du sang
- Le violet foncé à de l'os non décalcifié
- Le violet gris au tissu tumoral

Le prélèvement correspond histologiquement à une prolifération tumorale constituée de cellules de grande taille, parfois nucléolées, à large cytoplasme formant des nappes dans du tissu fibreux. L'ensemble étant recouvert par une muqueuse hyperplasique et inflammatoire.

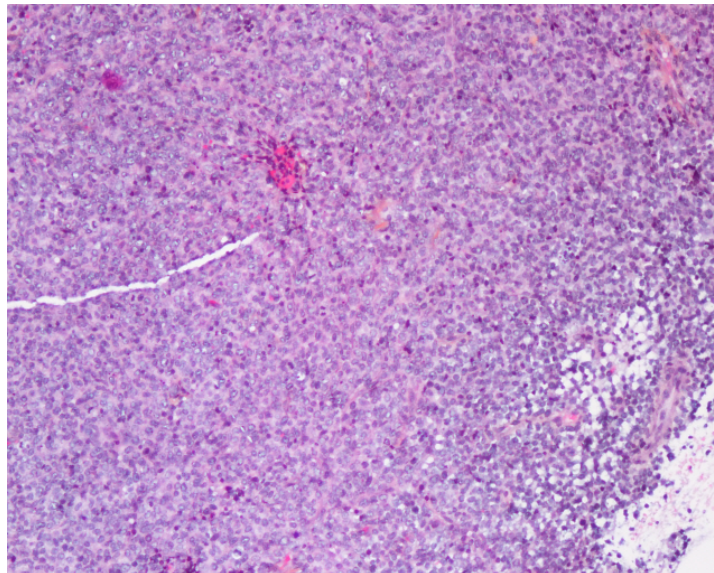


Figure 14 : Coupe histologique, coloration HES, grossissement X10
Courtoisie Pr Antoine De Mascarel, Département de pathologie, Hôpital Haut-Lévêque, Bordeaux

Sur cette coupe x10 (figure 14) on peut observer l'architecture diffuse non pas nodulaire du lymphome.

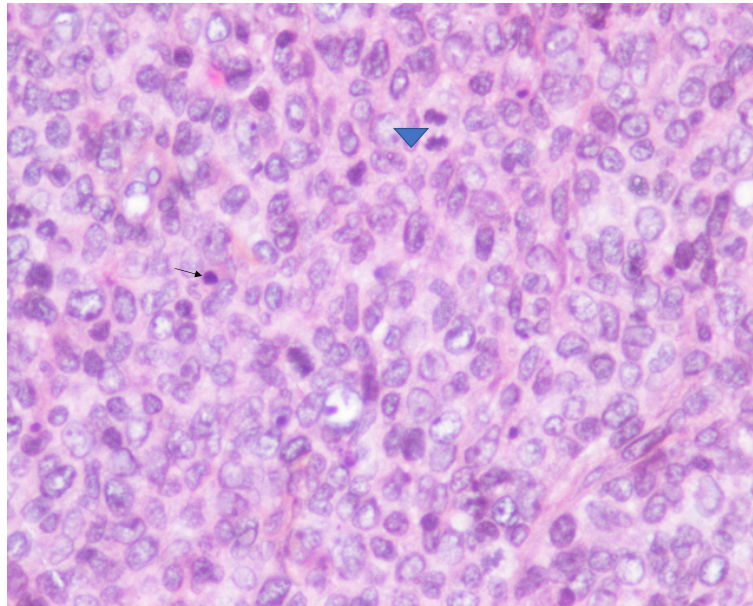


Figure 15 : Coupe histologique, coloration HES, grossissement X40
Courtoisie Pr Antoine De Mascarel, Département de pathologie, Hôpital Haut-Lévêque, Bordeaux

Au grossissement x40 on peut observer la taille des cellules, ici, il s'agit donc d'un lymphome à grandes cellules. Au niveau de la flèche sur la gauche, on peut voir un lymphocyte de taille normale ainsi qu'une cellule en mitose au niveau du triangle.

On localise sur ces coupes histologiques la présence de lymphocytes B. On peut faire dès ce stade le diagnostic différentiel avec les lymphomes Hodgkiniens où l'on retrouve classiquement les cellules de Reed-Sternberg. Ce sont de grandes cellules dites « en tête de hibou » d'environ 50 µm caractérisées par un volumineux noyau bi ou polylobé, la présence d'un nucléole, souvent unique, mais volumineux, et d'une basophilie soutenue (34).

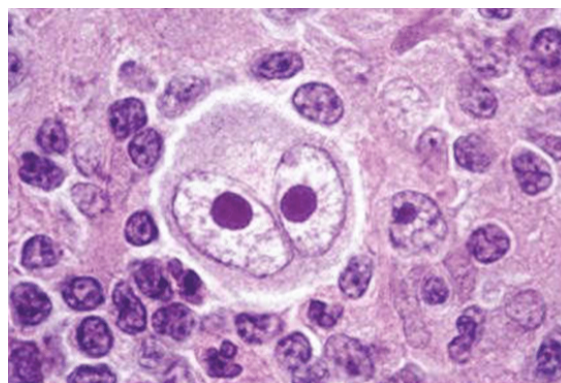


Figure 16 : Cellule de Reed-Sternberg coloration HES, grossissement X60
P. Gaulard, N. Brousse – Lymphomes hodgkiniens et formes frontières – Hématologie- 8(1). 2002 (42)

L'étude immunohistochimique en immunoperoxydase a été réalisée sur automate Autostainer Dako® avec les anticorps suivants : CD20, BCL2, BCL6, CD30, EBV, TDT, Myéloperoxydase, CD68, CD10, CD3, CD138. Cette étude montre que les grandes cellules sont CD20, BCL2, BCL6 et CD30 positives, les autres marqueurs sont négatifs sur la prolifération et montrent juste des cellules macrophagiques et lymphocytaires T réactionnelles.

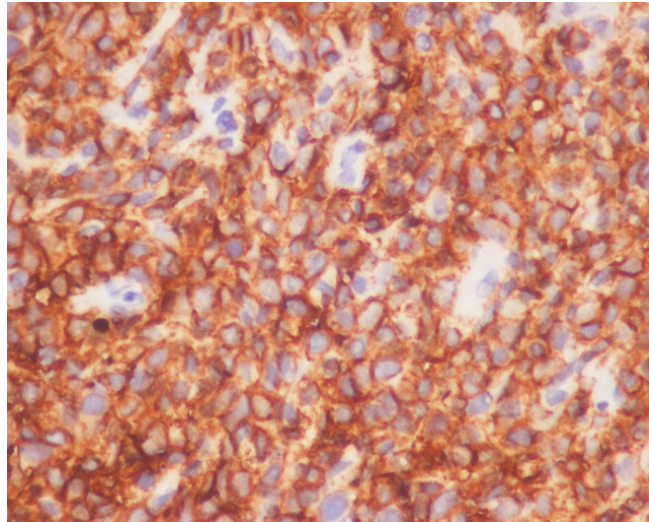


Figure 17 : Immunohistochimie, marquage anti CD20 positif, grossissement X40
Courtoisie Pr Antoine De Mascarel, Département de pathologie, Hôpital Haut-Lévêque, Bordeaux

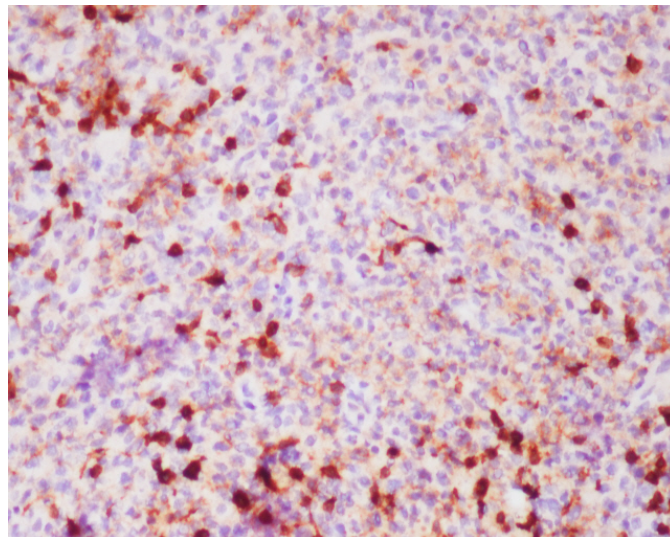


Figure 18 : Immunohistochimie, marquage anti CD5 négatif (LT), grossissement X20
Courtoisie Pr Antoine De Mascarel, Département de pathologie, Hôpital Haut-Lévêque, Bordeaux

Le marquage CD5 est typique des lymphocytes T. Ici, sur la figure 18, ce marquage est négatif.

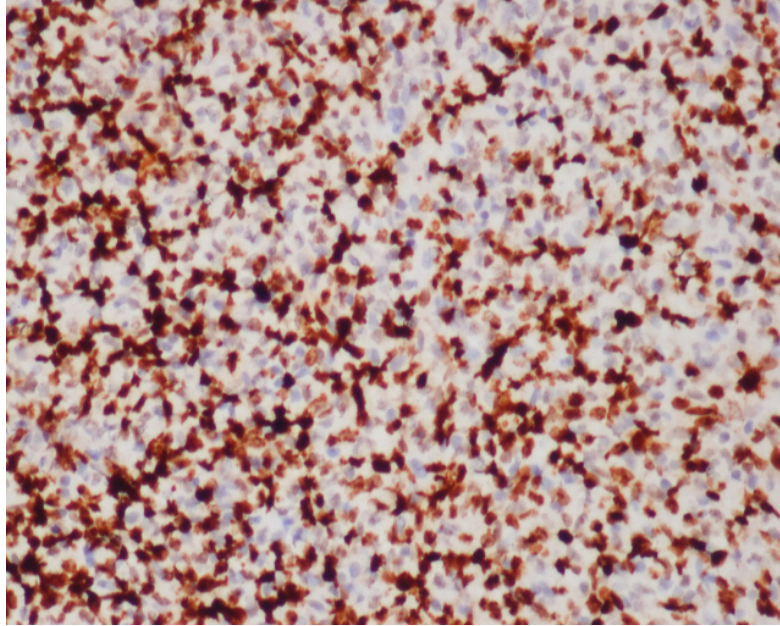


Figure 19 : Immunomarquage Ki67 des cellules en cycle, grossissement X20
Courtoisie Pr Antoine De Mascarel, Département de pathologie, Hôpital Haut-Lévêque, Bordeaux

L'index de prolifération Ki67 représentant la fraction de cellules en cycle est de l'ordre de 70 à 80 %. On peut observer sur cette figure 19, un marquage positif de couleur marron. Un réarrangement au locus du gène MYC a également été recherché par FISH interphasique, celui-ci s'est réservé négatif.

2.3.1.2. Réseau LYMPHOPATH (43) (44)

Dans un contexte de cancer rare, le diagnostic anatomopathologique peut tout particulièrement être source de difficultés. Bien que les lymphomes ne soient pas à proprement parler des tumeurs rares, leur extrême diversité pose des problèmes diagnostiques pouvant impacter sur la prise en charge thérapeutique.

Un réseau national de référence anatomopathologique des lymphomes nommé LYMPHOPATH a donc été structuré et financé pour organiser et assurer une double lecture anatomopathologique, accompagnée, si nécessaire, d'actes complémentaires d'immunohistochimie ou de biologie moléculaire par des médecins experts dans le domaine des pathologies lymphoïdes.

Chaque cas expertisé par le réseau est référencé au sein d'une base de données nationale sécurisée comprenant, entre autres, des éléments d'identification du patient, le lieu de prise en charge, le diagnostic de certitude établi associé au code morphologique de la tumeur (classification ICD-O), les codes topographiques de la lésion analysée et de l'extension de la maladie, ainsi que l'inclusion éventuelle dans un protocole thérapeutique.

Ce réseau national LYMPHOPATH est structuré autour de deux centres de coordination (CHU de Toulouse, APHP) et de 31 centres experts régionaux. En Aquitaine, les laboratoires faisant partie de ce réseau sont les services d'anatomopathologie du CHU de Bordeaux à l'hôpital Haut-Lévêque et de l'Institut Bergonié.

Le fonctionnement du réseau s'articule autour d'une fiche de liaison unique qui doit être annotée par le pathologiste réalisant le diagnostic initial, puis par le pathologiste du centre expert effectuant la double lecture. Cette fiche est ensuite adressée à l'un des trois attachés de recherche clinique, recrutés et directement affectés au fonctionnement du réseau, en vue d'un enregistrement standardisé au sein de la base de données nationale.

L'impact de la double lecture varie selon les réseaux, conduisant à la modification de la prise en charge d'environ 5% des patients pris en charge par le réseau des lymphomes.

2.3.2. Diagnostic histo-pathologique

Dans le cadre du réseau LYMPHOPATH, la relecture confirme le diagnostic initial en faveur d'un Lymphome B diffus à grandes cellules de phénotype BCL2+.

Classé ICD-O 9380/3 selon l'International Classification of Diseases for Oncology (18).

2.3.3. Bilan d'extension

Le diagnostic des LNH étant affirmé sur une analyse histo-pathologique, un bilan d'extension s'impose, permettant d'évaluer l'importance et la diffusion du processus lymphomateux pour établir une classification clinique qui aura une valeur pronostique pour adopter une thérapeutique appropriée (45).

2.3.3.1. Bilan biologique (46)

Il est nécessaire de réaliser un hémogramme à la recherche d'une anémie, une thrombopénie, de cellules circulantes signalant une atteinte médullaire. Le bilan hématologique était, ici, normal avec :

- 14,6g d'hémoglobine,
- 7,8 g/l de leucocytes,
- 276 g/l de plaquettes,
- Un bilan de coagulation normal.

Le patient présente de plus :

- Une fonction rénale et hépatique normale,
- Une électrophorèse des protéines normales : ceci permet de doser le taux d'albumine reflet du retentissement de la maladie sur l'état nutritionnel,
- Un taux de LDH normal : la concentration sérique des LDH est le reflet de la masse tumorale et de l'agressivité de la maladie : c'est un élément primordial du pronostic des lymphomes,
- Des sérologies VIH, VHB, VHC négatives. Ces sérologies sont ainsi recherchées car l'immunodépression et une réplication virale incontrôlée de façon prolongée sont associées à un risque accru de LNH. Également, le traitement des lymphomes par Rituximab présente le risque de réactivation d'une Hépatite B. (46)
- Une sérologie au Cytomégalovirus (CMV) positive en IgG.
- Une sérologie Epstein Barr Virus négative.

2.3.3.2. Tomodensitométrie par émission de positions (47)

Un bilan pré-thérapeutique par tomodensitométrie corps entier par émission de positions (TEP) a été réalisé le 20 octobre 2016. Cet examen est une imagerie fonctionnelle qui se superpose à l'imagerie anatomique donnée par le scanner. Elle permet d'évaluer l'activité d'une tumeur.

Dans cette technique, un produit faiblement radioactif, le 18F-FDG (fluoro-désoxy-glucose) est injecté par voie intraveineuse. Ce produit va se fixer préférentiellement dans les cellules cancéreuses. L'avidité des cellules pour le glucose marqué varie en fonction du type histologique et du nombre de cellules en cycle (index mitotique). Sa répartition dans l'organisme permet donc de détecter ces cellules tumorales. La TEP peut être réalisée pour détecter du tissu cancéreux ou vérifier son absence, lors du diagnostic de la maladie, en cours de traitement ou dans le cadre de la surveillance après traitement.

Nous n'avons pas pu recueillir les images, mais uniquement le compte rendu stipulant que le bilan d'extension à distance se révèle négatif : pas d'atteinte ganglionnaire hypermétabolique sus ou sous diaphragmatique associée à l'atteinte ostéolytique de l'hémi-arcade mandibulaire droite.

2.3.3.3. Autres examens (28)

Une échographie trans thoracique, pour mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche, a été réalisée le 24 octobre 2016, ne mettant pas en évidence de trouble cardiaque.

Cet examen permet de s'assurer de l'absence de contre-indication aux anthracyclines, famille de drogues cardiotoxiques utilisées dans la chimiothérapie.

Une ponction lombaire peut être réalisée pour des sous types histologiques de lymphomes pour lesquels il y a un risque d'atteinte méningée d'emblée ou lors d'une rechute.

Une biopsie ostéo-médullaire permet de rechercher l'infiltration de la moelle osseuse.

La décision de ne pas réaliser de ponction lombaire diagnostique et thérapeutique ni de biopsie ostéo-médullaire a été prise devant le stade IAE et les doses de LDH normales.

2.5. Traitement

Nous avons décrit plus haut les différents traitements possibles pour les LNH. Concernant notre patient, l'intervalle entre les cures, le nombre de cures et la place de la radiothérapie ont été débattues en réunion de concertation pluridisciplinaire.

2.5.1. Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

La RCP est une réunion collégiale entre médecins de différentes spécialités, pendant laquelle se discutent : la situation d'un patient, les traitements possibles en fonction des référentiels disponibles, l'analyse de la balance entre les bénéfices attendus et les risques encourus (36).

La prise en charge médicale du patient a été assurée dans le service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire du Centre François Magendie à l'Hôpital Haut-Levêque.

Une présentation du cas en réunion de concertation pluridisciplinaire du collègue d'hématologie a eu lieu le 09/11 pour valider par une décision collégiale une conduite à tenir.

La RCP confirme l'intérêt d'un traitement par quatre séances d'immuno-polychimiothérapie R-CHOP 21 (tous les 21 jours) avec Rituximab sous cutané en hôpital de jour suivi d'une TEP de contrôle en fonction de laquelle le traitement pourra être modifié. Si la TEP est négative, il n'y aura pas de radiothérapie complémentaire, si celle-ci s'avère positive, le patient bénéficiera soit de radiothérapie, soit de deux cycles supplémentaires de R-CHOP pour un total de 6 cycles.

2.5.2. Mode d'administration

Le mode d'administration du Rituximab est en sous cutané. Une pose de chambre implantable percutanée (CIP) a été effectuée le 24 octobre 2016 sans encombre.

La CIP est une variété de cathéter central sans émergence cutanée qui rend les traitements ambulatoires plus faciles. C'est un boîtier creux de quelques centimètres plus ou moins cylindrique permettant le passage de liquide, en injection ou perfusion, situé à quelques centimètres sous la peau (0,5 et 2 cm). La surface corporelle du patient étant de 1,92m², la posologie des traitements a été décidée comme telle :

- RITUXIMAB : 375mg/m² soit 730mg à J1
- VINCRISTINE : 1,4mg/m² soit 2mg à J2
- DOXORUBICINE : 50mg/m² soit 97,5mg à J1
- CYCLOPHOSPHAMIDE : 750mg/m² soit 1465mg à J2
- PREDNISONNE : 80mg per os le matin de J1 à J5

2.5.3. Cycles de chimiothérapie

Les cycles de chimiothérapie seront effectués selon un calendrier précis en fonction des critères de gravité et du pronostic. Le rythme d'administration varie en fonction des types de lymphomes, en général entre 14 et 21 jours pour les LNH à grandes cellules (46).

Après information du patient du diagnostic, du traitement, de ses objectifs et effets indésirables, la phase d'induction de la chimiothérapie commence par une première cure de R-CHOP (C1) administrée le 26 octobre avec une excellente tolérance immédiate.

Durant cette phase d'induction, 4 cycles de chimiothérapie seront administrés au patient tous les 21 jours.

2.5.4. Radiothérapie et thérapies complémentaires

Comme évoqué en RCP, le patient, étant en rémission complète après induction de 4 cycles de chimiothérapie, n'a pas bénéficié de traitement par radiothérapie.

La greffe de cellules souches et la thérapie biologique par interférons n'ont pas été utilisées.

2.5.5. Traitements complémentaires

En parallèle de la chimiothérapie certains médicaments ont été également prescrits au patient :

- Prophylaxie primaire de la neutropénie fébrile par Neulasta 6mg à J7,
- Prophylaxie antivirale par Valaciclovir 500mg : 1.0.1,
- Antianémique et apport d'acide folique pour diminuer la cytotoxicité de la chimiothérapie par Folinoral 5mg : 1.0.1,
- Prévention des mucines buccales par des bains de bouches bicarbonatés,
- Une corticothérapie par Prednisone 80mg, pour prévenir certains effets secondaires, permettant aussi de potentialiser l'effet de la chimiothérapie,
- En cas de nausées et vomissements : Motilium Lyoc : 1.1.1,
- En cas de fièvre : Augmentin 1000mg : 1.1.1, OFLOCET 200mg : 1.0.1,

2.5.6 Effets indésirables

Le patient n'a pas été concerné par les effets indésirables décrits précédemment. Il ne s'est plaint d'aucunes ulcérations ou xérostomie. On peut voir sur la figure 20 une excellente cicatrisation muqueuse lors d'une consultation de contrôle le 10 janvier 2017



Figure 20 : Cicatrisation muqueuse après polychiomiothérapie
Courtoisie Dr Jean-Marie Marteau, Pôle d'odontologie et santé buccale, Hôpital Pellegrin, Bordeaux

2.6. Évolution

2.6.1. Possibilités d'évolution des LNH

L'évolution des LNH se fait vers l'extension, la rémission complète ou partielle ou bien vers la rechute.

- Le patient est dit en rémission si, lors des examens médicaux, on ne décèle plus aucune cellule cancéreuse dans son organisme. L'obtention d'une **rémission complète** dès le traitement initial est une des conditions les plus importantes pour une survie prolongée. Le pronostic des malades en **réponse partielle** après traitement d'induction est mauvais, avec 0 à 30% de malades vivant sans rechute à 2ans après chimiothérapie conventionnelle.

- On ne parle de guérison qu'après un certain délai supplémentaire, qui varie en fonction du type de cancer. Avoir guéri d'un cancer ne confère pas d'immunité à vie et ne protège malheureusement pas des autres cancers. Cela signifie que le risque de le (re)développer est équivalent à celui de la population générale.
- L'échec du traitement peut être constaté durant la procédure de traitement de première ligne ou à la fin de celui-ci. Il s'agit, soit de lymphomes réfractaires d'emblée, soit de lymphomes en réponse partielle pour lesquels on documente la persistance d'une maladie évolutive. En effet, la persistance d'une lésion évolutive à la fin du traitement est un facteur de mauvais pronostic.
L'échec thérapeutique peut aussi être caractérisé par le développement d'une rechute après réponse complète au traitement initial. On distingue les rechutes précoces, survenant moins de 1 an après la première réponse complète, et les rechutes tardives, survenant après ce délai.

Dans notre cas, le patient est considéré en rémission complète après le traitement d'induction initial, ce qui est un facteur d'excellent pronostic.

2.6.2. Deuxième RCP

Après une seconde TEP d'évaluation ayant été réalisée le 16 janvier 2017 en faveur d'une réponse métabolique complète, une deuxième réunion de concertation pluridisciplinaire s'est tenue le 18 janvier 2017. En accord avec les résultats de l'étude LYSA-GOELAMS 02-03, le comité préconise de ne pas soumettre le patient à un traitement de radiothérapie, donc un arrêt du traitement comme proposé lors de la première RCP et la mise en place d'une simple surveillance (39).

2.6.3. Examen anatomopathologique d'une lésion suspecte

Au mois de février 2018, lors d'une visite de contrôle au service au service d'Odontologie du groupe hospitalier Pellegrin, CHU de Bordeaux, la décision est prise d'extraire la dent 46 douloureuse présentant une lésion parodontologique suspecte.



Figure 21 : Rétro-alvéolaire post avulsion de 46
Pôle d'Odontologie et santé buccale, hôpital Pellegrin, Bordeaux

Un fragment triangulaire de 6x6x2mm a été inclus après décalcification dans un bloc et transféré pour analyse anatomopathologique.

Histologiquement, il s'agit d'un tissu évoquant une racine dentaire ou un odontome. On retrouve appendu à ce fragment un tissu fibro-inflammatoire remanié siège de quelques lymphocytes, plasmocytes et macrophages d'aspect banal, sans prolifération suspecte de malignité. L'anatomopathologiste confirme une absence de prolifération lymphomateuse dans la limite de ce prélèvement.

2.7. Chirurgie implantaire

2.7.1. Pose des implants

Après 3 mois de cicatrisation, on observe une reminéralisation quasiment totale et de qualité du secteur 4. La réhabilitation implantaire est envisagée pour remplacer 46 et 47. Une tomographie volumétrique a été réalisée pour apprécier la quantité et la qualité de l'os dans ce secteur.

Pour rappel, pour une implantation idéale, nous avons besoin en mésio-distal de 1,5mm entre l'implant en place de 46 et la dent 45, ainsi que de 3mm entre les deux implants. En apico-coronaire nous avons besoin de 2mm entre l'apex de l'implant et le canal du nerf alvéolaire inférieur ainsi qu'une épaisseur d'1,5-2mm de corticale en vestibulaire et en lingual.

La quantité d'os étant suffisante, le 05 mai 2018, une chirurgie implantaire a été réalisée sous antibioprophylaxie, avec pose de deux implants et leur vis de couverture en place de 46 et 47 respectivement de dimension 12 x 4,1 mm et 10 x 4,1 mm.

L'analyse anatomopathologique de l'os de forage révèle qu'il n'existe pas de prolifération lymphomateuse sur l'échantillon analysé.

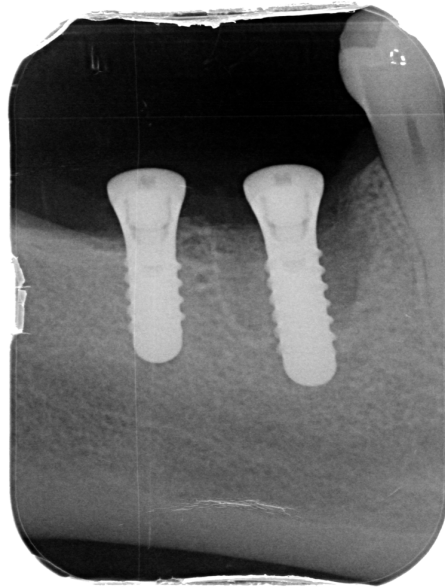


Figure 22 : Rétro-alvéolaire après pose d'implants en place de 46 et 47
Pôle d'odontologie et santé buccale, Hôpital Pellegrin, Bordeaux

2.7.2. Couronnes sur implants

Nous ne disposons pas de photographies ou radiographies de contrôle à 3 mois et plus pour apprécier la cicatrisation osseuse et adaptation des couronnes, car la pose de couronne et le reste des soins dentaires a été réalisé chez son chirurgien-dentiste traitant.

2.7.3. Suivi

Il est important de souligner que les LNH B diffus à grandes cellules sont considérés comme des lymphomes dits « agressifs », caractérisés à la fois par une évolution spontanée rapidement fatale mais aussi par une possibilité de guérison après traitement. Le suivi est donc très important pour cette pathologie maligne.

Une fois la rémission obtenue, la surveillance clinique et radiographique doit permettre de dépister précocement une éventuelle récurrence et de surveiller les complications tardives du traitement. Le suivi doit être d'au moins sur 10 ans, avec une consultation de contrôle tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis une fois par an (1).

Elle permet aussi l'appréciation de la qualité de vie pendant et après le traitement. Ce paramètre d'intérêt croissant englobe les aspects de réinsertion socioprofessionnelle, ainsi que le retentissement psychologique, familial, sexuel, et matériel de la maladie (1).

La première consultation de suivi médical du patient après annonce de la rémission complète a eu lieu en février 2017, 4 mois après le dernier cycle de chimiothérapie, dans le service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire du centre François Magendie à l'hôpital Haut-Lévêque. Les examens biologiques, sanguins et hépatiques étaient normaux et la TEP après 4 cures (le 16/01) était négative en faveur d'une réponse métabolique complète.

La dépose de la CIP a été organisée en août 2017 après une deuxième consultation de suivi et une 3ème TEP normale.

Depuis deux autres consultations de suivi ont été réalisées dans le service d'hématologie, en mars et juillet 2018 attestant d'une poursuite de la rémission complète du lymphome après 4 cures de chimiothérapie avec arrêt des prophylaxies anti-infectieuses.

En parallèle du suivi hématologique, le patient a également bénéficié d'un suivi au service d'odontologie pour les consultations de contrôle de cicatrisation d'une part puis de pose d'implants. La réalisation de ses prothèses implantaires et autres soins dentaires a été réalisée chez son chirurgien-dentiste traitant.

3 : DISCUSSION

3.1. Revue de la littérature

3.1.1. Introduction

3.1.1.1. Contexte

Notre cas clinique concernait un patient présentant un lymphome B diffus à grandes cellules, primitif osseux à localisation mandibulaire. Le traitement de ces lymphomes est médical, essentiellement par chimiothérapie et donc géré conjointement par des hématologues et oncologues. Mais pour les localisations orales, il n'existe pas aujourd'hui de ligne guide pour le chirurgien-dentiste concernant le dépistage précoce de ces pathologies malignes, ainsi que leur traitement local.

3.1.1.2. Objectif

L'objectif de ce travail de thèse était de présenter les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et radiologiques du lymphome B à expression mandibulaire afin de permettre d'en affiner le diagnostic différentiel avant biopsie, puis adapter la prise en charge en optimisant le geste chirurgical. Pour atteindre cet objectif, nous avons réalisé une étude de cas clinique comparée à une revue de la littérature.

3.1.2. Matériels et méthodes

3.1.2.1. Méthode de recherche des études

Une fois le cas décrit, nous avons choisi de centrer la discussion sur les concepts clés soutenus dans cette thèse, à savoir ; les données épidémiologiques, les signes cliniques et radiologiques ainsi que le diagnostic différentiel, le traitement, le suivi et la récurrence de ces lymphomes.

La revue de la littérature est une étude générale d'articles scientifiques répondant à une méthodologie rigoureuse de recherche d'articles issus de banques de données biomédicales, de sélection de ces études suivie d'une extraction des données pertinentes.

Pour rappel, le « MeSH » (Medical Subject Headings ou sous titres médicaux en français) est une liste organisée de termes qui est une référence dans le domaine biomédical. La « NLM » (U.S. National Library of Médecine), qui l'a construit et la met à jour chaque année, l'utilise pour indexer et permettre d'interroger via des moteurs de recherche tels que « Pubmed », ou « Google Scholar », ses bases de données scientifiques internationales.

Les mots clés utilisés ont été :

- Lymphome malin non hodgkinien / Lymphoma, Non-Hodgkin
- Lymphome B diffus à grandes cellules B / Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse
- Mandibule / Mandible
- Os / Bone
- Anatomopathologie buccodentaire / Pathology, Oral
- Chimiothérapie d'induction / Induction Chemotherapy

La base de donnée la plus connue et la plus utilisée est « MEDLINE ». La « Cochrane Library » quant à elle, produit et diffuse des revues systématiques. Nous avons également effectué nos recherches sur le site « EM|Premium », regroupant l'ensemble des traités EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale) et décrit comme la référence francophone de l'ensemble des spécialités médicales et chirurgicales.

L'accès aux articles scientifiques ainsi que leur classement via le logiciel « Zotero® » nous ont été permis grâce aux accès donnés par l'espace numérique de travail de l'université de Bordeaux.

3.1.2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

L'abondance des références a nécessité une première sélection rapide sur le titre des articles avec un esprit critique privilégiant la qualité de l'information.

Les revues difficiles à se procurer, pour lesquelles l'accès depuis l'espace numérique de travail de la faculté de Bordeaux n'était pas permis, ont été écartées. Notamment si le titre n'était pas suffisamment évocateur de l'intérêt de l'article.

Au terme de cette étape, pour affiner notre panel d'articles, nous avons donc défini des critères de sélection des publications retenues pour analyse.

En étudiant les abstracts, les recherches ont été restreintes aux publications où étaient présentes des notions clés évoquées précédemment. Ont été exclus de notre revue :

- Les articles rédigés dans une autre langue que l'Anglais ou le Français ,
- Les articles traitant des Lymphomes de type histologique différent,
- Les articles dans lesquels les Lymphomes sont associés à une autre pathologie (exemple des lymphomes liés au virus Epstein Barr ou VIH),
- Les articles traitant des lymphomes des VADS en général mais non spécifiquement les lymphomes primitifs osseux en particulier de la mandibule (exemple de cas de LDGCB au niveau de la gencive, du sinus, du maxillaire etc.),
- Les articles où le suivi n'a pas été réalisé.

Après les deux premières phases d'identification et de sélection des articles, l'analyse de la qualité des articles après une lecture attentive a permis de retenir ceux dont les résultats ont été utilisés pour rédiger notre argumentaire. Nous avons finalement retenu pour notre revue de la littérature 16 articles dont : une série de cas et quinze rapports de cas.

Le cas clinique est une observation intéressante des résultats ou effets indésirables d'une modalité thérapeutique mais il est vrai qu'il présente peu de valeur scientifique. La qualité des articles que nous avons retenus a un faible niveau de preuve scientifique (niveau 4) avec un grade des recommandations C adapté du score de Sackett.

3.1.3. Résultats

Après lecture et analyse des articles, les résultats des données nous intéressant ont été consignés et résumés sous la forme de tableaux comparatifs.

Auteurs	Age / Sexe	Signes cliniques	Signes radiologiques	Bilan d'extension	Diagnostic différentiel	Traitement	Suivi
Trost et al. 2008 (31)	Homme 41 ans	Signe de Vincent Tuméfaction dure vestibulaire en regard de 34	Pas de signes radiologiques	Pas d'altération de l'état général (AEG) Stade IE	Ostéite post extractionnelle	Poly-chimiothérapie CHOP	Rémission complète depuis 2 ans
Tabeti-Bentahar et al. 2011 (21)	Homme 41 ans	Hypoesthésie labio-mentonnaire gauche, Douleurs hémifaciales homolatérales, légère tuméfaction de la branche horizontale de la mandibule	Ostéolyse étendue, mal limitée autour de l'alvéole déshabitée de la 36 Un élargissement du foramen mentonnier est suspecté	Pas d'AEG Stade IE	Ostéite post extractionnelle	Poly-chimiothérapie CHOP	Rémission complète depuis 25 mois
Schimming et Loßnitzer 1999 (25)	Homme 36 ans	Tableau clinique d'abcès post extractionnel de 37 et 38, Hypoesthésie de la lèvre inférieure gauche, Fracture spontanée mandibulaire	Ostéolyse aux contours flous secteur 3	Pas d'AEG Stade IE	Abcès post extractionnel	Immobilisation rigide maxillo- mandibulaire secteur 3 Poly-chimiothérapie CHOP suivie d'une Radiothérapie 45 Gy	Rémission complète après 21 mois
Potier et al. 2016 (29)	Femme 50 ans	Mobilités dentaires multiples isolées secteur 3 évoluant depuis trois mois (vitalité positive), Discrète tuméfaction indolore du vestibule, Pas d'hypoesthésie mandibulaire	Ostéolyse étendue, bien limitée, monogéodique des corticales symphysaire et parasymphysaire gauche, sans envahissement du paquet vasculo- nerveux	Pas d'AEG Stade IE	Ostéomyélite Chronique	Poly- immunochimiothérapie R-CHOP (6 cures)	Rémission complète
Heuberger et al. 2011 (48)	Femme 47 ans	Tuméfaction ferme de la joue, secteur 3, sans fluctuation, sans érythème de la peau ni hyperthermie. Troubles sensitifs progressifs du côté gauche de la lèvre inférieure.	Ostéolyse diffuse mal délimitée dans la région de 35 à 37 avec prolifération marquée des tissus mous para- mandibulaires côté gauche	Pas d'AEG Stade IIE	Ostéolyse post extractionnelle	Poly- immunochimiothérapie R-CHOP (6 cures)	Rémission complète à 18 mois
Chbicheb et al. 2011 (49)	Femme 35 ans	Douleurs héli- mandibulaires gauches, épisodes d'hypoesthésie labiale homolatérale. Tuméfaction dure dans le vestibule inférieur gauche en regard de la 34.	Élargissement du canal mandibulaire et du foramen mentonnier Secteur gauche	Pas d'AEG stade IE	Non renseigné	Poly- immunochimiothérapie R-CHOP (6 cures)	Rémission complète à 1 an

Figure 23 : Tableau n°1 récapitulatif des résultats issus d'une revue de la littérature

Auteurs	Age / Sexe	Signes cliniques	Signes radiologiques	Bilan d'extension	Diagnostic Différentiel	Traitement	Suivi
Kini et al. 2009 (50)	Homme 55 ans	Tuméfaction de la mandibule droite depuis 4 mois Aucune sensation altérée sur la région du menton.	Lésion ostéolytique sous 45 sans contact avec l'apex, Rupture de la corticale du côté vestibulaire et lingual	Pas d'AEG Stade IE	Kyste résiduel suite avulsion 46	Poly-immunochimiothérapie R-CHOP (6 cures)	Rémission complète à 1,5 an
Mnejja et al. 2010 (51)	Femme 17 ans	Tuméfaction face à la branche horizontale de la mandibule côté droit, jusqu'à la région parotidienne droite sans atteinte cutanée. Douleur dentaire, Adénopathies sous maxillaires	Lésion ostéolytique hétérogène multilobique de la branche horizontale de la mandibule avec rupture de la corticale vestibulaire et envahissement tissulaire	Tumeur ovarienne, tumeur bilatérale du rein, avec multiples Adénopathies Rétro-péritonéale et pelvienne. AEG Stade IVE	Non renseigné	Poly-immunochimiothérapie R-CHOP (6 cures) Suivie d'une autogreffe de cellules souches	Rémission complète à 2 ans
Steinbacher et al. 2006 (52)	Homme 53 ans	Douleurs et tuméfaction secteur 3 : masse charnue ulcérée suite avulsion 36.	Ostéolyse secteur postérieur mandibulaire gauche avec rupture localisée de la corticale vestibulaire	Pas d'AEG Stade IE	Ostéite post extractionnelle	Poly-immunochimiothérapie R-CHOP (4 cures) Suivi de Radiothérapie 40 Gy	Rémission complète à 2 ans
Okahata et al. 2014 (27)	Homme 63 ans	Sensation « inconfortable », engourdissement de la langue et du menton, Tuméfaction avec comblement du vestibule secteur 4	Lésion ostéolytique de la branche montante de la mandibule secteur 4. Réaction périostée spiculée au niveau de la corticale linguale	Pas d'AEG Stade IE	Ostéosarcome	Poly-chimiothérapie CHOP (6 cures)	Rémission complète à 20 mois
Parrington et Punnia. 1999 (53)	Homme 57 ans	Douleurs et masse exophytique douloureuse suite à l'avulsion de 45 qui présentait une mobilité II et inflammation gingivale.	Lésion ostéolytique diffuse et non délimitée étendue en distal au niveau de la zone extractionnelle de 45	Pas d'AEG Stade IE	Granulome Pyogénique	Radiothérapie seule 40 Gy	Disparition totale de la lésion post traitement, pas de suivi après 6 mois
Longo et al. 2004 (54)	Homme 45 ans	Douleurs secteur mandibulaire droit, Tuméfaction vestibulaire recouverte par une gencive normale en regard de 46 47 48 extraites récemment, Paresthésie de la lèvre inférieure droite	Large zone ostéolytique dans la partie postérieure droite de la mandibule avec rupture de la corticale vestibulaire	Pas d'AEG Stade IE	Ostéite post-extractionnelle	Poly-chimiothérapie CEOP (6 cures) + Radiothérapie 30 Gy	Rémission complète à 12 et 24 mois

Figure 24 : Tableau n°2 suite récapitulatif des résultats issus d'une revue de la littérature

Auteurs	Age / Sexe	Signes cliniques	Signes radiologiques	Bilan d'extension	Diagnostic Différentiel	Traitement	Suivi
Adouani et al. 2008 (55)	Homme 53 ans	Gonflement progressif de la mandibule 6 mois après l'avulsion de 36, Paresthésie de la lèvre inférieure homolatérale.	Grande lésion radio-transparente avec marges irrégulières dans la partie gauche de la mandibule.	Pas d'AEG Stade IE	Abcès ou ostéite post-extractionnelle	Uniquement chirurgical lors de la biopsie car le patient a refusé tout traitement de radiothérapie ou chimiothérapie	Disparition des signes cliniques et reminéralisation osseuse visible radiologiquement.
Piatelli et al. 1997 (56)	Femme 82 ans	Prolifération d'une tuméfaction ulcérée secteur 4, 3 mois après avulsion de 44 et 45. Retard de cicatrisation	Radioclarité irrégulière de la mandibule droite avec élargissement du canal du nerf alvéolaire inférieur	Pas d'AEG Stade IE	Ostéite post extractionnelle	Chimiothérapie « Leukeran » et Radiothérapie 30 Gy	Rémission complète après 12 mois
Kawasaki et al. 1997 (57)	Femme 60 ans	Douleurs, tuméfaction et retard de cicatrisation gingivale avec ulcération suite avulsion 44-45	Ostéolyse irrégulière avec rupture de la corticale linguale. Présence de lésions osseuses au niveau des vertèbres lombaires	Pas d'AEG Stade IV	Ostéite post-extractionnelle	Polychimiothérapie CHOP (4 Cures)	Rémission en cours
Renard et al. 2005 (1)	11 H 7 F (SR : 1,6) Age moyen 56,6 ans	Tuméfaction (66,6%), Douleurs (55,5%) mobilités dentaires (33,3%) Hypoesthésie du V3 (27,8%)	Lésions évocatrices de pathologies péri-apicales dentaires le plus souvent, rarement images lytiques osseuses mal délimitées, 3 cas de fractures spontanée de la mandibule	Non renseigné	Non renseigné	Polychimiothérapie CHOP seule : 17% CHOP + Radio : 60% RCHOP : 5% Perdus de vue : 15% Radio seule : 3%	Taux de survie à 1 an: 83,3 % Taux de survie à 5 ans diminuée à : 55,5 %

Figure 25: Tableau n°3 suite récapitulatif des résultats issus d'une revue de la littérature

3.1.4. Conclusion

Cette revue de la littérature nous a permis de faire le point sur quelques notions clés.

En ce qui concerne l'épidémiologie, les études s'accordent sur le fait que le lymphome diffus à grandes cellules B, primitif osseux à localisation mandibulaire est une **pathologie maligne rare**, représentant 0,6% de tous les cas de lymphome primitif osseux.

Dans notre revue, les cas sélectionnés déclarent leur maladie en moyenne à 49,47 ans avec un sex ratio de 1,54 ce qui s'inscrit dans la tendance décrite par l'ensemble des études où il semble exister un léger pic de fréquence dans la 4ème décennie (moyenne 42 ans, pic de fréquence situé vers 46 ans), avec une prédominance masculine (sex ratio 1,5).

Les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés sont une douleur associée à une tuméfaction mandibulaire, le plus souvent recouverte d'une gencive ulcérée, une mobilité des dents concernées et quelques cas de perturbation de l'innervation sensitive. La majorité des cas rapportent une flambée des signes cliniques après avulsion dentaire ou chirurgie apicale.

Les signes radiologiques sont majoritairement des ostéolyses hétérogènes mal délimitées, à contours flous, associés à des ruptures de corticales vestibulaires ou linguales. Quelques cas d'élargissement du canal du nerf alvéolaire inférieur ou de réaction périostée spiculée sont rapportés.

La majorité des patients n'avaient pas de signes d'altération de l'état général (fatigue, perte de poids, sudation..) et la localisation mandibulaire extra-ganglionnaire n'était pas associée, après bilan général, à une atteinte des aires ganglionnaires ou d'autres localisations extra-ganglionnaires viscérales.

Le diagnostic différentiel le plus souvent évoqué est une ostéite post-extractionnelle qui présente une série de symptômes cliniques communs avec le lymphome pouvant expliquer les troubles sensoriels. Dans les cas de non cicatrisation post extractionnelle avec bourgeon gingival ulcéré, notamment celui de Parrington et al. (53), le diagnostic de Granulome Pyogénique a aussi été évoqué.

Le traitement de cette pathologie a été dans la majorité des cas une chimiothérapie de protocole CHOP associée ou non à une radiothérapie et le suivi sur 1 ou 2 ans n'a rapporté aucun cas d'échec ou de rechute.

3.2. Discussion

Toutes les études retenues provenaient d'articles scientifiques parus dans des journaux. Elles sont donc a priori fiables. Cependant, notre revue littéraire présente un niveau de preuve scientifique qui est faible (niveau 4) car l'étude a porté essentiellement sur des cas cliniques.

Effectivement, nos critères de sélections étaient assez stricts et certaines études rétrospectives, apportant un niveau de preuve supérieur n'ont pas été retenues car ne traitaient pas exclusivement de cas mandibulaires.

Après avoir parcouru la littérature, nous avons pu comparer les points clés de cette revue systématique à notre cas clinique.

3.2.1. Épidémiologie

Le LNH survient à tout âge avec un pic de fréquence situé vers 46 ans et une légère prédominance masculine (sex ratio : 1,5). Les raisons de cette différence ne sont pas encore claires, bien qu'une exposition plus importante à des toxines environnementales, par exemple au cours de la vie professionnelle, soit discutée (48). Il existe également de nombreuses preuves que les cas de lymphomes se déclarant dans des sites spécifiques soient précédés par la présence d'un processus d'inflammation locale. Il a été rapporté que l'inflammation augmente l'apport de cellules sanguines localement et le taux de division cellulaire des lymphocytes, augmentant ainsi le risque de développement de clones malins (58).

Dans notre cas clinique, le patient est un homme, âgé de 64 ans au moment du diagnostic donc un peu plus âgé que le pic de fréquence décrit dans la littérature.

Aucun facteur de risque n'a pu être identifié et aucune chirurgie n'avait été pratiquée récemment. On peut noter cependant que le processus irritatif présent au niveau de la 48 en désinclusion pourrait être le point de départ du développement de notre lésion maligne.

3.2.2. Signes cliniques

Parmi tous les signes cliniques évoqués, l'existence d'une hypoesthésie labio-mentonnière dès la première consultation est un symptôme péjoratif et de mauvais pronostic car révélatrice d'une compression ou d'une infiltration du tissu nerveux mandibulaire, témoin du mode agressif de la lésion (55).

Dans notre cas clinique, l'hypoesthésie du nerf alvéolaire associé à une discrète tuméfaction endo-buccale était le principal signe clinique identifiable ce qui en fait un cas rare, comparativement aux cas cliniques décrits dans la littérature. En effet, l'hypoesthésie labio-mentonnaire sans présence de mobilité dentaire pouvant mimer une pathologie parodontale ou ulcération gingivale, nous a mis d'emblée sur la piste d'une pathologie maligne, évitant l'errance diagnostique de plusieurs semaines habituellement décrite.

L'étude de Trost et al. (31) ressemble beaucoup à notre cas car les lymphomes sont, en général, très rarement diagnostiqués à la suite d'une hypoesthésie isolée du V3. Mais il ne faut pas oublier que ce signe fonctionnel peut aussi être dû à plusieurs autres facteurs comme décrit dans l'article de Guiliani et al. (59) tels que des :

- Maladies systémiques comme la sclérose en plaques, la sarcoïdose, des métastases, une maladie d'origine médicamenteuse, ou bien des infections virales ou bactériennes,
- Facteurs locaux comme des anesthésies en bloc, un épisode infectieux de la dent de sagesse, des fractures de la mandibule, des infections osseuses, une tumeur locale infiltrante, des lésions péri-apicales, des procédures chirurgicales, un débordement de différents matériaux de remplissage endodontiques, une chirurgie endodontique etc..

3.2.3. Signes Radiologiques

Les auteurs s'accordent pour dire que l'imagerie médicale de débrouillage, l'orthopantomogramme, recherchant une pathologie dentaire est, en général non concluante car les signes d'ostéolyse sont aspécifiques et d'après Kini et al. (50) les signes d'implication osseuse peuvent même être absents dans 10 à 20% des cas.

Dans notre cas clinique, l'imagerie a montré une lésion ostéolytique unique, hétérogène, de la région mandibulaire droite à limites floues et bords irréguliers avec absence de liseré d'ostéocondensation. La lésion cheminait sous la 48 jusqu'au contact des apex de 47 rendait impossible l'individualisation du canal mandibulaire droit. Les corticales semblaient respectées, cependant il existait une apposition périostée sur le versant lingual visible sur les coupes transversales où la corticale semblait présenter de micro zones perméatives.

Ces imageries laissent supposer le caractère agressif d'une lésion suspectée maligne à confirmer par une analyse histopathologique.

Okahata et al. (27) soulignent que, bien que rare, le lymphome devrait être considéré comme un diagnostic potentiel dès qu'une lésion présente une réaction périostée spiculée.

3.2.4. Diagnostic différentiel

Dans de nombreux articles on constate en traitement de première intention, des avulsions dentaires qui ne résolvent pas ces problèmes de mobilités ou de tuméfactions douloureuses. En particulier, dans l'article de Potier et al. (29), on est face à un cas de « pseudo » pathologie parodontale avec des mobilités dentaires de tout un secteur, sans signes de nécrose dentaire, sans arguments pour une parodontite. L'erreur d'orientation diagnostique les a menés à réaliser un geste invasif qui, a posteriori, aurait pu être évité puisque le traitement de cette pathologie est purement médical. Seule une biopsie aurait pu d'emblée poser le diagnostic, en évitant de sacrifier les dents atteintes.

Dans notre cas clinique, la chirurgie de biopsie-exérèse nous a amené à extraire 48 et 47 puis au mois de février 2018, lors d'une visite de contrôle, la décision est prise d'extraire la dent 46 présentant une lésion parodontologique suspecte. Nous pouvons nous poser la question de l'invasivité du traitement local ?

3.2.5. Traitement

La place de la radiothérapie dans la prise en charge des lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) de stade localisé reste aujourd'hui débattue. En effet, Kini et al. rapportent que les LNH primitif des os sont mieux traités par une chimiothérapie et peuvent ne pas nécessiter de radiothérapie (50). Ben Salah et al. (34) préconisent également une immuno-polychimiothérapie pour les LOP diffus.

En accord avec l'étude prospective randomisée 02-03 LYSA-GOELAMS (39) précisant que l'ajout de la radiothérapie devrait être réservé à la minorité des patients qui n'atteignent pas

le stade de rémission complète après R-CHOP, la deuxième RCP conclut que le patient, en rémission complète après induction de 4 cycles de chimiothérapie R-CHOP, ne bénéficiera pas de traitement par radiothérapie.

3.2.6. Évolution

D'après Trost et al. (31) ainsi que Potier et al. (29), le pronostic des lymphomes osseux est plus favorable que celui des autres tumeurs malignes osseuses, avec un taux de survie à 5 ans de 50-60% en particulier pour les LNH de stade IE de la région maxillo-mandibulaire.

D'un point de vue clinique, comme il a été expliqué précédemment, L'index IPI (Index Pronostic International des lymphomes diffus à grandes cellules (22)) est très largement utilisé. Mais, depuis 2007 il existe un nouvel indice révisé pour les patients atteints de lymphome B diffus à grandes cellules traités par Rituximab-CHOP (Sehn et al. (60)) : l'indice R-IPI. Chez notre patient, nous avons un seul facteur défavorable, son âge :

- L'âge : plus de 60 ans (+1)
- Le taux de LDH est normal (0)
- L'état général est au stade ECOG 0 (0)
- Le stade d'Ann Arbor est IE sans AEG (0)
- Pas d'organes supplémentaires atteints (0)

Le site www.Lymphoma-care.fr permet de calculer le score R-IPI, en tenant compte de ces informations. Pour notre patient, avec un seul facteur défavorable, nous obtenons des valeurs de 80% de survie sans progression à 4 ans et de 79% de survie globale à 4 ans. Mais ces résultats sont à nuancer car concernent les patients présentant une pathologie de LNH diffus à grandes cellules B, sans prendre en compte la localisation primitive osseuse mandibulaire.

Histopathologiquement, rappelons que dans notre cas clinique, l'index de prolifération Ki67 (fraction de cellules en cycle) est de l'ordre de 70 à 80 %, et on retrouve une expression de BCL-2. Selon Russano et al., un pourcentage de cellules marquées par l'anticorps Ki-67 supérieur à 60 % serait un facteur de mauvais pronostic. La forte expression de BCL-2 (44 % des cas) serait également associée à un mauvais pronostic.

Pour finir, un des facteurs les plus importants à prendre en compte est la présence d'une rémission complète après traitement initial ce qui est le cas pour notre patient. C'est un facteur d'excellent pronostic supplémentaire.

Une fois la rémission obtenue, la surveillance clinique et radiographique doivent permettre de dépister précocement une éventuelle récurrence. Le suivi doit être au moins sur 10 ans, avec une consultation de contrôle tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis une fois par an (1). Dans notre cas clinique, la surveillance a été effectuée tous les 4 mois la première année puis tous les 6 mois la seconde année.

Concernant la réhabilitation implantaire après traitement d'un cancer des VADS, la littérature regorge d'articles et de méta-analyses à fort niveau de preuve concernant les patients ayant reçu une radiothérapie ou un traitement par Biphosphonates. En effet, pour ces patients, des bouleversements histologiques et vasculaires au sein du tissu osseux les exposent à des risques d'ostéoradionécrose et d'ostéochimionécrose. Cependant, il n'existe pas de données dans la littérature concernant l'utilisation des biphosphonates dans les lymphomes osseux primaires. (34)

La mise en place d'implants en territoire irradié a longtemps été une contre-indication absolue. A l'heure actuelle, la mise en place d'implants endo-osseux peut être envisagée avec prudence selon le contexte étiologique et à la demande du patient. Elle est le fruit d'une concertation, puis d'une décision collégiale pluridisciplinaire.

N'ayant pas reçu de traitement par radiothérapie ou par biphosphonates, et en accord avec les données de la science ne décrivant pas de risques spécifiques liés à la chimiothérapie R-CHOP, le patient a pu bénéficier d'une réhabilitation implantaire après cicatrisation complète du site.

Il pourrait être intéressant de mener des études prospectives sur ce type de cas, afin de pouvoir objectiver le potentiel de reminéralisation osseuse après chimiothérapie et l'impact de ce traitement sur une réhabilitation implantaire.

CONCLUSION

Dans presque tous les pays du monde, une augmentation constante et inquiétante des taux d'incidence des lymphomes non hodgkiniens est observée depuis plusieurs décennies. A l'heure actuelle, cette augmentation reste encore inexpliquée car aucun facteur étiologique ne permet à lui seul de l'expliquer.

Le lymphome osseux primitif de la cavité orale est une lésion rare, en particulier sa localisation mandibulaire.

Une des difficultés diagnostiques est liée à la grande variabilité clinique des symptômes sans signe pathognomonique les distinguant des autres affections mandibulaires. Une odontalgie persistante, réfractaire à tout traitement, constitue pendant souvent des semaines, voire des mois, le seul symptôme de la maladie. Les errances diagnostiques résultent souvent d'une démarche incomplète car les chirurgiens-dentistes ont tendance à s'intéresser uniquement aux pathologies locales.

Malgré sa rareté, le lymphome osseux primitif doit être évoqué devant toute tuméfaction indolore, à évolution rapide, associée à une résorption osseuse étendue avec effraction des zones anatomiques avoisinantes.

La reconnaissance de cette pathologie est importante puisqu'elle conditionne la mise en route d'un traitement adapté et son pronostic est relativement bon en cas d'atteinte osseuse isolée et localisée mais tout retard de diagnostic hypothèque significativement les chances de guérison du patient concerné.

On comprend donc l'intérêt du rôle de l'odontologiste dans le diagnostic précoce des pathologies malignes de la cavité orale. Il faut insister sur l'importance de la formation au dépistage afin que le chirurgien-dentiste puisse dans un premier temps, affiner le diagnostic différentiel avant biopsie, puis adapter et optimiser sa prise en charge chirurgicale pour éviter de sacrifier des dents et surtout augmenter le pronostic de survie des patients.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

- Figure 1** : Collaboration de l'immunité innée et acquise
- Figure 2** : Organes et tissus lymphoïdes
- Figure 3** : Structure d'un lymphocyte B
- Figure 4** : Tableau résumé des deux différents grades de lymphomes
- Figure 5** : Classification de Lodwick
- Figure 6** : Algorithme immuno-histochimique de Hans
- Figure 7** : Orthopantomogramme
- Figure 8** : Coupes coronales panoramiques de la tomographie volumétrique
- Figure 9** : Coupes axiales et sagittales de la tomographie volumétrique
- Figure 10** : Vue endobuccale pré-opératoire
- Figure 11** : Vue per-opératoire avant curetage de la lésion
- Figure 12** : Lésion envoyée en analyse anatomopathologique
- Figure 13** : Coupe histologique, coloration HES, grossissement X2
- Figure 14** : Coupe histologique, coloration HES, grossissement X10
- Figure 15** : Coupe histologique, coloration HES, grossissement X40
- Figure 16** : Cellule de Reed Sternberg coloration HES, grossissement X60
- Figure 17** : Immunohistochimie, marquage anti CD20 positif, grossissement X40
- Figure 18** : Immunohistochimie, marquage anti CD5 négatif (LT), grossissement X20
- Figure 19** : Immunomarquage Ki67 des cellules en cycle, grossissement X20
- Figure 20** : Cicatrisation muqueuse après polychimiothérapie
- Figure 21** : Rétro-alvéolaire post avulsion de 46
- Figure 22** : Rétro-alvéolaire après pose d'implants en place de 46 et 47
- Figure 23** : Tableau n°1 récapitulatif des résultats issus d'une revue de la littérature
- Figure 24** : Tableau n°2 suite récapitulatif des résultats issus d'une revue de la littérature
- Figure 25** : Tableau n°3 suite récapitulatif des résultats issus d'une revue de la littérature

BIBLIOGRAPHIE

1. Renard N, Canonica M, Piral T, Princ G. Lymphomes malins non hodgkiniens buccaux : À propos de 18 cas. *Médecine Buccale Chir Buccale*. 2015;21(2):77-83.
2. Ahoissi V, Boisramé-Gastrin S, Perrot G, Tazi M, Larras P, Perrin D. Lymphome non hodgkinien à localisation mandibulaire : à propos de deux observations. *Médecine Buccale Chir Buccale*. 2006;12(1).
3. Aymeric J-L, Lefranc G. *Immunologie humaine*. Bruxelles: De Boeck; 2011.
4. Revillard J-P. *Immunologie*. 4ème édition. De Boeck Supérieur; 2001. 604 p.
5. Daudin J-B, Monnet D, Batteux F. *Immunologie générale*. Elsevier; 2010
6. Isabelle Quéré Q. Description anatomique et histologique, physiologique du système lymphatique. *Presse Médicale*. 2010;39(12):1269-78.
7. LeBien TW, Tedder TF. B lymphocytes: How they develop and function. *Blood*. 2008;112(5):1570-80.
8. Nomenclature for clusters of differentiation (CD) of antigens defined on human leukocyte populations. *Bull World Health Organ*. 1984;62(5):809-15.
9. Batteux et al. Lymphocytes B diversité, ontogénèse, différenciation et activation. *Immunologie fondamentale et Immunopathologie*. Elsevier Masson, 2013.41-52
10. Ekström-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma : a review. *Acta Oncol*. 2006;45(3):258-71.
11. Société française d'hématologie. *Hématologie*. 2ème édition. Elsevier Masson. 2015
12. Colombat P, Lissandre S, Foussard C. Modes de révélation et présentation clinique des entités les plus fréquentes des lymphomes. *Médecine Nucl*. 2009;33(8):476-7.
13. Molina TJ. Physiopathologie des lymphomes diffus à grandes cellules B. *Hématologie*. 2009;15(3):214–222.
14. Bosly A, Delos M, Michaux L. Lymphomes diffus à grandes cellules B. *EMC -Hématologie*. 2007;2(3):1-14.
15. Zintzaras E. The Risk of Lymphoma Development in Autoimmune Diseases: A Meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165(20):2337.

16. Nicholas Leo QJ, Ollberding NJ, Wilkens LR, Kolonel LN, Henderson BE, Le Marchand L, et al. Nutritional Factors and Non-Hodgkin Lymphoma Survival in an Ethnically Diverse Population: The Multiethnic Cohort Study. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(1):41-6.
17. Bruneau J, Canioni D, Jo Molina T. Révision 2016/2017 de la classification OMS des hémopathies lymphoïdes matures : ce qui va changer dans la pratique quotidienne. *Rev Francoph Lab.* 2017(488):39-48.
18. Fritz AG. Classification internationale des maladies pour l'oncologie: CIM-O. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2008.
19. Classification d'Ann Arbor - Costwolds
20. Farouk M, Kissi L, Ben Yahya I. Lymphome non hodgkinien primaire à cellules B larges de la cavité orale : à propos d'un cas clinique. *Actual Odonto-Stomatol.* 2017;(285):3.
21. Tabeti-Bentahar CF, Benaouf S, Guedda F, Khelifa M, Bouzouina F. Lymphome non hodgkinien mandibulaire primitif : présentation d'un cas. *Médecine Buccale Chir Buccale.* 2011;17(2):137-40.
22. Beal K, Allen L, Yahalom J. Primary bone lymphoma: Treatment results and prognostic factors with long-term follow-up of 82 patients. *Cancer.* 2006;106(12):2652-6.
23. Amara H, Elomri H, Cherni N, Tlili K, Mrad-Dali K, Sriha B, et al. Lymphomes osseux primitifs : Apport de l'imagerie médicale. *J Radiol.* 2002;83:55-8
24. Sans N, Despeyroux-Ewers M-L, Loustau O, Vial J, Gandois H, Galy D, et al. Imagerie des lymphomes osseux 2004.44.
25. Schimming R, LoBnitzer A. Lymphome primaire non Hodgkinien de la mandibule, présentation d'un cas. *Rev Mens Suisse Odontostomatologie.* 1999;109.
26. Roche Y. Chapitre 29 - Affections hématologiques malignes : lymphomes et myélome multiple. :14.
27. Okahata R, Shimamoto H, Marutani K, Tomita S, Nakatani A, Kishino M, et al. Diffuse large B-cell lymphoma of the mandible with periosteal reaction: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117(2):e228-32.
28. Jardin F. Lymphomes malins. *Rev du Prat.* 2015;(65):27-33
29. Potier J, Wajszczak B-L, Petrella T, Ahoosi V. Diagnostic d'un lymphome non hodgkinien mandibulaire primitif pour mobilités dentaires multiples : un cas. *Médecine Buccale Chir Buccale.* 2016;22(1):59-62.

30. Munhoz L, Marsan FPM, Arita ES. Radiographic Enlargement of Mandibular Canal as an Extranodal Primary Non-Hodgkin's Lymphoma Early Sign in an Asymptomatic Patient. *Case Rep Dent*. 2017;2017:1-4.
31. Trost O, Charon-Barra C, Soichot P, Moreau G, Trouilloud P, Malka G. Lymphome B mandibulaire isolé révélé par une anesthésie du nerf alvéolaire inférieur. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2009;110(2):101-4.
32. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, Smith LM, Delabie J, Gascoyne RD, et al. Immunohistochemical Methods for Predicting Cell of Origin and Survival in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Rituximab. *J Clin Oncol*. 2011;29(2):200-7.
33. Russano de Paiva G, Laurent C, Lamant L, Delsol G, Brousset P. Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes non hodgkiniens. *EMC - Hématologie*. 2009;4(4):1-23.
34. Ben Salah H, Ajmi N, Elloumi M, Daoud J. Traitement des lymphomes osseux primitifs. *Cancer/Radiothérapie*. 2013;17(8):774-7.
35. Younes et al. - 2014 - Combination of ibrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) for treatment-naïve patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a non-randomised, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1019–26
36. Bouabdallah - 2008 - Lymphomes B diffus à grandes cellules traitements de première ligne. *Correspondances en Onco-hématologie* - 2008;3(2):81-113
37. Fu K, Weisenburger DD, Choi WWL, Perry KD, Smith LM, Shi X, et al. Addition of Rituximab to Standard Chemotherapy Improves the Survival of Both the Germinal Center B-Cell-Like and Non-Germinal Center B-Cell-Like Subtypes of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4587-94.
38. Plosker GL. Rituximab, a Review of its Use in Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukaemia. *63(8):803-43*.
39. Lamy T, Damaj G, Gyan E, Soubeyran P, Bouabdallah K, Cartron G, et al. R-CHOP with or without Radiotherapy in Non-Bulky Limited-Stage Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL): Preliminary Results of the Prospective Randomized Phase III 02-03 Trial from the Lysa/Goelams Group. *Blood*. 2014;124(21):393-393.
40. Gisselbrecht C. Traitement des lymphomes non hodgkiniens de malignité intermédiaire de l'adulte. *Rev M&Interne*. 1995;16:608-615

41. Commission des dispositifs médicaux de l'ADF. Risques Médicaux, Guide de prise en charge par le chirurgien dentiste
42. Gaulard P, Brousse N. Lymphomes hodgkiniens et formes frontières. Rev officielle de la société française d'Hématologie.2002;8(1).
43. INCa. Synthèse de l'activité 2010 de double lecture des cancers rares de l'adulte et des lymphomes 2011
44. Collège d'Hématologie B. LMNH. 2013
45. Drouet F. Lymphomes malins non hodgkiniens. 2010;14(1):210-29.
46. Hagemester F. Rituximab for the Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukaemia. 2010;70(3):261-72.
47. Zhu Y, Lu J, Wei X, Song S, Huang G. The Predictive Value of Interim and Final [18F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography after Rituximab-Chemotherapy in the Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma: A Meta-Analysis. BioMed Res Int. 2013;2013:1-8.
48. Heuberger BM, Weiler D, Bussmann C, Kuttenger JJ. Lymphome non hodgien de la mandibule, Présentation d'un cas clinique et considérations relatives au diagnostic différentiel. Rev Mens Suisse Odontostomatol. 2011;121(5):455-9.
49. Chbicheb S, Hakkou F, El Wady W. Lymphome non hodgien B mandibulaire isolé révélé par une hypoesthésie labiomentonnière et un élargissement du canal mandibulaire. EDP Sciences; 2011.
50. Kini R, Saha A, Naik V. Diffuse Large B-cell lymphoma of mandible: A case report. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009;4.
51. Mnejja M, Hammami B, Kolsi N, Kallel S, Chakroun A, Charfeddine I, et al. B-cell lymphoma of the mandible. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2010;127(5):186-8.
52. Steinbacher DM, Dolan RW. Isolated non-Hodgkin's lymphoma of the mandible. Oral Oncol Extra. 2006;42(5):187-9.
53. Parrington SJ, Punnia-Moorthy A. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mandible presenting following tooth extraction. Br Dent J. 1999;187(9):3.
54. Longo F, De Maria G, Esposito P, Califano L. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mandible. Int J Oral Maxillofac Surg. 2004;33(8):801-3.
55. Adouani A, Bouguila J, Jebblaoui Y, Aicha MB, Abdelali MA, Hellali M, et al. B-Cell Lymphoma of the Mandible: A Case Report. Clin Med Oncol. 2008;2:CMO.S366.

56. Adriano Piatelli. Primary non-hodgkin's lymphoma of the mandible : a case report. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997(55):1162-6.
57. Kawasaki G, Nakai M, Mizuno A, Nakamura T, Okabe H. Malignant lymphoma of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 1997;83(3):345-9.
58. Syamala M. Extra-nodal Diffuse Large B-cell Lymphoma (Germinal Center Type) Manifesting as Non-healing Extraction Socket. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(8):5-7.
59. Giuliani M, Lajolo C, Deli G, Silveri C. Inferior alveolar nerve paresthesia caused by endodontic pathosis: A case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2001;92(6):670-4.
60. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. R-IPI is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood.* 1 2007;109(5):1857-61.

Collège des Sciences de la Santé

UFR des Sciences Odontologiques

Serment

En présence de mes Maîtres et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de l'art dentaire.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un honoraire au-dessus de mon travail. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Mes connaissances et mon état ne serviront ni à diffuser des propos non avérés, ni à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des conditions de croyance, de nation et de race viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je promets et je jure de conformer strictement ma conduite professionnelle aux principes et aux règles prescrites par le code de déontologie.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



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 :

Titre : Lymphome B non Hodgkinien à localisation mandibulaire : à propos d'un cas clinique

Résumé :

Les lymphomes primitifs de la mandibule sont rares, représentant environ 0,6 % des lymphomes non hodgkiniens extra-ganglionnaires. Nous avons reçu dans le service d'odontologie, un patient présentant des douleurs de type décharges électriques et paresthésies labio-mentonnières droites. Un scanner a mis en évidence une large plage d'ostéolyse de la mandibule droite. Une biopsie de la lésion a été réalisée, révélant un lymphome B non hodgkinien diffus à grandes cellules BCL2+ sans atteinte ganglionnaire. Un diagnostic précoce est garant d'une thérapeutique efficace mais peut se révéler très difficile à poser sur la base d'un tableau symptomatologique non spécifique aussi bien radiologiquement que cliniquement, et surtout très rarement à la suite d'une hypoesthésie isolée du V3. A travers une étude de cas comparée à une revue de la littérature, l'objectif est de pouvoir permettre au chirurgien-dentiste d'affiner le diagnostic différentiel avant biopsie, et d'adapter sa prise en charge en optimisant le geste chirurgical de façon à éviter les chirurgies inutilement invasives et mutilantes.

Mots clés : Lymphome malin non hodgkinien, Lymphome B diffus à grandes cellules B, Mandibule, Os, Anatomopathologie buccodentaire, Chimiothérapie d'induction.

Title : Primary non-Hodgkin's B-cell Lymphoma of the mandible : a case report

Abstract :

Primary lymphomas of the mandible are rare, they represent about 0.6% of extra-nodal non-Hodgkin's lymphomas. We received a patient describing localized pain similar to electric discharges with lip and chin paresthesia on the right side. A CT scan revealed a large osteolysis of the right mandible. A biopsy of the lesion was performed, revealing diffuse non-Hodgkin's B-cell lymphoma with large BCL2 + cells without lymph node involvement. Early diagnosis leads to effective therapy. But it can be very difficult to establish, because of the non-specific clinical and radiological symptomatology, and very rarely after isolated hypoaesthesia of V3. Through a case study compared to review of published literature, the objective is to allow the dentist to refine the differential diagnosis before biopsy, and to adapt his treatment by optimizing the surgical procedure in order to avoid unnecessarily invasive and mutilating surgeries.

Keywords : Lymphoma Non-Hodgkin, Lymphoma Large B-Cell Diffuse, Mandible, Bone, Pathology Oral, Induction Chemotherapy.